



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALMAYAN ERKEN EVRE
MEME KANSERİ HASTALARINDA OPERASYON SONRASI
HİSTOPATOLOJİK BOYUTLARLA OPERASYON ÖNCESİ
MAMOGRAFİ, ULTRASONOGRAFİ VE MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE TÜMÖR BOYUTLARININ
MOLEKÜLER SUBTİPLERE VE İN SİTU VARLIĞINA
GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI**

DENİZ ESİN TEKCAN ŞANLI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

MEME GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ VE TEKNOLOJİLERİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gül Esen

İSTANBUL-2024



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALMAYAN ERKEN EVRE
MEME KANSERİ HASTALARINDA OPERASYON SONRASI
HİSTOPATOLOJİK BOYUTLARLA OPERASYON ÖNCESİ
MAMOGRAFİ, ULTRASONOGRAFİ VE MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE TÜMÖR BOYUTLARININ
MOLEKÜLER SUBTİPLERE VE İN SİTU VARLIĞINA
GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI**

DENİZ ESİN TEKCAN ŞANLI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

MEME GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ VE TEKNOLOJİLERİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gül Esen

İSTANBUL-2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

13.06.2024

Deniz Esin Tekcan Şanlı

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans boyunca her konuda bana destek veren ayrıca tezimin her aşamasında yardımcı olarak ilerlememi sağlayan bilgi ve tecrübelerini paylaşan çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Gül Esen'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca destek veren bölüm başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Cihan Uras'a ve değerli hocalarım Senoloji Enstitüsü hekimlerine,

Tüm eğitim öğretim hayatım boyunca her zaman, her konuda yanımda olan ve beni destekleyen, bilgisi ve sevgisiyle hep yanımda olan biricik eşim Ahmet Necati Şanlı'ya çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2 GENEL BİLGİLER	5
2.1 Meme Anatomisi	5
2.1.1 Meme vaskülarizasyonu.....	5
2.2 Meme Görüntüleme Yöntemleri	6
2.2.1 Mamografi.....	7
2.2.1.1 X-Ray görüntüleme prensibi	7
2.2.1.2 Dijital mamografi	9
2.2.1.3 Mamografik değerlendirme.....	11
2.2.1.3.1 Mamografide kitlelerin değerlendirilmesi	12
2.2.1.3.2 Mamografide kalsifikasyonların değerlendirilmesi	13
2.2.1.4 Dijital meme tomosentezi.....	16
2.2.1.5 Kontrastlı mamografi.....	18
2.2.2 Ultrasonografi.....	19
2.2.2.1 Ultrasonografi fiziği	19
2.2.2.2 Optimal imaj tekniği	20
2.2.2.3 Gri skala inceleme	20
2.2.2.4 Renkli doppler ultrasonografi.....	21
2.2.2.5 Elastografi	22
2.2.2.6 Benign ve malign meme lezyonlarının ultrasonografik özellikleri	24
2.2.2.6.1 Kitleli lezyonlar	24
2.2.2.6.2 Kitle dışı bulgular (kitleli olmayan lezyonlar).....	27
2.2.3 Manyetik rezonans görüntüleme	29
2.2.3.1 Meme MRG çekim protokolu.....	30
2.2.3.1.1 Ultrafast MRG	31
2.2.3.1.2 T2 ağırlıklı görüntüleme	32
2.2.3.1.3 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme	32
2.2.3.2 Meme MRG'nin değerlendirilmesi.....	33

2.2.3.3	Klinik uygulamada meme MRG	34
2.2.3.3.1	Bilinen meme kanseri olan hastalarda evreleme	34
2.2.3.3.2	MRG'de tespit edilen ek lezyonların yönetimi.....	35
2.2.3.3.3	Karşı taraf meme kanserinin saptanması	36
2.2.3.3.4	Meme MRG ile tarama	36
2.2.3.3.5	Kısaltılmış MRG.....	37
2.2.3.3.6	Neoadjuvan kemoterapi sonrası değerlendirme.....	38
2.2.3.3.7	Kemoterapi sırasında tümör yanıtının değerlendirilmesi	38
2.2.3.3.8	Primeri bilinmeyen karsinom ve diğer endikasyonlar için MRG.....	40
2.3	Meme Kanseri	41
2.3.1	Epidemiyoloji.....	41
2.3.2	Etiyoloji ve patofizyoloji:	42
2.3.3	Histopatoloji.....	45
2.3.4	Histolojik morfolojiye göre meme kanseri tipleri	46
2.3.4.1.1	İnvaziv duktal karsinom, No Special Type (NST).....	46
2.3.4.1.2	İnvaziv lobüler karsinom	47
2.3.4.1.3	Tübüler karsinom.....	51
2.3.4.1.4	Müsinöz karsinom	51
2.3.4.1.5	Mikropapiller karsinom.....	52
2.3.4.1.6	Medüller karsinom	52
2.3.4.1.7	Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom	53
2.3.4.1.8	Apokrin karsinom	53
2.3.4.1.9	İnvaziv kribriform karsinom	54
2.3.4.1.10	Metaplastik karsinom	55
2.3.4.1.11	Metaplastik skuamoz hücreli karsinom	55
2.3.4.1.12	Osteoid diferansiasyon gösteren meme karsinomu	56
2.3.4.1.13	Kondroid diferansiasyon gösteren meme karsinomu	56
2.3.4.1.14	İğ (spindle) hücreli karsinom	57
2.3.4.1.15	Adenoid kistik karsinom.....	57
2.4	Duktal Karsinoma In Situ.....	58
2.4.1	DKIS'ın patolojik karakteristikleri	58
2.4.2	DKIS'tan invaziv kansere progresyon.....	60
2.4.3	DKIS görüntüleme bulguları.....	61
2.4.3.1	Mamografik değerlendirme.....	61
2.4.3.2	Ultrasonografik değerlendirme.....	62
2.4.3.3	MRG ile değerlendirme	63
2.5	İnvaziv Meme Karsinomunda Moleküler Sınıflama	64
2.5.1	Luminal tipler	66
2.5.2	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'den (HER-2) zengin tip ..	67
2.5.3	Bazal benzeri alt türler – üçlü (triple) negatif (TNBC).....	67
2.6	Yüksek Riskli Meme Lezyonları	68
2.6.1	Atipili duktal hiperplazi.....	70
3	GEREÇ VE YÖNTEM	72
3.1	İstatiksel Analiz.....	76
4	BULGULAR	79

5	TARTIŞMA.....	104
5.1	Tümörün Histopatolojik Tipi	106
5.2	Tümörün Moleküler Subtipi.....	108
5.3	Duktal Karsinoma In Situ (DKIS) Varlığı	109
5.4	Multifokalite-Multisentrisite	110
5.5	Mamografik Meme Dansitesi ve MRG ile Arka Plan Zemin Kontrastlanması.....	111
5.6	Çevre Parankimal Değişiklikler	113
5.7	Diğer Bulgular.....	114
5.8	Limitasyonlar	115
6	SONUÇ	116
7	KAYNAKLAR.....	117
8	EKLER	137
	EK 1. Etik Kurul Onayı.....	137
9	ÖZGEÇMİŞ	139

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ACR	American College of Radiology
ADC	Apparent Diffusion Coefficient (Görüntünün Difüzyon katsayısı)
ADH	Atipik duktal hiperplazi
AdCC	Adenoid kistik karsinom
ALH	Atipik lobüler hiperplazi
AR	Androjen reseptörü
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data Systems (Meme görüntüleme ve raporlama sistemi)
BRCA	BReast CAncer geni (Meme Kanseri geni)
CAD	Computer-aided diagnosis
CAM	Hücre-hücre yapışma molekülü
CC	Kraniokaudal
CESM	Contrast-enhanced spectral mammography
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DBT	Dijital meme tomosentezi
DKIS	Duktal karsinoma in situ
EPI	Eko-düzlemsel görüntüleme
ER	Östrojen reseptörü
FEA	Flat epitelyal atipi
FM	Fizik muayene
HER-2	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2
IAC	İnvaziv apokrin karsinom
ICC	İnvaziv kribriform karsinom
IHC	İmmunohistokimyasal skorlama
İBC-NEC	Nöroendokrin farklılaşması olan invaziv meme karsinomu
İDK	İnvaziv duktal karsinom
İLK	İnvaziv lobuler karsinom
LN	Lobüler neoplazi
LKIS	Lobüler carsinoma in situ
MCCD	Kondroid farklılaşma gösteren metaplastik karsinom

MKC	Meme koruyucu cerrahi
MLO	Mediolateral oblik
MMG	Mamografi
Mo	Molibden
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NME	Non-mass enhancement (Kitlesel olmayan kontrastlanma)
NPV	Negatif öngörü değeri
NST	No special type
PASH	Psödoanjyomatöz stromal hiperplazi
PD-NET	Kötü diferansiye NET
PL	Papiller lezyonlar
pCR	Patolojik tam yanıt
PR	Progesteron reseptörü
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (Solid tümörlerde neoadjuvan kemoterapi yanıt değerlendirilmesi)
Rh	Rodyum
RS	Nüks skoru
RS/CSL	Radyal skar/ Kompleks sklerozan lezyon
SCC	Skvamoz hücreli karsinom
SNR	Signal-to-Noise Ratio (Sinyal-Gürültü oranı)
TCGA	The Cancer Genome Atlas (Kanser Genom Atlası)
TDLU	Terminal duktal lobuler ünite
TIL	Tümör infiltre eden lenfositler
TNBC	Üçlü (Triple) Negatif meme karsinomu
USG	Ultrasonografi
WD-NET	İyi diferansiye NET
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Morfoloji ve dağılım kombinasyonuna göre şüpheli mikrokalsifikasyonların BIRADS sınıflamasına göre kategorizasyonu	15
Şekil 2. Tomosentez cihazının çalışma şeması	17
Şekil 3. DKIS'ta malign hücrelerin invaziv karsinoma progresyon modelleri.....	60
Şekil 4. Sağ memede İDK'lu hastanın MMG, USG ve MRG görüntüsü.....	91
Şekil 5. Sağ meme karsinomu tanıılı hastanın MMG, USG ve MRG görüntüsü	92
Şekil 6. Sağ memede İDK'lu hastanın MMG, USG ve MRG görüntüsü.....	93
Şekil 7. Sol memede DKIS tanıılı hastanın MMG, USG ve MRG görüntüsü.....	94
Şekil 8. Sağ memede DKIS tanıılı hastanın MMG, USG ve MRG görüntüsü	95

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. ACR BIRADS sözlüğüne göre ultrasonografik lezyonların değerlendirilme kriterleri.....	24
Tablo 2. USG’de solid lezyonlarda malignite açısından şüpheli bulgular ve pozitif prediktif değerleri.....	27
Tablo 3. Kitle dışı bulguların benign ve malign sebepleri	29
Tablo 4. Meme kanseri risk faktörleri ve rölatif riskleri.....	44
Tablo 5. Yüksek riskli lezyonlarının görüntüleme bulguları	71
Tablo 6. Merkezlere göre hastaların dağılımı	79
Tablo 7. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı.....	79
Tablo 8. Mamografi (MMG) bulgularının dağılımı.....	80
Tablo 9. Ultrasonografi (USG) bulgularının dağılımı	81
Tablo 10. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının dağılımı.....	82
Tablo 11. Hastaların patoloji bulgularının dağılımı.....	82
Tablo 12. Kanser tiplerine göre lezyon tiplerinin dağılımı	84
Tablo 13. Çevre parankim bulguları dağılımı	85
Tablo 14. İnvaziv tümör boyutlarının hastaların demografik ve radyolojik bulgularına göre değerlendirilmesi.....	85
Tablo 15. DKIS boyutlarının hastaların demografik ve radyolojik bulgularına göre değerlendirilmesi.....	87
Tablo 16. DKIS+İnvaziv (mikst) tümör boyutlarının hastaların demografik ve radyolojik bulgularına göre değerlendirilmesi	89
Tablo 17. Ölçüm teknikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	90
Tablo 18. Moleküler alt tiplere göre ölçüm teknikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	96
Tablo 19. USG sonuçlarına göre diğer lezyon tiplerinin dağılımı	97
Tablo 20. MRG sonuçlarına göre diğer lezyon tiplerinin dağılımı.....	98
Tablo 21. Mamografide lezyon saptanma oranları ile moleküler subtiplerin ve meme parankim yapısının ilişkisi	99

Tablo 22. Mamografi lezyon tiplerine göre parankim yoğunluğu ve moleküler alt tiplerin dağılımı..... 100

Tablo 23. Çevre parankim bulgusu varlığına göre histopatolojik tümör boyutlarının USG, MMG ve MRG ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi..... 101

Tablo 24. Arka plan zemin kontrastlanmasına göre histopatolojik tümör boyutlarının USG, MMG ve MRG ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi..... 102



ÖZET

Neoadjuvan Kemoterapi Almayan Erken Evre Meme Kanseri Hastalarında Operasyon Sonrası Histopatolojik Boyutlarla Operasyon Öncesi Mamografi, Ultrasonografi ve Manyetik Rezonans Görüntülemeye Tümör Boyutlarının Moleküler Subtiplere ve In Situ Varlığına Göre Karşılaştırılması

Bu çalışmanın amacı, neoadjuvan kemoterapi almayan erken evre meme kanseri hastalarında, operasyon öncesi mamografi (MMG), ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile belirlenen tümör boyutlarını, operasyon sonrası histopatolojik boyutlarla karşılaştırmaktır. Çalışmaya 559 hasta dahil edilmiştir ve ameliyat öncesi görüntüleme verileri MMG, USG ve MRG ile toplanmıştır. Histopatolojik boyutlar ise ameliyat sonrası belirlenmiştir. Görüntüleme tekniklerinin karşılaştırılması, tümör boyutu, moleküler alt tipler ve in situ varlığına göre yapılmış, istatistiksel analizler ile görüntüleme ve histopatolojik ölçümler arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Ameliyat öncesi görüntüleme ölçümleri ile histopatolojik boyutlar arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. MRG, histopatolojik ölçümlerle en yüksek uyumu göstermiştir; ardından ultrasonografi ve mamografi gelmektedir. Tümör boyutu tahminleri, farklı moleküler alt tipler ve in situ varlığına göre değişiklik göstermiştir. HER-2 (+) tümörlerde en yüksek doğruluk USG ile elde edilirken; hormon pozitif ve üçlü negatif meme kanserlerinde MRG, boyut belirlemede etkili olmuştur. In situ bileşenlerin varlığı, tüm görüntüleme modlarında boyut tahminlerinin doğruluğunu etkilemiştir. Bulgular, hormon pozitif ve üçlü negatif kanserlerde MRG'nin ameliyat öncesi boyut tahmini için en güvenilir görüntüleme tekniği olduğunu önermektedir. USG ve MMG, kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda da değerli bilgiler sağlamaktadır. Bu çalışma, erken evre meme kanseri hastalarında etkili tedavi planlaması ve prognostik değerlendirme için ameliyat öncesi doğru görüntüleme ve değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, Neoadjuvan kemoterapi, Mamografi, Ultrasonografi, Manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Comparison of Postoperative Histopathological and Preoperative Mammography, Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging Tumor Sizes According to Molecular Subtypes and Presence of In Situ In Early Stage Breast Cancer Patients Who Did Not Receive Neoadjuvant Chemotherapy

The aim of this study is to compare the tumor sizes determined by preoperative mammography (MMG), ultrasonography (USG), and magnetic resonance imaging (MRI) in early-stage breast cancer patients who did not receive neoadjuvant chemotherapy with postoperative histopathological sizes. The study included 559 patients, and preoperative imaging data were collected using MMG, USG, and MRI. Histopathological sizes were determined postoperatively. The comparison of imaging techniques was performed based on tumor size, molecular subtypes, and the presence of in situ components, and statistical analyses were conducted to evaluate the correlation between imaging and histopathological measurements. A significant correlation was found between preoperative imaging measurements and histopathological sizes. MRI demonstrated the highest concordance with histopathological measurements, followed by ultrasonography and mammography. Tumor size predictions varied according to different molecular subtypes and the presence of in situ components. In HER-2 (+) tumors, the highest accuracy was obtained with USG, while MRI proved particularly effective in size determination for hormone-positive and triple-negative breast cancers. The presence of in situ components affected the accuracy of size predictions across all imaging modalities. The findings suggest that MRI is the most reliable imaging technique for preoperative size estimation of breast tumors, especially in hormone-positive and triple-negative cancers. USG and MMG also provide valuable information, particularly in resource-limited settings. This study emphasizes the importance of accurate imaging and evaluation for effective treatment planning and prognostic assessment in early-stage breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Mammography, Ultrasonography, Magnetic resonance imaging

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türlerinden biridir ve dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Erken evre meme kanseri teşhis ve tedavisinde doğru tümör boyutunun belirlenmesi, hastalığın seyrini anlamak ve uygun tedavi planını oluşturmak açısından kritik bir öneme sahiptir. Görüntüleme teknikleri, tümör boyutunu ve yayılımını değerlendirmede temel araçlardır ve bu bağlamda mamografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en sık kullanılan yöntemler arasındadır.

Mamografi, meme dokusunun detaylı görüntüsünü sağlayarak kitlelerin tespitinde yaygın olarak kullanılır. Ultrasonografi, özellikle meme dokusunun yoğun olduğu hastalarda mamografinin sınırlamalarını aşmak ve kistik lezyonları değerlendirmek için tercih edilir. MRG ise yüksek yumuşak doku çözünürlüğü ve kontrastı ile tümörün boyutunu, çevresel dokuya invazyonunu ve multifokaliteyi değerlendirmede üstün bir yöntemdir. Her bir görüntüleme tekniğinin avantajları ve sınırlamaları bulunmaktadır ve bu tekniklerin birbirleriyle ve histopatolojik sonuçlarla uyumunu değerlendirmek, doğru tanı ve tedavi için önemlidir.

Meme kanseri heterojen bir hastalık olup, farklı moleküler alt tipleri bulunmaktadır. Bu alt tipler arasında hormonal reseptör pozitif (ER/PR+), HER-2 pozitif ve üçlü negatif (ER-, PR-, HER-2-) kanserler yer almaktadır. Moleküler alt tiplerin tedaviye yanıtı ve prognozu farklılık gösterdiği gibi, görüntüleme teknikleri ile elde edilen tümör boyutları da bu alt tipler arasında değişiklik gösterebilir. Ayrıca, in situ komponentlerin varlığı da tümörün biyolojik davranışını ve görüntüleme ile saptanmasını etkileyebilir.

Bu çalışmanın amacı, neoadjuvan kemoterapi almayan erken evre meme kanseri hastalarında, preoperatif dönemde mamografi, ultrasonografi ve MRG ile tespit edilen tümör boyutlarını postoperatif histopatolojik boyutlarla karşılaştırmaktır. Ayrıca, bu boyutların moleküler alt tipler ve in situ varlığına göre farklılık gösterip göstermediği de incelenecektir. Bu kapsamda elde edilecek bulgular, meme kanseri tanı ve tedavi

süreçlerinde görüntüleme tekniklerinin etkinliğini ve doğruluğunu değerlendirmede önemli katkılar sağlayacaktır. Bu sayede, farklı moleküler alt tiplerde ve in situ varlığında hangi görüntüleme tekniğinin daha güvenilir olduğunu belirlemek mümkün olacaktır. Bu da, hastalara en uygun tedavi planının oluşturulmasına ve hastalığın prognozunun daha doğru tahmin edilmesine yardımcı olacaktır.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Anatomisi

Meme, anatomik olarak toraks ön duvarında pektoralis majör kası üzerinde uzanan ve büyük bir salgı bezi olarak kabul edilen bir organdır. Meme parankimi içerisinde süt üreten bezler, süt kanalları, yağ ve bağ doku bulunur (1). Her iki cinsiyette de bulunmasına rağmen kadınlarda iyi gelişmiştir. Özellikle pubertede başlayan, gebelik ve laktasyon dönemi ile tam olgunluğa erişen bir gelişim mevcuttur. Memeyi destekleyen ve göğüs duvarına bağlayan bağlar vardır. Memeyi oluşturacak şekilde dairesel olarak düzenlenmiş 15 ila 20 lobdan oluşur. Lobları kaplayan yağ meme büyüklüğünü ve şeklini belirler. Her lob, hormon uyarısına yanıt olarak süt üretiminden sorumlu bezleri içeren lobüllerden oluşur. Memenin fonksiyonel ünitesi, morfolojik olarak üzüm salkımını andıran terminal duktal lobuler ünite (TDLU). Her bir ünite meme keseciği olan sakkül ve buna bağlı olan intralobuler duktuslardan oluşur. Laktasyon dönemi haricinde sakküler yapılar yok denecek kadar azdır. Gebelikle birlikte hormonal etkilerle bir yandan duktal yapılar proliferer olurken, diğer yandan bu sakküler yapılar sekretuar ünitelere (asinus/alveol) diferansiye olmaktadır. Menopoz sonrası ise glanduler doku atrofiye olur ve göreceli olarak yağ dokusunda artış gözlenir (1).

2.1.1 Meme vaskülarizasyonu

Çeşitli varyasyonlar olmakla birlikte her bir meme dokusu genellikle aynı taraflı 3 ana arter ile beslenir (2). Arteria thoracica interna (a. mammaria interna) memenin beslenmesinden sorumlu ana arterdir. A. Subclavia'dan köken alır. Anterior interkostal dallar ve perforan dallar ile memeyi besler. Diğer önemli arter ise özellikle lateral meme dokusunu besleyen ve A. Subclavia'nın devamı olan A. Axillaristir. Lateral torasik arter dalı ile memenin arteryel beslenmesine önemli katkıda bulunur. Diğer arter ise A. İntercostalis posteriordur. Lateral mammarian dallar ile memenin lateral kısmının beslenmesine destek sağlar. Venöz ve lenfatik drenajı ise arteryel sisteme eşlik eden damar yapıları ile sağlanır. Aksiller lenfatik drenajda 3 önemli

seviye mevcuttur. 1. Düzey (aşağı aksiller) pektoralis majör kası lateralinde ektramammarian lenf nodları istasyonudur. 2. Düzey (orta aksiller) pektoralis minör kası düzeyi ve üzerinde kalan, ayrıca interpektoral (Rotter)- subpektoral lenf nodu gruplarıdır. 3. Düzey (apikal) ise subklaviküler bölgedeki lenf nodlarıdır (1).

2.2 Meme Görüntüleme Yöntemleri

Meme görüntülemesinde temel olarak mamografi (MMG), ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olmak üzere 3 ana görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Bu 3 yönteme göre değerlendirme ve raporlamada standardizasyon amacıyla American College of Radiology (ACR) kriterleri esas alınmaktadır. Bunlar haricinde tomosentez, kontrastlı mamografi, elastografi, mikrovasküler görüntüleme gibi yardımcı teknikler de bazı merkezlerde kullanılmaktadır. Bu modalitelerde saptanan bulgular malignite olasılığına göre tüm dünyada genel geçerliliği olan Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)'a göre kategorize edilir.

Meme görüntüleme-raporlama ve veri sistemi (BI-RADS), 1986 yılında Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından önerilen ve orijinal raporun 1993 yılında yayımlandığı bir sınıflandırma sistemidir. BI-RADS, radyolojik bulgular için risk değerlendirmesini ve kalite kontrolünü standartlaştırmak ve radyolog olmayanlar için raporların standardizasyonunu sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. ACR, literatüre dayanarak iyi ve kötü huylu hastalıklarla ilişkili yüksek öngörü değerlerine sahip tanımlayıcılardan oluşan bir sözlük oluşturmuş ayrıca görüntüleme bulgularının genel değerlendirmesi için kategori sınıflandırması geliştirmiştir. İlk versiyon, bir mamografi raporu için önerilen yapıyı, mamografi bulgularına ait sözlüğü ve bulguların yönetimi için önerilerle birlikte son değerlendirme kategorilerini içeriyordu. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ile birlikte, 2003 yılında ultrasonografi, 2006 yılında MRG, 2022 yılında kontrastlı mamografi sözlüğü de BIRADS'a dahil edildi. En son baskı BI-RADS 5'tir (2013) (3,4).

Nihai değerlendirme BIRADS 0'dan 6'ya kadar toplam 7 kategorizasyon sınıfını içerir.

2.2.1 Mamografi

Orijinal mamografi tekniği, Roentgen'in X-ışınlarını keşfetmesinden 18 yıl sonra, 1913'te Almanya'da Salomon tarafından tanıtıldı (5). Mamografi ile meme kanseri radyografik olarak üç ana belirteç üzerinden tespit edilebilir: kitlesel ya da kitlesel olmayan asimetrik yoğunluk artışı, mikrokalsifikasyonlar, yapısal bozulmalar (6). Özellikle küçük boyuttaki kanserlerin doğru tespiti için mamografinin teknik görüntü kalitesinin iyi olması gerekir (7). Bununla birlikte, iyonlaştırıcı radyasyon kanserojen olduğundan, hastanın aldığı radyasyon dozunun, kaliteden ödün vermeksizin mümkün olduğu kadar düşük olması arzu edilir. Tek başına görüntü kalitesi de her zaman yeterli değildir. Görüntüleri yorumlayan radyoloğun becerisi, deneyimi ve muhakemesi çoğu zaman daha büyük öneme sahiptir.

2.2.1.1 X-Ray görüntüleme prensibi

Mammografi çekimleri başlangıçta genel amaçlı X-ışını görüntüleme sistemleri kullanılarak gerçekleştiriliyordu. Daha sonra, prensipler aynı kalsa da, meme kanserinin etkin tespiti için özel görüntüleme gereksinimlerinin olduğu ve tekniğin mamografi cihazı için farklı bir şekilde uyarlanması gerektiği anlaşıldı (8). 1960'ların ortaları ile 1990'lar arasında birçok önemli teknik gelişme ile birlikte mamografi sistemleri giderek gelişti (9) ve 2000 yılında ilk dijital mamografi sistemleri kullanılmaya başlandı.

Mamografide ince mikrokalsifikasyonların ve yumuşak doku yapılarının morfolojik özelliklerinin ayırt edilebilmesi için çok yüksek uzaysal çözünürlük gerekir. Bu çözünürlük gereksinimini desteklemek amacıyla, mamografi için X-ışını kaynağının etkin boyutu (odak noktası -fokus), genel radyografi prosedüründe kullanılanlardan çok daha küçüktür. Modern mamografi sistemlerinde çoğunlukla normal mamografi için 0,3 mm ve magnifiye çekimler için 0,1 mm nominal fokus boyutu kullanılmaktadır (10). X-ışınlarının farklı enerjilerdeki spektrumu veya dağılımı da mamografi için özeldir. Normal fibroglandüler doku ve karsinom gibi yumuşak dokular arasındaki kontrastı en üst düzeye çıkarmak için, genel radyografide

kullanılardan çok daha düşük enerjili bir enerji spektrumunun kullanılması gerekir (11).

X-ışını spektrumu, X-ışını hedefini oluşturmak için kullanılan malzeme, metalik filtrenin tipi ve kalınlığı ve X-ışını tüpüne uygulanan kilovoltaj olmak üzere üç temel faktör tarafından belirlenir (10).

Bu faktörler, görüntüleme için memeye gelen X-ışınlarının hem spektral şeklini hem de yoğunluğunu etkiler. X-ışını spektrumunun enerjisinin azaltılması, farklı doku tipleri arasındaki X-ışını emilimindeki farklılıkları artırır, dolayısıyla kontrastı artırır. Bununla birlikte, düşük enerjili X-ışınları memede daha yoğun bir şekilde emilir ve bu nedenle görüntüleme sistemine ulaşan kabul edilebilir sayıda foton elde etmek için daha fazla X-ışını kullanılması gerekir. Bu durum, memeye uygulanan radyasyon dozunun artmasına neden olur. Her türlü X-ışını görüntülemesinde olduğu gibi, kontrastın maksimuma çıkarılması ile radyasyon dozunun kontrol edilmesi arasında ince bir ayarlama yapmak gereklidir (11).

Mamografi cihazlarında, genel amaçlı tüplerde kullanılan Tungsten yerine Molibden (Mo) hedef kullanılır. Mo, daha geniş enerjili bir brems-strahlung spektrumuna ek olarak 17,5 keV ve 19,5 keV'de karakteristik X-ışınları yayar. Mo hedefi tipik olarak harici bir Mo ışın filtresiyle birlikte kullanılır. Işının etkili enerjisini değiştirmek için çoğu modern mamografi sistemi, tipik olarak Rodyumdan (Rh) oluşan, kolaylıkla değiştirilebilen ikinci bir filtre sağlar. Arttırılmış kilovoltaj seçimiyle birlikte bu Mo-Rh kombinasyonu, Mo-Mo hedef-filtre kombinasyonu ile mümkün olandan daha nüfuz edici bir spektrum sağlar. X-ışını tüpünü ikili hedef malzemelerle, örneğin standart Mo hedefine ek olarak bir Rh hedefiyle donatarak enerjide daha fazla artış elde edilebilir. Rh'dan gelen karakteristik X-ışınlarının yüksek enerjisi, daha düşük kontrastla da olsa, daha nüfuz edici bir ışın sağlar. Meme kalınlığına ve fibroglandüler doku içeriğine (meme yoğunluğu) bağlı olarak Mo-Mo, Mo-Rh veya Rh-Rh'nin hedef filtre kombinasyonları günümüzde görüntüleme performansını optimize eden bir kilovoltaj seçimi ile birlikte seçilebilmekte ve kullanılabilmektedir (11).

Mamografi için kullanılan düşük enerjili X-ışınında bile saçılan ışınlar görüntü kalitesini etkileyen önemli bir sorundur. Saçılan bu ışınlar görüntü üzerinde bir pus oluşturarak görüntü kalitesini düşürür, doğrudan iletilen birincil X-ışınları tarafından oluşturulan kontrastı azaltır. 1980'lerde mamografi için özel olarak tasarlanmış olan saçılma önleyici hareketli ızgaralar (gridler) kullanılmaya başlanmıştır. Bu gridler görüntü kontrastını önemli ölçüde arttırmıştır. Bununla birlikte, grid kullanıldığında saçılan X-ışınlarının film karartma etkisi de azaldığı için, seçilen film optik yoğunluğunu koruyabilmek adına hastanın X-ışını maruziyetinin artırılması gerekir. Grid kullanıldığında ortaya çıkan Bucky faktörü (hasta dozunun artırılması gereken faktör) yaklaşık 2,5-3'tür. Ancak gridsiz teknikte orta ila yüksek yoğunluklu, orta-büyük boy memelerde kontrastın yetersiz olması nedeniyle günümüzde mamografi çekimlerinde gridli teknikler rutin olarak kullanılmaktadır (10,11).

2.2.1.2 Dijital mamografi

Teşhis ve tarama için film bazlı mamografinin tanısıl değerine rağmen, bazı teknolojik eksiklikleri de vardır. Bunların çoğu, filmin hem görüntü elde etmek için detektörün bir parçası olarak, hem de bir görüntüleme cihazı olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Dijital mamografi, her birini ayrı ayrı optimize ederek bu sınırlamaların üstesinden gelmeye çalışır. Dijital cihazlarda görüntü eldesi için ekran filmi sisteminin yerini elektronik bir dedektör almaktadır. Görüntüler dijital biçimde bilgisayar belleğinde saklanır ve yüksek çözünürlüklü bir monitörde görüntülenir. Dijital mamografi gürültüye neden olan görüntüleri ortadan kaldırarak uzaysal çözünürlüğü artırır.

Dijital mamografi için birçok farklı dedektör teknolojisi geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Bu durum uzaysal çözünürlükte, sinyal-gürültü oranında (SNR), saçılma düzeyinde ve memeye verilen radyasyon dozlarında farklılıklara yol açar. Ancak genel olarak, dijital mamografi sistemlerinin daha düşük radyasyon dozuyla en yüksek ve en tutarlı tanısıl görüntü kalitesini ürettiği görülmektedir. Memenin kalınlığı X-ışınlarının zayıflamasına neden olan önemli bir faktördür. Meme kalınlığı, memenin orta bölümünden periferik doğru değişkenlik gösterir. X-ışını iletimindeki bu

tür bir farklılık, memedeki şüpheli değişikliklerin tespit edilmesinde zorluk yaratabilir. Bu nedenle dijital mamografi sistemlerinde meme kalınlığındaki değişikliklere bağlı olarak görüntü sinyalindeki değişikliği baskılayan ve lezyonların daha hassas bir şekilde tespit edilmesine izin veren düzeltici teknikler kullanılır (12). Dijital mamografi sistemlerinde görüntü düzeltme için kullanılan diğer bir yöntem Histogram eşitlemedir. Histogram, ekrandaki tüm gri tonlarını, yaklaşık olarak eşit frekansta kullanılacağı şekilde yeniden eşleştiren bir tekniktir. Bu teknik, ekranın kapasitesinin ve kontrast ayarının daha iyi kullanılmasına yardımcı olur (13).

Elde edilen dijital mamogramlar filme basılabilir. Ancak bilgisayar ekranında yapılabilen parlaklık, kontrast ve keskinlik ayarı değiştirebilme imkanı kaybolur. "Basılı kopya film" görüntüleme için yüksek çözünürlüklü, 5 megapiksel monitörler mevcuttur ancak günümüzde sadece ekran üzerinden görüntüleme tercih edilmektedir (10).

Dijital görüntülemenin önemli avantajlarından biri, radyoloğun görüntüleri iyileştirmek için pratik görüntü işleme özelliklerini anında açıp kapatılabilmesidir. Görüntü iyileştirmenin asıl faydası, yoğun bölgelerdeki kontrastı artırmak veya ince yapıları keskinleştirebilmektir. Bu sayede şüpheli yapıların gerçek mi yoksa yalancı görüntü mü olduğuna ilişkin daha kolay karar verebilir. Dijital mamografinin bir diğer önemli avantajı da, eski incelemelere kolay ulaşılabilmesidir. Tarama mamografisinde önceki mamografilerle karşılaştırma son derece değerlidir. Eski tetkiklerle karşılaştırma, yeni gelişen küçük anormalliklerin tespit edilmesine olanak tanırken, zaman içinde stabil kalan bir bulgunun da takip edilmesine izin verebilir. Dijital mamografi iş istasyonu ile sağlanan görüntü işleme araçlarının hızlı ve kullanıcı dostu olmasının yanısıra radyoloğun mamogramları verimli ve kapsamlı bir şekilde değerlendirmesi için bir öğrenme sürecinden geçmesini gerektirir.

Kısacası dijital mamogramlar ile daha düşük radyasyon dozu maruziyeti ile yüksek kalitede görüntüler elde edilmekte, ek çekim oranları azalmakta, standart ve ileri uygulama imkanları (tomosentez, bilgisayar destekli tanı (CAD)) rahatlıkla

kullanılabilmekte olup, görüntü kayıt – arşiv ve transfer işlemleri de çok kısa sürede ve kolaylıkla gerçekleştirilebilmektedir.

2.2.1.3 Mamografik değerlendirme

Tarama amacıyla yapılan standart konvansiyonel mamografi çekimlerinde her bir memeden kraniyokaudal (CC) ve mediolateraloblik (MLO) olmak üzere toplamda 4 poz görüntü elde edilir. Optimal değerlendirme için çekim tekniği ve imaj kalitesi yanısıra meme yoğunluğu da önemli bir kriterdir. ACR'ye göre meme dansitesi giderek artan yoğunlukta olmak üzere A'dan D'ye kadar 4 grupta kategorize edilir. Özellikle Tip C ve D memelerde lezyon saptama duyarlılığı düşebileceğinden, genellikle ek bir görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan modalite ultrasonografi olmaktadır. Genetik ve yapısal faktörlerin yanısıra yaş, menopoz durumu, hormon replasman tedavisi meme parankim yoğunluğunu etkileyen önemli faktörlerdir. Ayrıca dens meme yapısının kanser riski için bağımsız bir risk faktörü olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur (14).

Mamografide temel olarak kalsifikasyonlar, kitleler, asimetrik dansiteler, yapısal bozulmalar, cilt ve stromal yapılardaki değişiklikler ile aksilla değerlendirilebilmektedir. Kitleler iki farklı projeksiyonda da görülen lezyonlardır. Tek projeksiyonda görülen opasiteler, üç boyutlu bir lezyon olduğu ispat edilene kadar 'asimetri' olarak kabul edilmelidir. BIRADS Mamografi sözlüğüne göre kitleler değerlendirilirken şekil (oval, yuvarlak, düzensiz), kenar özellikleri (düzgün, örtülü, mikrolobule, belirsiz, spiküle) ve dansitesi (yüksek dansiteli, eş dansiteli, düşük dansiteli) göz önünde bulundurulur. Ciltte kalınlaşma, retraksiyon, meme başında retraksiyon, distorsiyon, kalsifikasyon ve aksiller lenfadenopati (LAP) gibi maligniteye eşlik edebilecek bulgular da mamografi ile değerlendirilebilmektedir. Kitleler tarif edilirken lokalizasyon, şekil-kontur-yoğunluk, büyüklük ve eşlik eden bulgular varsa mutlaka belirtilmelidir. Mamografi ile lokalizasyon tanımlamasında kadran, saat hizası, derinlik ve meme başına uzaklık gibi belirleyici kriterler kullanılır. Eski tetkiklere göre değişiklik olup olmadığı da malignite açısından önemli bir kriter olup mutlaka eski tetkiklerle kıyaslamalı değerlendirme yapılmalıdır.

2.2.1.3.1 Mamografide kitlelerin değerdendirilmesi

Mamografide oval ya da sferik şekilli düzgün kenarlı kitleler BIRADS 0 kategorisinde değerdendirilmelidir. Bu lezyonlar genellikle kist ya da fibroadenomlardır. İç yapılarının USG ile konfirme edilmesi gerekir. Hiçbir bulgu (kitle-asimetri-distorsiyon-kalsifikasyon) görülmeyen mamografi tetkikleri BIRADS 1 kategorisinde normal olarak değerdendirilir. Ancak dens memelerde mamografide BIRADS 1 kategorizasyonundan bağımsız olarak ek tetkik (USG) ile incelemeyi tamamlamak duyarlılığı arttırmak açısından önemlidir (9).

Lipom, yağ kisti, hamartom, galaktosel ve lenf nodları mamografide yağ içerikli kitleler olarak karşımıza çıkar ve BIRADS 2 kategorisinde değerdendirilir. Bununla birlikte yaygın görüşün aksine memede yağ içeren tüm lezyonlar benign değildir. Malign lezyonların sebep olduğu distorsiyonlara bağılı olarak lezyon içerisinde yağ hapsolmuş olabilir.

Mamografide oval ya da sferik şekilli, düzgün konturlu ve keskin sınırlı, konturlerinin %75'ten fazlasının net olarak seçilebildiği lezyonlar BIRADS 3 kategorisinde değerdendirilmelidir. USG ile bu lezyonların solid mi kistik mi olduğu konfirme edilmelidir. Eğer bu lezyonlar solid ise; multipl olması halinde malignite ihtimali %1'in altındayken; tek olması halinde malignite ihtimali %4'lere ulaşmaktadır (11). Periferik düzgün konturlu ince halo ya da kapsül bulgusu mamografide benign bir lezyonu destekleyen bulgulardır. Mamografide BIRADS 3 lezyon olarak değerdendirilen lezyonların ayırıcı tanısında en sık fibroadenom düşünölmekle birlikte, filloid tumor, papillom, abse, hematoma gibi diğer benign lezyonların yanı sıra papiller-müsinöz-medöller gibi bazı primer meme kansinömları, lenfoma ve metastazlar da akılda bulundurulmalıdır. Bu tarz lezyonlarda ilk 2 yıl kısa aralıklarla (6 ay) daha sonra yılda bir USG ile takip genel kabul gören görüştür. Ancak yüksek riskli ya da kişisel meme kanseri öyküsü olan hastalarda, post-menopozal dönemde olan, semptomatik olan ya da şüpheli fizik muayene bulguları saptanan hastalarda biyopsi önerilebilir. Lezyon konturlerinde mikrolobulasyon, düzensizlik, konturde silikleşme yanı sıra eşlik eden mikrokalsifikasyon, ödem, distorsiyon bulunan ya da USG'de şüpheli bulgular

saptanan olgular BIRADS 4 kategorisinde değerlendirilmelidir. BIRADS 4a (malignite riski %2-10) kategoride lezyonlarda biyopsi sonucu benign gelmesi durumunda lezyon radyolojik takibe alınabilir. BIRADS 4b (malignite riski %10-50) lezyonlarda sonuç benign ise radyolojik-patolojik uyuma bağlı olarak radyolojik takip, biyopsi tekrarı ya da eksizyon yapılabilir. BIRADS 4c lezyonlarda (malignite riski %50-95) patolojik sonucun benign gelmesi durumunda ise tekrar biyopsi ya da eksizyon yapılmalıdır.

Düzensiz spiküle konturlu lezyonlar BIRADS 5 kategorisinde olup meme kanserinin en tipik görünümü budur. Bununla birlikte travmatik yağ nekrozu ya da post-operatif cerrahi skar da bu görünümde olabilir (11).

2.2.1.3.2 Mamografide kalsifikasyonların değerlendirilmesi

Mamografide kalsifikasyonları değerlendirirken eski tetkiklerle karşılaştırma özellikle önemlidir. Bunun yanı sıra hastada geçirilmiş operasyon ya da travma öyküsü de kalsifikasyon değerlendirirken bilinmesi gereken önemli bir kriterdir. Deodorant, krem, dövme gibi maddelerin görüntüde artefaktlara yol açarak kalsifikasyon gibi görünebileceği akılda tutulmalıdır (15).

Kalsifikasyon analizi kalsifikasyonların morfolojisi, sayısı, dağılımı, yerleşimi ve interval değişikliğine göre yapılır. Anatomik lokalizasyona göre kalsifikasyonlar lobuler ya da duktal yerleşimli olabilir. Küme yapmış mikrokalsifikasyonlar genellikle TDLU'dan gelişmekte olup benign-malign ayrımı daha zordur. Benign kalsifikasyonlar genel olarak yuvarlak ve keskin kenarlı, büyüklük ve şekil olarak uniform, dağılım olarak genellikle bilateral ve dağınık yerleşimli olma eğilimindedir. Çoğunlukla fibrokistik değişikliklere sekonder olsa da (adenozis, sklerozan adenozis, papillom, hiperplastik değişiklikler) atipik lobuler hiperplazi (ALH) ve lobuler karsinoma in situ (LKIS) gibi lobuler neoplazilere bağlı gelişmiş olabilir. Bununla birlikte lineer ve dallanan mikrokalsifikasyonlar duktus orijinli olup ayırıcı tanı daha kolaydır. Plazma hücreli mastit, sekretuar hastalıklar ve duktal hiperplaziler gibi benign durumlarda kaba lineer kalsifikasyonlar görülür. İnce lineer ve dallanan

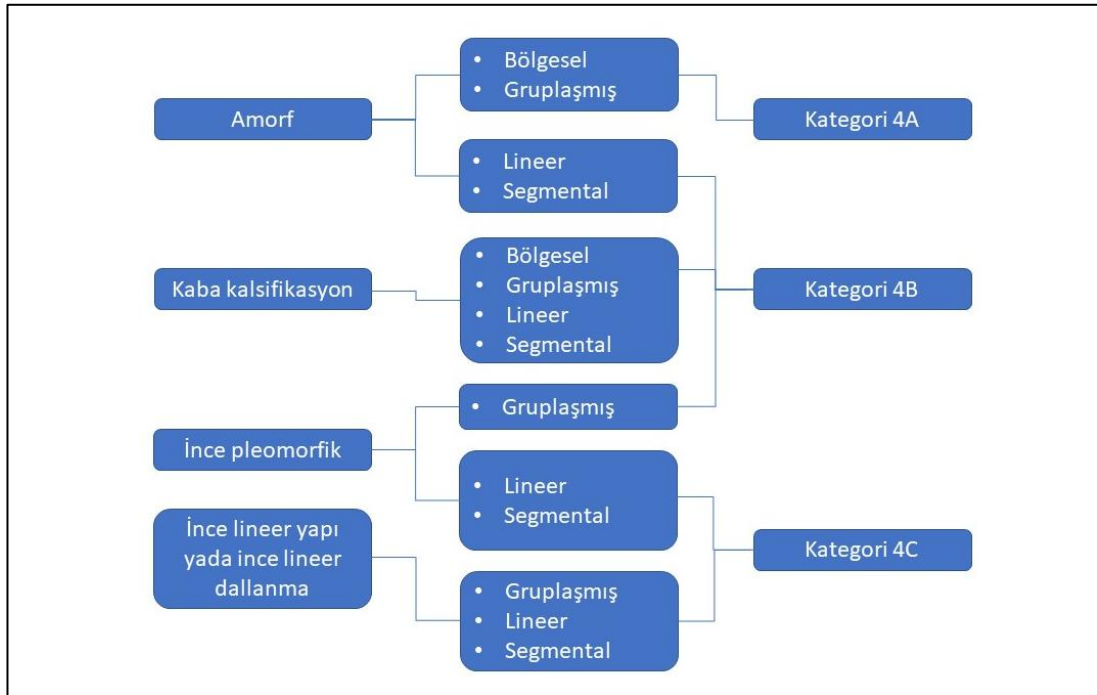
kalsifikasyonlar daha ziyade malign durumlarda gözlenir. İnce lineer kalsifikasyonlar değişken büyüklük ve dansitede, multipl fragmanlar halinde de görülebilir. Farklı yönlere doğru uzanan heterojen kalsifikasyonlar yeni duktus oluşumunu (neoduktogenezis) temsil eder ve yüksek gradeli duktal karsinoma in situ (DKIS) için tipiktir. Boyut, dansite ve şekil olarak heterojen, küme oluşturan kalsifikasyonlar ise çoğunlukla daha düşük gradeli non-komodo karsinomlarda görülür (15).

BIRADS mamografi sözlüğüne göre kalsifikasyonlar tipik benign ve şüpheli kalsifikasyonlar olarak değerlendirilir. Cilt kalsifikasyonları, damar cidar kalsifikasyonları, patlamış mısır benzeri kalsifikasyonlar, yuvarlak, halkasal, kalsiyum sütü ve sutur kalsifikasyonları tipik benign kalsifikasyon grubunda olup BIRADS 2 kategoride değerlendirilmektedir. Distrofik kalsifikasyonlar geçirilmiş operasyon sonrası, radyoterapi, yanık, travma, hematoma sonrası oluşabileceği gibi metabolik ya da dejeneratif sistemik hastalıklara ya da implant kapsül rüptürüne bağlı olarak da ortaya çıkabilir (16).

Morfolojik olarak amorf, kaba heterojen, ince pleomorfik, ince lineer ve ince lineer dallanan kalsifikasyonlar ile dağılım paterni olarak grup oluşturan, lineer ya da segmental dağılım gösteren kalsifikasyonlar şüpheli kalsifikasyon grubundadır. Amorf kalsifikasyonlar genellikle pudraya benzer, küçük ve silik, düşük dansiteli kalsifikasyonlardır. Bilateral ve yaygın ise sıklıkla benign olmakla birlikte, tek veya birkaç grup oluşturan, lineer ya da segmental dağılım gösteren amorf mikrokalsifikasyonlar şüpheli grupta olup malignite ihtimali %20'den fazladır. Yeni gelişen gruplaşmış ya da lineer-segmental dağılım gösteren amorf mikrokalsifikasyonlarda biyopsi yapılmalıdır. Takiplerde stabil olan ya da bilateral diffüz dağılım gösteren kalsifikasyonlar takip edilebilir. Kaba heterojen kalsifikasyonlar distrofik kalsifikasyonlara benzer ancak daha küçük boyutlardadır. Malignite ihtimali %15-20 civarında olup amorf kalsifikasyonlar gibi dağılım paternine göre malignite ihtimali değişebilir. İnce pleomorfik kalsifikasyonlar şekilleri birbirinden farklı kalsifikasyon türlerinin bir arada bulunduğu kalsifikasyonlardır. Malignite ihtimali %50 civarında olup grup içindeki en küçük kalsifikasyona göre karar verilir. İnce lineer ve ince lineer dallanan kalsifikasyonlar x,y,v şeklinde

kalsifikasyonlar olup malignite riski en yüksek olan kalsifikasyonlardır (>%70). Bu kalsifikasyonlar duktus lümeninde nekroze olan tümör hücreleri üzerine gelişen kalsifikasyonlardır. Genellikle yüksek gradeli komedo tipli DKIS’lerde gözlenir. Yüksek gradeli DKIS’lerde mamografide saptanan mikrokalsifikasyon boyutu ile patolojik DKIS boyutu genellikle koreledir. Ancak daha düşük gradeli DKIS’lerde radyolojik boyut ile patolojik boyut uyumsuz olabilir. Patolojide DKIS hücreleri genellikle kesintili (devamsız) olup gerçek yayılım radyolojik olarak saptanandan daha fazladır (17).

Kalsifikasyonlar dağılım paternine göre grup yapmış, lineer- segmental- bölgesel- diffüz olarak sınıflandırılırlar. Malignite açısından en şüpheli grup segmental (%62) ve lineer (%60) dağılım paterni olup gruplaşmış (%30) ve 2 cm’den geniş bir alanda bölgesel dağılım gösteren (%26) kalsifikasyon dağılımı da malignite açısından şüpheli olarak değerlendirilmelidir. Bilateral ve yaygın dağılım gösteren kalsifikasyonlarda malignite ihtimali %0’a yakındır (17). Aşağıdaki tabloda morfoloji ve dağılıma kombinasyonuna göre şüpheli mikrokalsifikasyonların BIRADS sınıflamasına göre kategorizasyonu gösterilmiştir (Şekil-1) (15) .



Şekil 1. Morfoloji ve dağılım kombinasyonuna göre şüpheli mikrokalsifikasyonların BIRADS sınıflamasına göre kategorizasyonu

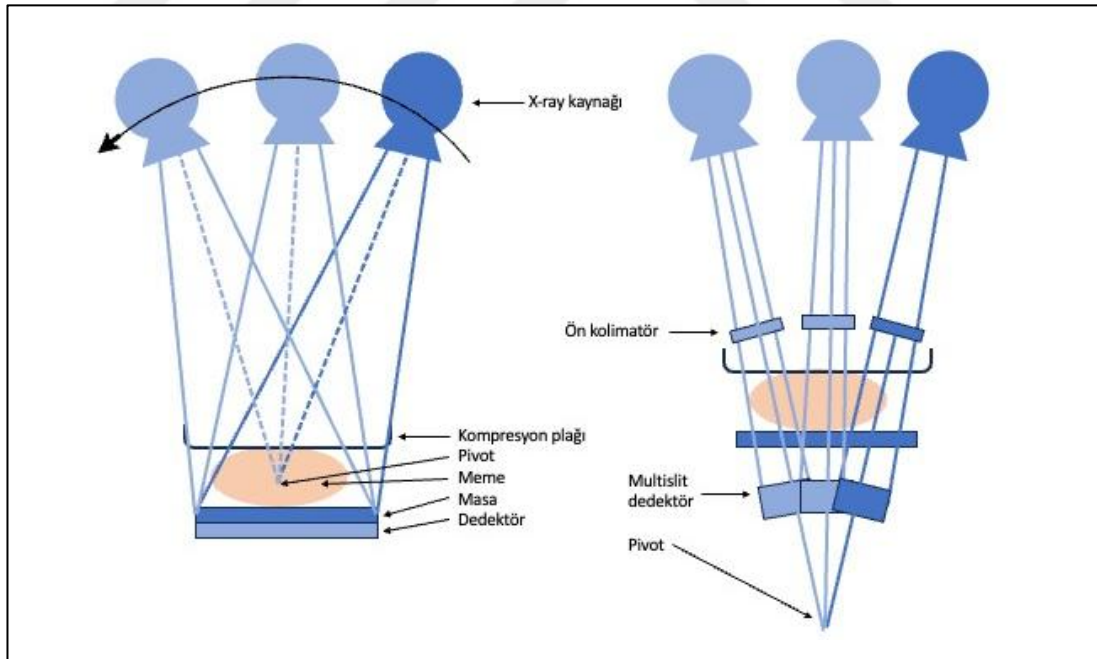
Mamografide mikrokalsifikasyonlara eşlik eden dansite artışı, olası invaziv komponenti düşündürmelidir. Mikrokalsifikasyon alanının genişliği arttıkça invazyon ya da nüks ihtimali artar. Meme MRG, DKIS yaygınlığını değerlendirmede oldukça faydalıdır. Bununla birlikte düşük gradeli DKIS'lerde henüz yeni damar oluşumu (neovaskularizasyon) gelişmediği için MRG incelemede kontrastlanma saptanmayabilir (18). Kalsifikasyonlara karşılık gelen alanlarda MRG'de kontrast tutulumu varsa, bu kontrastlanmalar paternden bağımsız olarak patolojik kabul edilmelidir. Mamografi ile mikrokalsifikasyon saptandığında olası invaziv komponenti saptamak için mutlaka USG ile değerlendirme yapılmalıdır. Kalsifikasyonların tanısında en hassas biyopsi yöntemi %100'e yakın doğruluk oranları ile vakum biyopsidir. Kalın iğne biyopsilerinde doğru tanı olasılığı %85-95 arası olup, ince iğne ile yapılan biyopsilerde doğru tanı oranları %50'nin altındadır (19).

2.2.1.4 Dijital meme tomosentezi

Mamografinin önemli bir kısıtlılığı, özellikle yoğun meme yapısına sahip kadınlarda fibroglandüler doku süperpozisyonu nedeniyle mevcut anormalliklerin tespitinin güçleşmesidir. Bu doku süperpozisyonlarını azaltarak mamografinin duyarlılığı ve özgüllüğünü artırmak amacıyla tomosentez cihazları geliştirilmiştir. Dijital meme tomosentezi, memenin sınırlı bir açı aralığında elde edilen yaklaşık 9-25 projeksiyon görüntüsünden oluşan bir dizi üç boyutlu (3D) görüntülerini üreten bir tekniktir (20). 3D görüntüler, 2D görüntü setindeki verilerin matematiksel olarak yeniden yapılandırılmasıyla oluşturulur. Elde edilen 2D düzlemsel görüntülerden doku süperpozisyonu etkilerini büyük ölçüde ortadan kaldırarak lezyonları daha belirgin hale getirmek mümkündür. Ayrıca lezyonların morfolojisi ve kenar özellikleri tomosentez ile daha kolay değerlendirilebilir ve malign-benign lezyon ayrımı kolaylaşır. Bu sayede ek değerlendirme prosedürlerinin gereksinimi azalır. Ayrıca tomosentez ile lezyonlar üç boyutlu olarak lokalize edilebilir ve bu da cerrahi veya radyasyon tedavisinin daha doğru planlanmasını kolaylaştırır.

Tomosentez, bilgisayarlı tomografi sistemlerinde kullanılan benzer algoritmalar kullanılarak gerçekleştirilen motorlu gantry sistemine sahip modifiye edilmiş bir dijital

mamografi sistemidir (11,21) (Şekil-2). Yüksek kaliteli görüntüler elde edilirken doz maruziyeti düşük tutulmaktadır. Çekim geleneksel projeksiyon mamografisi ile aynı ünite de gerçekleştirilir. Tomosentez çekimi için maruz kalınan doz, 2D dijital mamografide maruz kalınan dozun 1.5-2 katı düzeyindedir (20,21). Veri seti boyunca geleneksel 2D düzlemlere projeksiyon yaparak 2 boyutlu görüntüleri sentezlemek ve böylece kraniyokaudal veya mediolateral oblik görüntüleri simüle etmek de mümkündür. Buna sentetik mamogram adı verilir. Bu görüntüler herhangi bir ek çekim ya da radyasyon dozu gerektirmeden yapılabilmekte, kabul edilebilir görüntü kalitesi ve yeterli performans sağladığı görülmektedir (22). Başlangıçta tomosentez ve mamografi birlikte uygulanırken, sentetik mamogramlar sayesinde ek mamografi çekimine ihtiyaç kalmamış, böylece ek radyasyon maruziyeti ortadan kalkmıştır. Yeniden oluşturulan görüntünün kalitesi ve memeye uygulanan doz, açısal aralığa ve projeksiyon sayısına, projeksiyon başına kullanılan doza ve X-ışını dedektörü ile elektronik aksamın performansına bağlıdır. Elde edilen görüntü sayısı ise meme kompresyon kalınlığına ve rekonstrüksiyon şekline göre değişir.



Şekil 2. Tomosentez cihazının çalışma şeması

Tomosentezin kullanımıyla birlikte mamografide lezyon saptama oranlarında artış dikkati çekmektedir. Ayrıca doku superpozisyonlarını ortadan kaldırdığı için ek çekim

oranlarında da belirgin düşüş olmuştur. Lezyon kontur özellikleri ve karakterizasyonu daha net bir şekilde değerlendirilebilmekte ve tek pozisyonda lezyon lokalizasyonu daha net yapılabilmektedir. Ayrıca malign lezyon varlığında kanserin yayılımını göstermede ve ek odak saptama açısından konvansiyonel mamografiye göre daha üstündür. Bununla birlikte mikrokalsifikasyonlarda belirgin bir üstünlüğü gösterilmemiştir (21,23). Günümüzde tarama amacıyla kullanılması doz maruziyeti ve inceleme süresinin uzunluğu nedeniyle tartışmalı olsa da gelecekte tarama mamografisinin yerini alacağı düşünülmektedir.

2.2.1.5 Kontrastlı mamografi

Kontrastlı mamografi, intravenöz yolla (IV) verilen iyotlu kontrast madde ile yapılan mamografi çekimidir (24). Tıpkı MRG'de olduğu gibi tümör neovaskülarizasyonuna bağlı kontrastlanma esasına dayanarak fonksiyonel bilgi verir. Çekimler modifiye edilmiş dijital mamografi cihazlarıyla gerçekleştirilir. Bu cihazlar hızlı kV ve filtre geçişi kapasitesine ve yüksek dedektör okuma hızına sahiptir. Önce düşük (26-31 kV), sonra yüksek enerjili (45-49 kV) görüntüler alınır. Yüksek enerjili görüntülerin tanısal değeri yoktur. Bununla birlikte yüksek enerjili görüntülerden düşük enerjili görüntülerin çıkarımıyla işlenmiş görüntüler elde edilmektedir. Tanısal açıdan düşük enerjili ve işlenmiş görüntüler önemlidir. Çekimler her iki memeye iki projeksiyonda (CC-MLO) uygulanır ve gerekirse ek görüntüler alınabilir. Kontrast enjeksiyonunda zaman ve veri hızını standart şekilde kontrollü olarak gerçekleştirebilmek amacıyla otomatik enjektörler tercih edilmelidir. İyotlu kontrast madde, kilo başına 1,5 ml olacak şekilde saniyede 3 ml hızla enjekte edilir. (1,5 ml/kg, 3 ml/sn). Kontrast made enjeksiyonundan ortalama 2 dakika sonra çekimlere başlanır. İşlem süresi toplamda yaklaşık 10 dakikadır. Ancak gerektiği durumlarda geç kontrastlı görüntüler de alınabilmektedir (24).

Kontrastlı mamografide duyarlılık %93-100, özgüllük %71-93 olup özellikle özgüllükte konvansiyonel mamografiye göre belirgin olarak üstündür. Mamografiye göre yalancı bulgu oranları daha azdır. Meme MRG gibi fonksiyonel bilgi olanağını da sağladığı için, MRG ile benzer endikasyonlarda ve MRG yerine kullanılması da

mümkündür. Özgülüğü MRG'ye göre daha yüksek olup yalancı pozitiflik oranları düşüktür. Malign lezyon saptama duyarlılığı MRG ile benzerdir (25). Hastalığın yaygınlığını değerlendirmede dijital mamografi ve USG'ye göre belirgin üstündür. Ayrıca ek lezyon saptama açısından MRG'ye yakın duyarlılığa sahiptir. DKIS olgularında henüz malign neovaskülerizasyon gelişmediği için tıpkı MRG'de olduğu gibi yalancı negatiflik söz konusu olabilir. Bu nedenle şüpheli mikrokalsifikasyon varlığında kontrastlanma durumundan bağımsız olarak biyopsi kararı verilmelidir (25).

2.2.2 Ultrasonografi

Ultrasonografi meme görüntülemeye vazgeçilmez bir araçtır ve memenin hem mamografi hem de manyetik rezonans görüntülemesini tamamlayıcı niteliktedir. USG teknolojisindeki ilerlemeler sadece iyi huylu kistlerin değil aynı zamanda iyi huylu ve kötü huylu solid kitlelerin de güvenli bir şekilde karakterizasyonuna olanak sağlamaktadır. Titiz tarama tekniği ve görüntü optimizasyonu doğru teşhis için zorunludur. USG meme biyopsilerine rehberlik etmek için rutin olarak kullanılmaktadır. Ayrıca meme parankimi yoğun olan kadınlarda hem tarama hem tanısal amaçlı incelemelerde mamografiyi tamamlayan bir görüntüleme yöntemi olarak sıklıkla kullanılır (3).

2.2.2.1 Ultrasonografi fiziği

Tıbbi USG cihazları ses dalgaları üretir ve dokudan yansıyan yankıları geri toplar. Parlaklık modu (B modu), genellikle kullanılan temel moddur. B modu, dilimin anatomik bölgesine bağlı olarak iki boyutlu siyah beyaz bir görüntü verir. Vücut, probun konumuna bağlı olarak farklı düzlemlerde görüntülenebilir. Bu ince kesitlerin her biri 1 mm'den küçüktür ve sagittal, koronal, transvers veya oblik olabilir. Ultrason dalgaları çeşitli vücut dokularından geçerken dönüştürücüye geri yansıtılarak ekranda görüntü oluşturulur. Akustik empedans, ultrason dalgalarının yayılmasına karşı direnç olarak tanımlanır. Bu, ultrasonun içinden geçtiği dokunun yoğunluğuna göre değişir. Doku daha katı olduğunda parçacıklar daha yoğun olur ve sononografik dalgalar daha

fazla yansıtılır. Sıvılar, katılara göre ses dalgasını daha fazla iletir. Böylece daha az ultrason dalgası sıvılardan geri yansır. Bu ekojenik bir “siyah” görüntü üretir. Taşlar ve kemikler ses dalgasını sıvıdan daha fazla yansıtır ve “beyaz” parlak görüntüler üretir. Ultrason dalgaları taşların içinden geçemediği için arkalarında siyah akustik bir gölge oluşacaktır. Hava, arkasındaki yapıların görselleştirilmesini zorlaştıran güçlü bir ultrason ışını reflektörüdür (26).

2.2.2.2 Optimal imaj tekniği

USG operatöre bağımlı dinamik bir görüntüleme yöntemidir. Genellikle manuel ve gerçek zamanlı inceleme yapılır. Gerçek zamanlı inceleme lezyonların daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar ve bir iş istasyonunda statik görüntülerin analiz edilmesine kıyasla lezyonların çok daha ayrıntılı analizine olanak tanır. Operatör lezyonun hareketliliğini, konumunu ve bitişik yapılarla ilişkisini kolaylıkla değerlendirebilir. Ayrıca ultrason, ele gelen lezyonların ve diğer klinik bulguların doğrudan değerlendirilmesine olanak tanır. Doğru lezyon korelasyonunu sağlamak için önceki görüntüleme çalışmalarının dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi gerekir.

USG muayenesi genellikle hasta tarafından iyi tolere edilir. Hastanın kolu rahat ve başın arkasında bükülmüş durumdayken optimum hasta konumlandırması çok önemlidir. Medial yerleşimli lezyonlar genellikle sırtüstü pozisyonda taranmalı, aksilla ve lateral yerleşimli lezyonlar genellikle hasta kontralateral oblik pozisyondayken taranmalıdır. Bu şekilde, meme dokusunun yetersiz sıkıştırılmasından kaynaklanan potansiyel artefaktlar ortadan kaldırılabilir (3).

2.2.2.3 Gri skala inceleme

USG ile meme taramasında genellikle 12–5 MHz'lik doğrusal bir transduser kullanılır. Ancak küçük göğüslü kadınlar taranırken (meme kalınlığı < 3 cm), veya yüzeysel bir lezyonu değerlendirmek için hedefe yönelik USG yapılırken, doğrusal 17-5 MHz prob kullanılabilir. Bu tür yüksek frekanslı transduserler, mükemmel uzaysal

ve yumuşak doku çözünürlüğü sağlayarak, normal meme dokusunun arka planında grinin ince tonlarının, kenar çözünürlüğünün ve lezyonun görünürlüğünün büyük ölçüde iyileştirilmesine olanak tanır. Bununla birlikte, bu kadar yüksek bir sonasyon frekansının dezavantajı, ultrason ışınının zayıflaması nedeniyle penetrasyonun azalmasıdır, bu da derin arka dokunun görülmesini zorlaştırır. MMG veya MRG’de tanımlanan bir lezyonu ultrasonografide ararken, lezyon derinliği ve çevresindeki anatomik yapılar ile dikkatli bir korelasyon gerekir. Lezyonun yeri, MMG, USG ve MRG görüntülemeye farklılık gösteren hasta pozisyonuna göre değişebilir. Çevredeki arka plan dokusuna dikkat edilmesi, birden fazla yöntem arasında doğru lezyonun lokalizasyonuna yardımcı olabilir. Muayeneyi yapan kişi lezyonu doğru lokalize etmek için elle palpasyon yönteminden faydalanabilir. Eğer kitle yalnızca hasta dik konumdayken palpe edilebiliyorsa, USG muayenesi oturur pozisyonda da yapılabilir (27,28).

2.2.2.4 Renkli doppler ultrasonografi

Memede renkli ve kantitatif spektral Doppler USG’nin kullanımını araştıran ilk çalışmalar, artan vaskülaritenin varlığının yanı sıra pulsatilite ve direnç indekslerindeki değişikliklerin malign lezyonları güvenilir bir şekilde karakterize etmek için kullanılabileceğini bildirirken; solid meme lezyonlarının BIRADS USG özelliklerine power Doppler USG ve spektral analiz eklenmesinin özgüllüğü artırmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (29). Güncel BIRADS USG sözlüğünde lezyon vaskülaritesinin değerlendirilmesi önerilir ancak zorunlu kabul edilmemiştir (4).

Power Doppler genellikle meme lezyonlarına özgü düşük dirençli akımlara renkli Doppler’den daha duyarlıdır. Malign meme lezyonlarının tespitinde Doppler USG’nin duyarlılığını artırabilir (30). Solid bir kitle içerisinde düzensiz dallanan santral veya penetran vaskülaritenin gösterilmesi malign neovaskülarite şüphesini doğurur (31). Tam tersine her ne kadar nadir görülse de santral paralel arter ve ven işaretinin solid lezyonlarda benign bir tanıyı öngörme potansiyeline sahip olduğu, böylece biyopsiden kaçınılabilecek güvenilir bir özellik olduğu gösterilmiştir (32).

Renkli Doppler USG aynı zamanda solid bileşen içeren kistlerin ve kompleks kistik kitlelerin değerlendirilmesinde faydalıdır. Yüksek dereceli invaziv kanser ve metastatik lenf nodları bazen anekoik görünebilir. Tam tersine basit görünen bir kist içinde kan akımı içeren solid komponent varlığı biyopsi gerektiren şüpheli bir solid bileşenin varlığını doğrular. Bu nedenle hem solid lezyonlarda hem de kistik lezyonlarda doppler USG'yi rutin olarak kullanmak gerekir.

2.2.2.5 Elastografi

Fizik muayenede, malign tümörlerin benign lezyonlarla karşılaştırıldığında daha sert olduğu uzun zamandır bilinmektedir. USG elastografisi, doku sertliğini ölçerek meme lezyonlarının tanısında özgüllüğü artırma potansiyeline sahiptir. Günümüzde USG elastografisinin gerinim (strain) ve kayma dalgası (shear wave) olmak üzere iki türü mevcuttur. Her iki teknikle de lezyon sertliğine ilişkin akustik bilgi, siyah-beyaz veya renkli ölçekli bir görüntüye dönüştürülür ve bu görüntü aynı zamanda B-modlu gri ölçekli bir görüntünün üzerine de yerleştirilebilir.

Strain elastografi, bir USG probu ile hafif bir kompresyon veya doğal hareket (kalp atışı, vasküler nabız veya solunum gibi) gerektirir ve dokudaki yer değiştirme miktarı değerlendirilir. Yumuşak dokuya kıyasla sert dokularda gerilme (yani doku sıkışması ve hareketi) azalır (33). Strain elastografisi ile elde edilen bilgiler niteliksel bilgi sağlar; niceliksel olarak sadece gerinim oranları (bir lezyonun gerginliğini çevreleyen normal dokuyla karşılaştırarak) hesaplanabilir. Benign meme lezyonları genellikle malign lezyonlara göre daha düşük oranlara sahiptir (34).

Shear wave elastografi (SWE) akustik radyasyon kuvveti prensibine dayanmaktadır. Işık dönüştürücü basıncın kullanılmasıyla, USG probu tarafından dokuda enine yönde kayma dalgaları oluşturan geçici otomatik darbeler oluşturulabilir. USG sistemi, sert dokuda yumuşak dokuya göre daha hızlı hareket eden bu kayma dalgalarının hızını yakalar (35). Shear wave elastografi niceliksel bilgi sağlar çünkü dokunun esnekliği m/sn veya bir basınç birimi olan kilopaskal (kp) cinsinden ölçülebilmektedir.

Gerinim oranları, boyut oranları, şekil, homojenite ve maksimum lezyon sertliği gibi elastografi özellikleri, meme lezyonlarının analizinde geleneksel USG'yi tamamlayabilir. Elastografi ile malign kitleler daha düzensiz, heterojen ve sert renk kodlama eğilimindedir ve tipik olarak elastografide gri tonlamalı görüntülemeye göre daha büyük görünür (36). Malign lezyonlar genellikle 80-100 kPa'dan daha yüksek maksimum sertlik gösterse de, bu sayısal değerleri lezyon analizine uygularken dikkatli olunmalıdır. Yüksek histolojik dereceli, büyük tümör boyutuna sahip, nodal tutulumlu ve vasküler invazyonlu invaziv kanserlerin SWE'de yüksek ortalama sertlik ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (37).

Elastografi, komplike kistler de dahil olmak üzere özellikle BI-RADS 3 ve 4a lezyonların ayırımında USG'nin özgüllüğünün artırılmasında yararlı olabilir. Berg ve arkadaşları kalitatif SWE'de 80 kPa'dan düşük maksimum elastisite değeri olan oval şekilli lezyonlarda gereksiz biyopsilerin azaltılabileceğini göstermiştir (36).

Meme lezyonlarının analizinde USG elastografinin rolüne ilişkin umut verici ilk çalışmalara rağmen bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Strain ve shear wave elastografi, farklı ticari üreticiler arasında farklılık gösterir. Elastogram sıkıştırma derecesi ve yöntemindeki farklılıklardan etkilenebileceğinden gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenlik nispeten yüksek olabilir. Strain elastografide, ilişkili bir renk çubuğu veya sayısal değer olan bir kalite göstergesi, uygun ışık sıkıştırmasının sağlanmasına yardımcı olabilir. SWE'de doku kompresyonu USG probu tarafından standart, tekrarlanabilir bir şekilde oluşturulduğu ve yalnızca hafif transdüser basıncı gerekli olduğu için, operatöre daha az bağımlı olduğu gösterilmiştir (38). Ek olarak, evrensel bir renk kodlama standardı mevcut değildir ve üreticinin ve/veya operatörün tercihinine bağlı olarak, sert lezyonlar kırmızı görünecek şekilde, yumuşak lezyonlar ise mavi görünecek şekilde veya tam tersi şekilde kodlanabilir. "Boğa gözü" artefaktı gibi bazı elastografi özellikleri yalnızca belirli USG sistemlerinde görülür. 2 cm'den daha derin yerleşimli olan lezyonların elastografi ile karakterize edilmesinde hata payı olabilir. Ayrıca elastografi ile yumuşak kodlanan kanserlerin ve sert kodlanan iyi huylu meme lezyonlarının da var olduğunu bilinmelidir. Bu nedenle elastografinin B-mod USG özellikleri ve MMG ile dikkatli bir şekilde ilişkilendirilmesi önemlidir. Yeni

teknolojik gelişmeler ve farklı USG üreticileri arasında standardizasyonun sağlanması elastografinin klinik uygulamadaki kullanımını arttırabilir (3).

2.2.2.6 Benign ve malign meme lezyonlarının ultrasonografik özellikleri

2.2.2.6.1 Kitlesel lezyonlar

Kistler: Basit kistler, ince bir duvara sahip, düzgün sınırlı, posterior akustik güçlenme gösteren anekoik kitleler olarak tanımlanır. Basit kistler, çok küçük olmadıkları (< 5 mm boyutunda) veya derin dokuda yer almadıkları sürece USG'de neredeyse %100 doğrulukla güvenle karakterize edilir (39). Komplike kistler hipoekoiktir; internal ekolar içerirler ve sınırları silik olabilir. Genellikle posterior akustik güçlenme göstermezler. Kümelenmiş mikrokistler ise ince (<0,5 mm kalınlıkta) ince septalara sahip, küçük (<2-3 mm boyutunda) anekoik kistlerden oluşur. Komplike kistler çok sık görülen sonografik bulgulardır ve çoğunluğu benignidir. Malignite oranı %0 ila %0,8 arasında değişmektedir (40). Palpabl olan veya mamografik karşılığı olan komplike kistler ile kümelenmiş mikrokistler çoğunlukla BIRADS 3 kategoride sınıflandırılır. Kısa aralıklı görüntüleme takibi veya bazen USG eşliğinde aspirasyon gerektirir. Bununla birlikte birden fazla ve iki taraflı komplike ve basit kistler mevcutsa, bu komplike kistler benign, (BIRADS 2) olarak değerlendirilebilir ve bunun için ek takibe gerek yoktur (40). Ultrasonografik lezyonların BIRADS kategorizasyonuna göre değerlendirilme kriterleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. ACR BIRADS sözlüğüne göre ultrasonografik lezyonların değerlendirilme kriterleri

Ultrasonografi		
Doku kompozisyonu (Yalnızca tarama)	a. Homojen yağlı arka plan eko dokusu	
	b. Homojen fibroglandüler arka plan eko dokusu	
	c. Heterojen arka plan eko dokusu	
Kitleler	Şekil	Oval Yuvarlak Düzensiz
	Oryantasyon	Paralel Paralel değil

Tablo 1. ACR BIRADS sözlüğüne göre ultrasonografik lezyonların değerlendirilme kriterleri (devam)

Ultrasonografi		
	Kenar	Sınırları belirgin Sınırları belirgin değil - Belirsiz - Açılı - Mikrolobüllü - Spiküle
	Eko paterni	Anekoik Hiperekoik Kompleks kistik ve solid Hipoekoik İzoekoik Heterojen
	Posterior akustik özellik	Posterior akustik özellik yok Akustik güçlenme Akustik gölgelenme Kombine patern
Kalsifikasyonlar	Kitle içi kalsifikasyonlar Kitle dışı kalsifikasyonlar İntraduktal kalsifikasyonlar	
İlişkili özellikler	Yapısal bozulma	
	Duktuslarda değişiklikler	
	Cilt değişiklikleri	Ciltte kalınlaşma Ciltte çekintiler
	Ödem	
	Vaskülarite	Yok İnternal vaskülarite Periferik vaskülarite
	Elastisite değerlendirmesi	Yumuşak Orta Sert
Özel durumlar	Basit kist Kümelenmiş mikrokist Komplike kist Cilt ya da cilt altı kitle Yabancı cisim (implant dahil) Lenf nodları - intramamaryan Lenf nodları - aksiller Vasküler anormallikler Cerrahi sonrası sıvı koleksiyonu Yağ nekrozu	Arteriyovenöz malformasyon Mondor hastalığı

Komplike kistler renkli Doppler USG incelemede hiçbir zaman internal vaskülarite göstermemelidir. Kistik bir kitle içinde solid bir bileşen, mural nodül, kalın septa veya kalınlaşmış duvarın varlığı, benign komplike kist tanısını dışlar. Bazı kanserlerin kistik bileşenleri olabileceğinden bu kompleks görünümdeki lezyonlar biyopsi gerektirir. Bileşik ve harmonik görüntüleme, renkli Doppler ve elastografinin uygulanması, benign komplike kistleri kistik görünen solid lezyonlardan ayırmaya, ek takip veya biyopsi ihtiyacını azaltmaya yardımcı olabilir.

Solid lezyonlar: Benign solid lezyonların sonografik özellikleri arasında oval veya elipsoid şekil, cilde paralel yerleşim, düzgün ve keskin kenarlar, düzgün sınırlı ve üçten az lobülasyon yer alır (41). Bu özelliklere sahip lezyonlar sıklıkla fibroadenomlar veya diğer benign kitlelerdir. Bu sonografik özellikleri taşıyan kitleler palpabl olsa bile sıklıkla kısa aralıklarla takip edilebilirler (42,43). Malign karakterdeki solid lezyonlarda ise spiküle kontur, düzensiz veya açılı kenarlar, belirgin hipoekojenite, posterior akustik gölgelenme, mikrokalsifikasyonlar, duktal uzanım, 1-2 mm'lik mikrolobülasyon gibi şüpheli bulgulardan biri veya birkaçı saptanabilir (41,42) (Tablo-2). Konturde spikülasyon ve açısal kenarlar malignite açısından en spesifik ve yaygın olanıdır (41). Bunlar aynı zamanda sıklıkla cilde paralel olmayan dik bir oryantasyona sahip lezyonlardır ve bazen kalınlaşmış Cooper ligamanları ve/veya cilt kalınlaşmasıyla birlikte olabilir. Bununla birlikte, benign ve malign lezyonların USG özellikleri arasında kayda değer bir örtüşme de vardır ve dikkatli tarama tekniğinin yanı sıra MMG ile doğrudan korelasyon esastır. Örneğin, santrali nekrozlu bazı yüksek dereceli invaziv duktal karsinomların yanı sıra iyi diferansiye müsinöz ve medüller alt tipler, USG’de düşük seviyeli iç ekoları olan komplike kistlere benzeyen iyi sınırlı, oval şekilli, hipoekoik kitleler olarak ortaya çıkabilir. Tam tersine benign fokal fibröz meme dokusu veya ameliyat sonrası skar USG’de düzensiz kenarlı, posterior gölgelenme gösteren kitleler olarak görünebilir ve malign lezyonları taklit edebilirler. Ekojenik lezyonlar çoğunlukla benign olmakla birlikte (örneğin lipom), USG ile ekojenik görünen malign lezyonlar da mevcuttur (44). Çoklu sonografik benign özelliklerin varlığına rağmen tek bir malign özelliğin varlığı, lezyonun benign olarak sınıflandırılmasını engeller ve tipik benign MMG özellikleri sergileyen yağ nekrozu ve postoperatif skarlar dışında biyopsiyi zorunlu kılar. Aynı şekilde benign

sonografik özellikler gösteren bir kitlenin şüpheli mamografik özellikler göstermesi durumunda da yine biyopsi yapılması gerekmektedir.

Tablo 2. USG’de solid lezyonlarda malignite açısından şüpheli bulgular ve pozitif prediktif değerleri

Bulgu: Solid lezyon	Pozitif prediktif değer
Spikülasyon	91.8
Uzun aksın cilde dik olması	81.2
Anguler kenar	67.5
Akustik gölgelenme	64.9
Dallanma paterni	64
Hipoekojenite	60.1
Kalsifikasyon	59.6
Duktal uzanım	50.8
Konturde mikrolobülasyon	48.2

2.2.2.6.2 Kitle dışı bulgular (kitleli olmayan lezyonlar)

USG’de kitle dışı bir bulgu, çevredeki meme dokusuyla karşılaştırıldığında kitle şekline uymayan, fibroglandüler dokuya göre farklı ekostrüktüre sahip ayrı bir alan olarak tanımlanmıştır. Kitle dışı bulguların tanınması önemlidir, çünkü meme kanseri bu tür lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Ayrıca MMG veya MRG’de tespit edilen şüpheli lezyonlar USG’de kitle dışı bulgular olarak ortaya çıkabilir. Kitle dışı bulgu terimi mevcut BIRADS-USG terminolojisinin bir parçası değildir ve literatürde önerilen çeşitli sınıflandırma sistemlerine rağmen USG’de kitle dışı bulguları sınıflandırmak ve değerlendirmek için standartlaştırılmış bir yaklaşım yoktur. Ayrıca kitle dışı bulguların benign ve malign nedenlerinin sonografik özellikleri arasında da önemli bir örtüşme vardır. Bu kısıtlılıklar, klinik önemi değerlendirmede ve uygun tedaviyi önermede tanısal zorluklara neden olmaktadır (45).

Genel olarak kitle dışı bulgular ekojenik halo, gölgelenme, kalsifikasyonlar, duktal veya tübüler mimari yapıda bozulma ve ilgili bulgulara dayanarak sınıflandırılmıştır. Kalsifikasyonlar USG’de ekojenik odaklar olarak görüntülenebilir

ve tespit edildiğinde maligniteden şüphelenilmeli, MMG ile korele edilmelidir. Kitle dışı bulguların ilişkili tübüler veya duktal yapılarla birlikte benign nedenleri olsa da, duktal değişiklikler varlığında kanser hücrelerinin duktal yayılımı veya DKIS olasılığı akla gelmelidir. DKIS'de görülen duktal dilatasyonun duktus lümeni içindeki tümör hücrelerine veya nekroza, periduktal lenfositik reaksiyona veya periduktal desmoplaziye sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir (46,47). İlişkili kalsifikasyonlar invaziv duktal karsinom (İDK), DKIS, atipik duktal hiperplazi (ADH), LKIS, fibroadenom, radial skar ve tübüler adenom durumlarında görülebilir (48).

Posterior akustik gölgelenme, ultrason ışınını zayıflatabilen desmoplastik reaksiyonu tetikleyen patolojik değişiklikleri gösterebilir ve hem benign hem de malign durumlarda tanımlanabilir. İnvaziv karsinom, postoperatif skar, kompleks sklerozan lezyon ve fibröz veya yoğun meme dokusu vakalarında görülebilir (49). Yapısal distorsiyon, komşu fibroglandüler doku içindeki duktuslarda veya yakındaki Cooper ligamanlarında patolojik değişikliklere bağlı gelişmiş olabilir (49). Saptandığında ilk olarak malign durumları akla getirir de fibrozis, sklerozan adenozis ve yağ nekrozu gibi benign durumlarda da yapısal bozulma ortaya çıkabilir (50). Parankimal distorsiyon, malign lezyonlarda sıklıkla kitle dışı bulgularla birlikte görülür. Posterior akustik gölgelenme ve yapısal distorsiyon dahil, kitle dışı bulgularla ilişkili özelliklerin prognostik değeri hakkında çok az şey bilinmektedir. Kitle dışı bulguların eko dokusuna göre malignite oranı da hala net olarak bilinmemektedir (3). Bununla birlikte kitle dışı bulguların dağılım paterni malignite öngörüsünde önemli yere sahiptir. Özellikle lineer ve segmental dağılım gösteren kitle dışı bu bulgularda malignite olasılığı daha fazladır (46).

Kitle dışı bulguların %46-90'ı benign sebeplere bağlı olup, malignite oranları %10 ila %54 arasında değişmektedir (46,47). Kim ve arkadaşları kitle dışı bir bulguda en sık görülen benign histopatolojik bulgunun fibrokistik değişiklik (%75) olduğunu bildirmişlerdir (46). Kitle dışı bulgular hem invaziv hem de invaziv olmayan meme kanserinde ve aynı zamanda primer olmayan meme malignitelerinde ortaya çıkabilir (45). USG incelemede kitle dışı bulgu olarak tanımlanan en sık meme kanserleri DKIS

veya invaziv lobuler karsinomdur (İLK) (51). DKIS olgularının %11-19'unun kitlesel olmayan bulgularla ortaya çıktığı belirtilmektedir (52). Selinko ve arkadaşları İLK olgularının %13'ünde kitle dışı bulguların görüldüğünü bildirmişlerdir (53). Kitlesel olmayan görüntü özelliklerine sahip benign ve malign lezyonlar Tablo-3'te belirtilmiştir (45).

Tablo 3. Kitle dışı bulguların benign ve malign sebepleri

Benign sebepler
Apse
Apokrin metaplazi
Atipik duktal hiperplazi
Kronik granülomatöz mastit
Diyabetik mastopati
Duktal ektazi
Yağ nekrozu
Fibroadenom
Fibrokistik değişiklikler
Fibrozis
Lobular karsinoma in situ
Normal meme dokusu
Papillomatozis
Plasma hücreli mastit
Radyal skar
Sklerozan adenozis
Malign sebepler
DKIS
İDK
İLK
İnvaziv mikst karsinom (Duktal ve lobuler)
Metaplastik karsinom
Metastaz
Müsinöz karsinom

2.2.3 Manyetik rezonans görüntüleme

Meme MRG, mevcut klinik görüntüleme yöntemleri arasında meme kanseri tespitinde duyarlılığı en yüksek modalitedir. Meme MRG'nin temeli, tümör dokusundaki yeni gelişen geçirgenliği yüksek kan damarları (neovaskülarizasyon)

esasına dayanan T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerden oluşurken, lezyon karakterizasyonunu kolaylaştırmak için T2 ağırlıklı, ultra hızlı ve difüzyon ağırlıklı olmak üzere multiparametrik görüntülemeler de kullanılmaktadır. Günümüzde MRG'nin temel kullanım amaçları; bilinen meme kanseri olan hastalarda lokal evreleme amaçlı, neoadjuvan kemoterapi yanıtını değerlendirme ve tarama amacıyla kullanımıdır. Ameliyat öncesi evrelemede, gerçek tümör boyutunun tahmini, aynı taraf ve karşı taraf memedeki ek tümör odaklarının saptanması açısından MRG'nin diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlüğünü doğrulayan çok sayıda çalışma vardır. Tarama amacıyla kullanılması yüksek maliyet nedeniyle şimdilik yalnızca yüksek riskli hastalar için geçerli olsa da, kısaltılmış protokollerin kullanılmasıyla birlikte meme parankimi yoğun olan tüm kadınlarda MRG'nin tarama amacıyla kullanımı da gelecekte söz konusu olabilir (54).

2.2.3.1 Meme MRG çekim protokolu

Multiparametrik bir MRG çekiminde standart olarak aksiyal T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı, difüzyon ağırlıklı ve intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası alınan kontrastlı dinamik görüntüler elde edilir. Aksiyal düzlemde elde edilen görüntüler hem her iki memeye daha iyi bir genel bakış sağlar, hem de sagittal çekimden daha hızlıdır. Bu nedenle görüntüler genellikle aksiyel düzlemde elde edilir. Kontrast madde uygulamasından önce T1 ağırlıklı bir görüntü elde edilir. Kontrast madde vücut ağırlığının kilogram başına maksimum 0,1 mmol dozda uygulanmalıdır. Tercihen bir otomatik enjektör yardımıyla ve 2 mL/sn hızda kullanılmalıdır. Kontrast madde bolusu salınle yıkanmalıdır (yaklaşık 20 mL'lik bir bolus). Çoğu meme kanseri kontrast madde uygulamasından yaklaşık 60-90 saniye sonra en yüksek kontrastlanmayı göstereceğinden bu zamanda bir görüntü elde etmek önemlidir. Lezyon tespiti öncelikle bu kontrast sonrası erken görüntüler kullanılarak gerçekleştirilir. Kontrast öncesi ve sonrası elde edilen T1 ağırlıklı görüntülerden çıkarma görüntüler (maximum intensity projection-MIP) oluşturularak hızlı lezyon tespiti yapılabilir (55). Çıkarma (subtraction) görüntüler bilhassa yağ baskılamalı çekimler için faydalıdır çünkü gerçekten kontrastlanan yapıları T1'de doğal yüksek sinyal yoğunluğuna sahip lezyonlardan ayırmaya yardımcı olurlar (56). Bununla birlikte, hareket artefaktları,

kimyasal kayma artefaktları ve zayıf yağ baskılaması, maksimum yoğunluktaki projeksiyon görüntülerindeki küçük lezyonları gizleyebilir. Geleneksel olarak, meme MRG, boyutu 5 mm veya daha büyük olan ve kontrastlanan tüm kanserleri göstermelidir. Bu nedenle T1 ağırlıklı görüntülerin kesit kalınlığı 2,5 mm'yi geçmemelidir.

Zaman-Sinyal intensite eğrileri ile dinamik değerlendirme, lezyonu besleyen damarların geçirgenliğini ortaya koyar (57). Bu değerlendirme, kontrast madde uygulamasından sonraki 5 ila 7 dakika arasında bir dizi T1 ağırlıklı görüntü elde edilerek yapılır (58). Kontrast madde tutulumunda devamlı bir artış (persistan, Tip 1 kinetik) sıklıkla benign lezyonlarda görülürken, belirli bir doygunluğa ulaştıktan sonra sabit kontrast tutulumu (plato, Tip 2 kinetik) hem benign hem de malign lezyonlarda görülebilen kontrastlanma paternidir. Hızlı kontrast tutulumu gösterip hızlı kontrast bırakma (wash-out, Tip 3 kinetik) malign lezyonlar için karakteristik olsa da, benign lezyonlarda da wash-out görülebileceği ya da tam tersine düşük gradeli malign tümörlerin, lobuler karsinomların ve DKIS'lerin de persistan ya da plato tarzında kontrast tutabileceği akılda tutulmalıdır.

2.2.3.1.1 Ultrafast MRG

Ultrafast Meme MRG'ı (Ultra hızlı meme görüntüleme), bir lezyonda kontrast maddenin erken tutulumunu değerlendirmeye yarar (59). Malign lezyonlar benign lezyonlara göre hem daha erken, hem de daha hızlı kontrastlanma gösterir. Buna göre memede ilk kontrastlanan lezyon en şüpheli olanıdır. Çoğu meme kanseri, kontrast maddenin ana damarlara ulaşmasından sonra 10 saniye içinde kontrastlanmaya başlarken, iyi huylu lezyonlar daha geç kontrast tutarlar (60). Daha hızlı kontrastlanma, zaman-sinyal intensite eğrisinin ilk kısmının daha dik yükselişi anlamına gelir. Bu nedenle lezyonlar, inen aort ile kıyaslamalı olarak kontrastlanma süresi ve kontrastlanma eğrisinin maksimum eğimi kullanılarak sınıflandırılabilir. Bu parametrelerin doğru bir şekilde belirlenmesi, çok hızlı, tipik olarak tüm meme hacmi başına 5 saniye civarında görüntüleme teknikleri ile mümkündür. Bu nedenle ultra hızlı meme görüntüleme, daha uzun bir çekim süresi gerektirmeden lezyonların

dinamik olarak değerlendirilmesine olanak tanır ve lezyon sınıflandırması için klasik meme MRG ile benzer bir doğruluk sağlar (59,60).

2.2.3.1.2 T2 ağırlıklı görüntüleme

T2 ağırlıklı görüntüleme standart MRG protokolüne dahildir (61). Yağ baskılamalı T2 ağırlıklı görüntüleme, kistlerin kolay görüntülenmesini sağlar. Yağ baskılama olmadan T2 ağırlıklı görüntüleme, lezyon morfolojisinin daha iyi tanımlanmasına olanak sağlar. T2 ağırlıklı görüntülemelerde yüksek sinyal yoğunluğuna sahip kitlelerin çoğu benignidir (örn. kist, miksoid fibroadenoma, yağ nekrozu ve lenf nodları) (61). Çoğu kanser, yüksek hücresellikleri ve düşük su içerikleri nedeniyle T2 ağırlıklı görüntülemelerde kasa göre daha düşük sinyal yoğunluğu gösterirler. Ancak müsinöz ve metaplastik karsinomlar ile yüksek gradeli nekrotik kanserler T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğuna sahip olabilir (62). T2 ağırlıklı görüntüleme meme içindeki perilezyonal veya prepektoral ödemin, ayrıca cilt ödeminin de görüntülenmesine olanak tanır; bu da lezyon sınıflandırmasını ve cilt tutulumunu değerlendirmeyi kolaylaştırır. Ödemli lezyonlar daha sıklıkla maligndir ve bilinen meme kanseri olan hastalarda ödem kötü prognostik belirteçtir (63).

2.2.3.1.3 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG-DWI) doku mikroyapısı ve hücre yoğunluğundan etkilenen, dokudaki su moleküllerinin serbest rastgele hareketini ölçen bir tekniktir. Bu görüntüler, temelde T2 ağırlıklı eko-düzlemsel görüntüleme (EPI) dizisine harekete duyarlılaştırıcı gradyanların (b faktörleri) uygulanmasıyla elde edilir (64). Kanserlerde artan hücre yoğunluğu nedeniyle su difüzyonunda azalma görülür; bu da DAG'de daha yüksek sinyal yoğunluğuna yol açar. DAG kısa bir sürede gerçekleştirilir ve kontrast madde uygulanmasına gerek yoktur. Yeterli DAG kazanımı elde etmek için, uygun b değerlerinin seçimi, yeterli yağ baskılaması, artefaktların en aza indirilmesi ve yeterli SNR değeri çok önemlidir (64). Görünür difüzyon katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient- ADC), DAG'den türetilen difüzyonun niceliksel bir ölçüsüdür. Kanser dokusunda artmış hücresel yük nedeniyle

su moleküllerinin difüzyonu engellendiği için, malign kitlelerde elde edilen ortalama ADC değerleri ($0.8-1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), benign lezyonlara ($1.2-2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) göre düşüktür (65). Sonuç olarak, elde edilen ADC haritalarında kanserler düşük sinyal yoğunluğuna sahiptir. Her ne kadar 26 çalışmanın meta-analizinde duyarlılık ve özgüllük b değerlerinin kombinasyonundan etkilenmese de, ADC ölçümleri b değerlerine bağlı olarak değişiklik göstermiştir (66). Daha düşük b değerlerinin kullanılması daha yüksek ADC'ler sağlar ve daha yüksek b değerlerinin kullanılması daha düşük ADC'ler sağlar (64). $1000 \text{ sn}/\text{mm}^2$ 'den daha düşük bir b değeri kullanılarak yapılan DAG, benign ve malign lezyonların ayırımında en yüksek doğruluğu göstermiştir (67).

2.2.3.2 Meme MRG'nin değerlendirilmesi

Meme MRG'nin değerlendirilmesi ve raporlanması, ACR BIRADS ile standart hale getirilmiştir (68). Standart bir rapor, klinik endikasyonu, kullanılan MRG sekanslarını ve işlem sonrası yöntemleri, uygulanan kontrast maddenin miktarını ve türünü içerir. Daha sonra memenin bileşimi ve arka plan parankimal zemin kontrastlanmasının (background parenchymal contrast enhancement- BPE) düzeyi belirtilmelidir. Her iki ölçüm için de daha yüksek bir değer, daha yüksek bir malignite olasılığı ile ilişkilidir (69). Artmış parankimal zemin kontrastlanması, malign lezyonları değerlendirirken daha yüksek yanlış pozitifliklere yol açabilir (70). Bulguların morfolojik ve kinetik özellikleri BIRADS sözlüğü kullanılarak tanımlanır. Kontrastlanan lezyonlar; odaklar ($<5 \text{ mm}$ kontrastlanma ve tanım gereği karakterize edilemeyecek kadar küçük, ancak çevre parankimden ayırdedilebilen fokus), kitleler (yer kaplayan lezyonlar) ve kitlesel olmayan kontrastlanma (non-mass enhancement- NME) olarak kategorize edilir. Kitleler şekillerine, kenar özelliklerine ve internal kanlanma paternlerine göre değerlendirilirken; NME alanlar dağılım ve kanlanma paternlerine göre karakterize edilir ve tanımlanır. Her iki lezyon tipi için de erken ve geç faz kontrastlanma özellikleri önemlidir. Özellikle İDK olmak üzere çoğu invaziv kanserler kitle olarak ortaya çıkar (%40-75) (71). İlk ve diğer bazı invaziv kanserler ile DKIS vakalarının çoğunluğu ise NME olarak görüntülenir (71). Tipik malign kitleler düzensiz şekil ve kenarlara, heterojen veya halkasal rim şeklinde

kontrastlanma paternlerine sahiptir ve çoğunlukla (%85) geç fazlarda yıkanma (wash-out) gösterirler. NME'nin malign olanları lineer ya da segmental bir dağılıma, kümelenmiş, halkasal veya heterojen kontrastlanma paternine sahiptir. Genel olarak NME'nin özellikleri kitlelere göre daha az spesifiktir ve malign olanlarda da tip 1 persistan kontrastlanma sık görülür (71). Odakların (fokus) malignite olasılığı ise %2,9 ila %6 arasında değişir (72). Malign lezyonların çoğu yalnızca morfolojik özellikleriyle kolayca tanınabilirken, daha küçük lezyonların değerlendirilmesi daha zordur (62).

Morfolojik ve kinetik özelliklerin analizine dayanarak, radyolog BIRADS kategorisine göre 0'dan 6'ya kadar nihai bir değerlendirme belirler. Her ne kadar ultrafast çekimlerden ve DAG'den elde edilen bulgular karar ağacına dahil edilmemiş olsa da, birçok çalışma ultrafast çekimlerin, T2 ağırlıklı görüntülemelerin ve DAG kombinasyonunun benign kitleleri malign kitlelerden ayırmada tanısal doğruluğu arttırdığını göstermiştir. Geç başlangıçlı ve yavaş kontrastlanmalar, yüksek T2 sinyali ve yüksek ADC değerleri, malignite olasılığını önemli ölçüde azaltır ve gereksiz biyopsilerin önüne geçebilir. Öte yandan erken ve hızlı kontrastlanma, düşük T2 sinyali, ödem varlığı ve düşük ADC değerleri malignite şüphesini artırmaktadır. MRG değerlendirmede multiparametrik yaklaşımın kullanılmasıyla özgüllük %90'lara ulaşmaktadır (59,60,71,72) .

2.2.3.3 Klinik uygulamada meme MRG

2.2.3.3.1 Bilinen meme kanseri olan hastalarda evreleme

Bilinen bir meme kanserinin lokal evrelemesi için ameliyat öncesi MRG yaygın fakat tartışmalı bir endikasyondur. MRG ile daha fazla ya da daha yaygın hastalığın saptanması, prognozun ya da sağkalımın artması anlamına gelmemektedir. Bu nedenle farklı kılavuzlarda, yeni meme kanseri tanısı alan kadınlarda ameliyat öncesi meme MRG kullanımına ilişkin önerilerde büyük farklılıklar görülmektedir (54). Genç yaşta tanı alan kadınlar; meme parankimi yoğun olanlar; radyasyon tedavisi olmadan meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılanlarda ve hormon reseptörü negatif kanserlerde, post-

operatif nüks ve interval invaziv kanser riskinin arttığı gösterilmiştir (73). Dolayısıyla bu risk faktörlerinden herhangi birine sahip hastalar, MRG ile ameliyat öncesi değerlendirme için iyi adaylardır. Ek olarak, geleneksel yöntemlerin ve klinik meme muayenesinin performansı sınırlı olduğundan, çoğu kılavuz invaziv lobüler kanserlerin evrelemesi için MRG'yi önermektedir.

Meme MRG kullanılarak kanserlerin yaklaşık %75'inde tümör boyutunu, patolojik boyuttan 1 cm fazla veya eksik olacak şekilde doğru tahmin etmek mümkündür. Çoğu çalışma MRG ile boyut tahminlerinin klinik muayene, MMG veya USG ile yapılan tahminlerden daha güvenilir olduğu sonucuna varmaktadır. Tümör boyutu ölçümü, büyük boyutlu kanserlerde ve NME'de daha başarısızdır (74). Tümör boyutunu değerlendirmek için MRG kullanmanın yararı özellikle İLK'lar için daha belirgindir (75,76). Benzer şekilde, invaziv kanserlerle ilişkili DKIS bileşenlerinin belirlenmesi mamografiye göre çok daha iyidir. (77). MRG aynı zamanda saf DKIS lezyonlarının (özellikle yüksek dereceli) gösterilmesinde de daha doğrudur (78). Ancak mamografide kalsifikasyonla tespit edilen küçük ya da düşük dereceli DKIS lezyonları MRG'de saptanamayabilir.

2.2.3.3.2 MRG'de tespit edilen ek lezyonların yönetimi

Preoperatif MRG ile, primer tümör tarafında mamografik olarak gizli ek lezyonların tespiti yaygındır. 50 çalışmanın meta-analizi, MRG ile tespit edilen ek bulguların üçte ikisinin (%67) malign olduğunu ve hastaların %20'sinde tedaviyi değiştirebilecek ek hastalık saptandığını ortaya koymaktadır (79). Bu nedenle planlanan cerrahi işlemi etkileyecek bulguların tedavi öncesinde histopatolojik inceleme ile doğrulanması gerekmektedir. Tesadüfi saptanan lezyonların benign olarak sınıflandırılması ve biyopsiden kaçınılması bazen multiparametrik bir MRG protokolu ile dahi mümkün olamamaktadır. Belirsiz lezyonlar için, öncelikle ikinci bakı USG ile lezyonları ve gerekirse ve USG kılavuzluğunda biyopsi yapmak gerekir. Ancak olguların yaklaşık %58'inde lezyonları USG ile göstermek mümkün olabilmektedir (80). MRG ile daha doğru lokal evreleme yapılmasına rağmen, bu bilgi daha iyi cerrahi sonuçların elde edileceği anlamına gelmemektedir. Son meta-

analizler, MRG yapılan kadınlarda mastektomi olasılığının yaklaşık 1,39 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (81). Öte yandan, pre-operatif MRG bulgularına dayanarak MKC ile tedavi edilen kadınlarda re-eksizyon oranlarının %15'ten %5'e düştüğünü gösteren çalışmalar olmakla birlikte, MRG'nin re-eksizyon oranlarını etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (82). Lobüler kanserler için durum farklıdır. Lobüler karsinomlarda pre-operatif MRG'nin mastektomi oranlarını arttırmadan re-eksizyon oranlarını belirgin azalttığı gösterilmiştir (83,84). Ayrıca modern onkoplastik cerrahi tekniklerin kullanılması da MRG'nin değerini etkileyebilir.

2.2.3.3.3 Karşı taraf meme kanserinin saptanması

Tek taraflı meme kanseri tanısı alan hastaların %5,5-%9,3'ünde MRG'de karşı memede şüpheli lezyon saptanmaktadır (79). Bu lezyonların ise %37-48'i (%2-4) maligndir (79). Tespit edilen kanserler genellikle küçük boyutta olup (<1 cm) yaklaşık üçte birinin DKIS olduğu gösterilmiştir (79). Kontralateral kanserin saptanması, özellikle BRCA mutasyon taşıyıcılarında olmak üzere yüksek riskli hastalarda daha önemlidir (85).

2.2.3.3.4 Meme MRG ile tarama

MRG, yüksek riskli kadınlarda birçok ulusal ve uluslararası kuruluş tarafından tamamlayıcı bir tarama incelemesi olarak önerilmektedir. Bu fikir birliği, MRG'nin hastalığı mamografiye göre daha erken evrede tanımladığını ve MRG ile mamografinin kombine edilmesinin sağkalım oranlarının iyileşmesiyle ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışmaya dayanmaktadır (86). MRG taramasına ilişkin literatürün, meme kanseri prevalansının daha yüksek olduğu ve mamografinin duyarlılığının daha düşük olduğu yüksek riskli kadınlara odaklandığını belirtmek gerekir. Yaygın olarak benimsenen Amerikan Kanser Derneği kılavuzları, yıllık meme MRG taramasından yararlanabilecek kadınları saptamak için literatüre ve/veya uzman görüş birliğine dayanarak üç risk kategorisi belirlemiştir (87). Risk faktörleri arasında çeşitli gen mutasyonları, aile geçmişi ve kişisel risk faktörleri yer alır. Bu mutasyonlar

birtakım genetik testlerle anlaşılabilir ya da hastaların yaşam boyu risklerini belirlemek için çeşitli risk tahmin modelleri kullanılabilir. Tyrer-Cuzick modeli en kapsamlı model olarak kabul edilir ve sıklıkla meme MRG'nin yapılıp yapılmayacağını belirlemek için kullanılır (87).

Yüksek riskli kadınlar: Amerikan Kanser Derneği ve Amerikan Radyoloji Koleji, yaşam boyu riski %20'nin üzerinde olan kadınları yüksek riskli olarak sınıflandırmaktadır ve bu alt grupta yıllık taramanın MRG ve MMG ile yapılması önerilmektedir (87). Yüksek risk grubu BRCA1, BRCA2, PALPB2, TP53, PTEN, CHECK2, CDH1, ATM ve STK11 gibi birçok genetik mutasyonu içermektedir (87,88). Yüksek risk taramasına ilişkin literatürün büyük kısmı BRCA1/2 taşıyıcılarına odaklanmaktadır. Lenfoma tedavisi için 30 yaşından önce mediastene radyoterapi uygulanan kadınlar da yüksek risk grubunda olup bu hastalara da MRG ile yıllık tarama önerilmektedir.

Orta riskli kadınlar: Amerikan Kanser Derneği kılavuzları, yaşam boyu riskleri %15 ila %20 arasında olan, kişisel meme kanseri geçmişi olan, mamografide yoğun göğüsleri olan veya biyopside yüksek riskli lezyon öyküsü olan (özellikle atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi veya lobüler neoplazi) hastaları orta yüksek riskli grupta değerlendirmektedir (87). Ayrıca, Amerikan Radyoloji Koleji 50 yaşın altında meme kanseri tanısı almış ve meme parankimi yoğun olan kadınların takibinde yıllık meme MRG önermektedir (88).

2.2.3.3.5 Kısaltılmış MRG

Yüksek maliyetler ve MRG ünitelerinin sınırlı sayısı, tarama MRG'nin yaygın kullanımını engelleyen temel faktörlerdir. Kısaltılmış MRG, daha kısa görüntü alma ve yorumlama süreleri ile meme MRG'nin kullanılabilirliğini artırabilir ve maliyetleri azaltabilir. Bu amaçla Kuhl ve arkadaşları, bir kontrast öncesi ve bir kontrast sonrası T1 ağırlıklı çekimden oluşan kısaltılmış bir protokol konseptini ortaya koydular ve 443 kadında gerçekleştirilen 606 MRG çalışmasında kısaltılmış ve tam protokoller için eşdeğer tanısal doğruluk gösterdiler (89). Kısaltılmış meme MRG'si üzerine sekiz

ülkede 4500'den fazla kadın üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada da, teşhis doğruluğunun tam MRG protokolüne benzer olduğu doğrulanmıştır (90).

Kontrastsız teknikler, özellikle de DAG, taramada kontrastlı MRG'nin yerini alacak kadar duyarlı değildir (91). Risk tahmin modelleri, mamografik meme yoğunluğu ve MRG'deki arka plan parankimal kontrastlanma artışı gibi ek görüntüleme belirteçleri veya bazı biyobelirteçler yardımıyla MRG taramaya aday kadınları belirlemek ve onları kontrastlı kısaltılmış MRG ile taramak daha mümkün olabilir (92).

2.2.3.3.6 Neoadjuvan kemoterapi sonrası değerlendirme

Neoadjuvan kemoterapinin (NAK) başlıca faydaları, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER-2) pozitif kanser, üçlü (triple) negatif kanser ve birçok Luminal-B tip kanseri olan kadınlarda patolojik tam yanıt (pCR) elde edilmesidir (93). Ayrıca NAK, lokal olarak ilerlemiş meme tümörlerinin boyutunu küçültebilir, meme koruyucu cerrahi şansını artırabilir ve aksiller nodal evrelemeyi düşürerek aksiller lenf nodu diseksiyonunu önleyebilir (93). pCR'ye ulaşmak olumlu bir prognostik faktör olmakla birlikte, NAK ile tedavi edilen hastalarla adjuvan kemoterapi ile tedavi edilen hastaların hayatta kalma süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (93). NAK sonrası rezidüel tümör boyutunu değerlendirmek için fizik muayene, MMG, USG ve MRG incelemeler kullanılmaktadır. Bunlardan MRG, rezidü tümör boyutunu değerlendirmede en hassas yöntemdir (94). Bununla birlikte, NAK sonrası meme kanseri bulguları tümör alt tipine, histolojik tipe ve MRG çekimlerinin zamanlamasına bağlı olarak değiştiğinden doğru yorumlama çok önemlidir.

2.2.3.3.7 Kemoterapi sırasında tümör yanıtının değerlendirilmesi

Kemoterapiye yanıtı değerlendirmek için maksimum tümör boyutundaki değişiklikler haricinde, tümör görüntülemedeki hacim ve kontrastlanma kinetiği değişiklikleri, DAG'da ADC değerindeki değişiklikler, moleküler görüntüleme tekniklerinde gösterilen değişiklikler de dahil olmak üzere birçok fonksiyonel

teknikler araştırılmaktadır (95). Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST), yanıt değerlendirmesi için en yaygın kullanılan standartlaştırılmış kriterlerdir (96). RECIST'e göre dört yanıt kategorisi (tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve ilerleyici hastalık) tanımlanmıştır.

Her ne kadar MRG, NAK sonrası patolojik tümör boyutu ile fizik muayene, MMG veya USG'ye göre daha iyi korelasyona sahip olsa da dağınık milimetrik invaziv ya da insitu rezidü tümör odakları ve fibrozis nedeniyle eksik veya fazla tahmin söz konusu olabilir (144). Bu nedenle NAK sonrası tümör boyutu değerlendirmesi, NAK öncesine göre daha az güvenilirdir. Triple negatif veya HER-2 pozitif tümörlerde boyut tahminlerinin, hormon reseptörü pozitif/HER-2 negatif tümörlere göre daha doğru olduğu gösterilmiştir (97). Lobüler veya hormon reseptörü pozitif/HER-2 negatif tümörlerin boyutu genellikle gerçek tümör boyutundan daha az ölçülme eğilimindedir (97). Bu sonuçlar, hormon reseptörü pozitif/HER-2 negatif tümörlerin daha sıklıkla kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde görülmesi ve kemoterapiyi takiben çok sayıda küçük odaklara dönüşmesiyle açıklanabilir (98). Preoperatif MRG'de NME'nin varlığı, NAK'tan sonra MKC uygulanan hastalarda daha kötü lokal-bölgesel nüksüz sağkalımla da ilişkilidir ve nüksler genellikle primer tümörle aynı kadranda ortaya çıkar (99). Üçlü negatif tümörler sıklıkla tek odaklı veya çok odaklı kitleler şeklinde ortaya çıkar ve kemoterapiden sonra belirgin küçülürler (98). Bu nedenle, MRG'de NAK'tan sonra tümör boyutu değerlendirmesi hormon pozitif tümörlere göre daha kolaydır. NAK sonrası tümör boyutunun daha iyi belirlenmesi için, geç faz görüntülerinin (kontrast madde uygulamasından 6 dakika sonra elde edilen) değerlendirilmesi yararlı olabilir, çünkü bu geç faz görüntüler rezidü DKIS'i daha iyi gösterir (97). Bu sonuçlar, kemoterapinin antianjiyojenik etkisinin bir sonucu olarak, NAK sonrası rezidüel DKIS artışının geç kontrastlanma eğiliminde olmasıyla açıklanabilir (100). Rezidü invaziv tümörün gösterilmesi ve pCR'nin belirlenmesi ise kontrast sonrası erken serilerle daha doğru bir şekilde yapılabilmektedir. Görsel değerlendirmede tümör yatağında kontrastlanmanın olmaması pCR için en sık kullanılan görüntüleme kriteridir. Bununla birlikte, kemoterapinin neden olduğu inflamasyon veya granülasyon dokusu ve fibrozis, rezidüel kanser olmasa bile tümör bölgesinde rezidüel kanseri taklit ederek kontrastlanmaya yol açabilir.

2.2.3.3.8 Primeri bilinmeyen karsinom ve diğer endikasyonlar için MRG

Primer kaynağı bilinmeyen bir aksiller lenfadenopati varlığında olası primer meme karsinomunu kanıtlamak önemlidir. Memede kanser odağı saptanmazsa, aynı taraftaki memeye radyasyon tedavisi ya da mastektomi söz konusu olabilir. Primer tümörü göstermede veya ekarte etmede en başarılı görüntüleme yöntemi olan MRG, bu bağlamda gereksiz mastektomileri önleyebilir (101).

Meme MRG kullanımında diğer önemli bir endikasyon meme MRG'nin yüksek negatif öngörü değerine (NPV) dayanarak problem çözücü nitelikte kullanılmasıdır. Tipik olarak benign görüntüleme özelliklerinde olmayan ancak geleneksel görüntüleme rehberliği kullanılarak biyopsi için örnek alınamayan bulgular için kullanılır. En yaygın örnek, yalnızca tek bir görüntüde görülebilen mamografik asimetridir. Bu durumda negatif bir MRG, kanserin varlığını etkili bir şekilde dışlar (102). Mamografik olarak saptanan kalsifiyonlarda meme MRG'nin NPV'si maligniteyi dışlayacak kadar yüksek değildir. Kalsifikasyon bölgesinde kontrastlanmanın olmaması DKIS açısından %93'lük bir NPV ile ilişkilendirilse de belirgin bir invaziv kanser olasılığını dışlamak mümkündür (103). Meme başı akıntısı olan kadınlarda MRG, %69'a karşı %92'lik bir hassasiyetle galaktografiden daha iyi performans gösterir. Bu hastalarda kanserler eşit derecede yüksek duyarlılık ve %97 gibi yüksek özgüllükle tespit edilmektedir (104).

Teknik gelişmeler MRG'nin kalitesini artırarak izotropik yüksek çözünürlüklü görüntülerin elde edilmesine olanak sağlamıştır. Lezyonların multiparametrik olarak değerlendirilmesi sayesinde pozitif prediktif değer (PPV) artar. Meme MRG için endikasyonlar giderek artmaktadır. Yıllık MRG taramada uzun süreli gadolinyum birikmesine ilişkin endişeler olmasına rağmen, bu konunun klinik önemine dair bir kanıt gösterilememiştir. MRG tarama çalışmalarının hemen hepsinde yüksek duyarlılık ve çok düşük interval kanser oranları tespit edilmiştir. Özellikle genç BRCA mutasyon taşıyıcılarında mamografinin değeri tartışmalıdır (105). Deneyimli ekiplerin elinde MRG, gereksiz mastektomileri önlerken re-eksizyonları azaltarak cerrahi pratiğin iyileştirilmesine olanak tanır. Benzer şekilde MRG, NAK için uygun hasta

seçimini mümkün kılar; tedaviye yanıtı en doğru değerlendirerek terapötik ajanların modifikasyonu için gerekli bilgiyi sağlar ve meme koruyucu cerrahi adaylığını belirlemek için rezidüel tümör boyutunu doğru değerlendirir. Patolojik tam yanıtın tahmin edilmesi için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Meme MRG protokolü, hem ekonomik açıdan, hem de hasta konforunu artırmak için endikasyona göre ayarlanıp gerektiğinde kısaltılabilir. Hastalığın dışlanması önemli olduğu endikasyonlarda kısaltılmış protokoller kullanılabilir. Öte yandan lezyonların ayrıntılı olarak karakterize edilmesi gerektiğinde veya bulgu sıklığının yüksek olduğu durumlarda multiparametrik protokoller zorunludur. Kemoterapi sırasında ve sonrasında meme lezyonlarındaki kontrastlanma azalabileceğinden, geç faz görüntülerin değerlendirilmesi hala önemli olabilir.

2.3 Meme Kanseri

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Dünyada kadınlar arasında kanserden ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Hastaların çoğu tanı anında asemptomatiktir ve rutin tarama sırasında tanı alır. Semptomatik hastalarda en sık görülen belirtiler ise memede ele gelen kitle, meme şeklinde veya boyutunda değişiklik, mastalji, meme başı akıntısı, aksiller kitledir. Meme kanseri tanısı koymak için mutlaka fizik muayene, radyolojik görüntüleme ve doku biyopsisi yapılmalıdır. Tümör lenfatik ve hematojen yolla yayılma eğilimi göstererek uzak metastazlara yol açar. Bu durumda prognoz ve sağ kalım oranları, lokal hastalığa göre belirgin derecede kötüdür (106).

2.3.1 Epidemiyoloji

Tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. İnsidansı ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişkenlik göstermektedir. Yüksek sosyoekonomik özelliklere sahip Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya, Japonya gibi ülkeler meme kanseri açısından en yüksek insidansa sahipken ($\geq 69/100.000$); düşük gelir düzeyine sahip Afrika ve güney Asya ülkeler daha düşük insidansa sahiptir ($\leq 30/100.000$) (107). Sosyoekonomik durum haricinde ırk da bu durum için belirleyici

bir özellik olarak karşımıza çıkabilmektedir. Meme kanseri insidansı yaşa göre de değişken dağılım göstermektedir. Meme kanserinin görülme sıklığı yaşla birlikte artar; 20-24 yaşlarındaki kadınlarda 1,5/100.000 iken; 75-79 yaşlarındaki kadınlarda 421,3 /100.000'dir. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların <%5'inden azı 25 yaşın altında iken, 25-49 yaş arasında bu oran %36'lara yükselmektedir. 50-69 yaş arasında % 26, ≥70 yaş üzeri ise %15'ler düzeyindedir. Kanserle Savaş Dairesi istatistiklerine göre ülkemizde premenopozal dönemde (< 50 yaş) meme kanseri oranları %48 olup gelişmiş ülkelerdeki premenopozal dönemdeki oranlarla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir (107). Son verilere göre dünya genelinde yeni vakaların %95'i 40 yaş ve üzeri kadınlarda görülmektedir (107). Meme kanseri tanısı konulduğunda kadınların ortalama yaşı 61'dir (106). Erken teşhis ve tedavideki önemli ilerlemeler sayesinde, meme kanserinden ölüm oranları son 25 yılda Kuzey Amerika ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde ve ülkemizde belirgin derecede azalmıştır.

2.3.2 Etiyoloji ve patofizyoloji:

Meme kanseri etiyolojisi henüz net olarak bilinmemekle birlikte östrojene, çevresel ve kalıtsal etkenlere sekonder oluşan DNA hasarına bağlı geliştiği düşünülmektedir.

Meme kanseri için en bilinen risk faktörleri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

Cinsiyet: Meme kanseri için en önemli risk faktörü kadın cinsiyettir. Tüm meme kanserlerinin %99'u kadınlarda görülür (107).

Yaş: Meme kanseri sıklığı yaşla birlikte artar. Tüm dünyada 40 yaşından itibaren insidans hızla artar ve 60 yaşında pik yapar (108). Ancak ülkemizde 30'lu yaşlardan itibaren belirgin artış gösterip 45-49 yaş aralığında pik yaptığı görülmüştür (107).

Kişisel meme kanseri öyküsü: Bir kadında bir memede kanser öyküsü olması, aynı memede veya karşı memede ikinci primer kanser olasılığını artırır. Özellikle 40

yaşından önce tanı almış kadınlarda rekürrens riski, 40 yaşından sonra tanı alanlara göre daha yüksektir (109).

Ailede meme kanseri öyküsü ve genetik risk faktörleri: Meme kanseri olan hastaların birinci derece akrabalarında meme kanserine yakalanma riski 2 ila 3 kat daha fazladır. Tüm meme kanseri vakalarının %5-10'u genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır. Ancak genç hastalarda bu oran daha yüksektir ve 30 yaşın altındaki vakaların yaklaşık %25'ini oluşturmaktadırlar. BRCA1 ve BRCA2, meme kanseri duyarlılığının artmasından sorumlu olan en önemli 2 gendir (110). Bu gen mutasyonu olan kadınlarda aynı zamanda endometrium ve over kanseri riski de belirgin artış göstermektedir. PALPB2, TP53, PTEN, CHECK2, CDH1, ATM ve STK11 meme kanseri ile ilişkili diğer genlerdir. Bu genlerde mutasyon saptanan kadınlar meme kanseri açısından yüksek risk grubundadır (111).

Histolojik risk faktörleri: Meme biyopsisi ile teşhis edilen histolojik anormallikler, meme kanseri risk faktörlerinin önemli bir kategorisini oluşturur. Bu anormallikler arasında duktal karsinoma in situ, lobüler karsinoma in situ ve atipili proliferatif değişiklikler yer alır.

Hormonal risk faktörleri: Bir kadının yaşam boyu östrojene maruz kalma oranını artıran üreme aşamalarının meme kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir. Bunlar; 12 yaşından önce menarşın başlaması, 30 yaşından sonra ilk canlı doğum, nulliparite ve 55 yaşından sonra menopozdur. İlk doğumu erken yaşta yapmak ve artan doğum sayısı, yaşam boyu meme kanseri riskini azaltmaktadır. İlk doğumunu ≥ 30 yaş ve üzerinde yapan bir kadının meme kanseri riski hiç doğum yapmamış bir kadınla hemen hemen aynıdır. Gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda meme kanseri insidansının daha yüksek olmasının, genel olarak ilk doğumu daha ileri yaşta yapmak ve daha kısa emzirme süresi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (112). Çeşitli durumlarda alınan terapötik veya tamamlayıcı amaçlı östrojen ve progesteron preparatları meme kanseri riskini artırmaktadır. En yaygın iki senaryo, menopoz öncesi kadınlarda doğum kontrolü ve menopoz sonrası kadınlarda hormon replasman tedavisidir. Hormon replasman tedavisinin etkisi, kullanımı durdurulduktan sonra azalır ve yaklaşık 5 yıl

sonra büyük ölçüde (tamamen olmasa da) ortadan kaybolur. Aynı şekilde 10 yıldan uzun süreli oral kontraseptif kullanan kadınlarda da göreceli hafif artmış meme kanseri riskinden bahsedilmektedir (113).

Meme yoğunluğu: Mamografik meme yoğunluğu meme kanseri için belirlenmiş önemli bir risk faktörüdür. Tip C memelerde meme kanseri riskinin ortalama 2,29; Tip D memelerde 4,64 kez arttığı gösterilmiştir (114).

Diğer risk faktörleri: Meme kanseri gelişimi açısından önemli diğer risk faktörleri ise alkol, sigara, obezite, fiziksel inaktivite, beslenme alışkanlıkları olarak sıralanabilir.

Meme kanseri için bazı risk faktörleri Tablo-4'te tanımlanmıştır (113).

Tablo 4. Meme kanseri risk faktörleri ve rölatif riskleri

	Rölatif risk	Yüksek riskli grup
Yaş	>10	Yaşlı bireyler
Coğrafi konum	5	Gelişmiş ülkeler
Meme yoğunluğu	>5	Mamografik meme dansitesi
Menarş yaşı	3	11 yaşından önce
Menapoz yaşı	2	54 yaşından sonra
İlk tam gebelik yaşı	3	İlk doğum 40 yaşından sonra
Aile öyküsü	≥2	Birinci derece akrabada meme kanseri
Benign meme hastalığı öyküsü	4-5	Atipik hiperplazi
Diğer memede kanser	>4	Meme kanseri öyküsü
Sosyoekonomik durum	2	Yüksek ve düşük sosyoekonomik durum
Vücut kitle indeksi		
premenapoz	0.7	Yüksek VKİ
postmenapoz	2	Yüksek VKİ
Alkol tüketimi	1.07	Günlük alkol tüketimi riski %7 artırır.
İyonizan radyasyon maruziyeti	3	10 yaşından büyük genç kızlarda anormal maruziyet
Emzirme ve gebelik	Her 12 aylık emzirme %3-4, her doğum %7 rölatif riski düşürür.	Emzirmemiş olmak
Eksojen hormon kullanımı		
Oral kontraseptif	1.2	Halen kullanan
Hormon replasman tedavisi	1.66	Halen kullanan
Dietilbesterol	2	Gebelik sürecinde kullanma

2.3.3 Histopatoloji

Meme kanseri, atipi gösteren malign hücrelerin bazal membranla olan ilişkisine göre non-invaziv (bazal membran intakt) veya invaziv olarak değerlendirilir. Memenin invaziv olmayan (in situ) neoplazmaları genel olarak LKIS ve DKIS olarak ikiye ayrılır (115).

LKIS, genişlemiş dolu asiniler ve normal lobülün ana hatlarına uygunluğu ile tanınır. LKIS meme kanseri gelişimi için bir risk faktörü olarak sayılsa da DKIS'te olduğu gibi prekürsor olarak kabul edilmemektedir. DKIS, LKIS'tan morfolojik olarak daha heterojendir. Genellikle normal miyoepitelyal hücrelerden oluşan, tanınabilir bir bazal hücre katmanına sahip, malign hücrelerle dolu alanlar olarak tanınır. DKIS spektrumu değişken olup ömür boyu invaziv kansere dönüşmeyen düşük gradeli tipler olmakla birlikte tedavi edilmezse genellikle invaziv kansere dönüşeceği varsayılır. Temel olarak papiller, kribriform, solidifiye ve komedo tip olmak üzere dört tipte değerlendirilir. DKIS'in papiller ve kribriform tipleri genellikle düşük dereceli lezyonlardır ve invaziv kansere dönüşmeleri daha uzun sürebilir ya da hiç dönüşmeyebilirler. DKIS'in solid ve komedo tipleri genellikle yüksek dereceli lezyonlardır (115).

İnvaziv meme kanserleri, memenin normal histolojik yapısının kaybolması, malign hücrelerin değişken miktarda stroma içine gelişigüzel sızması veya sürekli ve monoton hücre tabakalarının oluşmasıyla tanınır. Memede en sık invaziv duktal karsinom, ikinci sıklıkta invaziv lobüler karsinom görülür (116).

İnvaziv duktal kanser, koheziv bir kitle olarak büyüme eğilimindedir; sıklıkla memede lobüler kanserlerden daha küçük ayrı bir kitle ya da sertlik olarak ortaya çıkar. İnvaziv lobüler kanserler ise memeye hücre dizileri halinde nüfuz etme eğilimindedir. Bu nedenle klinik olarak uzun süre gizli kalabilir; hastalık yaygınlaşana kadar sıklıkla mamografi veya fizik muayene bulgusu vermeyebilirler (116). İnvaziv duktal karsinom, meme kanserinin en sık görülen şeklidir; tüm invaziv meme kanserlerinin %50 ila %70'ini oluşturur (116). İnvaziv lobüler karsinom meme kanserlerinin

yaklaşık %10'unu oluşturur. İnvaziv duktal ve lobüler kanser birlikteliği de giderek daha fazla tanınmakta ve patoloji raporlarında tanımlanmaktadır (116). İnvaziv duktal karsinomlar gösterdikleri farklı özelliklere göre isimlendirilirler. Bu sınıflandırmaya göre invaziv duktal karsinom (İDK) özel tip olmayan (NST-NOS), tübüler karsinom, müsinöz karsinom, mikropapiller karsinom, medüller karsinom, nöroendokrin karsinom, apokrin karsinom, kribriform karsinom, adenoid kistik karsinom ve skuamöz hücreli karsinom, osteoid farklılaşma gösteren, kondroid farklılaşma gösteren ve iç hücreli karsinomu içeren metaplastik karsinom gibi histopatolojik alt tipleri içerir. İnvaziv karsinom NST dışında kalan bu alt tipler nadirdir ve her bir alt tip, invaziv meme kanserlerinin %5'inden azını oluşturur.

2.3.4 Histolojik morfolojiye göre meme kanseri tipleri

2.3.4.1.1 İnvaziv duktal karsinom, No Special Type (NST)

Daha önce başka türlü belirtilmemiş İDK (NOS) olarak bilinen, özel türü olmayan İDK (NST), tüm invazif meme kanserlerinin yaklaşık % 75-80'ini oluşturan en yaygın türüdür (117). Bu bir dışlama tanısıdır, yani tanının konulabilmesi için diğer tüm spesifik tiplerin dışlanması gerekir. İDK NST tipik olarak mamografide düzensiz şekilli ve spiküle konturlu hiperdens bir kitle olarak ortaya çıkar (118). İDK NST'li hastalarda çoğunlukla mamografide yapısal distorsiyon ve düzensiz sınırlı kitle saptanır. USG'de tipik olarak açıl kenar özelliklerine sahip ya da spiküle konturlu hipoekoik düzensiz bir kitle olarak ortaya çıkar (118). Tipik MRG özellikleri ise, hızlı kontrastlanma ve hızlı yıkanma kinetiğine sahip (wash-out), T2 ağırlıklı görüntülerde düzensiz kenarlı ve parankim ile izo-hipointens arasında değişen sinyal gösteren düzensiz bir kitledir (118).

Patolojide, İDK NST genellikle tümör boyutu, derecesi (grade), tümör hücresi ve stromanın göreceli oranı ve kenar tipleri gibi geniş bir morfolojik varyasyon ve klinik davranışlar yelpazesıyla ortaya çıkar (117). İDK NST'de değişken miktarda duktal farklılaşmaya sahip heterojen in situ ya da invaziv büyüme modelleri görülür. Duktal farklılaşma miktarı tümör dokusunun %0-70 arasında değişen oranlarda görülebilir

(117). Vakaların %60'ında nekroz ve kalsifikasyon alanları görülür (117). Bazen skuamöz metaplazi odakları, apokrin metaplazi veya berrak hücre değişiklikleri mevcuttur.

2.3.4.1.2 İnvaziv lobüler karsinom

İnvaziv lobüler karsinom (İLK), meme kanserinin ikinci en sık görülen histolojik formudur ve tüm invaziv meme kanserlerinin %5-15'ini temsil eder. Spesifik epidemiyolojik, biyolojik ve klinik özellikleri ile meme kanserleri arasında bağımsız bir antitedir (119). Atipik klinik ve görüntüleme özelliklerine sahiptir. Sıklığı son 20 yılda hormon replasman tedavilerinin (HRT) kullanımına bağlı olarak artmıştır (120). Sinsi bir proliferatif paterne sahip olması nedeniyle birçok olguda invaziv lobüler karsinomun klinik ve radyolojik olarak tanısı zordur. Meme MRG, İLK'nın saptanması ve evrenmesinde en doğru görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir ve tüm İLK'lar için ameliyat öncesi planlamada önemle tavsiye edilir (121).

İLK, genellikle diğer meme kanseri tiplerine göre daha ileri tümöral evrede geç tanı almaktadır (122). Klinik olarak genellikle sessiz olma eğiliminde olmakla birlikte, memede belirsiz, elle hissedilebilen bir kalınlaşma veya şişlik/sertlik alanı, meme başında değişiklik, ciltte retraksiyon veya meme boyutunda küçülme klinik belirtiler arasında sayılabilir (123). Sinsi ve belirsiz büyüme paterni nedeniyle görüntüleme yöntemleriyle tespit edilmesi zordur (124). Bununla birlikte İLK, patoloğlar tarafından iyi tanınır. Histolojik olarak minimal stromal reaksiyona neden olan tek sıra halinde fibröz stromaya sızan nispeten küçük, diskoheziv epitelyal hücrelerden oluşur. Patolojik olarak en ayırdedici özelliği hücre-hücre yapışma molekülü E-kadherinin (CDH1 geni tarafından kodlanır) yokluğu veya kaybı olmakla birlikte, hem östrojen (ER) hem de progesteron reseptörleri (PR) açısından pozitif ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2) açısından negatif olması diğer özellikleridir (124). E-kadherin ekspresyonunun kaybı, tanıda ve sınıflandırmada önemli olan spesifik bir özelliktir. Tüm İLK tümörlerinin yaklaşık %90'ı hücre canlılığı için gerekli olan bu hücre-hücre yapışma molekülünden (CAM) yoksundur. E-kadherin eksikliği molekülün düzensizliğine neden olur ve İLK'un tipik diskoheziv büyüme özelliğini

verir (125). Pleomorfik İLK'da ise E-kadherinin tamamen kaybı gözlenir (125). Duktal ve lobüler kanserler arasındaki ayırıcı tanı, benzer veya şüpheli histolojik özelliklere sahip zor vakalarda bile E-cadherinin immünohistokimyasal tespiti ile anlaşılabilir (125). Histolojik olarak tipik diğer özellikleri küçük monomorfik hücreler, hücre-hücre uyumu eksikliği ve küçük bir sitoplazma tabakası ile çevrelenmiş yuvarlak veya çentikli oval çekirdekler içermesidir (125).

İLK genellikle iyi prognoz ve düşük histolojik dereceleyle ilişkilendirilir; tipik olarak güçlü ER pozitif, HER-2 negatiftir ve düşük oranda ERB-B2 amplifikasyonu gösterebilirler. ERB-B2 amplifikasyonları ve mutasyonları İLK'ların %8'inde gözlenebilmesine rağmen bunlar pleomorfik formlarda daha sık görülür ve sıklıkla kötü prognozla ilişkilidir (125). En yaygın türü, İDK'dan biraz daha iyi prognoza sahip olan klasik varyanttır. Pleomorfik varyant daha agresif davranışlı ve daha kötü prognoza sahiptir (121).

İLK'ların sızıntılı büyüme modeli genellikle göze çarpan dezmozoplastik reaksiyona neden olmadan, mimari yapıyı bozmadan, ya da bir kitle oluşturmadan büyümesine ve ilerlemesine olanak tanır. Bu nedenle İLK'lar tanı aldıklarında İDK'lara göre daha büyük boyutta ve daha ileri evrededir (123). İDK'ların aksine periton veya retroperiton, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, leptomeninks ve miyokardiyuma metastaz yapma olasılığı çok daha yüksektir. Karaciğer, kemik ve plevraya metastaz oranı İDK ile karşılaştırılabilir düzeydedir. İLK'da olağandışı metastatik paternler nadir değildir. Mastektomi oranları İDK'a göre daha fazladır. Sistemik kemoterapi, evre III veya daha yüksek hastalıkta kullanılır; ancak İLK, İDK'a göre kemoterapiye daha az yanıt verir. Bütün bunlara rağmen genel prognozları İDK'lara kıyasla göreceli daha iyidir (123).

Mamografide lezyon sıklıkla çevredeki meme parankiminden daha az veya ona eşit, normal meme dokusundan ayırt edilemeyen bir yoğunluk gösterir. Mikrokalsifikasyonlar nadir bir bulgu olup %0 ile %24 oranında görülür (126,127). Histopatolojide karakteristik olarak tümör hücrelerinin duktusları tıkamadan çevrelediği görülür. Duktal invazyon veya obstrüksiyonun olmaması nedeniyle

mikrokalsifikasyonların nadir görüldüğü ileri sürülmektedir (121). İLK'un mamografik olarak saptanmasındaki zorlukların temel sebepleri kanser dokusunun dansitesinin normal meme parankimininkine benzemesi, desmoplastik yanıtın göreceli az olması, lezyonların sıklıkla mikrokalsifikasyon içermemesi ve malign hücrelerin sıklıkla tek sıralı invazyon paternidir (123). İLK'ların diğer MMG bulguları ise kitle, asimetri ve yapısal distorsiyondur. Mamografinin duyarlılığı %57-81 arasındadır. Vakaların %8-16'sında mamografide bulgu saptanmaz. Mamografik anormallik sıklıkla yalnızca tek bir pozisyonda, bu daha yaygın olarak kraniyokaudal projeksiyondur. Mamografide tümör boyutu sıklıkla olduğundan daha küçük ölçülür (123).

Dijital mamografi %63-98'lük duyarlılığıyla meme kanseri tanısında ilk basamak görüntüleme yöntemi olsa da İLK tespitindeki tanısal performansı, özellikle yoğun meme dokusunda daha düşüktür ve %57-81 arasında değişebilmektedir (120,121). Aşırı yoğun meme dokusunda İLK tespit oranı %30'lara kadar düşmektedir (120).

Dijital meme tomosentezi (DBT), doku süperpozisyon etkisini azaltarak İLK'da yaygın bulgular olan parankimal distorsiyon, asimetri ve düzensiz sınırlı kitlelerin görünürlüğünü ve saptanabilirliğini artırır (129). USG, genellikle klinikte veya mamografi muayenelerinde tespit edilen şüpheli bulguların değerlendirilmesinde yardımcı ve tamamlayıcı olarak kullanılır. İLK tanısında duyarlılığı %68-87 arasında değişmektedir (130). USG'de sıklıkla düzensiz konturlu ve posterior akustik gölgelenme gösteren heterojen hipoekoik bir kitle olarak tanımlanırlar. Kitle olmaksızın fokal gölgelenme de sık görülen sonografik görüntüleme bulguları arasındadır (130).

Tüm bu görüntüleme tanı teknikleri, radyologların şüpheli malign belirtileri tespit etmesine yardımcı olabilir; ancak çoğu zaman hem tanının, hem de lezyon boyutunun, multifokalite, multisentrisite, bilateralitenin belirlenmesi oldukça güçtür. Bu nedenle İLK'u ve yayılımını tespit etmek için ileri meme görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Günümüzde MRG, İLK'u tespit etmek ve evrelemek için en hassas tanı aracı olarak kabul edilmektedir. İLK tanısında MRG duyarlılığı %91-100'lere ulaşmaktadır

(121,130). MRG, İLK tanısının kanıtlandığı ancak fizik muayene ve MMG/USG tetkikleri ile hastalığın yaygınlığının değerlendirilemediği hastalarda da oldukça faydalıdır. MRG, geleneksel görüntüleme yöntemlerine göre ek odakları ve karşı memedeki hastalığı tespit etmek ve cerrahi tedaviye rehberlik etmek için daha doğru lokal evreleme bilgileri sağlayabilir (131). Ayrıca İLK'da patolojik gerçek tümör boyutu ve morfolojisiyle MRG boyut ve morfolojilerinin korele olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. MRG'de genellikle düzensiz sınırlı solid kitle, bitişik ya da bitişik olmayan nodüler kontrastlanma (normal dokuyla ayrılmış milimetrik tümör agregatları), birbiriyle bağlantılı ya da bağlantılı olmayan lineer kontrastlanma, septal kontrastlanma paterni ya da benign lezyonları düşündüren düzgün konturlu nodüler solid lezyonlar şeklinde karşımıza çıkabilir (121). Bununla birlikte genellikle düşük agresif formlara sahip bazı tümörlerin tespitinde, özellikle düşük yoğunlukta kontrast tutulumu gösteren lezyonlarda MRG'nin de başarısız kalabileceği unutulmamalıdır.

Son zamanlarda yeni ortaya çıkan bir dijital mamografi teknolojisi olan kontrastlı spektral mamografi (CESM), kanser tespitini iyileştirmekte ve yanlış teşhis oranlarını azaltmaktadır (132). CESM, geleneksel mamografiyi, iyotlu kontrast maddenin IV uygulanmasıyla birleştirerek, meme dokusunun hem morfolojik hem de fonksiyonel bilgisini sunar (133). Çeşitli çalışmalar, CESM'nin kanser teşhisinde tanısal performansının MRG'ye benzer olduğunu ve CESM'nin MRG için belirlenmiş endikasyonlar için de yararlı olabileceğini göstermiştir (132). İLK tanısında ve yaygınlığının değerlendirilmesinde de CESM'nin MRG kadar başarılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (121).

İDK ve İLK'un birlikte olduğu mikst tipte invaziv karsinomlar tüm meme kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur ve İLK ile birlikte artan bir insidansa sahiptir (134). Mikst tip ile saf İLK arasındaki klinikopatolojik özellikleri, yönetimi ve hayatta kalma sonuçlarını karşılaştıran için 811 hastayı içeren bir çalışmada, saf İLK'un mikst tümörlere göre daha ileri yaşlarda görüldüğü, multifokal hastalık, büyük tümör boyutu, pozitif lenf nodu ile daha fazla ilişkili olduğu ve mikst tümörlere göre prognoz daha

kötü olduğu gösterilmiştir (134). Saf İLK'da prognozun mikst tiple benzer olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (135,136).

2.3.4.1.3 Tübüler karsinom

Memenin tubüler karsinomu, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturan, yavaş büyüyen ve nadiren metastaz yapan bir kanserdir (137,138). Tübüler karsinom tipik olarak mamogramda küçük spiküle bir kitle ve USG'de arka akustik gölgelenmesi olan düzensiz bir hipoeoik kitle olarak ortaya çıkar (138). Kimi zaman internal ya da çevresel mikrokalsifikasyonlar içerebilirler. MRG'de tübüler karsinomlar, T2 ağırlıklı görüntülerde koyu internal septa benzeri görünümle birlikte veya bu görünüm olmadan hiperintens meme lezyonları olarak tanımlanabilir (139). DAG görüntülemesinde düşük ADC değerleri, tübüler karsinomu hiperintens benign meme lezyonlarından ayırmak için kullanılabilir (139). Histolojik olarak tübüler karsinomun karakteristik özelliği, dezoplastik bir stroma içinde gelişigüzel düzenlenmiş, açılı şekillere sahip tübüllerin baskınlığıdır. Tübüller, çevreleyen miyoepitelyal hücreler olmaksızın tek bir epitel hücre tabakasından oluşur. Saf tübüler karsinom (tübüler karsinomun karakteristik morfolojisinin %90'ından fazlası) sınırlı metastatik potansiyele ve mükemmel prognoza sahiptir. Tübüler karsinomun tedavisi genellikle hormonal tedavi ve eksizyondur (139).

2.3.4.1.4 Müsinöz karsinom

Müsinöz karsinom tüm meme karsinomlarının %1-7'sini oluşturur. Klinik prezentasyonu genellikle ele gelen düzgün konturlu palpabl kitledir. Mamografide genellikle düzgün konturlu kitle ve sonografide heterojen internal ekolu hipoeoik lezyon, müsinöz meme karsinomunun en sık rastlanan radyolojik görünümüdür (140). Saf müsinöz karsinomun tipik MRG bulguları, T2 ağırlıklı görüntülemelerde son derece yüksek sinyal yoğunluğuna sahip benign görünen düzgün sınırlı bir kitle ve persistan ya da plato tarzı kontrastlanma kinetiğe sahiptir (141). Yüksek dereceli veya karışık müsinöz lezyonlar daha şüpheli görüntüleme özelliklerine sahip olabilir. Müsinöz karsinomlar, tümörün protein ve müsin bileşimindeki farklılıklara bağlı olarak yağ

baskılı T1 ağırlıklı MR görüntülerinde değişken sinyal yoğunluğu gösterir ve yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerde homojen veya heterojen olarak hiperintens olabilirler. Kontrast madde uygulamasından sonra, müsinöz karsinomların çoğu, sıklıkla heterojen, rim tarzında, yavaş ve progresif olarak kontrastlanırlar. Histolojik olarak müsinöz karsinomlar, aselüler müsin içinde yüzen küçük tümör hücresi kümeleri gösterir. Karsinom, müsinöz bileşenin yüzdesine bağlı olarak saf müsinöz veya karışık müsinöz olabilir. Saf müsinöz karsinomlar (müsin bileşeni >%90) daha iyi prognoz ile ilişkilidir. Mikst müsinöz karsinomların prognozu (>%10 müsinöz olmayan alanlar), müsinöz olmayan bileşene bağlı olarak değişir (142).

2.3.4.1.5 Mikropapiller karsinom

Mikropapiller karsinom agresif bir alt tiptir ve tüm meme karsinomlarının %2-8'ini oluşturur. Tipik olarak altıncı dekatta ortaya çıkar. Yüksek erken nüks ve düşük sağ kalım oranlarına sahiptir (143). Lenfatik invazyon ve aksiller lenf nodu metastazı çok yaygındır (143). Mamografide en yaygın bulgu düzensiz spiküle konturlü kitledir (143). USG'de en sık görülen bulgu, spiküle kenarları ve posterior akustik gölgelenmesi olan düzensiz hipoeoik kitledir (144). MRG'de en yaygın bulgu, wash-out kinetiğine sahip düzensiz bir kitledir (144). Histolojik olarak invaziv mikropapiller karsinom, fibrovasküler çekirdeklerden yoksun ve boş alanlarla çevrelenmiş, kümeler halinde tümör hücreleri ile karakterize edilen farklı bir mimari gösterir.

2.3.4.1.6 Medüller karsinom

Medüller karsinom, tüm invaziv meme kanserlerinin %5'inden azını oluşturur (145). BRCA-1 taşıyıcılarında ortaya çıkan meme kanserlerinin yaklaşık %13'ü medüller karsinomdur. Mamogramda, iyi sınırlı kitlesel dansite, yuvarlak, oval veya lobüle şekilli bir kitle olarak görülebilir (145). USG'de de benzer şekilde iyi sınırlı hipoeoik bir kitle görünümündedir (145). MRG özellikleri, gecikmiş periferik kontrastlanma ile homojen veya heterojen iç kontrastlanma gösteren düzgün kenarlı, sferik veya oval bir kitle şeklindedir (146). Bu MRG özellikleri medüller karsinom için spesifik değildir ve iyi huylu lezyonların yanı sıra diğer histolojik meme kanseri

türlerinde de bulunabilir (146). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), medüller karsinom veya atipik medüller karsinom yerine medüller özelliklere sahip karsinom teriminin kullanılmasını önermektedir. Histolojik özellikler arasında sinsisyal büyüme paterni, sınırları aşma eğilimi, belirgin lenfoplazmasitik sızıntı yer alır ve vakaların çoğunluğu ER/PR/HER-2 için üçlü negatiftir. Kesin olarak tanımlanmış medüller karsinomun, aynı evredeki üçlü negatif meme kanserinden daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, medüller karsinom tanı kriterlerinin çalışmalar ve kurumlar arasında değişkenlik göstermesi nedeniyle tartışmalı bir antite olabilmekte ve üçlü negatif kanserler açısından yanıltıcı olabilmektedir. Pek çok uzman meme patoloğu bu nedenlerden dolayı raporlamada bu terminolojiden kaçınmayı tercih etmektedir.

2.3.4.1.7 Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom

Memenin primer nöroendokrin karsinomu invaziv meme kanserlerinin %1-5'inden daha azını oluşturur (147). Klinik olarak genellikle ele gelen kitle ile prezente olur (148). Mamografide yüksek dansiteli, sferik veya oval şekilli, nisbeten düzgün konturlu bir kitle şeklinde görülür (148). USG'de düzensiz (%65,4), hipoekoik (%78,4), kenarları belirsiz (%43,5) ve posterior akustik özellikleri olmayan veya artmış (%77,9) bir kitle şeklinde görülür (149). MRG'de genellikle düzensiz kenar özellikleri ile (%63,6) wash-out kinetiği (%85,7) gösteren bir kitle (%83,3) şeklinde görülür (148). 2012 WHO Meme Kanseri Sınıflandırmasına göre nöroendokrin özelliklere sahip karsinomlar 3 gruba ayrılır: iyi farklılaşmış nöroendokrin tümör (WD-NET), az farklılaşmış nöroendokrin tümör (PD-NET) veya küçük hücreli karsinom veya nöroendokrin farklılaşması olan invaziv meme karsinomu (IBC-NEC) (150). NET tanısı nöroendokrin belirteçlerin ekspresyonunu gerektirir. En duyarlı ve spesifik immünohistokimyasal belirteçler sinaptofizin ve kromogranin A'dır (150).

2.3.4.1.8 Apokrin karsinom

Memenin invaziv apokrin karsinomu (IAC), meme kanserinin nadir bir alt tipidir ve meme karsinomlarının %1-4'ünden azını oluşturur (151). Bulgular spesifik

olmadığından, IAC'yi yalnızca radyolojik görünümle diğer invaziv meme karsinomu alt tiplerinden ayırt etmek zordur (151,152). IAC'nin çoğu mamografide düzgün veya düzensiz konturlu, mikrokalsifikasyon içeren ve içermeyen oval şekilli kitle şeklinde görülür (151,152). USG'de sıklıkla heterojen olmak üzere değişken iç eko özelliklerine sahiptirler (152). MRG'de tipik olarak hızlı kontrastlanma ve wash-out paterni ile kontrastlanan bir kitle olarak ortaya çıkar (152). Apokrin karsinomu konvansiyonel invaziv duktal karsinomdan radyolojik olarak ayırtetmek zordur. Histolojik olarak invaziv apokrin karsinom, bol eozinofilik ve granüler sitoplazmalı apokrin morfolojisi, farklı hücre sınırları ve belirgin nükleoluslu merkezi veya eksantrik yerleşimli çekirdeklerle karakterize edilir. Apokrin karsinom, östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptörü (PR) için negatif ve androjen reseptörü (AR) için pozitif olan karakteristik bir hormonal reseptör profiline sahiptir. HER-2/neu aşırı ekspresyonu ve amplifikasyonu tümörlerin yaklaşık %30'unda mevcuttur (152). Apokrin karsinom, invaziv duktal karsinom ile benzer veya biraz daha iyi prognoza sahiptir (152).

2.3.4.1.9 İnvaziv kribriform karsinom

Memenin invaziv kribriform karsinomu (ICC) nadir bir alt tiptir ve tüm invaziv meme karsinomlarının %1-3'ünü oluşturur. Daha düşük aksiller metastaz sıklığı ve dolayısıyla daha iyi prognoz ile ilişkilidir (153). Görüntüleme özellikleri spesifik değildir; mamografide düzensiz şekilli (%72,8), spiküle konturlu (%63,7) ve yüksek dansiteli (%81,8) lezyonlar şeklinde görülür. USG'de düzensiz şekil (%77,8), spiküle kenarlar (%29,6), hipoekojenite (%81,5) görülür ve arka akustik özellik genellikle yoktur (%85,2). MRG'de sıklıkla düzensiz şekilli bir kitle (%62,0) ve düzensiz (%42,9) kenarlar görülür. ICC genel olarak histolojik özelliklerine göre üç forma ayrılır: Saf (>%90 kribriform patern), klasik (<%90 ve >%50 kribriform patern, <%50 tübüler karsinom ile karışık) ve mikst form (<%90 ve >%50 kribriform patern, %10-49 ile karışık tübüler olmayan karsinom). Histolojik olarak ICC'deki tümör hücreleri kribriform adalar halinde düzenlenmiştir. Çoğu mükemmel prognoz gösterir. Saf ICC (>%90 kribriform patern) mikst ICC'den daha iyi prognoza sahiptir (153).

2.3.4.1.10 Metaplastik karsinom

Metaplastik meme karsinomları invaziv meme kanserlerinin %0,25-1'ini temsil eder (154). Metaplastik elementler içeren adenokarsinomdan oluşan heterojen bir tümör grubudur. Bunlar arasında skuamöz hücre, iç hücresi (sarkomatoid), osteoid, kondroid veya lipomatöz bileşenler bulunabilir ve baskın farklılaşma modeli ek alt tiplerini tanımlar (155). Ek olarak metaplastik karsinom, değişen miktarlarda özel tipte olmayan (NST) invaziv karsinom içerebilir veya tamamen metaplastik bileşenden oluşabilir. Metaplastik meme karsinomlarının mamografik, sonografik ve MRG özellikleri, benign ya da malign meme lezyonları ile benzer olabilir (155).

MRG'de metaplastik meme karsinomları sferik veya oval şekilli, sıklıkla hafif lobülasyon gösteren ve sıklıkla iyi sınırlı, diğer invaziv meme karsinomlarına benzer şekilde izo veya hipointens bir kitle olarak ortaya çıkar (156). Nekrotik bileşen ve kistik dejenerasyon nedeniyle T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu sık görülen bir bulgudur. T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal, metaplastik meme karsinomunun yanı sıra müsinöz karsinom, enfarkte veya nekroze invaziv duktal karsinom, kapsüllü papiller karsinom ve invaziv papiller karsinomda da gözlenebilir (157). Bu lezyonların heterojen, halka benzeri veya heterojen kontrastlanma gösterebilir. Sıklıkla hızlı kontrastlanma ve geç fazlarda wash-out bulgusu gösterirler (156).

Metaplastik karsinomların çoğunluğu üçlü (ER, PR, HER-2) negatiftir. Epitelyal malignite olarak kökene dair kanıtları göstermek için sitokeratin (AE1/AE3, Cam5.2, CK5/6, 34βE12) kapsamlı immün boyama panellerinin yapılması gerekmektedir. Metastazlar sıklıkla hematojen olup lenfojen metastaz daha az sıklıkta görülür.

2.3.4.1.11 Metaplastik skuamöz hücreli karsinom

Metaplastik skuamöz hücreli karsinom (SCC), invaziv meme kanseri vakalarının %0,1'inden azını temsil eder (154). Yaygın klinik tablo, nodal tutulumu olmayan, hızla büyüyen, nispeten büyük bir meme kitlesidir (158). Kitle tipik olarak çok yoğundur ve

mamogramda nadiren kalsifikasyon görülür (158). Skuamöz hücreli karsinom yuvarlak şekilli veya lobüle konturlu olup, USG’de iyi sınırlı veya mikrolobüle kenarlara sahiptir (158). Kitle içinde nekroz ve kistik dejenerasyondan kaynaklanan kistik bileşenlere bağlı heterojen ekojenite görülebilir (158). Histolojik olarak metaplastik skuamöz hücreli karsinom, skuamöz farklılaşma gösteren tümör hücrelerinden oluşur. İğ hücreleri, osteositler ve kondrositler gibi diğer bileşenler de gözlemlenebilir. Memenin primer SCC tanısı için üç kriterin karşılanması gerekir: İkinci bir bölgede ilişkili primer SCC'nin olmaması, cilt tutulumunun olmaması ve SCC'nin %90'dan fazla baskın bulgu olması gerekmektedir (158).

2.3.4.1.12 Osteoid diferansiasyon gösteren meme karsinomu

Kemik/kıkırdak metaplazili meme kanserinin prevalansı çok nadirdir ve invaziv meme kanseri vakalarının yalnızca %0,003-0,12'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir (159). Osteoid farklılaşma gösteren metaplastik karsinomlar genellikle kalsifiye meme kitlesi şeklinde görüntülenir ve ayırıcı tanısında primer osteosarkom yer alır (159). Osteosarkom tipik olarak mamografide yoğun kalsifiye fildişi benzeri bir kitle olarak ortaya çıkar (159). Memenin primer osteosarkomu ve diğer sarkomları son derece nadirdir. Osseöz farklılaşma gösteren malign meme neoplazmaları, aksi kanıtlanana kadar metaplastik karsinomun bileşenleri veya malign filloides tümörlerinin heterolog bileşenleri olarak kabul edilir (159). Histolojik olarak mezenkimal farklılaşma gösteren metaplastik karsinom, eş zamanlı osseöz ve kıkırdak farklılaşma gösterebilir. Ayırıcı tanıda karsinomatöz (epitelyal) bir bileşenin varlığının tanımlanması önemlidir (159).

2.3.4.1.13 Kondroid diferansiasyon gösteren meme karsinomu

Yine çok nadir görülen, invaziv meme kanseri vakalarının yalnızca %0,003-0,12'sini oluşturduğu tahmin edilen kondroid farklılaşma gösteren metaplastik karsinom (MCCD), mamografi, sonografi ve MRG'de spesifik olmayan görüntüleme bulgularına sahiptir (160). Mamografide amorf veya kaba kalsifikasyon içeren, belirsiz sınırlı, yüksek yoğunluklu bir kitle ve sonografide posterior akustik gölgelenme ile

nispeten iyi sınırlı, heterojen ekoda bir kitle olarak görüntülenebilir (160). MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde orta ila yüksek sinyal yoğunluğunda iç yapıya sahip, nispeten iyi sınırlı, kontrastlanmayan bir kitle olarak görüntülenebilir (160). Histolojik olarak mezenkimal farklılaşma gösteren meme karsinomu, mezenkimal elementlerin kombinasyonlarını içerebilir. Metaplastik kondroid karsinom genellikle kondroid farklılaşma alanlarıyla karışmış neoplastik epitel hücrelerinden oluşan malign bir lezyondan oluşur (160).

2.3.4.1.14 İğ (spindle) hücreli karsinom

İğ hücreli karsinom (bazen sarkomatoid karsinom olarak da adlandırılır) metaplastik karsinomun bir alt grubudur (161). İğ hücreli karsinom tipik olarak ortalama 60 yaşlarında ele gelen bir meme kitlesi olarak ortaya çıkar, daha yaygın olarak Afrika kökenli Amerikalı ve İspanyol kadınlar arasında görülür (161). Mamografide tipik olarak yuvarlak veya lobüle konturlu bir kitle şeklinde görülür. Vakaların %13-25'inde pleomorfik veya lineer kalsifikasyonlar ve komşuluğunda deri kalınlaşması eşlik eder (161). Genellikle spiküle konturlu olup çevre dokuda yapısal distorsiyona yol açarlar (161). USG'de tipik olarak sınırları belirsiz, internal vaskülarite ve posterior akustik gölge gösteren, kistik alanlar içerebilen, heterojen iç yapıda yuvarlak bir kitle şeklinde görülür (162). Kalsifikasyonlar ve aksiller lenf nodu tutulumu nadirdir (162). İğsi metaplastik karsinomlar MRG'de, düşük T1- yüksek T2 sinyal yoğunluğu ile değişken kontrastlanma gösteren düzensiz spiküle konturlu kitle şeklinde görülür (162). Ayırıcı tanılar arasında primer veya metastatik sarkom (nadir), filloid tümör, nodüler fasiit, metastatik melanom, skar, fibromatoz, miyofibroblastom, psödoanjyomatöz stromal hiperplazi (PASH) yer alır. Karsinomatöz bileşenin varlığı ve immün boyama, tanı koymada yardımcıdır (162).

2.3.4.1.15 Adenoid kistik karsinom

İnvaziv meme kanserlerinin %0,1'den azı adenoid kistik karsinomlardır (AdCC) (163). Bu kanser türü en çok tükürük bezlerinde görülür, ancak meme aynı zamanda bir ekzokrin bez olduğundan nadiren memede birincil tümör olarak da ortaya çıkabilir.

Bu nadir alt tip tipik olarak aksiller lenf nodlarına metastaz yapmaz ve bu nedenle genel prognozu iyidir (163). Düzgün veya düzensiz bir kitle veya asimetrik yoğunluk tipik mamografik görünümüdür (163). İzokoik veya kist benzeri düşük ekojeniteli bir kitle tipik sonografik görünümüdür ancak her şekilde bulgu verebilir (164). Histolojik olarak AdCC genellikle periferik sınırdaki infiltratif paterni sahip, iyi sınırlı tümör nodüllerinden oluşur. Tümör, tübüler, kribriform, trabeküler ve bazaloid olmak üzere birçok büyüme paterni gösterir. İmmün boyalar duktal bileşenler, miyoepitelyal bileşenler ve CD117 (c-kit) için pozitifdir. MYB aşırı ekspresyonu AdCC için hassas ancak spesifik olmayan bir işaretidir (163).

2.4 Duktal Karsinoma İn Situ

Duktal karsinoma in situ, invaziv kanserin öncüsü sayılan, teşhisi, tanısı ve tedavisi tartışmalı bir antitedir. 1980'lerden itibaren tarama mamografi programlarının genişlemesiyle birlikte DKIS insidansı artış göstermiştir. Uzun zaman DKIS'ın esas bulgusunun mamografide görülen asemptomatik kalsifikasyonlar olduğu düşünülse de, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile, özellikle MRG bulgularının daha iyi anlaşılması ile birlikte, birçok vakanın kalsifikasyon içermediği anlaşılmıştır. İğne biyopsilerinde patoloğlar için DKIS'ın tanısı ve sınıflandırılması, yetersiz örnekleme ve gözlemciler arası değişkenlik nedeniyle zor olabilir. Klasik tedavisi cerrahi eksizyondur. Son yıllarda, aşırı tedaviyi azaltmak ve hastalara daha kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri sunmak üzere DKIS'ın cerrahi olmayan yönetimine dair artan bir ilgi vardır. Bununla birlikte, mevcut biyobelirteçler gizli invaziv hastalığın biyopsi sırasında tanımlanmasında veya mevcut DKIS'ın invaziv hastalığa ilerleme riskini doğru bir şekilde tahmin etmede yetersiz kalmaktadır. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Bu sayede ameliyattan kaçınabilecek düşük riskli DKIS'lı kadınları radyolojik olarak daha iyi tanımlamak mümkün olabilecektir (165).

2.4.1 DKIS'ın patolojik karakteristikleri

DKIS, çeşitli histopatolojik özellikler gösteren oldukça heterojen bir lezyon grubunu kapsar. Birincil sınıflandırma sistemi, nükleer çoğalmayı, mitotik şekilleri ve

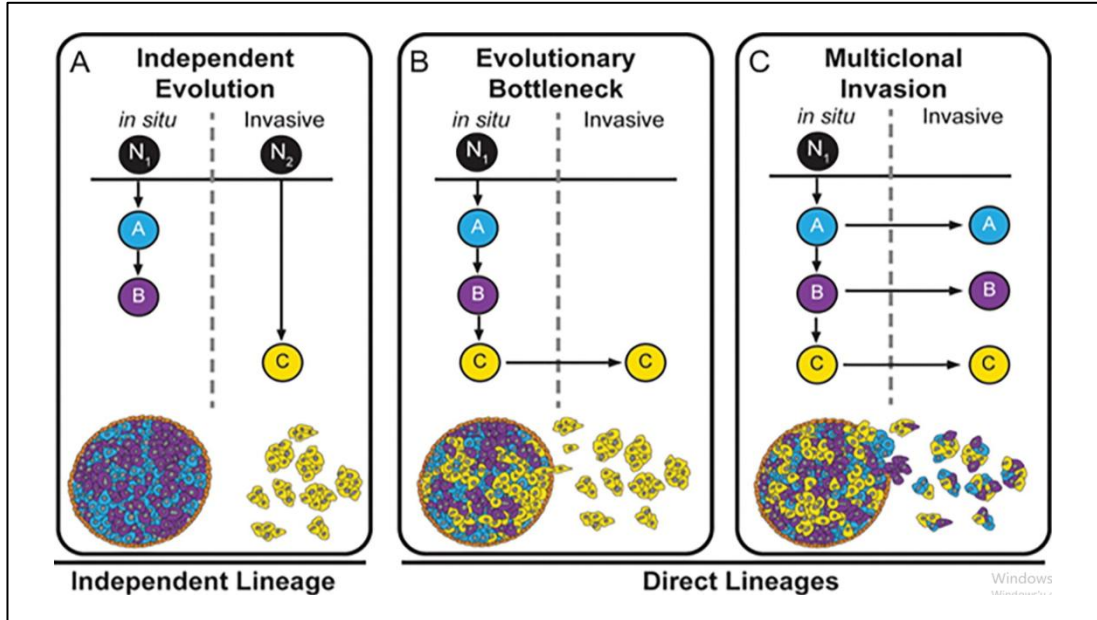
mimariyi içeren üç aşamalı bir nükleer derecelendirme sistemine dayanmaktadır (166). Nükleer derece, hastalığın prognozu ve invaziv kansere progresyon riski ile ilişkili olduğundan, DKIS'in en önemli ayırt edici özelliklerinden biridir (167). Birçok araştırmacı, mamografide ve MRG'de nükleer dereceyle ilişkili radyomik özellikler belirlese de görüntüleme yöntemleriyle nükleer dereceyi tahmin etmenin klinik önemi sınırlıdır. Diğer önemli DKIS belirteçleri, özellikle ER olmak üzere hormon reseptör durumu, ve nekroz varlığıdır. DKIS vakalarının yaklaşık %87'si ER pozitifdir (168). ER-pozitif DKIS'in ince pleomorfik ve ince lineer dallanma gösteren kalsifikasyonlar olarak ortaya çıkma olasılığı, ER-negatif DKIS'in ise USG'de saptanma olasılığı daha yüksektir (169). Komodo tip nekroz, merkezi genişleyen nekrozun varlığını ifade eder; tüm DKIS'ların yaklaşık üçte birinde bulunur ve en sık yüksek dereceli DKIS ile ilişkilidir (166). Nükleer dereceye benzer şekilde, komodo tip nekroz, kötü prognoz ve invaziv kansere ilerleme riski ile ilişkilidir (167). Kalsifikasyonlar sıklıkla nekroz alanlarında bulunur ve komodo tip nekroz, mamografide ince lineer dallanma morfolojisiyle ilişkilidir (170).

DKIS'in iğne biyopsilerinde histolojik olarak eksik (örneğin, atipik duktal hiperplazi) veya aşırı yorumlanması (invaziv kanser) söz konusu olabilir. 115 patoloğ tarafından yorumlanan 240 meme biyopsisini kapsayan geniş bir çalışma, invaziv karsinom vakalarında %96 uyum sağlarken, uyumun DKIS vakalarında %84'e ve atipi vakalarında %48'e düştüğünü göstermiştir (171). Kalın iğne biyopsileri sırasında yetersiz örnekleme yapılması, patoloğun yorumlaması için yeterli materyal olmaması da bu belirsizliğe sebep olabilir. Atipik duktal hiperplazi ve düşük dereceli DKIS morfolojik olarak birbiriyle örtüşebilir. DKIS tanısı için en az iki kanalın tamamen tutulmuş olması veya en az 2 mm boyutunda olması gerekir (166). Sonuç olarak, yalnızca tek küçük bir kanalı içeren bir kalın iğne biyopsisi örneği, cerrahi eksizyonda DKIS'a yükselebilen atipik duktal hiperplazi tanısı verebilir. Benzer şekilde, 14 kalibrelik otomatik biyopsi cihazıyla (11 kalibrelik vakum destekli cihaza kıyasla) ve daha az sayıda biyopsi örneğinin alınması, ilk kalın iğne biyopsisinde eşlik eden invaziv kanserin gözden kaçırılma olasılığını artırabilir ve cerrahi eksizyonda tanının invaziv kanser olarak sonuçlanmasına neden olabilir (8).

2.4.2 DKIS'tan invaziv kansere progresyon

Saf DKIS lezyonlarında neoplastik hücreler tamamen meme duktal ağacının dalları içinde bulunur. DKIS'tan invaziv meme kanserine progresyon, kanalların bazal membranının parçalanmasını ve tümör hücrelerinin stromaya göçünü gerektirir. Bu sürecin nasıl gerçekleştiği bugüne kadar tam olarak anlaşılamamıştır.

DKIS’da prognozun bağımsız (bağımsız evrim modeli) ve doğrudan (multiklonal istila modelleri) olmak üzere çeşitli hücresel modelleri öne sürülmüştür (172,173). Bağımsız evrim modelinde, DKIS ve invaziv kanser, muhtemelen tümör oluşumunu teşvik eden bir alan etkisi nedeniyle aynı yerde fakat ayrı ayrı gelişir. Bu modelde, ayrı ayrı geliştikleri için yakın anatomik yakınlıkta bulunan DKIS ve invaziv duktal karsinomun genetik profillerinde minimum düzeyde örtüşme olmalıdır (172). Multiklonal istila modeli ise, neoplastik hücrelerin, bir mutasyon veya başka bir (epi)genomik olay sebebiyle, bazal membranı parçalayabilen ve stromayı istila edebilen yeni bir hücre alt popülasyonuna yol açana kadar kanallar içinde geliştiğini öne sürer (Resim-3) (165).



Şekil 3. DKIS'ta malign hücrelerin invaziv karsinoma progresyon modelleri (165)

İnvaziv progresyonun nasıl meydana geldiğine dair önerilen bu modellere rağmen, neden bazı DKIS lezyonlarının invaziv kansere ilerlediği ve diğerlerinin uzun süreler boyunca sessiz kaldığı net değildir. Son çalışmalar tümör mikro ortamının ve kanser-immün hücre etkileşimlerinin invazyon sürecinde önemli rol oynayabileceğini göstermiştir (174). Oncotype DX Breast DCIS Score (Genomic Health) ve DCISionRT (Prelude Dx) gibi ticari olarak temin edilebilen testler ve Van Nuys Prognostik İndeksi, Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi DCIS nomogramı gibi doğrulanmış metrikler, tedavi sonrasında kanserin tekrarlama riskini gösteren araçlardır. Ancak bu testlerle elde edilen bilgi, tedavi edilmemiş DKIS'in invaziv kansere ilerlemesi ile ilişkili değildir (175). DKIS'in invaziv kanser için olası bir öncü olarak kabul edilmesinde görüntüleme bulguları arasında da bir kopukluk vardır. DKIS'in en sık görülen belirtisi kalsifikasyonlardır (yaklaşık %80), ancak DKIS'a eşlik eden invaziv kanserlerin %60'ında, invaziv kanser vakalarının ise sadece %30'unda kalsifikasyon görülür (176). Bu paradoks için çeşitli hipotezler geliştirilmiştir. Birincisi, DKIS'da gelişen kalsifikasyonlar invaziv kansere ilerleme sırasında kaybolabilir. İkincisi, kalsifiye olmayan DKIS'in büyük bir kısmı mamografiyle gözden kaçabilir. Üçüncüsü, birçok invaziv kanserin DKIS aşaması çok kısa olabilir ve bu nedenle normalde DKIS ile gelişecek kalsifikasyonların gelişmesi için yeterli zaman olmayabilir. Bununla birlikte, kalsifiye olmayan DKIS, biyolojik olarak kalsifiye DKIS'dan daha az agresif olma eğiliminde olup, daha düşük nükleer derece ve HER-2 negatifliğinin, invaziv kansere ilerleme olasılığının daha düşük olduğunu göstermektedir (177). DKIS'in doğal seyrine ilişkin, özellikle de oluşumun erken dönemlerinde, genel bir veri eksikliği vardır ve süreci netleştirmek için patoloji, radyoloji ve genetik temelli yeni bilgilere ihtiyaç vardır.

2.4.3 DKIS görüntüleme bulguları

2.4.3.1 Mamografik değerlendirme

DKIS mamografide en sık (yaklaşık %80) asemptomatik kalsifikasyonlar şeklinde ortaya çıkar (170). DKIS kalsifikasyonlarının yaklaşık yarısı grup oluşturan ince pleomorfik morfolojik özelliklere sahiptir (170). İnce pleomorfik ve ince lineer veya

ince lineer dallanan kalsifikasyonların, nekrozun eşlik ettiği yüksek dereceli DKIS'a eşlik etme olasılığı daha yüksekken, yuvarlak kalsifikasyonlar daha çok düşük dereceli DKIS ile ilişkilidir (178). Mamografik olarak tespit edilebilen DKIS'ların yaklaşık %10'unda kalsifikasyon görülmez. Bu lezyonlar kitle (%67), fokal asimetri (%24) veya yapısal bozulma (%15) şeklinde ortaya çıkar (170). Her ne kadar kalsifiye olmayan DKIS daha iyi bir prognoza sahip olsa da, ilişkili kitle, asimetri veya yapısal distorsiyonla birlikte ortaya çıkan kalsifiye DKIS'ın invaziv kansere ilerleme olasılığı daha yüksektir (170).

Mamografide kalsifikasyonlar yaygın görülmesine rağmen, bunların oluşumu tam olarak anlaşılamamıştır. Meme kalsifikasyonları, kalsiyum oksalat (tip I) ve kalsiyum hidroksiapatit (tip II) olmak üzere iki temel kimyasal bileşime sahiptir. Hem pasif (dejeneratif veya distrofik) hem de aktif (sekretuar veya kemik matriks proteaz) süreçler yoluyla geliştiği varsayılmaktadır (180). Tip I kalsifikasyonlar genellikle benign süreçlerle ilişkilidir, tip II kalsifikasyonlar ise malign süreçlerde daha sık görülür (179). Kalsifikasyonların oluşumundaki fizyolojik farklılıklar, morfolojik görünümlerin çeşitliliği ve dağılımı ile DKIS'ın nükleer derecesi ve hormon reseptör durumu arasındaki ilişkiyi açıklayabilir.

2.4.3.2 Ultrasonografik değerlendirme

DKIS tespiti genel olarak tarama mamografisi ile yapılmakla birlikte USG ile de DKIS lezyonlarının yaklaşık yarısı tespit edilebilmektedir (170). En sık görülen bulgu, belirgin posterior akustik özellik göstermeyen paralel oryantasyonlu, düzensiz konturlü hiper ya da hipovasküler hipoekoik kitledir (170). Alternatif olarak, duktal obstrüksiyon sonucu lobuler ünitedeki genişlemenin bulgusu olarak mikst solid veya mikrokistler içeren "psödomikrokistik" görünüme sahip olabilir (180). Neoduktojeneze bağlı olarak kanal sayısında artış, duktal ektazi veya intraduktal ekojenik materyal gibi duktal anormallikler mevcut olabilir. Hipoekoik intraduktal oluşum yanlışlıkla benign duktal ektazi zannedilerek gözardı edilebilir. ER-negatif DKIS'nun sonografik olarak görünür olma olasılığı ER-pozitif DKIS'tan daha fazladır (sırasıyla %61'e karşı %46) (170). Kalsifiye olmayan DKIS için USG ile tespit oranları

(%95), dijital meme tomosentezi (%84) ve mamografiye (%68) göre daha üstündür (181). USG ile tespit edilen, mamografide görülmeyen DKIS'in daha düşük dereceli olma ihtimali yüksek, komedonekroz ve HER-2 amplifikasyonuna sahip olma olasılığı daha düşüktür (182). Bunun nedeni duktal anatomiye uygun şekilde, kitle etkisi oluşturmayan veya nekroza bağlı kalsifikasyonlara neden olmayan daha yavaş bir büyüme hızı olabilir ancak nedeni belirsizdir.

2.4.3.3 MRG ile değerlendirme

DKIS, MRG'de sıklıkla kitlesel olmayan kontrastlanma olarak kendini gösterir; odak ya da kitle şeklinde prezantasyon daha az yaygındır (183). DKIS'daki kontrastlanma artışının, gadolinyumun kanallar içinde toplanması nedeniyle hem vasküler hem de bazal membran geçirgenliğinden kaynaklandığına inanılmaktadır (183). Duktuslarla sınırlı olduğu göz önüne alındığında, kitlesel olmayan kontrastlanma olarak ortaya çıkan DKIS'in çoğunluğunun (%60-80) ilgili kanal ve lobül sayısına bağlı olarak segmental veya lineer dağılım göstermesi olağandır (184). Bu dağılım paterni, intraduktal tümörögenезle başlayan ve ardından duktal yol boyunca lokal proliferasyonu takip eden tipik DKIS proliferasyonunu yansıtmaktadır. Ayrıca internal kontrastlanma özelliklerinin DKIS'in proliferasyon paternine ışık tutabileceği öne sürülmüştür. Örneğin, kümeli nodüler kontrastlanma, düzensiz intralüminal karsinom büyümesini yansıtabilirken, kümeli halkasal kontrastlanma, periferik büyüme ve periduktal stromal anjiyogenezi ve muhtemelen invaziv hastalığa daha yüksek progresyon oranını yansıtabilir (185). DKIS, invaziv kanserlerden daha geç maksimal kontrast tutulumu sergiler ve daha düşük oranda wash-out gösterir. Yarı kantitatif MRG özellikleri, DKIS'in nükleer derecelerini ayırt etmek ve Van Nuys skoruna dayalı olarak düşük riskli DKIS'yi belirlemek için kullanılabilir. Lezyon boyutu veya hacminin, sinyal artış oranının ve lezyonu çevreleyen doku kontrastlanmasının kantitatif ölçümleri de ipsilateral nüks ile ilişkilidir (186). Ancak önemli bir sınırlama, bu tarz MRG çalışmalarına ve klinik araştırmalara dahil edilen hemen hemen tüm DKIS'ların ilk olarak mamografi ile tespit edilmesi yani genellikle kalsifikasyon içermesidir. Yüksek riskli tarama popülasyonlarında olduğu gibi ilk olarak MRG ile saptanan DKIS üzerinde yapılacak çalışmalar, bilgimizi daha da

genişletecektir. DKIS'nun MRG ile radyomik değerlendirmesi inanılmaz derecede aktif bir araştırma alanıdır. MRG aynı zamanda hastalığın gerçek yayılımını ve boyutunu belirlemek için en güvenilir yöntemdir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, MRG'nin mamografi ile karşılaştırıldığında patolojik boyutlarla daha yakından eşleştiğini göstermektedir (187). Ameliyat öncesi boyut değerlendirmesinin MRG ile kanıtlanmış faydalarına rağmen, mastektomi ve yeniden ameliyat oranları ile ilgili çelişkili tartışmalar devam etmektedir (187).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve ultra hızlı MRG gibi tamamlayıcı MRG teknikleri, DKIS karakterizasyonunda yardımcıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, su hareketliliğini ölçerek meme lezyonunun mikroyapısı hakkında bilgi sağlar. DKIS lezyonlarının DAG'lerde görünür olduğu, ADC değerlerinin normal meme dokusundakilerden daha düşük ancak invaziv kanserlerdekinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (188). Ultra hızlı MRG, kontrast madde uygulamasından sonraki ilk 1-2 dakika içinde gerçekleştirilen, yüksek zamansal çözünürlüklü bir sekanstan (<10 saniye) yararlanılan, kontrast madde bazlı bir tekniktir. Ultra hızlı teknikler, DKIS'ta sık olarak izlenen kitlesel olmayan kontrastlanmanın benign arka plan kontrastlanmasından ayırd edilmesini kolaylaştırabilir (189). Kontrastlanmaya kadar geçen süre ve maksimum eğim dahil bazı kantitatif ölçümler, MRG özgülüğünü artırma konusunda umut vaat etmektedir.

2.5 İnvaziv Meme Karsinomunda Moleküler Sınıflama

İnvaziv meme karsinomunda moleküler sınıflandırma, prognozu tahmin etmede bu histopatolojik tiplere göre yapılan sınıflandırmadan daha duyarlıdır ve hastaların bireysel tümör gen profiline göre uygulanacak kişiselleştirilmiş tedavinin yönetilmesine yardımcı olur. Mevcut moleküler testler, meme kanserlerinin gen ekspresyon modellerine göre farklı biyolojik alt gruplarda değerlendirilmesini sağlamıştır. Bu moleküler subtipleri belirlerken kullanılan başlıca biyobelirteçler immunohistokimyasal skorlama (IHC) ile belirlenen östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), in situ hibridizasyon testleri ile doğrulanan HER-2 amplifikasyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksidir (190). Gen ekspresyonu profili, dört

ana meme kanseri alt tipinin olduğunu ortaya çıkarmıştır: Luminal A, Luminal B, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER-2)'den zengin ve bazal benzeri (üçlü /triple negatif) tümörler (191). Her alt tipin prognozları, progresyon ya da nüks riski, tedaviye yanıtı ve hayatta kalma oranları birbirinden farklıdır. Genel olarak bazal benzeri tümörler en kötü prognoza sahipken, Luminal A tümörler en iyi prognoza sahiptir. Bununla birlikte, klinik uygulamada tam genomik analiz maliyetli ve zaman alıcı olduğundan, St. Gallen Uluslararası Uzman Konsensüsü paneli tarafından önerilen sınıflama şu şekildedir: Luminal A (ER ve/veya PR pozitif, HER-2 negatif), Luminal B (ER ve/veya PR pozitif, HER-2 pozitif veya negatif ve Ki67 $\geq$ %14), HER-2'den zengin (HER-2 pozitif, ER ve PR negatif) ve üçlü negatif meme kanseri (TNBC; ER, PR ve HER-2 negatif) (191). Perkütan görüntü kılavuzluğunda biyopsi ile moleküler tip tespiti, meme kanseri için sistemik tedavi stratejisini yönetmede ilk adımdır. Çünkü tümör boyutu, histolojik derece ve lenf nodu durumu gibi geleneksel prognostik faktörler meme kanserinin heterojenliğini tam olarak yansıtmaz ve yalnızca anatomik evreye bağlı tedavi kılavuzları artık geçerli değildir. Tümörlerin biyolojik çeşitliliği, kişiselleştirilen tedavi algoritmalarının temelidir (192). Buna göre kişiselleştirilmiş tedavide, neoadjuvan kemoterapiyi takiben rezidüel tümörün tedavisi için daha uzun süreli anti-östrojen ve anti HER-2 tedavi ile ikili blokajı içeren ek tedavilerin yanı sıra kimi zaman da azaltma stratejisiyle, adjuvan kemoterapinin ihmal edilmesi, radyasyon tedavisinin kısaltılması ve aksiller diseksiyondan kaçınılması da söz konusu olabilmektedir (192).

Bununla birlikte, perkütan biyopsi örnekleme tüm tümörün topografik heterojenliğini temsil edemez. Ayrıca, meme kanseri sistemik tedaviyi takiben sürekli olarak değiştiğinden ve geliştiğinden, sistemik tedavi sırasında da görüntüleme yöntemleri kullanılarak tümör özelliklerinin izlenmesi önemlidir. Tüm tümörün voksel bazlı sinyal yoğunluğunun tekrarlanan ölçümleri mümkün olsa da, günümüzde MRG ile radyomik analiz kullanarak görüntüleme fenotiplerini meme kanseri moleküler alt tipleri ile ilişkilendiren çok sayıda yeni çalışmalar vardır (193).

Moleküler biyobelirteçlere göre meme karsinomu tipleri aşağıda açıklanmıştır:

2.5.1 Luminal tipler

Meme kanserlerinin yaklaşık %70'i ER pozitif ve ER negatif kanserlere göre daha iyi prognoz gösterir. ER-pozitif/HER-2-negatif meme kanserinin %90-95'i Luminal A veya B alt tipleridir (193,194). Luminal B alt tipi, Luminal A alt tipi ile karşılaştırıldığında daha yüksek proliferasyon, gen ekspresyonu ve daha kötü nüksüz sağkalım sonuçları göstermekle birlikte neoadjuvan kemoterapiyi takiben daha yüksek oranda patolojik tam yanıt (pCR) elde edilmektedir (194,195).

Luminal A ve B tümörleri arasındaki ayrım, neoadjuvan tedaviye karar vermek, endokrin tedavisinin süresine karar vermek veya endokrin tedaviye direnci tahmin etmek için önemlidir (194). Hormon reseptörü pozitif tümörleri olan hastalar için, 70 genlik MammaPrint mikrodizi tahlili (Agendia, Amsterdam, Hollanda), 50 genlik PAM50 tahlili (Prosigna, Nanostring Technologies, Seattle, WA, ABD) ve 21 genlik Oncotype DX testi (Genomic Health, Redwood City, CA, ABD) gibi ticari genomik testler mevcuttur (196,197). Bu testler, hastaların prognozunu proliferasyonla ilişkili genlerin ekspresyon seviyelerine göre ayırt etmemizi sağlar (196). Ancak bu testler ER negatif tümörleri olan hastalar için geçerli değildir, çünkü bunların %95'inden fazlasında proliferasyonla ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu zaten mevcuttur (196,197).

Oncotype DX testi, 21 genden oluşan bir paneli analiz ederek, 10 yıl içinde kanserin tekrarlama olasılığını tahmin eden bir nüks skoru (RS) belirler. Adjuvan kemoterapi, yüksek RS'li tümörleri olan hastalar için daha fazla fayda sağlar ve düşük RS'li tümörleri olan hastalar için çok az fayda sağlar (198). Bu nedenle arada kalınan hormon pozitif olgularda, adjuvan kemoterapi kararı vermede bu testin önemi vardır.

Mamografi için morfolojik analizlerde, ER-pozitif tümörler, ER-negatif tümörlerin aksine, düzensiz-spiküle kenar özelliği gösterme eğilimindedir (193). USG'de genellikle posterior gölgelenme gösteren düzensiz sınırlı spiküle konturlü hipoeoik kitleler olarak görülürler. Uzak metastazlar sıklıkla kemiklerde ortaya çıkmaktadır (197).

2.5.2 İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'den (HER-2) zengin tip

HER-2'nin aşırı ekspresyonu, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde bulunur. Bu tümörlerin prognozu hormon pozitif tümörlere göre daha kötüdür, ancak anti HER-2 medikal tedavilere iyi yanıt verir (199). Kanser Genom Atlası (TCGA) ve klinik çalışmalar, HER-2 pozitif tümörlerin heterojen bir kanser grubu olduğunu öne sürmektedir (192). ER-pozitif/HER-2 pozitif tümörlerle karşılaştırıldığında, ER-negatif/HER2-pozitif tümörleri olan hastalarda tanıdan sonraki 5 yıl içinde daha yüksek ölüm riski görülür. Uzak metastazlar sıklıkla beyin metastazı şeklinde olmaktadır (200). ER-negatif/HER-2 pozitif tümörler için kemoterapi ile kombine HER-2 hedefli ajanlar, ER-pozitif/HER2-pozitif tümörler için ise endokrin tedavisi ile birlikte HER-2 hedefli ajanlar önerilmektedir (192,199). ER-negatif/HER-2 pozitif tümörleri olan hastalarda ER-pozitif/HER-2 pozitif tümörleri olan hastalara göre daha yüksek pCR oranı bildirilmiştir (201). HER-2 aşırı ekspresyonu mamografide dallanan veya ince lineer kalsifikasyonların varlığı, MRG'de hızlı erken kontrastlanma ve Tip 3 (wash-out) kinetik eğri paterni ile de ilişkilendirilmiştir (193). MRG üzerine yapılan çalışmalar, HER-2 alt tipinde, Luminal A olgulara göre yaklaşık 4 kat daha fazla multifokal veya multisentrik tutulum olduğunu göstermiştir (193). Mamografide ince pleomorfik/lineer veya dallanan kalsifikasyon morfolojisi (OR, 7.23), PR negatifliği (OR, 6.76) ve düşük tümör infiltrate eden lenfositler (TIL) düzeyi (OR, 5.92), tedavi alan hastalarda pCR ile ilişkili bağımsız risk faktörleridir (191). Tümör infiltrate eden lenfositler en sık TNBC veya HER-2 pozitif kanserlerde bulunur ve diğer yüksek proliferatif meme kanserlerinde artmış pCR, daha uzun hastalısız sağkalım ve iyileşmiş genel sağkalım sonuçları ile ilişkilidir (192).

2.5.3 Bazal benzeri alt türler – üçlü (triple) negatif (TNBC)

TNBC, tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturur. TNBC ve bazal benzeri tümörler terimi birbirinin yerine kullanılmaktadır, çünkü TNBC'nin %86'sı bazal benzeri alt tiptir (191,193). Bununla birlikte, Luminal A hariç diğer alt tipler de bazal benzeri yapıda olabilir. TNBC, genetik profilemeye dayalı çok heterojen bir tümör grubudur (191). Antrasiklin/taksan rejimini aldıktan sonra pCR oranları %25-35 olup

neoadjuvan tedaviye Luminal alt tiplere göre daha iyi cevap verirler (191). Son St. Gallen Konsensüs Konferansı Kılavuzunda, TIL'lerin, prognostik değerleri dikkate alınarak TNBC için rutin olarak karakterize edilmesi gerektiği belirtilmektedir (191,192). Tümör PD-L1 (programlı ölüm 1 ligandı) ekspresyonu, ileri evre TNBC için immünoterapiden faydayı tahmin etmede belirteç olarak kabul edilir (202). Görüntüleme bulguları sıklıkla tek odaklı, düzgün sınırlı, yuvarlak şekilli ve kalsifikasyon içermeyen heterojen ya da homojen kitle şeklindedir (193). İyi sınırlı kenar özellikleri ve yuvarlak şekil, yüksek dereceli tümörlerde daha sık bulunurken, düşük dereceli tümörlerde spikülasyon daha sık görülür (193). TNBC'nin diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında daha yüksek bir tümör yuvarlaklık skoruna sahip olduğu gösterilmiştir, bu da biyolojik olarak daha agresif bir tümör tipini yansıtmaktadır. Kalsifikasyonların yokluğu aynı zamanda in-situ aşamanın atlanmasıyla TNBC'nin hızlı malign transformasyonunun temsilcisi olarak kabul edilir (193). TNBC, MRG'de T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek iç sinyal intensiteye sahip halkasal rim tarzında kontrastlanma gösteren yuvarlak bir kitle şeklinde görülür (193). Radyomiks analiz kullanan son çalışmalar, TNBC kitlelerinin daha büyük olma eğiliminde olduğunu, daha heterojen bir kontrastlanma dokusuna sahip olduğunu, daha düzensiz şekilli olduğunu ve diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında hızlı bir kontrastlanma oranına sahip olduğunu bildirmiştir (192,193). Neoadjuvan kemoterapi ortamında intratümöral nekroz, kemoterapiye düşük yanıt ve peritümöral ödem, TNBC'nin daha kötü nüksüz sağkalım sonucuyla ilişkilendirilmiştir (191,202). MRG'deki peritümöral radyomiks özellikler, TNBC ve HER-2 pozitif tümörlerde pCR'nin değerli belirleyicileri olabilir. Ek olarak, TNBC'de olumlu bir prognostik faktör olarak bilinen TIL'ler dokusal analizle ölçülebilir (191).

2.6 Yüksek Riskli Meme Lezyonları

Yüksek riskli meme lezyonları, malignite açısından düşük de olsa risk taşıyan heterojen bir grup lezyonu ifade eder. Literatürde “yüksek riskli lezyonlar” ve “B3 lezyonlar” terimleri birbirinin yerine kullanılmaktadır. Bu lezyonlar malign potansiyeli belirsiz olan benign lezyonları temsil etmektedir (203). Görüntü kılavuzluğunda biyopsilerde elde edilen sınırlı biyopsi hacmi nedeniyle, altta yatan

malignite potansiyelinin eksik tahmin edilmesi ihtimali vardır. Bu nedenle biyopside yüksek riskli lezyon tanısı alan lezyonlar cerrahi eksizyon sonrası histolojik olarak daha ileri bir tanı alabilirler (upgrade). Bu olgularda cerrahi rezeksiyonda %35 oranında invaziv veya in situ karsinom saptanabilmektedir (204). Yüksek riskli lezyonlar arasında atipik duktal hiperplazi (ADH), lobüler neoplazi (LN; Atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve lobüler karsinoma in situ (LKIS)), papiller lezyonlar (PL), flat epitelyal atipi (FEA), radyal skar/kompleks sklerozan lezyon (RS/CSL), filloid tümör ve mukosel benzeri lezyonlar yer alır. (203). Bu lezyonlar radyolojik görüntülemelerde kitlelerden yapısal bozulmalara, mikrokist kümelerinden mikrokalsifikasyonlara kadar benign ve malign lezyonları taklit eden farklı görüntüleme özellikleriyle ortaya çıkar (205). Geçtiğimiz on yılda, çeşitli çalışmalarda yüksek riskli lezyonların tespitinde özellikle MRG'nin değeri değerlendirilmiştir. Multiparametrik dinamik kontrastlı MRG'nin, kinetik eğriler ve DAG yardımıyla, iyi huylu lezyonları maligniteden ya da malignite potansiyeli olan bu yüksek riskli lezyonlardan ayırtetmede diğer yöntemlere göre daha güvenilir olduğu gösterilmiştir. MRG'de kontrastlanmayan B3 lezyonlarda NPV %95'in üzerindedir (206). Şüpheli bir kontrastlanma olmadığında progresyon riski düşüktür ve cerrahi eksizyondan kaçınılabilir. Böylece yanlış teşhis ve aşırı tedavi olasılığı azaltılabilir. MRG'de kitlesel olmayan kontrastlanma paterni ve Tip 3 kontrastlanma kinetiğinin yüksek riskli lezyonlarda DKIS ya da invaziv maligniteye progresyon açısından önemli bulgular olduğu gösterilmiştir (206). Yüksek riskli lezyonların boyutlarına bakıldığında, daha büyük olanların (genellikle >1 cm) maligniteye ilerlemeye daha yatkın olduğu gösterilmiştir (207). Ancak bazı istisnalar da vardır. Preibsch ve ark. 5-10 mm büyüklüğündeki küçük boyuttaki B3 lezyonlarda malignite ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (208). DAG ve ADC değerleri de yüksek riskli lezyonlarda upgrade riskini tahmin etmede potansiyel olarak faydalıdır (206,207). Cerrahi sonrası daha ileri tanı almış yüksek riskli lezyonların ADC'si ortalama $(1,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn})$ olup, progrese olmayan lezyonlardan $(1,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn})$ daha düşüktür (206,207). Bununla birlikte yüksek riskli lezyonları doğru bir şekilde teşhis edebilecek ve progresyon riskini tahmin edebilecek güvenilir bir MRG özelliği henüz net olarak ortaya konmuş değildir (209).

2.6.1 Atipili duktal hiperplazi

Atipik duktal hiperplazi (ADH), memenin en sık görülen B3 lezyonlarından biri olup, malign dönüşüm riski en yüksek olanıdır. Bu nedenle, invaziv kanserin zorunlu olmayan bir öncüsü ve ayrıca meme kanseri için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir (210). ADH, düşük dereceli atipi özelliklerine sahip, histolojik olarak olağan duktal hiperplaziye ve düşük dereceli duktal karsinoma in situ'ya benzer intraduktal proliferatif bir lezyonu temsil eder. Literatürde iğne biyopsisi sonrasında eksizyonda DKIS veya invaziv karsinoma upgrade oranları ADH için %0 ile %62 arasında değişmektedir (211). ADH invaziv meme kanseri için ortalama riski 4-5 kat artırmaktadır (205). Ayrıca her iki memede de meme kanserine yakalanma riski artmakla birlikte aynı taraftaki memede risk karşı memeye göre iki kat daha fazladır (205).

Görüntüleme bulguları spesifik değildir. ADH, papiller bir lezyonun çevresinde ve hatta fibroadenomun içinde bile bulunabilir. Mamografide ADH, çoğunlukla grup oluşturan, lineer veya bölgesel dağılım gösteren nonuniform mikrokalsifikasyonlar olarak görülebilir. Mikrokalsifikasyonlu veya mikrokalsifikasyonsuz kitle olarak da ortaya çıkabilir. USG'de ADH nadiren tespit edilir. ADH'nin sonografik görünümü spesifik değildir ancak invaziv karsinomdan farklıdır. ADH lezyonlarının çoğu, düzensiz şekilli, küçük, hipoekoik, kitlesel olmayan lezyon veya mikro-lobüle kenarlı, arka akustik özelliği olmayan ve cilde paralel yerleşmiş kitlesel bir lezyon olarak görünür (212). Benzer şekilde, ADH'nin MRG özellikleri spesifik değildir; ancak kitlesel olmayan bir kontrastlanma daha sık görülür (209).

Diğer sık görülen yüksek riskli lezyonların radyolojik görünümleri aşağıdaki tabloda (Tablo-5) özetlenmiştir (213). Lobüler neoplazilerde gruplaşmış amorf mikrokalsifikasyonlar ve yapısal distorsiyonlar; flat epitelyal atipide gruplaşmış mikrokalsifikasyonlar; papiller neoplazilerde mikrokalsifikasyon içeren ya da içermeyen düzgün konturlu, sferik ya da oval şekilli, intrakistik ya da ekstrakistik solid lezyonlar sıklıkla karşılaşılan radyolojik bulgulardır (213).

Tablo 5. Yüksek riskli lezyonlarının görüntüleme bulguları

Yüksek riskli lezyon	Görüntüleme bulguları
Lobular neoplazi	Amorf mikrokalsifikasyonlar ve gruplaşmış dağılım
Atipik İntraduktal Epiteyal Proliferasyon	İnce pleomorfik mikrokalsifikasyonlar ve lineer veya segmental dağılım, düzensiz şekilli, mikrolobüle konturlu küçük hipoeoik kitle
Flat Epiteyal Atipi	Gruplaşmış mikrokalsifikasyonlar
Papiller Lezyon	Kenarları belirgin solid yuvarlak kitle, intrakistik kitle ya da mikrokalsifikasyonlu ya da mikrokalsifikasyonsuz internal vaskülerite gösteren, dilate duktus içi yerleşim gösteren sınırları belirgin hipoeoik kitle
Filloid Tümör	Genellikle lobule ve düzensiz konturlu oval yüksek dansiteli kitle
Radyal Skar	Kalsifikasyonlu ya da kalsifikasyonsuz radyolüsent yapısal bozulma

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Türkiye çapında 7'si üniversite hastanesi ve 4'ü özel hastane olmak üzere toplam 11 merkez katıldı. Tüm merkezlerden elde edilen datalar VeritasCRO-Verifast Proje Yönetim Sistemi tarafından oluşturulan database üzerinden online olarak ilgili merkezlerce sisteme girildi.

Hasta seçimi: Çalışmaya 2010-2022 yılları arasında meme kanseri tanısı konmuş, operasyon öncesinde mamografi, US ve MRG uygulanmış, ve neoadjuvan kemoterapi (NAK) almamış hastalar dahil edildi. Operasyon öncesi NAK alan hastalar ile cerrahi sonrası patoloji sonuçlarına veya radyoloji görüntülerine ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Sisteme girilmesi zorunlu veriler aşağıda listelenmiştir:

- Hasta Numarası
- Merkez Adı
- Giriş Yapılan Tarih
- Hasta yaşı
- Fizik Muayene Bulgusu (Palpabl/ Non-palpabl)
- Taraf (Sağ/Sol)
- Kadran (Üst dış/ Alt dış/ Üst iç/ Alt iç)
- Lezyon Sayısı (Tek lezyon/ Multifokal / Multisentrik)
- Mamografi İnceleme Tarihi
- Mamografik Meme Dansitesi (Tip A+B/ Tip C+D)
- Mamografide Saptanan Dominant Lezyon Tipi (Asimetri/Kitle/ Kalsifikasyon/ Distorsiyon)
- Mamografide Dominant Lezyon Boyutu
- Mamografide Ek olarak Saptanan Patolojiler (Asimetri/Kitle/ Kalsifikasyon/ Distorsiyon)
- Tetkik ile İlgili Açıklamalar

- Ultrason İnceleme Tarihi
- Ultrasonda Saptanan Lezyon Tipi (Kitle/ Kitle dışı Bulgu)
- Ultrasonda Saptanan Lezyon Boyutu
- Ultrasona Göre Ek Odak (Multifokal / Multisentrik)
- Tetkik ile İlgili Açıklamalar
- MR İnceleme Tarihi
- MR’da Arka Plan Zemin Kontrastlanması (Minimal+ Hafif/ Orta+Artmış)
- MR’da Dominant Lezyon Tipi (Kitle/ Kitle dışı Bulgu)
- Tetkik ile İlgili Açıklamalar
- MR’a Göre Ek Odak (Multifokal / Multisentrik/Bilateral)
- Patoloji Tarihi
- Patolojik Tanı (DCIS / İnvaziv Karsinom / İnvaziv Karsinom+DCIS)
- DCIS Grade (Düşük-Orta/ Yüksek)
- DCIS Histopatolojik Boyutu
- İnvaziv Karsinom Grade
- İnvaziv Karsinom Tipi (İnvaziv Duktal (NOS, Musinoz, Medüller, Papiller, Tübüler / İnvaziv Lobuler / İnvaziv Duktal+Lobuler)
- Diğer Histolojik Tipler (Taşlı Yüzük Hücreli, Metaplastik, Medüller Benzeri, Mikropapiller, Mixed, Kribriform, Nöroendokrin Diferansiasyon Gösteren Karsinom, Adenoid Kistik Karsinom, Apokrin Diferansiasyon Gösteren, Tübülobuler, Skuamoz Hücreli, Lenfoepitelyoma, Kondroid Diferansiasyon Gösteren)
- İnvaziv Tümör Histopatolojik Boyutu
- Çevre Parankim Özellikleri (DCIS, LCIS, Sklerozan Adenozis, ADH, ALH, FEA, ‘Atipili’ kolumnar hücre değişikliği, Atipisiz’ kolumnar hücre değişikliği, Stromal fibrozis, Papillomatozis)
- Diğer Çevre Parankim Özellikleri (Tümör içinde DCIS, Tümör çevresinde DCIS, LCIS, Fibrokistik Değişiklikler, Papillom, Papillomatozis, Apokrin Metaplazi, Fibroadeom, Kronik İnflamasyon, Olağan Duktal Hiperplazi, Florid Hiperplazi, Adenozis, Kolumnar Hücre Değişikliği, Radyal Skar, Kompleks Sklerozan Lezyon, Atipisiz berrak hücreli hiperplazi, Laktasyonel Değişiklikler, Lobüler

kanserizasyon, Mastit bulguları, Duktal Ektazi, Yağ Nekrozu, Kalsifikasyonlar, Mikrokalsifikasyonlar, Clear Cell Metaplazi, Stromal Hyalinizasyon, kistik duktuslar, İnvolusyon Bulguları)

- Reseptör Durumu (ER/ PR/ Cerb-B2)
- ER Reseptör Yüzdesi
- PR Reseptör Yüzdesi
- Ki-67 Endeksi
- Moleküler Subtip (Luminal A/ Luminal B/ HER-2+/ Triple -)
- Ek Açıklama
- Histopatolojik Ek Odak (Multifokal/ Multisentrik)

Klinik bilgiler: Hasta dosyaları incelenerek; lezyonların palpabl olup olmadığı, lezyonların hangi memede olduğu (sağ-sol), kadranı (üst dış- üst iç- alt dış- alt iç), ve hastaların yaşları kaydedildi.

Radyolojik değerlendirme: Tüm hastaların operasyon öncesinde elde edilen MMG, USG ve MRG görüntüleri her merkezde meme radyolojisi konusunda en az 5 yıllık deneyimi olan uzman hekimler tarafından retrospektif olarak değerlendirildi. Mamografide her hastanın mamografik meme dansitesi (Tip A/B/C/D), mamografide saptanan lezyon tipleri (distorsiyon, kalsifikasyon, kitle, asimetri) ve bu lezyonların boyutları kaydedildi. Diğer modalitelerle boyut karşılaştırması için mamografide dominant mamografik bulgu değerlendirmeye alındı. Ultrasonografide ve MRG’de lezyon tipi (kitle, kitle dışı, kitle+kitle dışı bulgu) ve boyutları ile varsa ek odak (multifokal/multisentrik) kaydedildi. Ayrıca MRG’de intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası zemin parankim kontrastlanması 4 derecede (hafif-orta-artmış-yoğun) değerlendirildi ve kaydedildi.

Histopatolojik değerlendirme: Çalışmamızda operasyon sonrası eksize edilen materyalin histopatolojik sonuçları altın standart olarak kabul edildi. Histopatolojik sonuçlar, izole invaziv karsinom, izole duktal karsinoma in situ (DKIS), DKIS’in eşlik ettiği invaziv karsinom (in situ+ invaziv; mikst tümör) olarak üç kategoride değerlendirildi. İnvaziv tümörler için; tümör boyutu, grade (I-II-III), tümör tipi

(invaziv duktal (NOS-medüller-musinöz-tübüler-papiller), invaziv lobuler), varsa diğer histolojik tip, reseptör durumu (ER-PR) ve yüzdesi, Ki-67 değeri, multifokal/multisentrik olma durumu sisteme girildi. Birden fazla invaziv tümör varlığında en büyük lezyon özellikleri değerlendirmeye alındı. DKIS için tümör boyutu ve grade (low-intermediate ve high) özellikleri sisteme girildi. Grade açısından istatistiksel değerlendirme yapılırken hem invaziv tümörler hem de in situ (düşük grade (I-II) ve yüksek grade (III)) tümörler iki kategoride değerlendirildi. Mikst tümörlerde her iki grup içinde belirtilen değerler sisteme girildi. Mikst tümör radyolojik boyutu olarak her bir modalitede saptananan patolojik alanın en geniş boyutu, patolojik boyut olarak ise in situ ya da invaziv komponentten büyük olan boyut değerlendirmede esas alındı.

Patoloji raporunda belirtilen çevre parankim bulguları (fibrokistik değişiklikler, adenozis, sklerozan adenozis, apokrin metaplazi, kompleks sklerozan lezyon, radyal skar, stromal fibrozis, atipili-atipisiz duktal ya da lobuler hiperplazi, kolumnar hücre değişikliği, flat epitelyal atipi (FEA), papillom, papillomatozis, LKIS, DKIS, pagetoid yayılım, mikrokalsifikasyon, fibroadenom) ayrıca belirtildi. Çevre parankim bulgularının dağılımı, atipili (ALH-ADH-DKIS-LKIS, FEA, atipili kolumnar hücre değişikliği) ya da atipisiz (kompleks sklerozan lezyon, radyal skar, papillomatozis) yüksek riskli lezyonların varlığına göre invaziv-in situ ve mikst tümör boyutlarının değişkenliği değerlendirildi.

Moleküler değerlendirme: Sisteme data girişi tamamlandıktan sonra tüm olgularda hormon reseptörlerinin durumu (ER, PR), Her-2 amplifikasyonu ve Ki67 düzeyi göz önüne alınarak tümörlerin moleküler alt tipleri belirlendi ve sisteme kaydedildi. Ki-67 proliferasyon indeksi cut-off değeri olarak 14 kabul edildi. ER ve/veya PR (+) ve Ki-67 < 14 olanlar Luminal A tip; ER ve/veya PR (+) ve Ki-67 indeksi ≥ 14 olanlar Luminal B ; ER ve PR (-), HER-2 (+) olanlar HER-2 (+) tip, hepsi negatif olanlar ise üçlü (-) olarak kabul edildi (214). HER-2 pozitifliği immunohistokimyasal olarak 1+, 2+, 3+ olarak kategorize edilmiş olup 1+ olanlar HER-2 (-), 3+ olanlar HER-2 (+) olarak değerlendirildi. 2+ olanlar ise floresan in situ

hibridizasyon (FISH) yöntemiyle boyama sonucu (-) ise HER-2 (-), (+) ise HER-2 (+) olarak kabul edildi.

3.1 İstatiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanan veriler IBM Sosyal Bilimler için veri analizi programı paket versiyon 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma (SS), medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, iki grup için “Mann Whitney U-Testi”, ikiden fazla grup için “Kruskal Wallis H-Testi”, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında “Ki-Kare veya Fisher’s Exact Testi” ve sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde de “Spearman Korelasyon Analizi” kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0,05’ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların demografik, klinik ve radyolojik özelliklerine göre kanser tiplerinde (invaziv/in situ/invaziv+in situ) boyut değerlendirilmesi yapıldı. Bu değerlendirmede aşağıdaki kriterler esas alındı:

- Yaş (<50 yaş; ≥50 yaş)
- Fizik muayene bulgusu (palpabl/ palpabl değil)
- Fizik muayeneye göre lezyon sayısı (tek lezyon/ multifokal/multisentrik)
- İnvaziv tümörler için histopatolojik subtip (İDK/İLK/diğer)
- İnvaziv tümörler için moleküler subtip (Luminal-A/ B/HER-2 (+)/triple (-))
- Çevre parankimal değişiklikler (var/yok)
- Atipili çevre parankimal değişiklikler (var/yok)
- Mamografik meme dansitesi (Tip A+B/ Tip C+D)
- Mamografide lezyon tipi (kitle/kalsifikasyon/distorsiyon/asimetri)
- MRG’de arka plan zemin kontrastlanması (hafif+minimal/ orta+ileri)
- MRG ile lezyon tipi (kitle/kitle dışı/ kitle+kitle dışı)
- USG ile lezyon tipi (kitle/kitle dışı/ kitle+kitle dışı)

Kanser tiplerine göre (invaziv/in situ/invaziv+in situ) lezyonların her üç modalitede (MMG/USG/MRG) görüntü bulgularının dağılımı aşağıda belirtildiği şekilde değerlendirildi:

- MMG ile kitle, kalsifikasyon, distorsiyon, asimetri
- USG ile kitle, kitle dışı bulgu, kitle+kitle dışı bulgu
- MRG ile kitle, kitle dışı bulgu, kitle+kitle dışı bulgu

Kanser tiplerine göre (invaziv/in situ/invaziv+in situ) lezyonların histopatolojik boyutlarıyla her üç modalitede (MMG/USG/MRG) ölçülen boyutların korelasyon analizi yapıldı.

Korelasyon katsayısının değer aralıkları aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir: Korelasyon katsayısı;

- 0,00-0,29 arasında olması ilişkin zayıf,
- 0,30-0,49 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin düşük,
- 0,50-0,69 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin orta,
- 0,70-0,89 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin kuvvetli ve
- 0,90-1,00 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin çok kuvvetli olduğunu göstermektedir.

Moleküler alt tiplere göre (Luminal A/ B/ HER-2(+)/ üçlü (-)) histopatolojik tümör boyutlarının her üç modalitede (MMG/USG/MRG) ölçülen boyutlarla korelasyon analizi yapıldı.

USG'de saptanan lezyon tipine göre (kitle/kitle dışı/kitle+kitle dışı bulgu) MMG (kitle/kalsifikasyon/distorsiyon/asimetri) ve MRG (kitle/kitle dışı/kitle+kitle dışı bulgu) görüntü bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi. MRG'de saptanan lezyon tipine göre (kitle/kitle dışı/kitle+kitle dışı bulgu) MMG (kitle/kalsifikasyon/distorsiyon/asimetri) ve USG (kitle/kitle dışı/kitle+kitle dışı bulgu) görüntü bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi.

MMG’de lezyon tipine göre (kitle/kalsifikasyon/distorsiyon/asimetri) moleküler alt tiplerin (Luminal A/ B/ HER-2(+)/ triple (-)) ve meme parankim yapısının (Tip A+B/ C+D) ilişkisi değerlendirildi.

MMG’de lezyon saptanma oranlarının moleküler alt tipler ve meme parankim yapısına göre ilişkisi değerlendirildi.

Moleküler alt tiplere göre (Luminal A/ B/ HER-2(+)/ triple (-)) lezyonların MMG (kitle/kalsifikasyon/distorsiyon/asimetri), USG ve MRG (kitle/kitle dışı/ kitle+kitle dışı bulgu) bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi.



4 BULGULAR

Çalışma kapsamında değerlendirmeye 11 merkezden Nisan 2010-Nisan 2022 tarihleri arasında tanı alan toplam 559 hasta dahil edilmiştir. Hastaların merkezlere göre dağılımı Tablo 6’da yer almaktadır.

Tablo 6. Merkezlere göre hastaların dağılımı

Merkezler	n (%)
Acıbadem MAA Üniversitesi Altunizade Hastanesi	32 (5,7)
Acıbadem Kozyatağı Hastanesi	46 (8,2)
Acıbadem MAA Üniversitesi Atakent Hastanesi	32 (5,7)
Acıbadem MAA Üniversitesi Maslak Hastanesi	58 (10,4)
İstanbul Cerrahpaşa ÜTF Hastanesi	48 (8,6)
Dokuz Eylül ÜTF Hastanesi	68 (12,2)
Ege ÜTF Hastanesi	40 (7,2)
Gazi ÜTF Hastanesi	38 (6,8)
KATÜ Hastanesi	82 (14,7)
Maltepe ÜTF Hastanesi	50 (8,9)
Trakya ÜTF Hastanesi	65 (11,6)
TOPLAM	559 (100)

Tablo 7. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler (N=559)	n (%)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Yaş (yıl)		52±12	50 (26-91)
<40 yaş	79 (14,1)		
40-50 yaş	207 (37,0)		
>50 yaş	273 (48,8)		
Fizik Muayene			
Palpabl değil	226 (40,4)		
Palpabl	333 (59,6)		
Taraf			
Sağ	277 (49,6)		
Sol	282 (50,4)		
Kadran			
Üst dış	335 (60)		
Üst iç	95 (17)		
Alt dış	89 (16)		
Alt iç	40 (7)		
FM ile Lezyon Sayısı			
Tek lezyon	399 (71,3)		
Multifokal	117 (21)		
Multisentrik	43 (7,7)		

FM: Fizik muayene

Çalışma kapsamında değerlendirmeye 559 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 7’de yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 26-91 arasında değişmekte olup ortalama yaşı 52 olduğu belirlenmiştir. Fizik muayenede primer lezyonların %40,4’ü (n:226) palpabl değilken, %59,6’sı (n:333) palpabldır. Lezyonların %49.6’sı (n:277) sağda; %50.4’ü (n:282) soldadır. Kadranlara göre tümör lokalizasyonları değerlendirildiğinde en sık tümör lokalizasyonunun üst dış kadran olduğu görülmüştür (%60). Hastaların %71,3’ünde (n:398) fizik muayene bulgusu olarak tek lezyon hissedilirken; %21’inde (n:117) multifokal ve %7,7’sinde (n:43) multisentrik hastalık olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 8. Mamografi (MMG) bulgularının dağılımı

Değişkenler (N=544)	n (%)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Mamografi Dansite			
Tip A+B	207 (38,1)		
Tip C+D	337 (61,9)		
Lezyon MMG			
Var	497 (91,4)		
Yok	47 (8,6)		
Lezyon Tipi MMG			
	n=497		
Kitle	345 (69,4)		
Kalsifikasyon	74 (14,9)		
Distorsiyon	17 (3,4)		
Asimetri	61 (12,3)		
Ek Lezyon			
	n=143		
Ek Asimetri	35 (24,5)		
Ek Kalsifikasyon	68 (47,6)		
Ek Distorsiyon	51 (35,7)		
MMG primer lezyon boyut		27,2±18,1	22 (4-136)

Çalışma kapsamında hastaların Mamografi (MMG) bulgularının dağılımı Tablo 8’de yer almaktadır. Toplam 544 hastanın mamografi bulgusu bildirilmiştir. Mamografisi bildirilmeyen 15 hasta 40 yaşı altındadır. Hastaların %61,9’unda (n:337) mamografide yoğun meme parankimi (Tip C+D) görülürken; %38,1’inde (n:207) yağlı meme parankimi (Tip A+B) saptanmıştır. MMG çekilen hastaların %91,4’ünde (n:497) mamografide bulgu saptanmıştır. MMG ile patoloji saptanan

hastalarda dominant lezyon en sık %69,4 ile (n:345) kitle iken, hastaların %14,9'unda (n:74) kalsifikasyon, %12,3'ünde (n:61) asimetri ve %3,4'ünde (n:17) distorsiyon saptanmıştır. Hastaların %28,8'inde (n:143) mamografide ek lezyon görülmüştür. Ek lezyon görülen 143 hastada toplam 154 lezyon bildirilmiş olup (11 hastada birden fazla ek lezyon), bu lezyonların %47,6'sının (n:68) kalsifikasyon, %35,7'sinin (n:51) distorsiyon ve %24,5'inin (n:35) asimetri olduğu görülmüştür. Dominant lezyon boyutları 4-136 mm arasında değişirken ortalama boyut 27,2±18,1 mm; medyan boyut 22 mm'dir.

Tablo 9. Ultrasonografi (USG) bulgularının dağılımı

Değişkenler (N=545)	n (%)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Lezyon (USG)			
Var	520 (95,4)		
Yok	25 (4,6)		
Lezyon Tipi (Ultrason)			
Kitle	437 (84)		
Kitle dışı bulgu	60 (11,5)		
Kitle+Kitle dışı bulgu	23 (4,5)		
USG Lezyon Boyutu		19,9±12,3	17 (4-100)
USG'ye göre ek odak			
Multifokal	26 (4,7)		
Multisentrik	7 (1,2)		

Primer lezyonların USG bulgularının dağılımı Tablo 9'da yer almaktadır. Değerlendirmeye alınan hastaların 545 tanesinin USG görüntüsüne ulaşılmıştır. USG görüntüsüne ulaşılan hastaların %95,4'ünde (n:520) lezyon görülmüştür. Lezyon tiplerine göre dağılımlar incelendiğinde hastaların %84'ünde (n:437) kitle, %11,5'inde (n:60) kitle dışı bulgu ve %4,4'ünde (n:23) kitle+kitle dışı bulgu görülmüştür. USG'de lezyon boyutları 4-100 mm arasında değişirken ortalama boyut 19,9±12,3 mm; medyan boyut 17 mm'dir. USG ile hastaların %4,7'sinde (n:26) multifokal; %1,2'sinde (n:7) multisentrik hastalık saptanmıştır.

Tablo 10. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının dağılımı

Değişkenler (N=530)	n (%)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Arka plan parankim kontrastlanması MRG			
Hafif/Minimal	348 (65,7)		
Orta/İleri	182 (34,3)		
MRG'de Lezyon			
Var	528 (99,6)		
Yok	2 (0,4)		
Lezyon Tipi MRG			
Kitle	380 (71,7)		
Kitle dışı bulgu	78 (14,7)		
Kitle+Kitle dışı bulgu	72 (13,6)		
MRG Lezyon Boyutu		25,8±18,3	20 (4-150)
MRG'ye göre ek odak			
Multifokal	38 (7,2)		
Multisentrik	5 (0,9)		

Hastaların MRG bulgularının dağılımı Tablo 10'da yer almaktadır. Değerlendirmeye alınan hastaların 530'unun MRG görüntüsüne ulaşılmıştır. MRG görüntüsüne ulaşılan hastaların %65,7'sinde (n:348) hafif/minimal düzeyde arka plan zemin kontrastlanması izlenirken; %34,3'ünde (n:182) orta/ileri seviyede zemin kontrastlanması saptanmıştır. MRG görüntüsü olan hastalar değerlendirildiğinde; hastaların %99,6'sında (n:528) MRG ile lezyon görülmüştür. Lezyon görülen hastaların %71,7'sinde (n:380) kitle, %14,7'sinde (n:78) kitle dışı bulgu ve %13,6'sında (n:72) kitle+kitle dışı bulgu saptanmıştır. MRG görüntüsünde primer lezyon boyutları 4-150 mm arasında değişirken ortalama boyut 25,8±18,3 mm; medyan boyut 20 mm'dir.

Tablo 11. Hastaların patoloji bulgularının dağılımı

Değişkenler (N=559)	n (%)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Tip			
DKIS	41 (7,3)		
DKIS+İnvaziv (Mikst)	141 (25,2)		
İnvaziv	377 (67,4)		
DKIS grade			
	n=182		
Düşük/Orta	73 (40,1)		
Yüksek	109 (59,9)		

Tablo 11. Hastaların patoloji bulgularının dağılımı (devam)

Değişkenler (N=559)	n (%)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
DKIS boyut		31,8±18	18 (1-100)
Mikst boyut (DKIS+Invaziv)		28,8±20,7	24 (3-130)
Invaziv tümör boyutu		22,6±15,8	20 (2-125)
<1 cm	73 (14,1)		
1-2 cm	185 (35,7)		
≥2 cm	260 (50,2)		
Invaziv tümör grade	n=518		
Grade I-II	327 (63,1)		
Grade III	191 (36,9)		
Invaziv tümör histolojik tipi	n=518		
Invaziv Duktal (NOS)	425 (82)		
Invaziv Lobüler	55 (10,6)		
Diğer	38 (7,3)		
Moleküler Subtip*			
Luminal A	248 (47,9)		
Luminal B	116 (22,4)		
HER-2 (+)	86 (16,6)		
Triple (-)	68 (13,1)		
Histopatolojik ek odak	n=58		
Multifokal	47 (8,4)		
Multisentrik	11 (1,9)		

Patolojik bulguların dağılımı Tablo 11’de yer almaktadır. Hastaların %67,4’ünde (n:377) invaziv karsinom, %25,2’sinde (n:141) DKIS+invaziv tümör, %7,3’ünde ise (n:41) saf DKIS lezyonları görülmüştür. DKIS’ların ortalama boyutu 31,8±18 mm; medyan boyutu 18 (1-100) mm; DKIS+invaziv tümörlerin ortalama boyutu 28,8±20,7 mm; medyan boyutu 24 (3-130) mm; invaziv kanserlerin ortalama boyutu 22,6±15,8 mm; medyan boyutu 20 (2-125) mm olarak saptanmıştır. Tüm invaziv karsinomların (n:518) %50,2’si (n:260) 2 cm ve üzeri iken; %35,7’sinin (n:185) 1-2 cm arasında ve %14,1’inin (n:73) 1 cm altında olduğu saptanmıştır. Tüm DKIS’ların (n:182) %59,9’unun (n:109) derecesi yüksek (grade 3); %40,1’inin (n:73) ise derecesi düşük/orta (grade 1-2) bulunmuştur. Tüm invaziv karsinomların %63,1’i (n:327) grade 1-2 iken, %36,9’unun ise (n:191) grade 3 olduğu görülmüştür. Alt tiplere bakıldığında invaziv duktal karsinom (İDK) oranı %82 (n:425), invaziv lobüler karsinom (İLK)

oranı %10,6 (n:55) ve diğer tiplerin oranı ise %7,3 (n:38)'tür. Moleküler subtiplere bakıldığında tümörlerin %47,9'unun (n:248) Luminal A tip, %22,4'ünün (n:116) Luminal B tip, %16,6'sının (n:86) HER-2 (+), %13,1'inin (n:68) Triple (-) tip olduğu görülmüştür. Histopatolojik ek odak ise hastaların %10,3'ünde saptanmıştır. Hastaların %8,4'ünde (n:47) multifokal ve %1,9'unda (n:11) multisentrik hastalık saptanmıştır.

Tablo 12. Kanseri tiplerine göre lezyon tiplerinin dağılımı

Değişkenler	DKIS	İnvaziv	DKIS+İnvaziv
	n (%)	n (%)	n (%)
Lezyon Tipi (MMG)			
Kitle	6 (16,2)	256 (77,8)	83 (63,4)
Kalsifikasyon	28 (75,7)	18 (5,5)	28 (21,4)
Distorsiyon	1 (2,7)	12 (3,6)	4 (3,1)
Asimetri	2 (5,4)	43 (13,1)	16 (12,2)
Lezyon Tipi (Ultrason)			
Kitle	11 (36,7)	326 (89,8)	100 (78,7)
Kitle dışı bulgu	19 (63,3)	21 (5,8)	20 (15,7)
Kitle+Kitle dışı bulgu	0 (0)	16 (4,4)	7 (5,5)
Lezyon Tipi (MRG)			
Kitle	6 (16,2)	292 (81,3)	80 (60,6)
Kitle dışı bulgu	29 (78,4)	24 (6,7)	25 (18,9)
Kitle+Kitle dışı bulgu	2 (5,4)	43 (12)	27 (20,5)

Kanser tiplerine göre (DKIS, İnvaziv, DKIS+İnvaziv) MMG, USG ve MRG bulgularının dağılımı Tablo 12'de yer almaktadır. DKIS'ların büyük çoğunluğu MMG ile (%75,7) kalsifikasyon; USG ile kitle dışı bulgu (%63,3), MRG ile kitle dışı bulgu (%78,4) şeklinde görüntülenirken; invaziv tümörlerin büyük çoğunluğu hem MMG ile (%77,8), hem USG (%89,8) hem de MRG ile (%81,3) kitle bulgusu vermektedir. DKIS+invaziv tümörlerde ise her üç modalite ile de çoğunlukla kitle bulgusu izlenmektedir (MMG:%63,4; USG:%78,7; MRG:%60,6).

Tablo 13. Çevre parankim bulguları dağılımı

Değişkenler (N=559)	n (%)
Çevre parankim patoloji özellikleri	
Yok	320 (57,2)
Var	239 (42,8)
Yüksek riskli lezyon	201 (84,1)
Benign lezyon	38 (15,9)

Patoloji raporunda olguların 239'unda (%42,8) çevre parankimde benign ya da atipik lezyonlar tanımlanmıştır. Bu olguların 38'inde (%15,9) benign, 201'inde (%84,1) yüksek riskli (DKIS, LKIS, ADH, ALH, atipili kolumnar hücre değişikliği) lezyonlar saptanmıştır.

Tablo 14. İnvaziv tümör boyutlarının hastaların demografik ve radyolojik bulgularına göre değerlendirilmesi

Değişkenler	İnvaziv tümör boyutu		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş grubu			0,195
<50 yaş	21,9±15,5	18 (2-110)	
≥50 yaş	23,3±16,1	20 (3-125)	
Fizik Muayene			<0,001
Palpabl değil	15,7±11,2	14 (2-100)	
Palpabl	26,8±16,7	22,5 (3-125)	
Lezyon Sayısı			<0,001
Tek lezyon	20,5±13	18 (2,7-110)	
Multifokal	24,5±15,2	22 (2-80)	
Multisentrik	36,9±28	30 (4-125)	
İnvaziv histolojik tip			0,205
İnvaziv Duktal (NOS)	21,7±14,4	19 (2-125)	
İnvaziv Lobüler	28,2±21,8	21,5 (3-100)	
Diğer	22,4±15,7	18 (5-60)	
İnvaziv tümör grade			<0,001
Grade I-II	21,1±15,5	15 (2,7-100)	
Grade III	25,3±16	22 (2-125)	
Moleküler Subtip			0,003
Luminal A	21,1±14,9	18 (2,7-100)	
Luminal B	20,6±12,6	18 (2-70)	

Tablo 14. İnvaziv tümör boyutlarının hastaların demografik ve radyolojik bulgularına göre değerlendirilmesi (devam)

Değişkenler	İnvaziv tümör boyutu		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
HER-2 (+)	26,3±14,7	25 (6-80)	
Triple (-)	26,9±22,4	20 (8-125)	
Çevre parankim patoloji özellikleri			0,079
Yok	23,3±15,5	20 (2-125)	
Var	21,8±16,2	18 (2,7-100)	
Atipili			0,848
Yok	22,8±16	20 (2-125)	
Var	22,4±15,5	19 (2,7-100)	
Mamografik Dansite			0,019
Tip A+B	23,7±13,9	20 (2,7-80)	
Tip C+D	21,6±15,7	17 (3-125)	
MRG'de Arka plan kontrastlanması			0,522
Hafif/Minimal	23,3±16	20 (2-110)	
Orta/İleri	22,3±16,3	20 (5-125)	
MMG Lezyon tipi			0,082
Kitle	23,5±14,1	20 (4-100)	
Kalsifikasyon	21,2±12,5	21,5 (2,7-45)	
Distorsiyon	18,7±9,1	16,5 (10-40)	
Asimetri	19±11,8	17 (3-60)	
USG Lezyon tipi			0,544
Kitle	21,9±14,5	20 (2-125)	
Kitle dışı bulgu	31,6±27,5	24 (3-100)	
Kitle+Kitle dışı bulgu	21,6±11,7	19,5 (5-47)	
MRG Lezyon tipi			0,572
Kitle	21,5±14,7	18 (2-125)	
Kitle dışı bulgu	30,4±26	24 (2,7-100)	
Kitle+Kitle dışı bulgu	26,8±16	23 (5-75)	

Çalışma kapsamındaki hastaların demografik ve radyolojik bulgularına göre invaziv tümör boyutlarının dağılımı Tablo 14'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde fizik muayene bulguları, lezyon sayısı, invaziv tümörün histolojik tipi (İDK/İLK/diğer), invaziv tümör grade, moleküler alt tip ve mamografik meme dansitesine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Fizik muayenede palpabl kitlesi olan hastalarda ortalama invaziv tümör boyutu

26,8±16,7 (3-125) mm iken; palpabl kitlesi olmayanlarda 15,7±11,2 (2-100) olup palpabl olanlarda invaziv tümör boyutu anlamlı olarak daha yüksek elde edilmiştir (p<0,001). Tek lezyon olan hastalarda ortalama invaziv tümör boyutu 20,5±13 mm; multifokal lezyonu olanlarda 24,5±15,2 mm; multisentrik lezyonu olanlarda 36,9±28 mm ölçülmüş olup multifokal ve multisentrik tümörlerde ortalama invaziv tümör boyutunun istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha büyük olduğu görülmüştür (p<0,001). Moleküler alt tiplere bakıldığında Luminal A tipte ortalama invaziv tümör boyutu 21,1±14,9 (2,7-100) mm; Luminal B'de 20,6±12,6 (2-70) mm; HER-2 (+) olanlarda 26,3±14,7 (6-80) mm; triple (-) olanlarda 26,3±14,7 (8-125) mm olup HER-2 (+) ve triple (-) alt tiplerinde tümör boyutunun anlamlı olarak diğer tiplere göre daha geniş olduğu görülmüştür (p:0,003). Mamografik meme dansitesi Tip A+B olanlarda invaziv tümör boyutu 23,7±13,9 (2,7-80) mm, Tip C+D olanlarda ise 21,6±15,7 (3-125) mm olup istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p:0,019). Hastanın yaşı, çevre parankim bulguları, MRG'de arka plan kontrastlanma özellikleri ve radyolojik lezyon tiplerine göre invaziv tümör boyutlarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Dominant radyolojik bulgulara göre invaziv tümör boyutları değerlendirildiğinde, MMG'de kitle şeklinde prezente olan olgularda ortalama invaziv tümör boyutu 23,3±14 mm olup; kalsifikasyon (18,6±14 mm), distorsiyon (19,3±12,3 mm) ve asimetri olanlara (19,9±16,3 mm) göre anlamlı olarak daha geniş olduğu görülmüştür (p:0,003). USG ve MRG'de görülen lezyon tiplerine göre invaziv tümör boyutlarında anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir.

Tablo 15. DKIS boyutlarının hastaların demografik ve radyolojik bulgularına göre değerlendirilmesi

Değişkenler	DKIS boyutu		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş grubu			0,724
<50 yaş	33,8±28,5	18 (4-100)	
≥50 yaş	29,8±25,1	21,5 (1-100)	
Fizik Muayene			0,017
Palpabl değil	27,7±27,2	17 (1-100)	
Palpabl	44,5±21	37,5 (16-80)	

Tablo 15. DKIS boyutlarının hastaların demografik ve radyolojik bulgularına göre değerlendirilmesi (devam)

Değişkenler	DKIS boyutu		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
DKIS Grade			
Düşük/Orta	18±14,1	16 (4-40)	
Yüksek	35,7±28,2	27,5 (1-100)	
Çevre parankim patoloji özellikleri			1,000
Yok	31±25,4	18 (5-100)	
Var	33,1±29,3	20,5 (1-100)	
Atipili			0,139
Yok	33,3±26,5	24,5 (5-100)	
Var	21±28,1	14 (1-70)	
Mamografik Dansite			0,187
Tip A+B	43,2±32,5	41 (4-100)	
Tip C+D	25,8±20,2	17,5 (1-80)	
Arka plan parankim kontrastlanması			0,151
Hafif/Minimal	39,7±30,2	32 (4-100)	
Orta/İleri	21,5±12,5	17,5 (6-40)	
MMG Lezyon tipi			0,377
Kitle	34,5±26,1	24 (9-70)	
Kalsifikasyon	28,5±22,4	18 (4-80)	
Distorsiyon	40±0	40 (40-40)	
Asimetri	67±46,7	67 (34-100)	
USG Lezyon tipi			0,161
Kitle	26,7±22,1	16 (8-70)	
Kitle dışı bulgu	39,7±30,1	34 (4-100)	
Kitle+Kitle dışı bulgu	-	-	
MRG Lezyon tipi			0,158
Kitle	25±23,4	16 (9-70)	
Kitle dışı bulgu	35,8±28,1	25 (4-100)	
Kitle+Kitle dışı bulgu	33±24	33 (16-50)	

Olguların demografik ve radyolojik bulgularına göre DKIS lezyonlarının boyut dağılımı Tablo 15’te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde fizik muayene bulguları dışındaki tüm değişkenlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Fizik muayenede palpabl kitlesi olan hastalarda ortalama DKIS tümör boyutu 44,5±21 (16-80) mm iken; palpabl kitlesi olmayanlarda 27,7±27,7 (1-100) olup palpabl olanlarda DKIS tümör boyutu anlamlı olarak daha yüksek elde edilmiştir (p:0,017).

Tablo 16. DKIS+İnvaziv (mikst) tümör boyutlarının hastaların demografik ve radyolojik bulgularına göre değerlendirilmesi

Değişkenler	Mikst Tümör Boyutu		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş grubu			0,817
<50 yaş	30,3±22,8	23,5 (8-130)	
≥50 yaş	27,7±19	25 (3-110)	
Fizik Muayene			0,007
Palpabl değil	25,1±18,5	18 (3-72)	
Palpabl	31,1±21,7	25 (8-130)	
Lezyon Sayısı			0,562
Tek lezyon	27,4±19,2	22,5 (3-130)	
Multifokal	30,9±23,1	25 (8-110)	
Multisentrik	35,6±26,2	31,5 (10-90)	
İnvaziv histolojik tip			0,285
İnvaziv Duktal (NOS)	29,2±21,3	24 (5-130)	
İnvaziv Lobüler	32±10,7	32 (20-45)	
Diğer	19,7±11	22 (3-35)	
DKIS Grade			
Düşük/Orta	27,1±15,5	22,5 (3-72)	
Yüksek	30,2±24,1	25 (5-130)	
İnvaziv tümör grade			0,497
Grade I-II	27,6±18,5	22 (3-90)	
Grade III	30,7±23,7	25 (8-130)	
Moleküler Subtip			0,725
Luminal A	28,3±17,1	24 (9-100)	
Luminal B	29,1±19,9	25 (3-85)	
HER-2 (+)	31±28,7	25 (5-130)	
Triple (-)	27,1±24,1	20 (5-90)	
Çevre parankim patoloji özellikleri			0,579
Yok	28,8±22,7	22 (5-130)	
Var	28,8±17,6	25 (3-72)	
Atipili			0,472
Yok	30,2±22,9	25 (3-130)	
Var	26,4±15,7	22 (8-72)	
Mamografik Dansite			0,042
Tip A+B	24,5±14,2	21 (8-70)	
Tip C+D	32,4±24	25 (3-130)	
Arka plan parankim kontrastlanması			
Hafif/Minimal	30,3±22,3	25 (5-130)	
Orta/İleri	28,1±19,2	22 (5-85)	
MMG Lezyon tipi			
Kitle	28,1±15,2	25 (8-90)	
Kalsifikasyon	33,7±28,5	25,5 (5-130)	
Distorsiyon	25,8±30,3	15 (3-70)	
Asimetri	27,6±28,7	18,5 (8-110)	
USG Lezyon tipi			
Kitle	24,7±13,6	23 (5-100)	
Kitle dışı bulgu	47,7±35,9	35 (3-130)	
Kitle+Kitle dışı bulgu	35,3±19,2	35 (12-70)	
MRG Lezyon tipi			
Kitle	24±11,6	22,5 (5-65)	
Kitle dışı bulgu	44,7±33,7	35 (5-130)	
Kitle+Kitle dışı bulgu	31,7±21,7	25 (8-90)	

Mikst tümörü olanlarda (invaziv+in situ) boyut değerlendirmesi yapılırken histopatolojik tümör boyutu olarak in situ ve invaziv karsinom boyutlarından büyük olanı değerlendirmeye alındı. Radyolojik boyut olarak ise ilgili modalitedeki patolojik alanın en geniş boyutu alındı. Olguların demografik ve radyolojik bulgularına göre mikst (invaziv+DKIS) lezyonlarının boyut dağılımı Tablo 16’da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde fizik muayene, mamografik dansite, USG ve MRG lezyon tiplerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Fizik muayenede palpabl kitlesi olan hastalarda ortalama mikst tümör boyutu $31,1\pm 21,7$ (8-130) mm iken; palpabl kitlesi olmayanlarda $25,1\pm 18,5$ (3-72) olup palpabl olanlarda mikst tümör boyutu anlamlı olarak daha yüksek elde edilmiştir ($p:0,007$). Mamografi dansitesi Tip A+B olanlarda mikst tümör boyutu $24,5\pm 14,2$ (8-70) mm, Tip C+D olanlarda ise $32,4\pm 24$ (3-130) mm olup istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık vardı ($p:0,042$). USG ve MRG lezyon tiplerinde ise kitle dışı bulgusu olanların mikst lezyon boyutlarının kitle ve kitle+kitle dışı bulgusu olanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 17. Ölçüm teknikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

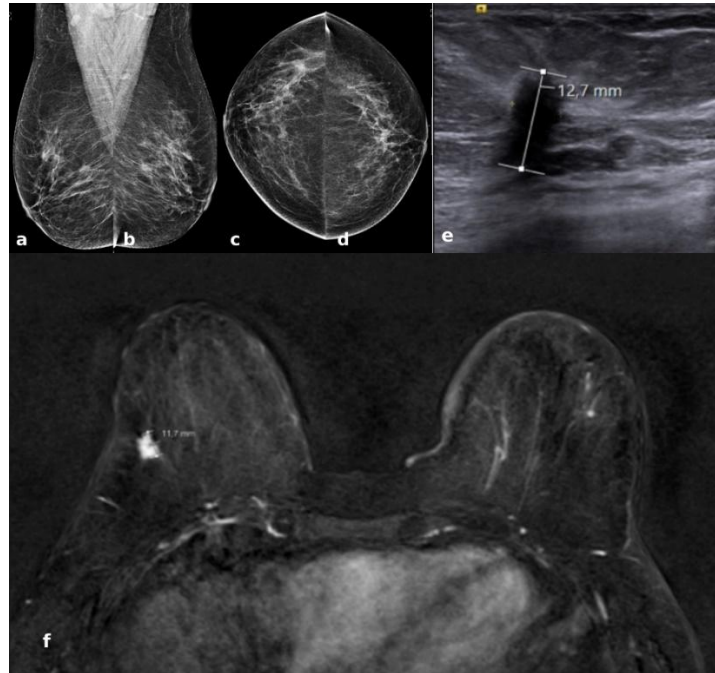
Değişkenler		MMG Dominant Boyut	USG Lezyon Boyutu	MRG Lezyon Boyutu	DKIS boyut	İnvaziv boyut	Mikst boyut
MMG Dominant Boyut	r	1,000	0,685	0,717	0,517	0,650	0,499
	p	-	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
USG Lezyon Boyutu	r	0,685	1,000	0,800	0,593	0,769	0,656
	p	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
MRG Lezyon Boyutu	r	0,717	0,800	1,000	0,770	0,831	0,817
	p	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001

Olgularımızda primer lezyonlar için farklı radyolojik yöntemler ile ölçülen boyutlar ve patoloji raporunda belirtilen boyutlar arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi sonuçları Tablo 17’de yer almaktadır. Değişkenler arasındaki ilişkinin anlamlı çıkması sonucunda bakılan korelasyon katsayısının pozitif olması değişkenler arasında pozitif yönlü, negatif olması ise ters yönlü doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir. Korelasyon katsayısının değer aralıkları aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir;

Korelasyon katsayısı;

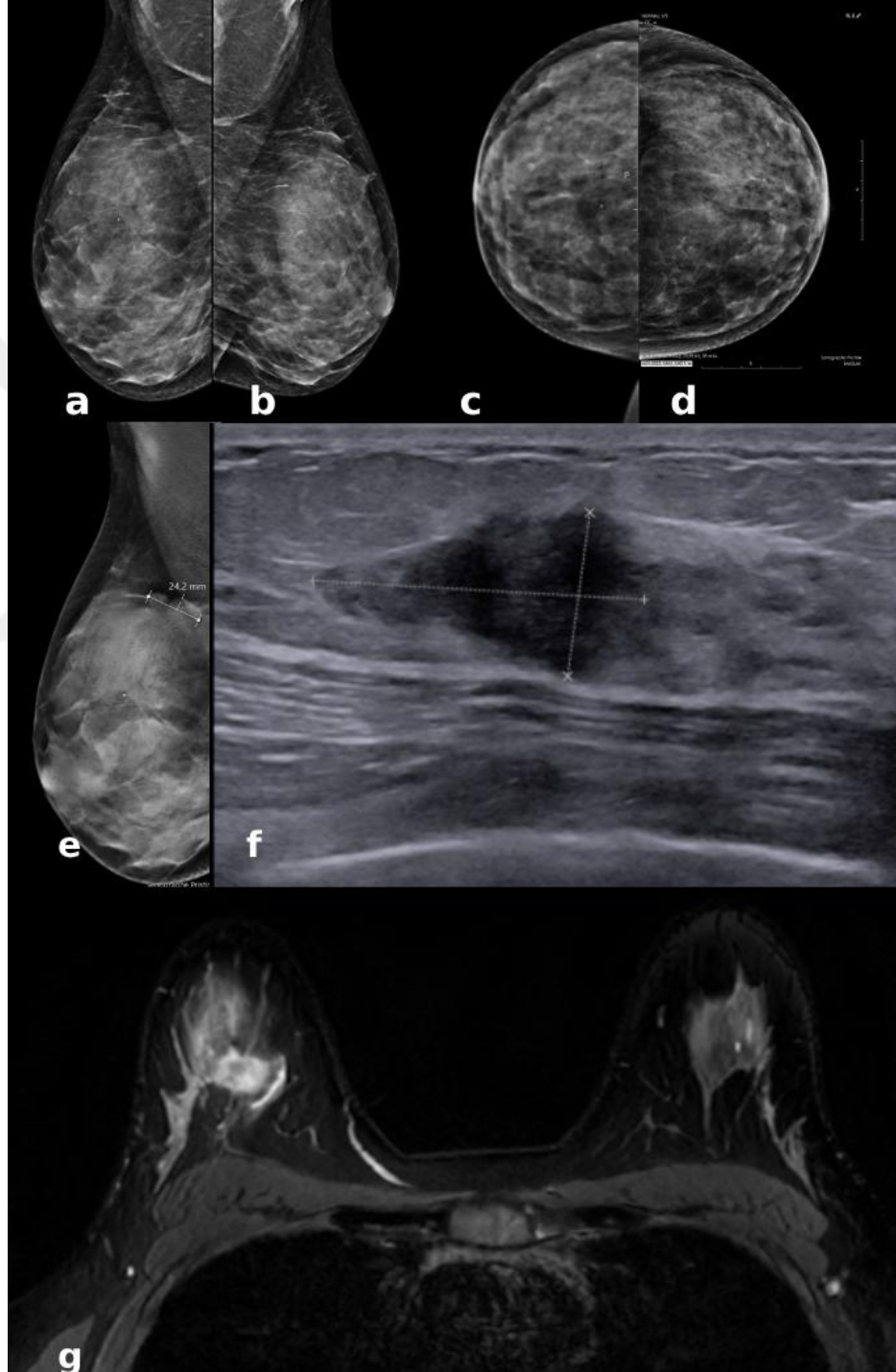
- 0,00-0,29 arasında olması ilişkin zayıf,
- 0,30-0,49 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin düşük,
- 0,50-0,69 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin orta,
- 0,70-0,89 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin kuvvetli ve
- 0,90-1,00 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin çok kuvvetli olduğunu göstermektedir.

Tablo incelendiğinde patolojik invaziv tümör boyutları ile en yüksek uyum MRG (r:0,831) ile elde edilmiştir. USG ile de yakın oranda uyum dikkati çekmekte olup (r:0,769), her iki tetkikte de uyum kuvvetli düzeydedir. Mamografinin uyumu orta düzeydedir (r:0,650) (Şekil 4-6). Patolojik DKIS boyutları ile en yüksek uyum MRG ölçümlerinde görülmüştür (r:0,770). Uyumun MRG ile kuvvetli düzeyde, mamografi ve USG ile orta düzeyde olduğu görülmektedir. İnvaziv ve in situ tümörü olan olgularda en yüksek uyum MRG ölçümlerinde görülmüştür (r:0,817) (Şekil 7,8). Uyumun MRG ile kuvvetli düzeyde, mamografi (r:0,499) ile düşük, USG (r:0,656) ile de orta düzeyde olduğu görülmektedir.



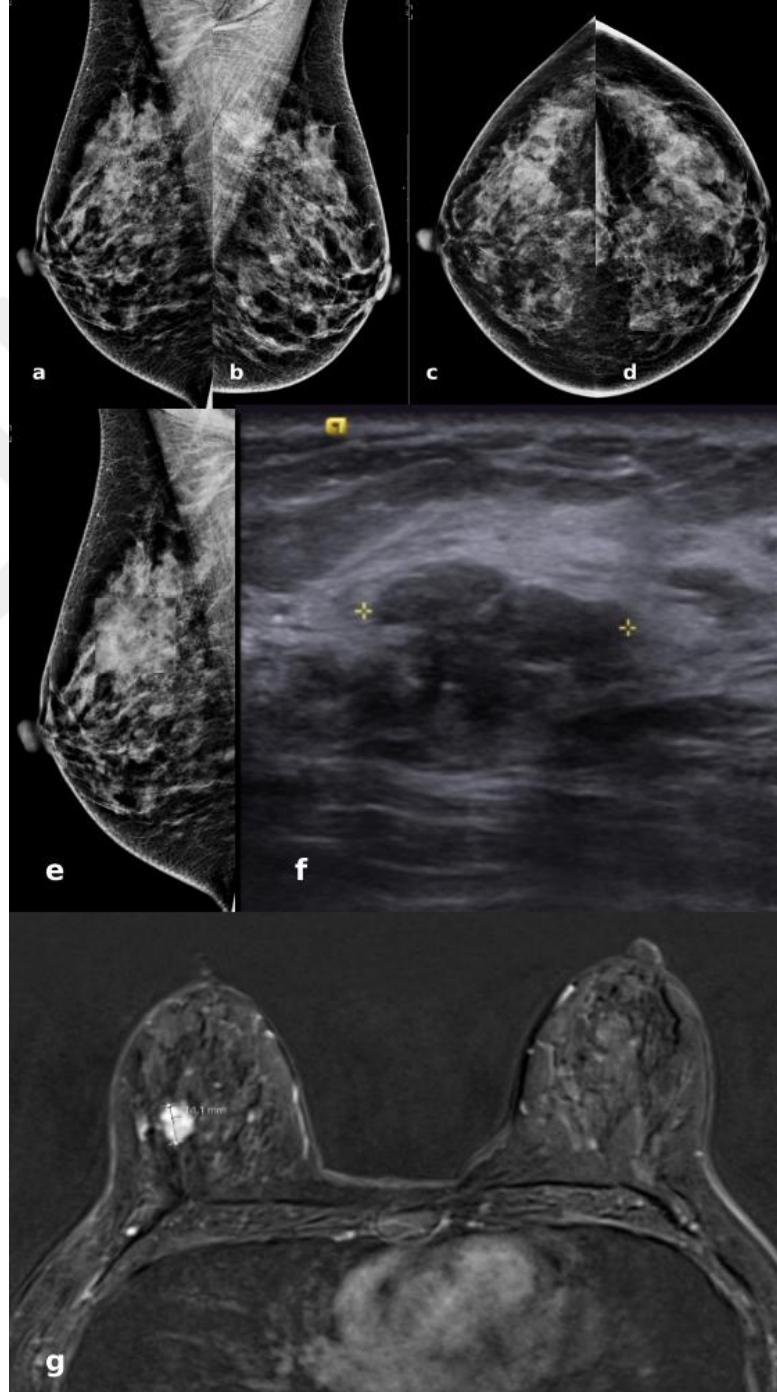
Şekil 4. Sağ memede İDK'lu hastanın MMG, USG ve MRG görüntüsü

Sağ meme alt dış kadranda non-palpabl lezyonu olan 55 yaşında kadın hastanın MMG'sinde lezyon boyutu 9 mm, USG'de 13 mm, MRG'de 12 mm ölçülmüştür. Patoloji sonucu invaziv duktal karsinom (NOS, grade II, ER:%90, PR:%55, Ki-67:7), tümör çapı 14 mm olarak belirlenmiştir (Şekil 4).



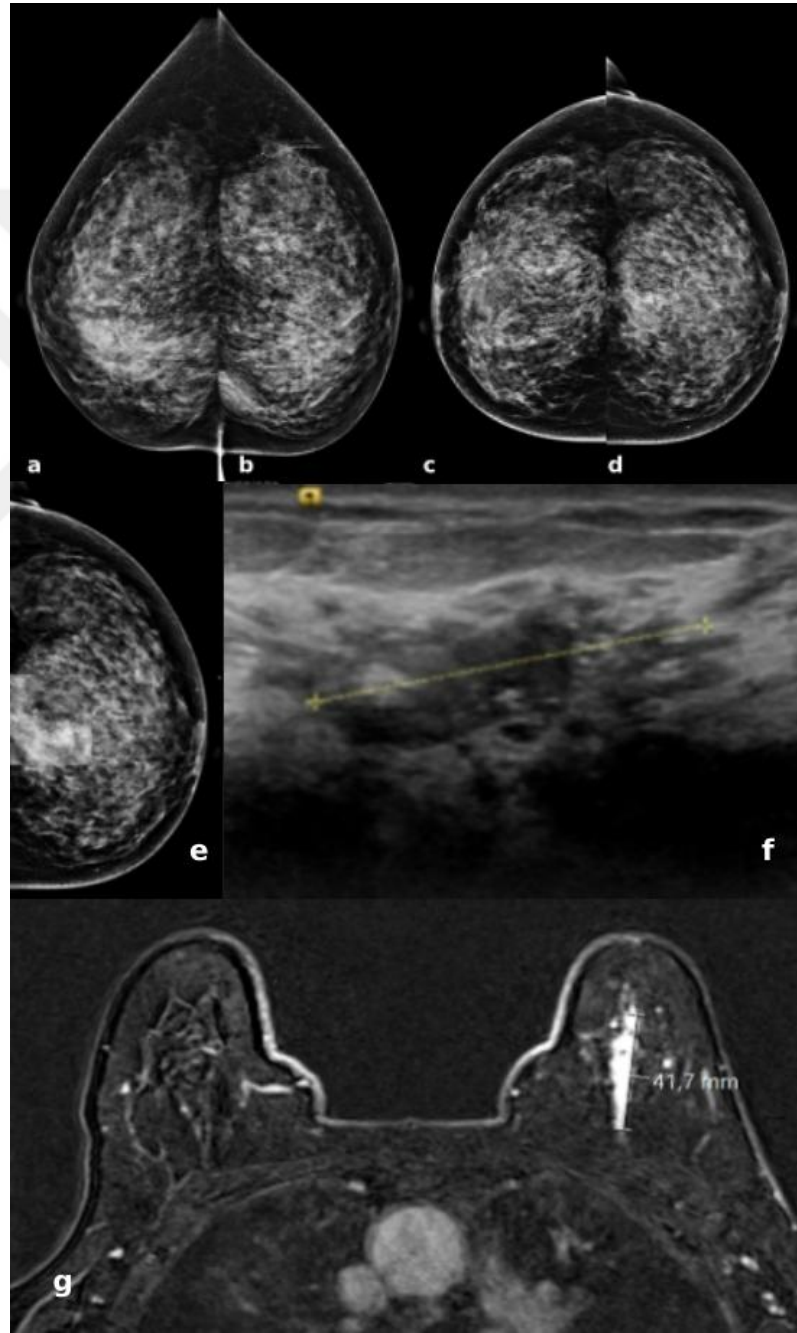
Şekil 5. Sağ meme karsinomu tanılı hastanın MMG, USG ve MRG görüntüsü

Sağ meme üst dış kadranda fizik muayene ile non-palpabl lezyonu olan 41 yaşında kadın hastanın MMG'sinde belirgin patoloji saptanmazken; tomosentez görüntülerde 24 mm çapında kitle seçilebilmektedir. USG ile kitle boyutu 24 mm, MRG ile 18 mm ölçülmüştür (Şekil 5).



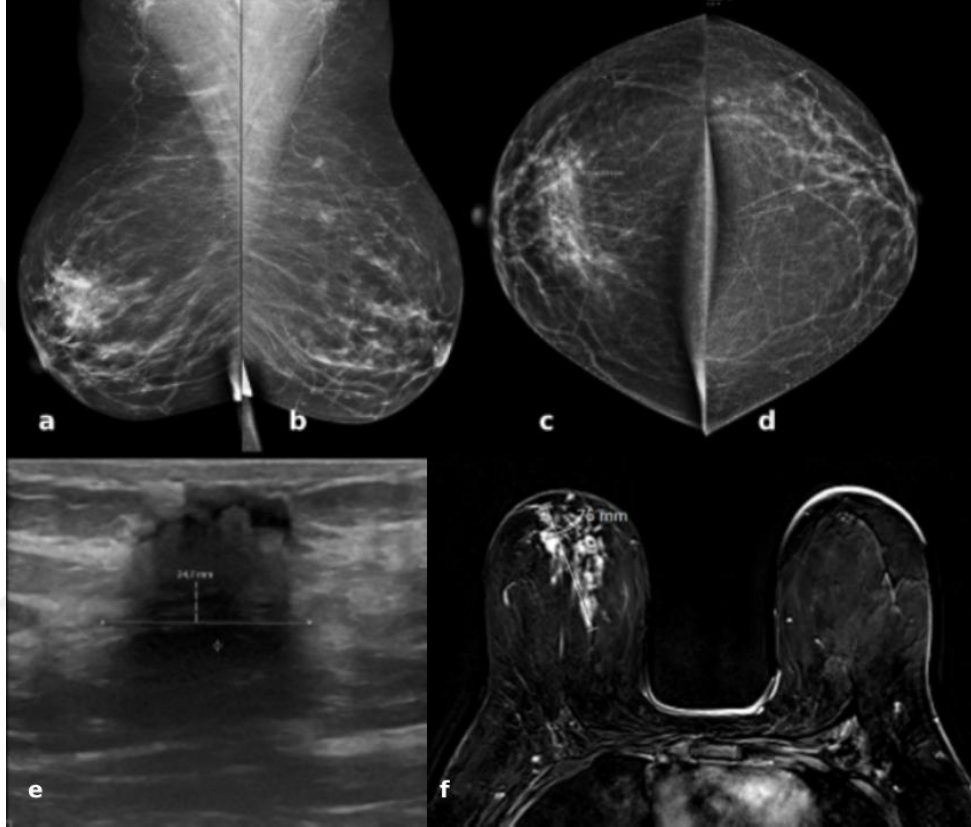
Şekil 6. Sağ memede İDK'lu hastanın MMG, USG ve MRG görüntüsü

Sağ meme üst dış kadranda non-palpabl kitlesi olan 44 yaş kadın hastanın MMG'sinde 17 mm çapında kitlesel olmayan asimetrik dansitenin içerisinde 2 mm çapında mikrokalsifikasyon odağı izlenmiştir. Tümör USG ve MRG ile kitle formasyonunda olup USG'de 13 mm, MRG'de 14 mm ölçülmüştür. Operasyon sonrası patoloji sonucu invaziv duktal karsinom (NOS, grade II, ER: %95, PR: %80, Ki-67:37), çapı 15 mm olarak belirtilmiştir (Şekil 6).



Şekil 7. Sol memede DKIS tanılı hastanın MMG, USG ve MRG görüntüsü

Sol meme üst iç kadranda palpabl lezyonu olan 51 yaşındaki kadın hastanın MMG'sinde 25 mm'lik bir alanda patolojik mikrokalsifikasyonlar izlenmiş olup, USG'de 24 mm çapında kitlesel olmayan hipoekojenite, MRG'de 42 mm boyutunda kitlesel olmayan kontrastlanma izlenmiştir. Operasyon sonrası patoloji sonucu DKIS (yüksek grade), boyutu 25 mm olarak belirtilmiştir (Şekil 7).



Şekil 8. Sağ memede DKIS tanılı hastanın MMG, USG ve MRG görüntüsü

Sağ meme üst dış kadranda non-palpabl tümörü olan 58 yaşında kadın hastanın MMG'sinde 42 mm boyutunda asimetrik dansite saptanmıştır. USG ile kitlesel olmayan 25 mm boyutunda heterojenite, MRG ile ise 75 mm boyutunda kitlesel olmayan asimetrik kontrastlanma izlenmiştir. Operasyon sonrası patoloji sonucu DKIS (yüksek grade), boyutu 100 mm olarak belirtilmiştir (Şekil 8).

Radyolojik tetkikler arasındaki en yüksek ilişki USG ve MRG ($r:0,800$) ölçümleri arasında görülmüş olup hem mamografi ile MRG ($r:0,717$), hem USG ile MRG

arasında kuvvetli korelasyon saptanmıştır. MMG ve USG arasında orta düzeyde uyum elde edilmiştir (r:0,685).

Tablo 18. Moleküler alt tiplere göre ölçüm teknikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Sub Tip		MMG Dominant Boyut	USG Lezyon Boyutu	MRG Lezyon Boyutu	DKIS boyut	İnvaziv tm boyut	Mikst tm boyut
Luminal A	MMG Dominant Boyut	r	1,000	0,716	0,708	0,636	0,712	0,432
		p	-	<0,001	<0,001	0,066	<0,001	<0,001
	USG Lezyon Boyutu	r	0,716	1,000	0,796	0,551	0,761	0,640
		p	<0,001	-	<0,001	0,257	<0,001	<0,001
	MRG Lezyon Boyutu	r	0,708	0,796	1,000	0,732	0,856	0,822
		p	<0,001	<0,001	-	0,016	<0,001	<0,001
Luminal B	MMG Dominant Boyut	r	1,000	0,618	0,711	0,600	0,516	0,587
		p	-	<0,001	<0,001	0,208	<0,001	0,003
	USG Lezyon Boyutu	r	0,618	1,000	0,824	0,543	0,745	0,619
		p	<0,001	-	<0,001	0,266	<0,001	0,002
	MRG Lezyon Boyutu	r	0,711	0,824	1,000	0,829	0,815	0,880
		p	<0,001	<0,001	-	0,042	<0,001	<0,001
HER-2 (+)	MMG Dominant Boyut	r	1,000	0,578	0,627	0,371	0,534	0,483
		p	-	<0,001	<0,001	0,365	<0,001	0,027
	USG Lezyon Boyutu	r	0,578	1,000	0,723	0,714	0,754	0,741
		p	<0,001	-	<0,001	0,111	<0,001	<0,001
	MRG Lezyon Boyutu	r	0,627	0,723	1,000	0,643	0,715	0,782
		p	<0,001	<0,001	-	0,119	<0,001	<0,001
Üçlü (-)	MMG Dominant Boyut	r	1,000	0,724	0,803	0,407	0,659	0,595
		p	-	<0,001	<0,001	0,168	<0,001	0,025
	USG Lezyon Boyutu	r	0,724	1,000	0,817	0,560	0,792	0,817
		p	<0,001	-	<0,001	0,092	<0,001	0,001
	MRG Lezyon Boyutu	r	0,803	0,817	1,000	0,814	0,858	0,760
		p	<0,001	<0,001	-	0,001	<0,001	0,001

Moleküler alt tiplere göre ölçüm teknikleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 18’de yer almaktadır. Moleküler subtiplere göre boyut korelasyonuna bakıldığında tüm subtiplerde her üç modalitede yapılan ölçümlerin de histopatolojik tümör boyutları ile korele olduğu görülmektedir. HER-2 (+) invaziv tümörler hariç, diğer üç tipte en yüksek korelasyon MRG ile elde edilmiştir. HER-2 (+) invaziv

tümörlerde ise en iyi yöntem USG olmakla birlikte MRG ve USG birbirine yakın doğruluktadır (USG: 0,754> MRG: 0,715> MMG: 0,534). Tüm subtiplerde MRG ve USG ile kuvvetli korelasyon elde edilmiştir. MMG ile sadece Luminal A tümörlerde kuvvetli korelasyon, diğer tiplerde ise orta derecede korelasyon görülmektedir. Değerler sırasıyla şöyledir. Luminal A tümörler: MRG: 0,856 >USG: 0,761> MMG: 0,712. Luminal B tümörler: MRG: 0,815 >USG: 0,745> MMG: 0,516. Üçlü negatif tümörler: MRG: 0,858 >USG: 0,792> MMG: 0,659.

Tablo 19. USG sonuçlarına göre diğer lezyon tiplerinin dağılımı

Değişkenler	Lezyon Tipi (USG)			p-değeri
	Kitle	Kitle-dışı bulgu	Kitle+Kitle-dışı bulgu	
Lezyon Tipi MMG	n (%)	n (%)	n (%)	<0,001
Kitle	314 (80,3)	8 (15,7)	13 (59,1)	
Kalsifikasyon	29 (7,4)	22 (43,1)	4 (18,2)	
Distorsiyon	7 (1,8)	5 (9,8)	3 (13,6)	
Asimetri	41 (10,5)	16 (31,4)	2 (9,1)	
Lezyon Tipi MRG	n (%)	n (%)	n (%)	<0,001
Kitle	348 (84,3)	10 (17,9)	9 (40,9)	
Kitle dışı bulgu	16 (3,9)	39 (69,6)	2 (9,1)	
Kitle+Kitle dışı bulgu	49 (11,9)	7 (12,5)	11 (50)	
Moleküler Subtip, n (%)				0,195
Luminal A	206 (86,2)	25 (10,5)	8 (3,3)	
Luminal B	101 (87,1)	10 (8,6)	5 (4,3)	
HER-2 (+)	74 (82,2)	10 (11,1)	6 (6,7)	
Triple (-)	56 (74,7)	15 (20)	4 (5,3)	

USG’de saptanan lezyon tipleri ile MMG ve MRG lezyon tipleri arasındaki ilişki ve moleküler alt tiplere göre USG bulgularının dağılımı Tablo 19’da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde USG lezyon tipleri ile MMG ve MRG lezyon tipleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

USG ile kitle bulgusu gösteren hastalarda MRG ile de kitle bulgusu gösterme oranı %84,3, MMG ile kitle bulgusu gösterme oranı %80,3 olup MRG’de daha fazla olmak üzere anlamlı olarak koreledir ($p<0,001$). USG ile kitle dışı bulgu gösteren hastalarda MRG ile de kitle dışı bulgu gösterme oranı %69,6; MMG ile kitle dışı bulgu

(kalsifikasyon, distorsiyon, asimetri) gösterme oranı %84,3 olup MMG ile daha fazla olmak üzere anlamlı derecede korelidir ($p<0,001$). USG ile kitle dışı bulgu gösteren hastalarda MMG ile sıklık sırasına göre en fazla kalsifikasyon (%43,1), asimetri (%31,4) ve distorsiyon (%9,8) gözlemlenmiştir. USG ile kitle+kitle dışı bulgu gösteren hastalarda MMG ile sıklıkla (%59,1) kitlesel bulgular; MRG ile ise kitle+kitle dışı bulgular (%50) izlenmiştir.

Moleküler subtiplere göre bakıldığında tüm subtiplerde USG ile en sık kitlesel bulgu izlenmektedir. Luminal A tümörlerin %86,2'si USG ile kitle, %10,5'i kitle dışı, %3,3'ü kitle +kitle dışı bulgu verirken; Luminal B tümörlerin %87,1'i USG ile kitle, %8,6'sı kitle dışı, %4,3'ü kitle+kitle dışı bulgu vermektedir. HER-2 (+) tümörlerde USG ile kitle bulgusu görünme oranı %82,2, kitle dışı bulgu görünme oranı %11,1 ve kitle +kitle dışı bulgu görünme oranı %6,7 iken; triple (-) tümörlerde USG ile kitle bulgusu görünme oranı %74,7, kitle dışı bulgu görünme oranı %20 ve kitle+kitle dışı bulgu görünme oranı %5,4'tür. Tüm moleküler subtiplerde USG ile en sık kitlesel bulgular ön planda iken; triple (-) tümörlerde kitle olarak görülme oranı diğer subtiplerden daha düşüktür. Bulgular arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Tablo 20. MRG sonuçlarına göre diğer lezyon tiplerinin dağılımı

Değişkenler	Lezyon Tipi MRG			p-değeri
	Kitle	Kitle dışı bulgu	Kitle+Kitle dışı bulgu	
Lezyon Tipi USG	n (%)	n (%)	n (%)	<0,001
Kitle	348 (94,8)	16 (28,1)	49 (73,1)	
Kitle dışı bulgu	10 (2,7)	39 (68,4)	7 (10,4)	
Kitle+Kitle dışı bulgu	9 (2,5)	2 (3,5)	11 (16,4)	
Lezyon Tipi MMG	n (%)	n (%)	n (%)	<0,001
Kitle	267 (79)	11 (16,2)	46 (70,8)	
Kalsifikasyon	23 (6,8)	40 (58,8)	8 (12,3)	
Distorsiyon	8 (2,4)	4 (5,9)	4 (6,2)	
Asimetri	40 (11,8)	13 (19,1)	7 (10,8)	
MolekülerSubtip,n (%)				0,891
Luminal A	179 (78,2)	20 (8,7)	30 (13,1)	
Luminal B	82 (75,2)	11 (10,1)	16 (14,7)	
HER-2 (+)	60 (70,6)	10 (11,8)	15 (17,6)	
Üçlü (-)	51 (75,0)	8 (11,8)	9 (13,2)	

MRG lezyon tipleri ile diğer radyolojik tetkiklerde görülen bulgular arasındaki ilişki Tablo 20’de yer almaktadır. MRG lezyon tipleri ile USG ve MMG lezyon tipleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$). MRG ile kitle bulgusu gösteren hastalarda USG ile de kitle bulgusu gösterme oranı %94,8; MMG ile kitle bulgusu gösterme oranı %79 olup USG ile daha fazla olmak üzere anlamlı olarak koreledir ($p<0,001$). MRG ile kitle dışı bulgu gösteren hastalarda USG ile de kitle dışı bulgu gösterme oranı %68,4; MMG ile kitle dışı bulgu (kalsifikasyon, distorsiyon, asimetri) gösterme oranı %83,8 olup MMG ile daha fazla olmak üzere anlamlı derecede koreledir ($p<0,001$). MRG ile kitle dışı bulgu gösteren hastalarda MMG ile sıklık sırasına göre en fazla kalsifikasyon (%58,8), asimetri (%19,1) ve distorsiyon (%5,9) gözlemlenmiştir. MRG ile kitle+kitle dışı bulgu gösteren hastalarda USG (%73,1) ve MMG ile (%70,8) sıklıkla sadece kitlesel bulgular saptanmıştır. Mamografide asimetri olarak izlenen lezyonların USG ve MRG’de sıklıkla kitle şeklinde izlendiği dikkati çekmektedir.

Moleküler subtiplere göre bakıldığında tüm subtiplerde MRG ile en sık kitlesel bulgu izlenmektedir. Luminal A tümörlerin % 78,2’si MRG ile kitle, %8,7’si kitle dışı, %13,1’i kitle+kitle dışı bulgu şeklinde görünürken; Luminal B tümörlerin %75,2’si MRG ile kitle, %10,1’i kitle dışı, %14,7’si kitle+kitle dışı bulgu şeklinde görünmektedir. HER-2 (+) tümörlerin %70,6’sı kitle, %11,8’i kitle dışı, %17,6’sı kitle+kitle dışı bulgu şeklinde görülürken; triple (-) tümörlerin %75’i kitle, %11,8’i kitle dışı, %13,2’si kitle+kitle dışı bulgu şeklinde görülmektedir. HER-2 (+) ve triple (-) tümörlerin MRG ile kitle şeklinde görülme oranları Luminal tip tümörlere göre daha düşüktür. Ancak bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 21. Mamografide lezyon saptanma oranları ile moleküler subtiplerin ve meme parankim yapısının ilişkisi

Değişkenler	Lezyon MMG		p-değeri
	Yok	Var	
Sub Tip			0,508
Luminal A	20 (43,5)	232 (46,7)	
Luminal B	14 (30,4)	105 (21,1)	

Tablo 21. Mamografide lezyon saptanma oranları ile moleküler subtiplerin ve meme parankim yapısının ilişkisi (devam)

Değişkenler	Lezyon MMG		p-değeri
	Yok	Var	
Sub Tip			0,508
HER-2 (+)	6 (13)	87 (17,5)	
Triple (-)	6 (13)	73 (14,7)	
Mamografi Dansite			<0,001
Tip A+B	5 (10,9)	202 (40,6)	
Tip C+D	41 (89,1)	295 (59,4)	

Olgularımızda mamografide lezyon görülme durumu ile parankim dansitesi ve moleküler alt tipler arasındaki ilişki dağılımı Tablo 21’de yer almaktadır. Lezyon saptanmayan olguların meme parankim yapısının %10,9 oranında yağlı, %89,1 oranında yoğun olduğu görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). MMG’de lezyon görülen hastaların %40,6’sı Tip A+B (yağlı meme) yapısına sahipken %59,4’ü Tip C+D (yoğun meme) yapısına sahipti. Moleküler subtiplere göre, mamografide lezyon saptanıp saptanmaması açısından farklılık görülmemiştir.

Tablo 22. Mamografi lezyon tiplerine göre parankim yoğunluğu ve moleküler alt tiplerin dağılımı

Değişkenler	Lezyon Tipi MMG				p-değeri
	Kitle	Kalsifikasyon	Distorsiyon	Asimetri	
Sub Tip					0,001
Luminal A	175 (75,4)	19 (8,2)	8 (3,4)	30 (12,9)	
Luminal B	69 (65,7)	16 (15,2)	5 (4,8)	15 (14,3)	
Her-2 (+)	62 (71,3)	18 (20,7)	2 (2,3)	5 (5,7)	
Triple (-)	39 (53,4)	21 (28,8)	2 (2,7)	11 (15,1)	
Mamografik meme dansitesi					0,001
Tip A+B	161 (79,7)	18 (8,9)	4 (2,0)	19 (9,4)	
Tip C+D	184 (62,4)	56 (19,0)	13 (4,4)	42 (14,2)	

Çalışma kapsamındaki hastaların MMG lezyon tipleri ile mamografik meme dansitesi ve moleküler alt tipler arasındaki ilişkinin dağılımı Tablo 22’de yer

almaktadır. Tablo incelendiğinde MMG lezyon tipleri ile mamografik meme dansitesi ve moleküler alt tipler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Tüm moleküler tip tümörlerde MMG ile sıklıkla kitle bulgusu izlenmiştir.

MMG lezyon tipleri ile mamografi meme dansitesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,001$). Hem yağlı hem yoğun memelerde en sık saptanan bulgu kitledir. Diğer bulgular yoğun meme yapısına sahip kadınlarda daha sık görülmüştür.

Tablo 23. Çevre parankim bulgusu varlığına göre histopatolojik tümör boyutlarının USG, MMG ve MRG ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

			MMG Dominant Boyut	USG Lezyon Boyutu	MRG Lezyon Boyutu	İnvaziv tm boyutu	DKIS boyutu	Mikst tm boyutu
Çevre parankim YOK	MMG Dominant Boyut	r	1,000	0,723	0,739	0,662	0,421	0,586
		p		<0,001	<0,001	<0,001	0,051	<0,001
	USG Lezyon Boyutu	r	0,723	1,000	0,811	0,789	0,598	0,625
		p	<0,001		<0,001	<0,001	0,011	<0,001
	MRG Lezyon Boyutu	r	0,739	0,811	1,000	0,849	0,660	0,792
		p	<0,001	<0,001		<0,001	0,001	<0,001
Çevre parankim VAR	MMG Dominant Boyut	r	1,000	0,627	0,682	0,628	0,670	0,415
		p		<0,001	<0,001	<0,001	0,009	0,001
	USG Lezyon Boyutu	r	0,627	1,000	0,782	0,723	0,534	0,725
		p	<0,001		<0,001	<0,001	0,091	<0,001
	MRG Lezyon Boyutu	r	0,682	0,782	1,000	0,806	0,904	0,819
		p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001

Değerlendirmeye alınan hastalarda çevre parankim bulgusu olması ve olmamasına göre histopatolojik tümör boyutlarının USG, MMG ve MRG ile ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği korelasyon analizi sonuçları Tablo 23'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; MMG ölçümü ile USG ($r:0,723$) ve MRG ($r:0,739$) ölçümleri arasında doğrusal yönde kuvvetli düzeyde, invaziv ($r:0,662$) ve mikst ($r:0,586$) tümör boyutları ile de doğrusal yönde orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

USG ölçümü ile MRG (r:0,811) ve invaziv (r:0,789) tümör boyutları arasında doğrusal yönde kuvvetli düzeyde, DKIS (r:0,598) ve mikst (r:0,625) tümör boyutları ile de doğrusal yönde orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur (p<0,05).

MRG ölçümü ile invaziv (r:0,849) ve mikst (r:0,792) tümör boyutları arasında doğrusal yönde kuvvetli düzeyde, DKIS (r:0,660) boyutu ile de doğrusal yönde orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 24. Arka plan zemin kontrastlanmasına göre histopatolojik tümör boyutlarının USG, MMG ve MRG ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

			MMG Dominant Boyut	USG Lezyon Boyutu	MR Lezyon Boyutu	Invaziv tm boyutu	DKIS boyutu	Mikst tm boyutu
Arka plan parankim kontrastlanması YOK	MMG Dominant Boyut	r	1,000	0,839	0,953	0,871		0,975
		p		<0,001	<0,001	<0,001		0,005
	USG Lezyon Boyutu	r	0,839	1,000	0,879	0,917		0,821
		p	<0,001		<0,001	<0,001		0,089
	MR Lezyon Boyutu	r	0,953	0,879	1,000	0,914		0,821
		p	<0,001	<0,001		<0,001		0,089
Arka plan parankim kontrastlanması VAR	MMG Dominant Boyut	r	1,000	0,675	0,701	0,641	0,465	0,484
		p		<0,001	<0,001	<0,001	0,006	<0,001
	USG Lezyon Boyutu	r	0,675	1,000	0,800	0,764	0,552	0,697
		p	<0,001		<0,001	<0,001	0,004	<0,001
	MR Lezyon Boyutu	r	0,701	0,800	1,000	0,829	0,764	0,813
		p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001

Değerlendirmeye alınan hastalarda arka plan parankim kontrastlanma durumuna göre histopatolojik tümör boyutlarının USG, MMG ve MRG boyutları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği korelasyon analizi sonuçları Tablo 24'te yer almaktadır.

Tablo incelendiğinde; MMG ölçümü ile USG (r:0,839) ve invaziv (r:0,871) tümör boyutları arasında doğrusal yönde kuvvetli düzeyde, MRG ölçümü (r:0,953) ve mikst tümör boyutları (r:0,975) ile de doğrusal yönde çok kuvvetli düzeyde bir ilişki bulunmuştur (p<0,05).

USG ölçümü ile MRG (r:0,879) boyutları arasında doğrusal yönde kuvvetli, invaziv (r:0,917) tümör boyutları ile de doğrusal yönde çok kuvvetli düzeyde bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

MRG boyutları ile invaziv (r:0,914) tümör boyutları arasında doğrusal yönde çok kuvvetli düzeyde bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).



5 TARTIŞMA

Tümör boyutu, meme kanseri evrelemede T evresini oluşturmaktadır. Tümör boyutunun değerlendirilmesi yalnızca evreleme için değil aynı zamanda tedavi açısından da önemlidir (215,216). Meme koruyucu cerrahi tedavi planlaması açısından tanı anındaki tümör boyutu ve tümör boyutunun meme boyutu ile ilişkisi önemlidir. Operasyon öncesinde neoadjuvan kemoterapi kararında yine tümör boyutu büyük önem arz etmektedir. Bununla birlikte neoadjuvan kemoterapi veya endokrin tedavi sonrasında tümör boyutunun küçülmesi en önemli prognostik faktörlerden biridir. Kemoterapi yanıtından bağımsız olarak tanı anındaki tümör boyutunun özellikle aksiller lenf nodu tutulumu olmayan meme kanseri hastalarında prognoz bağımsız bir göstergesi olduğu da kanıtlanmıştır (215). Dolayısıyla klinik değerlendirme veya görüntüleme ile doğru ölçüm yapılması, evreleme ve tedavi yönteminin tutarlılığını sağlamanın yanı sıra, prognoz açısından ölçülebilir veriler sağlamak açısından da önem taşımaktadır. Tümör boyutu klinik olarak palpasyonla ölçülür, ancak bu yöntem gözlemciler arasında farklılık gösterir. Ayrıca cilt kalınlığı, ödem ve obezite gibi birçok faktörden etkilenir ve bu durumlar tümör boyutunun olduğundan fazla tahmin edilmesine yol açabilir (217). Mamografi ile tümör boyut tayini palpasyona göre daha doğrudur; ancak tümör boyutuna ilişkin tahminler tümör ile film arasındaki mesafeye ve meme dansitesine göre değişir. Özellikle yoğun memelerde tümör sınırlarını meme parankiminden net olarak ayırdetmek güçtür. Hatta dens meme yapısına sahip bazı hastalarda kimi zaman mamografide tümörü seçebilmek bile mümkün olamamaktadır. Bu durum bilhassa genç hastalarda önemli bir dezavantajdır. Ayrıca düzensiz spiküle konturlu kitlelerde mamografide patolojik alanın primer kitleye mi yoksa dezmoplastik reaksiyona mı bağlı olduğu net olarak ayırdedilemeyebilir. Ancak mamografi, mikrokalsifikasyonlar veya in situ karsinom gibi USG ile saptanma olasılığı düşük olan lezyonların görüntülenmesine olanak sağladığı için altın standart bir yöntem olmaya devam etmektedir.

USG tümörlerin gerçek zamanlı olarak, mamografiden daha doğru bir şekilde doğrudan ölçülmesine izin verir. Ancak sonografik değerlendirmeler cihaza, hastaya ve operatöre bağlı birçok faktörden etkilenebilmektedir. USG'nin uygulayıcıya

bağımlı bir teknik olması, boyut ölçümünde de uygulayıcılar arasında farklılıklara yol açar. USG’de lezyon boyutunun değerlendirilmesinde önemli bir faktör kenar algısındaki farklılıktır. Bu özellikle küçük tümörler için çok önemli olabilir. Tümör boyutunun çok küçük olduğu hastalarda elastografi tekniği operatörler arasındaki farkı azaltmak için kullanılabilir. Diğer bir kenar sorunu da, ölçüme dahil edilip edilmemesi hala tartışmalı olan periferik ekojenik halodur (46,47).

USG’de ölçümü etkileyebilecek diğer bir faktör posterior akustik gölge varlığıdır. Gölge özellikle küçük tümörlerde tümörün arka kenarını gizlediğinde ölçüm hatalı olabilir (26). Tam tersine boyutu tek görüntüde alınamayacak kadar büyük olan tümörlerde de ultrasonografik ve patolojik boyutlar arasındaki fark artacaktır. Bu durumda yanılgıları azaltmak için panoramik görüntü önerilir. Panoramik görüntü mevcut olmadığında kullanılabilecek en yararlı yöntemlerden biri, boyutu doğru bir şekilde tespit etmeye yardımcı olduğu için düşük frekanslı konveks problemlerin kullanılmasıdır.

Ultrasonografik tümör boyutu ölçümleri ile patolojik boyutları karşılaştıran birçok çalışmada USG’nin güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Tressa ve ark.’nın çalışmasında (n:174), 20 mm’den küçük lezyonlarda korelasyonun daha yüksek ($r:0,72$); geniş bir intraduktal bileşene sahip tümörler ile multifokal-multisentrik tümörlerde ise korelasyon daha düşük olduğu gösterilmiştir (215). Cortadellas ve ark.’nın çalışmasında (n:73) USG’nin, klinik muayene, MMG (tomosentez) ve MRG ile karşılaştırıldığında meme kanserinde tümör boyutunun en iyi belirleyicisi olduğu, MRG’nin lezyon boyutunu olduğundan daha fazla tahmin ettiği tespit edilmiştir. Literatürde bu sonuçları destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (217-219). Bununla birlikte özellikle tümör sınırlarının net ayırdedilemediği büyük tümörlerde USG ile tümör boyutu olduğundan daha düşük ölçülebilir. Sabek ve ark.’nın çalışmasında USG’nin, ortalama 0,5 cm’lik bir farkla, Pritt ve ark. çalışmasında 0,35 cm’lik farkla, Gruber ve ark. 0,8 cm’ye ulaşan bir farkla patolojik boyutları eksik tahmin ettiği gösterilmiştir (220-222). Eksik boyut tahmini birçok faktöre atfedilmektedir. Bunlardan en önemlisi, eşlik eden in situ bileşeni olan tümörlerde sınırların sonografik olarak belirsiz olmasıdır (223).

Meme kanseri görüntülemesinde MRG kullanımı hızla yaygınlaşmaktadır. MRG'nin duyarlılığı yüksek (%90-99), ancak özgüllüğü nispeten düşüktür. Bu nedenle primer tümör haricinde tespit edilen çoğu lezyona ikinci bakı USG ile değerlendirme gerektirebilmekte, gereksiz biyopsilere ve hasta anksiyetesine neden olabilmektedir. Birçok çalışmada MRG'nin tümör boyutunu olduğundan fazla tahmin ettiği, bu nedenle gereksiz mastektomilere neden olduğunu bildirilmiştir (224-226). Tam tersine MRG ile tümör boyutunun olduğundan daha küçük ölçülmesi de söz konusu olabilmektedir. Haraldsdóttir ve ark. çalışmalarında tümör boyutunun olduğundan az veya fazla ölçülme (10 mm ve üzerinde) olasılığını, USG ile %12; MRG ile %10 olarak bildirmişlerdir (74). Tümör boyutunun olduğundan fazla ölçülme olasılığı MRG'de, daha az ölçülme olasılığı USG'de daha yüksek bulunmuştur (74). Onesti ve ark. çalışmasında MRG ve patolojik tümör boyutu açısından pozitif korelasyon saptanmakla birlikte, MRG'nin tümör boyutunu ortalama 0,63 cm fazla tahmin ettiği gösterilmiştir. Bu fazla tahmin, tümör tipinden bağımsız olup, özellikle boyutu >2,0 cm olan tümörlerde ortaya çıkmaktadır (227). Aynı çalışmada MRG, vakaların %2,2'sinde tümör boyutunu eksik tahmin etmiş, vakaların %79,1'inde uyum bulunmuş ve vakaların %18,7'sinde tümör boyutunu en az 1,0 cm daha fazla tahmin etmiştir. 2 cm ve daha küçük tümörlerde yüksek bir uyum oranı elde edilirken (%95), 2 cm'nin üzerindeki tümörlerde MRG, olguların %33,3'ünde tümör boyutunu olduğundan fazla tahmin etmiştir. Bu durum özellikle DKIS için daha belirgindir (227).

Radyolojik olarak tümör boyut ölçümünü etkileyen faktörler aşağıda ele alınmaktadır:

5.1 Tümörün Histopatolojik Tipi

Boyut ölçümünde tümörün histopatolojik tipi tüm modaliteler için önemli bir kriterdir. İDK'lar genellikle kitle şeklinde prezente olduğundan görüntüleme yöntemleri ile teşhisi nispeten kolay olmakla birlikte; İLK'un kitle oluşturmaksızın hücre dizileri şeklinde yayılması, özellikle USG ve MMG ile tespitini ve değerlendirilmesini oldukça zorlaştırır (228,229). Bu nedenle USG ve MMG ile eksik boyut tahmini söz konusu olabilmektedir (228,229). Pritt ve ark. tümör tipine göre

USG boyutlarını değerlendirdikleri çalışmalarında tümörleri İDK (n:129), İLK (n:41) ve mikst tip (İDK+İLK) (n:40) olarak sınıflamışlar; İDK'larda patoloji ve USG boyutları arasında iyi korelasyon elde etmişler, ancak mikst tip ve saf İLK tiplerinde korelasyonun daha zayıf olduğunu, USG ile tümör boyutu ölçümlerinin eksik kaldığını göstermişlerdir (220). Yine aynı çalışmada saf İDK tümörlerde, tümör boyutu küçük olanlarda korelasyonun daha iyi olduğu, ancak bk tümörlerde USG ile boyutun olduğundan daha az ölçüldüğü gösterilmiştir (220). Bu histolojik alt tiplerde MRG daha önemli bir rol oynasa da yine de yetersiz kalabilmektedir. Leddy ve arkadaşlarının çalışmasında, İLK vakaların %78'inde MRG'nin tümör boyutunu olduğundan düşük tahmin ettiği bildirilmektedir (219).

Bosch ve ark., patoloji ile USG boyutları arasındaki farkın çeşitli histolojik alt tipler arasında farklılık gösterdiğini, bu farkın İDK vakalarında düşükken (ortalama fark 0,3 cm); invaziv bileşeni olan veya olmayan DKIS (ortalama fark 0,74 cm) ve İLK vakalarında (ortalama fark 2,43 cm) anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (226). Finlayson ve ark., İDK'da ortalama farkın 0,33 cm olduğunu gösterirken (230), Skaane ve ark. ise özellikle 3 cm'den bk İLK'larda tümör boyutunun USG ile bk ölçüde eksik değerlendirildiğini belirtmişlerdir (231). Genel olarak ameliyat öncesi yapılan USG'nin MMG ve klinik muayeneye göre daha yüksek korelasyon katsayısına ve düşük standart sapmaya sahip olduğu sonucuna varılmıştır (216,232-234).

Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre MRG ile tümör boyutları genellikle olduğundan daha fazla ölçülebilmektedir. MRG ile overestimation oranları farklı çalışmalara göre %10-%80 arasında değişmektedir (74,234). MRG boyutu ile patolojik boyut arasındaki farklılıkların en önemli sebebinin kontrastlanma tipi (kitlesel/ kitlesel olmayan) olduğu gösterilmiştir (234). DKIS gibi MRG'de kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde bulgu veren tümörlerde tümör boyutunun patolojik ölçümlerle uyumsuz olma olasılığı daha yüksektir (235). Bu tarz tümörlerde MRG boyutları genellikle gerçek tümör boyutundan daha fazla ölçülmektedir. Tam tersine invaziv tümör tipinin lobuler histolojide olması, tümörün yayılım paternine bağlı olarak MRG ile dahi eksik boyut ölçümlerine sebebiyet verebilmektedir. Yine de İLK

tanılı hastalarda MMG (%25 uyum oranı) ve USG'ye göre (%50 uyum oranı) MRG'nin boyut tahmininde daha başarılı olduğu (%68 uyum oranı) gösterilmiştir (234).

Çalışmamızda tümörlerin histopatolojik tipine göre radyolojik görüntüleme modalitelerinin patolojik boyutlarla uyumu değerlendirildiğinde; her üç tipte de en yüksek uyumun MRG ile olduğu gösterilmiştir (Tablo-12). İnvaziv tümörlerde USG ile de yüksek; ancak MMG ile orta düzeyli uyum elde edilirken; mikst tümörlerde USG ile orta, MMG ile düşük; pür DKIS'larda MMG ve USG ile orta düzeyde uyum elde edilmiştir (Tablo-12).

5.2 Tümörün Moleküler Subtipi

Meme kanserinde moleküler subtiplere görüntü özellikleri değişkenlik göstermektedir. Bu özellikler tümörlerin radyolojik olarak boyut tayinini etkileyen önemli kriterlerdir. Bu amaçla moleküler subtipleri farklı modalitelerle değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Sezgin ve ark. 91 hastayı dahil ettikleri çalışmasında her üç modaliteye göre farklı moleküler subtiplerdeki tümör boyutlarının histopatolojik boyutlarla korelasyonu değerlendirilmiş; her üç modalite ile de Luminal A tip kanserlerin, özellikle büyük tümörlerin, olduğundan daha az ölçüldüğünü göstermişlerdir (236). Diğer tiplerde modalitelere göre radyolojik tümör boyutu ile histopatolojik boyutlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu durumu şöyle açıklamışlardır: Özellikle düşük dereceli Luminal tümörler daha sıklıkla spikülasyon ve hiperekoik halo gibi stromal değişikliklere yol açarken; HER-2 (+) ve triple (-) subtipinde tümörler daha belirgin şekilli ve keskin kenarlıdır. USG'de tümör boyutunun olduğundan az ölçülmesini, hiperekoik halonun ölçüme dahil edilmemesine bağlamışlardır. Ayrıca Luminal tümörlerde eşlik eden DKIS oranı daha yüksektir ve DKIS'nun USG ile tespiti zordur. Bu da Luminal tümörlerde USG ile ölçüm hatasına neden olabilir (237). Bir diğer hata nedeni, tanı anında Luminal A tümörlerin diğerlerine göre daha büyük boyutlarda olması ve boyut arttıkça tümör boyutunun USG ile ölçümünde hata payının artması olabilir. Johnson ve ark. çalışmasında Luminal tümörlerin belirsiz sınırlı ve düzensiz konturlu olmaları nedeniyle hem MMG

hem de USG ile boyutlarının net belirlenemediği, bununla birlikte HER-2 (+) ve triple (-) gibi agresif tümörlerin ise daha iyi sınırlı kitle formasyonunda olmaları nedeniyle tümör boyutunu daha doğru bir şekilde belirlenebileceği belirtilmiştir (238). Bununla birlikte HER-2 (+) tümörlerin yarısından fazlasına eşlik eden DKIS komponentinin olması, özellikle USG ile boyut ölçümünde önemli bir sınırlayıcı faktördür (239).

Çalışmamızda daha agresif davranış sergileyen HER-2 (+) ve triple (-) tümörlerin tanı anında ortalama boyutunun Luminal tümörlerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo-9). Moleküler subtiplere göre boyut korelasyonuna bakıldığında tüm subtiplerde her üç modalitede yapılan ölçümlerin de histopatolojik tümör boyutları ile korele olduğu görülmektedir (Tablo-13). HER-2 (+) invaziv tümörler hariç, diğer üç tipte en yüksek korelasyon MRG ile elde edilmiştir. HER-2 (+) invaziv tümörlerde ise en iyi yöntem USG olmakla birlikte MRG ve USG birbirine yakın doğruluktadır. Tüm subtiplerde MRG ve patolojik boyutlar arasında kuvvetli korelasyon elde edilmiştir. MMG ile sadece Luminal A tümörlerde kuvvetli korelasyon, diğer tiplerde ise orta derecede korelasyon görülmektedir (Tablo-13). Tüm moleküler subtipler USG ve MRG ile en sık kitle bulgusu göstermiştir (Tablo 14-15). Bu durum lezyon sınırlarının daha iyi ayırdedilmesini ve dolayısıyla USG ve MRG'nin uyum oranını artırmış olabilir (Tablo-17).

5.3 Duktal Karsinoma In Situ (DKIS) Varlığı

Tümör boyutu, yayılımı, multifokalite-multisentrisite ve bilateralite değerlendirilmesi açısından güncel yöntemler arasında en duyarlı yöntem MRG olsa da DKIS tespitinde ya da yayılımını değerlendirme konusunda yetersiz kalabilmektedir. Çünkü MRG'deki patolojik kontrastlanma artışı temel olarak tümör yatağında oluşan geçirgenliği yüksek, immatür yeni damar oluşumunun yansımasıdır. Teorik olarak DKIS henüz bazal membranı aşmadığından, yeni damar oluşumuna yol açmayacağı kabul edilir. Bu nedenle özellikle düşük dereceli DKIS değerlendirmesinde MRG ile yanlış negatiflikler söz konusu olabilmektedir. Neubauer ve ark. düşük dereceli DKIS'larda MRG ile saptanma oranı %53.3 iken orta ve yüksek dereceli DKIS'da bu oranın %91.7'ye yükseldiğini göstermişlerdir (240). MRG ile

kontrastlanma gösteren benign değişiklikler varlığında da tam tersine, DKIS benign değişiklikler olarak ya da benign değişiklikler DKIS olarak kabul edilebilmekte, yine yanlış negatifliklere ya da yanlış pozitifliklere yol açabilmektedir.

Çalışmamızda hastaların %32,6'sında in situ tümör olup (%25,2 mikst; %7,3 pür DKIS), in situ komponent varlığında ortalama tümör boyutlarının pür invaziv tümörlere göre daha geniş olduğu gösterilmiştir (Tablo-6). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da in situ komponenti bulunan tümörlerde patolojik boyutlarla en yüksek uyumun MRG'de olduğu gösterilmiştir.

5.4 Multifokalite-Multisentrisite

Meme kanseri cerrahi tedavisinde meme koruyucu cerrahi teknikler giderek ön plana çıkmaktadır. Tümör boyutu haricinde tümörün multifokal ya da multisentrik olma durumu ya da lokal ileri evre olma durumu bu kararı etkileyen önemli kriterlerdir (241). Tümörün multifokalite/multisentrisite durumunu belirlemede en güvenilir yöntem MRG'dir. Her ne kadar pre-operatif MRG'nin meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda re-operasyon oranlarını pek değiştirmediği, ancak genel mastektomi oranlarını belirgin arttırdığı gösterilse de, yine de ilk tanı anında gerek tümör boyutu ve yaygınlığını değerlendirmede, gerekse ek hastalık ya da karşı memenin durumunu belirlemede üstünlüğü nedeniyle birçok merkezde rutin olarak kullanılmaktadır (74). Ancak yüksek yanlış pozitiflik oranları ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle de hala MRG'nin rutin kullanımı konusunda soru işaretleri ve spekülasyonlar devam etmektedir.

Tanı anında tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10-20'sinin multifokal; <%10'unun ise multisentrik veya bilateral olduğu düşünülmektedir (242). MRG kullanımının yaygınlaşmasıyla saptanabilirliği arttığından bu oranlar giderek artış göstermektedir. Mastektomi spesmenlerinde multifokal-multisentrik olma durumunun %70'lere kadar yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (242). Unifokal tümörler ile karşılaştırıldığında, multisentrik tümörlerin tanı sırasında genç yaş, daha büyük tümör boyutu, lenfovasküler invazyon ve nod pozitifliği ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (243). Multifokal tümörlerin ise duktal infiltrasyon olasılığı daha yüksektir (243,244). Bu bağlamda multifokal-multisentrik tümörlerin doğası gereği yayılma potansiyellerinin daha fazla olması nedeniyle tanı anında daha geniş boyutlarda olması doğaldır. Bununla birlikte bilateral-multifokal-multisentrik olma olasılığı yüksek tümörler olan İLK'ların da hücresel yayılım paterni göstermesi ve asemptomatik olarak meme içinde yayılması, tanı anında tümör boyutunun geniş olmasına yol açmaktadır (243).

Bizim çalışmamızda da multifokal ve multisentrik invaziv tümör boyutları unifokal tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksek elde edilmiştir (Tablo-9). Fizik muayene ile tümörlerin %21'i multifokal, %7,7'si multisentrik olup; USG ile %4,7'si multifokal, %1,2'si multisentrik; MRG ile %7,2'si multifokal, %0,9'u multisentrik olup histopatoloji sonuçlarına göre ise %8,4'ü multifokal, %1,9'u multisentriktir. Bu bağlamda multifokalite saptanmasında MRG doğruluğu daha yüksekken; multisentrisite doğruluğu USG ile daha yüksek elde edilmiştir.

5.5 Mamografik Meme Dansitesi ve MRG ile Arka Plan Zemin Kontrastlanması

Mamografide artmış meme dansitesinin meme kanseri açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinen bir gerçektir (245). Tip C-D memelerde meme kanseri riski yaklaşık 2 kat daha fazladır. Bu durum yoğun memelerde fibroglandüler dokuda epitelyal hücre yoğunluğunun daha fazla olmasıyla açıklanabilir. MRG'deki fibroglandüler doku yoğunluğu ile meme kanseri arasındaki ilişki, mamografik meme dansitesinde olduğu kadar açık ve net değildir (245, 246). Öte yandan MRG'de BPE'nin, tıpkı mamografik meme dansitesi gibi artmış meme kanseri riski ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (247). 13 çalışmayı baz alan yeni bir meta-analizde (4.046 meme kanseri vakası olan 13.788 hasta) orta derecede ve belirgin BPE'nin yüksek meme kanseri riski ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (248). BPE'nin meme metabolizması ile ilişkili olduğu, BPE'si yüksek olan hastalarda aynı zamanda FDG-PET'teki bazal aktivitenin de arttığı gösterilmiştir (249). Ayrıca BPE'nin NAK yanıtı ile korele olduğu, komplet yanıt gösteren hastalarda BPE'nin de

belirgin azaldığı gösterilmiştir (250). Tamoksifen, aromotaz inhibitörleri gibi antihormonal ve anti-anjiogenik kemoterapi ilaçlarından sonra da BPE'nin belirgin azaldığı bilinmektedir (251). Bu sonuçlara göre BPE'si yüksek hormon pozitif hastalıkta antihormonal tedavi yanıtının, BPE'si düşük hastalara göre daha iyi olacağı öngörülebilmektedir (252). Karşı memenin BPE yoğunluğunun Oncotype Dx ve lokorejyonel rekurrens oranları ile korele olduğu da gösterilmiştir (253). BPE ile moleküler subtipler arasındaki ilişkileri değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Her zaman geçerli olmasa da orta-yoğun BPE'nin daha çok ER-PR (+) tümörlerle, minimal-hafif BPE'nin ise triple negatif meme kanserleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (249,254). Post-menopozal dönemde BPE'nin belirgin azalması ve menstruasyon fazına göre BPE'nin değişkenlik göstermesi, BPE'nin hormonal ilişkisini desteklemektedir. BPE ve hastalık prognozu arasındaki ilişki henüz net değildir.

Tümör boyutunun MRG ile doğru ölçümü ve BPE arasındaki ilişki henüz netliğe tam kavuşmamıştır. Artmış BPE'nin değerlendirmeyi güçleştirdiği, fazla ya da eksik değerlendirmelere yol açtığı, biyopsi oranlarını arttırdığı birçok çalışma ile gösterilse de, kanser saptama oranlarını değiştirmede gösteren çalışmalar da mevcuttur (255). BPE tümör boyutunu tayin ederken de önemli bir handikap olarak karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle İLK ve DKIS değerlendirmesinde BPE yoğunluğu MRG'nin doğruluğunu kısıtlayabilmektedir (256-258). Ayrıca eksizyonel biyopsi sonucu rezidüel malignite değerlendirmesini de olumsuz etkileyebilmektedir (251,253).

Baek ve ark.'nın MRG'de BPE ile tümör boyut tayini arasındaki ilişkiyi araştırdıkları 258 olguluk çalışmada; orta-ileri derecede BPE varlığında tümör boyutunun histopatolojik boyutlarla korelasyonun belirgin azaldığını göstermişlerdir (%72.1;%56.8) (235). Aynı çalışmada kitlesel olmayan lezyonlarda doğruluğun belirgin olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (%81.6;%28.6). Tümör boyutu kitlesel olmayan lezyonların %57.1'sinde olduğundan az, %14.3'ünde olduğundan fazla tahmin edilmiştir. Kitlesel lezyonlarda MRG ile histopatolojik boyut farkı ortalama 0.38 cm iken, kitlesel olmayan lezyonlarda bu fark 1.15 cm'dir (235). Bu

bağlamda MRG’de sıklıkla kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde karşımıza çıkan DKIS ve lobuler kanserlerde MRG ile boyut tayini çok da güvenilir olmayabilir (259).

İLKve DKIS’ların yaklaşık %30’u genellikle geç fazlarda ve düşük yoğunlukta persistan tipte kontrastlanma gösterirler (260). Bu tür malignitelerin ve daha düşük dereceli (grade 1-2) invaziv tümörlerin MRG’de sıklıkla plato ya da persistan tarzda geç fazlarda kontrastlanması, ölçüm sırasında tümör sınırlarının aynı şekilde kontrastlanma gösteren BPE’den net olarak ayırtedilmesini güçleştirebilir ve MRG ile boyut tayini doğruluğunu etkileyebilir.

Çalışmamızda BPE yoğunluğuna göre yapılan korelasyon analizinde; yoğun BPE’nin invaziv ve mikst tümörlerde boyut uyumunu azalttığı gösterilmiştir (Tablo 19).

5.6 Çevre Parankimal Değişiklikler

MRG ile doğru boyut tayininde önemli bir konu da çevre parankim değişiklikleridir. Flat epitelyal atipî, kolumnar hücre hiperplazisi, sklerozan adenozis, atipili duktal ya da lobuler proliferatif değişiklikler benign ya da borderline olarak değerlendirilen çevresel parankimal bulgular, MRG’de kontrastlanma göstererek tümör boyutunun olduğundan daha fazla tahmin edilmesine (overestimation) neden olabilmektedir (235). Ayrıca bu tarz çevresel parankimal değişiklikler DKIS tespitini ya da boyut tayinini güçleştirmektedir (240).

Çalışmamızda hastaların %42,8’sinde eşlik eden çevre parankim bulgularına rastlanmıştır. Bunların büyük çoğunluğu (%84,1) atipili ve yüksek riskli çevre parankim özellikleri taşımaktadır (Tablo-8). Ancak her üç tümör tipinde de (invaziv, in situ, mikst) çevre parankim bulguları varlığına göre anlamlı boyut farklılığı saptanmamıştır (Tablo 9-10-11). Çevre parankim bulguları varlığına göre boyut korelasyon analizinde; çevre bulgular varlığında invaziv tümörlerde her üç modalite ile de uyumun azaldığı gösterilmiştir (Tablo 18).

5.7 Diğer Bulgular

Çalışmamızda elde ettiğimiz diğer verileri inceleyecek olursak; hastaların yaş ortalaması 52 (26-91) olup; hastaların %51,2'sinin tanı anında yaşı 50 yaş ve altı iken; %48,8'i, 50 yaş üzeri tanı almıştır. Hastaların %14,1'i ise 40 yaş altındadır. Literatüre göre 40 yaş altı meme kanseri insidansı %4-6 arasında değişmektedir (261). Yaşla birlikte meme kanseri riski ve insidansı artmakla birlikte özellikle son yıllarda genç yaşta görülen meme kanseri sıklığında artış izlenmektedir. Genç yaşta ortaya çıkan meme kanserlerinin daha çok genetik mutasyonlarla ilişkili olduğu ve daha agresif seyir gösterdikleri kabul edilmektedir (261). Fizik muayende tümörlerin %59,6'sı palpabl iken; %40,4'ü non-palpabldır. Warren ve ark. çalışmasında palpabl tümörlerin daha agresif davranış segileyerek sıklıkla büyük tümör boyutu, aksiller metastatik lenf nodu ve uzak metastaz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (262).

Tümör lokalizasyon tarafı arasında belirgin bir farklılık olmamakla birlikte sol taraf yerleşim sağa göre daha fazladır (sol: %50,4; sağ: %49,6). Yine literatürle uyumlu olarak kadranlara göre tümör lokalizasyonu değerlendirildiğinde tümörlerin en sık üst dış kadran yerleşimli olduğu görülmüştür (%60) (263). Bu durum üst dış kadranda meme dokusunun daha fazla olması ile ilişkilendirilmiştir (263). Mamografik meme dansitesi değerlendirildiğinde; hastaların %61,9'u dens meme yapısına sahipken; %38,1'i yağlı meme yapısına sahiptir. Bu ilişki ise mamografik meme dansitesi ile meme kanseri riskinin artması şeklinde açıklanabilir. Çalışmamızda hastaların %91,4'ünde MMG ile tümöral lezyonlar saptanabilmiştir. Bu saptanabilirlik düzeyi literatürdeki diğer çalışmalara göre oldukça yüksektir (264). Deneyimli radyologlar tarafından retrospektif olarak tekrar değerlendirme yapılması ve malignite farkındalığının olmasının MMG ile saptanabilirlik düzeyini etkilediğini düşünmekteyiz. MMG ile en sık saptanan patolojik bulgu kitle (%69,4) olarak karşımıza çıkarken; kalsifikasyonlar ikinci en sık patolojik bulgu olmuştur (%14,9). Literatüre göre İDK'lar MMG ile sıklıkla kitle şeklinde bulgu verirken; DKIS'lar mikrokalsifikasyon ile bulgu vermektedir (265). Bizim çalışmamızda da hastaların büyük kısmında invaziv komponentin olması, MMG ile en sık saptanan bulgunun kitle olmasını açıklamaktadır.

5.8 Limitasyonlar

Çalışmanın retrospektif olması ve olgu sayısının göreceli az olması başlıca limitasyonlarıdır. Bunun haricinde bazı verilerin sisteme eksik girilmiş olması, bazı merkezlerde patoloji raporlarında Ki- 67 indeksinin belirtilmemesi çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Boyut değerlendirmesinde mikst tümörlerde histopatolojik boyut olarak invaziv ya da in situ komponentten en büyük boyutun göz önüne alınması, radyolojik modalitelerde ise patolojik görünümün in situ-invaziv ayrımı yapılamadan en geniş çapının alınması, korelasyon sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda bazı merkezler MMG görüntülemesinde tomosentez kullanmakta olup bunu MMG olarak bildirmişlerdir. Bu durumun MMG başarısını arttırabileceğini düşünmekteyiz. Benzer şekilde çok merkezli çalışmamızda operatöre ve teknik farklılıklara göre oldukça değişkenlik gösteren sonografik değerlendirmede, her merkezde kullanılan USG cihazlarının farklı marka ve modelde olması, ayrıca değerlendiricilerin farklı olmasının USG başarısını etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte USG ile tümör boyutu ölçümünde periferik ekojenik halonun ölçümlere dahil edilip edilmediği bilinmemektedir. Bu da çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca çalışmamızın retrospektif doğası gereği USG bulguları statik görüntüler üzerinden değerlendirilmiş ve raporda belirtilen ölçümler göz önüne alınmıştır.

Çalışmamızda invaziv karsinomlar lobuler histopatolojik subtipe göre ayrıca değerlendirmeye alınmamıştır. Yine çalışmamızda aksiller lenf nodları durumu göz önünde bulundurulmamıştır.

Çalışmanın güçlü yönleri ise çok merkezli olması ve ülkemizin değişik bölgelerinden elde edilen kanser verilerini yansıtmasıdır. Ayrıca birçok parametre aynı anda değerlendirilmiş olup geniş kapsamlı bir çalışma özelliği taşımaktadır.

6 SONUÇ

Bu çok merkezli çalışmada HER-2 (+) ve triple (-) tümörlerin boyutunun tanı sırasında Luminal tümörlere göre daha fazla olduğu görülmektedir. Tümör tipine göre MRG'nin doğruluğu değişmezken, DKIS'te ve mikst (invaziv + in situ) tümörü olan olgularda USG ve MRG'nin başarı oranı azalmaktadır. Moleküler subtipler açısından değerlendirildiğinde MRG'de tüm moleküler subtiplerde yüksek uyum, USG'de ise HER-2 (+) invaziv tümörlerde yüksek oranda uyum elde edilmiştir. Çalışmamızın sonucu MRG'nin preoperatif değerlendirmede hem invaziv hem in situ tümörlerde ve tüm moleküler subtiplerde güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Radyolojik görüntüleme yöntemleri meme kanserinin yalnızca tanısında değil, tedavi planlamasında, prognoz öngörüsünde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası takiplerde olmak üzere hemen her aşamasında önemli bir yere sahiptir. Meme kanserinde her bir moleküler ve histolojik alt tipin farklı özellikleri olduğundan, radyolojik görüntüleme yöntemlerinin etkinliği ve kullanımı da farklılık gösterebilir. Kişiselleştirilmiş tedavi planlaması ve hasta yönetimi açısından her tümör tipinin radyolojik özelliklerinin farkında olmak, her görüntüleme yönteminin güçlü ve zayıf yönlerini bilerek radyolojik modaliteleri etkin kullanmak gerekir.

7 KAYNAKLAR

1. Moore K., Dalley A. Upper Limb In: Kelly P editör. Clinically Oriented Anatomy. Fourth Edition. Canada: Lippincott, 1999.
2. Skandalakis J., Colborn G., Skandalakis P., Weidman T. Cerrahi Anatomi. Ankara: Palme, 2008.
3. Hooley RJ., Scoutt LM., Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. Radiology. 2013 Sep;268(3):642-59.
4. Mendelson EB., Baum JK., Berg WA., Merritt CR., Rubin E. Breast Imaging Reporting and Data System. BI-RADS: Ultrasound. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
5. Salomon A. Beiträge zur Pathologie und Klinik der Mammakarzinome [in German]. Arch Klin Chir. 1913;101:573–668.
6. Kopans DB. Breast Imaging. 3rd edition. Philadelphia (PA), USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
7. Taplin SH., Rutter CM., Finder C., Mandelson MT., Houn F., White E. Screening mammography: clinical image quality and the risk of interval breast cancer. AJR Am J Roentgenol. 2002 Apr;178(4):797-803.
8. NCRP. A Guide to Mammography and Other Breast Imaging Procedures. NCRP Report No. 149. Bethesda (MD), USA: National Council on Radiation Protection and Measurements, 2004.
9. Feig SA. Breast masses: mammographic and sonographic evaluation. Radiol Clin North Am. 1992 Jan;30(1):67-92.
10. IAEA. Diagnostic Radiology Physics: A Handbook for Teachers and Students. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency, 2014.
11. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. Breast Cancer Screening. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2016.
12. Stefanoyiannis AP., Costaridou L., Sakellaropoulos P., Panayiotakis G. A digital density equalization technique to improve visualization of breast periphery in mammography. Br J Radiol. 2000 Apr;73(868):410-20.
13. Goldstraw EJ., Castellano I., Ashley S., Allen S. The effect of Premium View post-processing software on digital mammographic reporting. Br J Radiol. 2010 Feb;83(986):122-8.
14. Lehman CD., Yala A., Schuster T., Dontchos B., Bahl M., Swanson K., Barzilay R. Mammographic breast density assessment using deep learning: clinical implementation. Radiology. 2019 Jan;290(1):52-58.
15. Kim SY., Kim HY., Kim EK. et al. Evaluation of malignancy risk stratification of microcalcifications detected on mammography: a study based on the 5th edition of BI-RADS. Ann Surg Oncol. 2015;22:2895–2901.
16. Horvat JV., Keating DM., Rodrigues-Duarte H., Morris EA., Mango VL. Calcifications at digital breast tomosynthesis: imaging features and biopsy techniques. Radiographics. 2019 Mar-Apr;39(2):307-318.

17. Logullo AF., Prigenzi KCK., Nimir CCBA., Franco AFV., Campos MSDA. Breast microcalcifications: past, present and future (Review). *Mol Clin Oncol*. 2022 Apr;16(4):81.
18. Bennani-Baiti B., Baltzer PA. MR imaging for diagnosis of malignancy in mammographic microcalcifications: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2017 Jun;283(3):692-701.
19. Horvat JV., Keating DM., Rodrigues-Duarte H., Morris EA., Mango VL. Calcifications at digital breast tomosynthesis: imaging features and biopsy techniques. *Radiographics*. 2019 Mar-Apr;39(2):307-318.
20. Yaffe MJ., Mainprize JG. Digital tomosynthesis: technique. *Radiol Clin North Am*. 2014 May;52(3):489-97.
21. Vedantham S., Karellas A., Vijayaraghavan GR., Kopans DB. Digital breast tomosynthesis: state of the art. *Radiology*. 2015 Dec;277(3):663-84.
22. Skaane P., Bandos AI., Eben EB., Jebesen IN., Krager M., Haakenaasen U., Ekseth U., Izadi M., Hofvind S., Gullien R. Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology*. 2014 Jun;271(3):655-63.
23. Gilbert FJ., Tucker L., Gillan MG., Willsher P., Cooke J., Duncan KA., Michell MJ., Dobson HM., Lim YY., Suaris T., Astley SM., Morrish O., Young KC., Duffy SW. Accuracy of digital breast tomosynthesis for depicting breast cancer subgroups in a UK retrospective reading study (TOMMY trial). *Radiology*. 2015 Dec;277(3):697-706.
24. Jochelson MS., Lobbes MBI. Contrast-enhanced mammography: state of the art. *Radiology*. 2021 Apr;299(1):36-48.
25. Gilbert FJ., Pinker-Domenig K. Diagnosis and staging of breast cancer: when and how to use mammography, tomosynthesis, ultrasound, contrast-enhanced mammography, and magnetic resonance imaging. 2019 Feb 20. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging*. Cham (CH): Springer, 2019.
26. Abu-Zidan FM., Hefny AF., Corr P. Clinical ultrasound physics. *J Emerg Trauma Shock*. 2011 Oct;4(4):501-3.
27. Kremkau FW. *Sonography Principles and Instruments*. 8th ed. St Louis, Mo: Elsevier-Saunders, 2011.
28. Athanasiou A., Tardivon A., Ollivier L., Thibault F., El Khoury C., Neuenschwander S. How to optimize breast ultrasound. *Eur J Radiol*. 2009 Jan;69(1):6-13.
29. Cosgrove DO., Kedar RP., Bamber JC., al-Murrani B., Davey JB., Fisher C., McKinna JA., Svensson WE., Tohno E., Vagios E. Breast diseases: color Doppler US in differential diagnosis. *Radiology*. 1993 Oct;189(1):99-104.
30. Gokalp G., Topal U., Kizilkaya E. Power Doppler sonography: anything to add to BI-RADS US in solid breast masses? *Eur J Radiol*. 2009 Apr;70(1):77-85.
31. Mehta TS., Raza S., Baum JK. Use of Doppler ultrasound in the evaluation of breast carcinoma. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000 Aug;21(4):297-307.

32. Horvath E., Silva C., Fasce G., Ferrari C., Pinochet MA., Galleguillos C., Soto E. Parallel artery and vein: sign of benign nature of breast masses. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Jan;198(1)
33. Schaefer FK., Heer I., Schaefer PJ., Mundhenke C., Osterholz S., Order BM., Hofheinz N., Hedderich J., Heller M., Jonat W., Schreer I. Breast ultrasound elastography: results of 193 breast lesions in a prospective study with histopathologic correlation. *Eur J Radiol.* 2011 Mar;77(3):450-6.
34. Zhao QL., Ruan LT., Zhang H., Yin YM., Duan SX. Diagnosis of solid breast lesions by elastography 5-point score and strain ratio method. *Eur J Radiol.* 2012 Nov;81(11):3245-9.
35. Bercoff J., Tanter M., Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2004 Apr;51(4):396-409.
36. Berg WA., Cosgrove DO., Doré CJ., Schäfer FK., Svensson WE., Hooley RJ., Ohlinger R., Mendelson EB., Balu-Maestro C., Locatelli M., Tourasse C., Cavanaugh BC., Juhan V., Stavros AT., Tardivon A., Gay J., Henry JP., Cohen-Bacrie C.; BE1 Investigators. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology.* 2012 Feb;262(2):435-49.
37. Evans A., Whelehan P., Thomson K., McLean D., Brauer K., Purdie C., Baker L., Jordan L., Rauchhaus P., Thompson A. Invasive breast cancer: relationship between shear-wave elastographic findings and histologic prognostic factors. *Radiology.* 2012 Aug;263(3):673-7.
38. Cosgrove DO., Berg WA., Doré CJ., Skyba DM., Henry JP., Gay J., Cohen-Bacrie C.; BE1 Study Group. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *Eur Radiol.* 2012 May;22(5):1023-32.
39. Hilton SV., Leopold GR., Olson LK., Willson SA. Real-time breast sonography: application in 300 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1986 Sep;147(3):479-86.
40. Daly CP., Bailey JE., Klein KA., Helvie MA. Complicated breast cysts on sonography: is aspiration necessary to exclude malignancy? *Acad Radiol.* 2008 May;15(5):610-7.
41. Hong AS., Rosen EL., Soo MS., Baker JA. BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Apr;184(4):1260-5.
42. Gokhale S. Ultrasound characterization of breast masses. *Indian J Radiol Imaging.* 2009 Jul-Sep;19(3):242-7.
43. Harvey JA., Nicholson BT., Lorusso AP., Cohen MA., Bovbjerg VE. Short-term follow-up of palpable breast lesions with benign imaging features: evaluation of 375 lesions in 320 women. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Dec;193(6):1723-30.
44. Linda A., Zuiani C., Lorenzon M., Furlan A., Girometti R., Londero V., Bazzocchi M. Hyperechoic lesions of the breast: not always benign. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 May;196(5):1219-24.
45. Choe J., Chikarmane SA., Giess CS. Nonmass Findings at Breast US: Definition, Classifications, and Differential Diagnosis. *Radiographics.* 2020 Mar-Apr;40(2):326-335.
46. Kim SJ., Park YM., Jung HK. Nonmasslike lesions on breast sonography: comparison between benign and malignant lesions. *J Ultrasound Med.* 2014 Mar;33(3):421-30.

47. Park JW., Ko KH., Kim EK., Kuzmiak CM., Jung HK. Non-mass breast lesions on ultrasound: final outcomes and predictors of malignancy. *Acta Radiol.* 2017 Sep;58(9):1054-1060.
48. Soo MS., Baker JA., Rosen EL. Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Apr;180(4):941-8.
49. Porter AJ., Evans EB., Foxcroft LM., Simpson PT., Lakhani SR. Mammographic and ultrasound features of invasive lobular carcinoma of the breast. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2014 Feb;58(1):1-10.
50. Takei J., Tsunoda-Shimizu H., Kikuchi M., Kawasaki T., Yagata H., Tsugawa K., Suzuki K., Nakamura S., Saida Y. Clinical implications of architectural distortion visualized by breast ultrasonography. *Breast Cancer.* 2009;16(2):132-5.
51. Wang LC., Sullivan M., Du H., Feldman MI., Mendelson EB. US appearance of ductal carcinoma in situ. *Radiographics.* 2013 Jan-Feb;33(1):213-28.
52. Ko KH., Hsu HH., Yu JC., Peng YJ., Tung HJ., Chu CM., Chang TH., Chang WC., Wu YC., Lin YP., Hsu GC. Non-mass-like breast lesions at ultrasonography: feature analysis and BI-RADS assessment. *Eur J Radiol.* 2015 Jan;84(1):77-85.
53. Selinko VL., Middleton LP., Dempsey PJ. Role of sonography in diagnosing and staging invasive lobular carcinoma. *J Clin Ultrasound.* 2004 Sep;32(7):323-32.
54. Mann RM., Cho N., Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology.* 2019 Sep;292(3):520-536.
55. Flanagan FL., Murray JG., Gilligan P., Stack JP., Ennis JT. Digital subtraction in Gd-DTPA enhanced imaging of the breast. *Clin Radiol.* 1995 Dec;50(12):848-54.
56. Cheung HS., Tse GM., Lai SY., Yeung DK. Relationship between lesion size and signal enhancement on subtraction fat-suppressed MR imaging of the breast. *Magn Reson Imaging.* 2004 Nov;22(9):1259-64.
57. Kaiser WA., Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology.* 1989 Mar;170(3 Pt 1):681-6.
58. Kuhl CK., Mielcareck P., Klaschik S., Leutner C., Wardelmann E., Gieseke J., Schild HH. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology.* 1999 Apr;211(1):101-10.
59. Abe H., Mori N., Tsuchiya K., Schacht DV., Pineda FD., Jiang Y., Karczmar GS. Kinetic Analysis of Benign and Malignant Breast Lesions With Ultrafast Dynamic Contrast-Enhanced MRI: Comparison With Standard Kinetic Assessment. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Nov;207(5):1159-1166.
60. Onishi N., Kataoka M., Kanao S., Sagawa H., Iima M., Nickel MD., Toi M., Togashi K. Ultrafast dynamic contrast-enhanced MRI of the breast using compressed sensing: breast cancer diagnosis based on separate visualization of breast arteries and veins. *J Magn Reson Imaging.* 2018 Jan;47(1):97-104.
61. Westra C., Dialani V., Mehta TS., Eisenberg RL. Using T2-weighted sequences to more accurately characterize breast masses seen on MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Mar;202(3)

62. Sardanelli F., Boetes C., Borisch B., Decker T., Federico M., Gilbert FJ., Helbich T., Heywang-Köbrunner SH., Kaiser WA., Kerin MJ., Mansel RE., Marotti L., Martincich L., Mauriac L., Meijers-Heijboer H., Orecchia R., Panizza P., Ponti A., Purushotham AD., Regitnig P., Del Turco MR., Thibault F., Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010 May;46(8):1296-316.
63. Cheon H., Kim HJ., Kim TH., Ryeom HK., Lee J., Kim GC., Yuk JS., Kim WH. Invasive Breast Cancer: Prognostic Value of Peritumoral Edema Identified at Preoperative MR Imaging. *Radiology*. 2018 Apr;287(1):68-75.
64. Partridge SC., McDonald ES. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of the breast: protocol optimization, interpretation, and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013 Aug;21(3):601-24.
65. Shi RY., Yao QY., Wu LM., Xu JR. Breast Lesions: Diagnosis Using Diffusion Weighted Imaging at 1.5T and 3.0T-Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018 Jun;18(3)
66. Dorrius MD., Dijkstra H., Oudkerk M., Sijens PE. Effect of b value and pre-admission of contrast on diagnostic accuracy of 1.5-T breast DWI: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2014 Nov;24(11):2835-47.
67. Pereira FP., Martins G., Figueiredo E., Domingues MN., Domingues RC., da Fonseca LM., Gasparetto EL. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Oct;193(4):1030-5.
68. American College of Radiology. BI-RADS atlas. 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
69. Dontchos BN, Rahbar H, Partridge SC, Korde LA, Lam DL, Scheel JR, Peacock S, Lehman CD. Are qualitative assessments of background parenchymal enhancement, amount of fibroglandular tissue on MR images, and mammographic density associated with breast cancer risk? *Radiology*. 2015 Aug;276(2):371-80.
70. Ray KM, Kerlikowske K, Lobach IV, Hofmann MB, Greenwood HI, Arasu VA, Hylton NM, Joe BN. Effect of background parenchymal enhancement on breast MR imaging interpretive performance in community-based practices. *Radiology*. 2018 Mar;286(3):822-829.
71. Jansen SA, Shimauchi A, Zak L, Fan X, Karczmar GS, Newstead GM. The diverse pathology and kinetics of mass, nonmass, and focus enhancement on MR imaging of the breast. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Jun;33(6):1382-9. doi: 10.1002/jmri.22567.
72. Machida Y, Shimauchi A, Kuroki Y, Tozaki M, Kato Y, Hoshi K, Fukuma E. Single focus on breast magnetic resonance imaging: diagnosis based on kinetic pattern and patient age. *Acta Radiol*. 2017 Jun;58(6):652-659.
73. Lee JM, Abraham L, Lam DL, Buist DSM, Kerlikowske K, Miglioretti DL, Houssami N, Lehman CD, Henderson LM, Hubbard RA. Cumulative risk distribution for interval invasive second breast cancers after negative surveillance mammography. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2070-2077.
74. Haraldsdóttir KH, Jónsson Þ, Halldórsdóttir AB, Tranberg KG, Ásgeirsson KS. Tumor size of invasive breast cancer on magnetic resonance imaging and conventional imaging

- (mammogram/ultrasound): comparison with pathological size and clinical implications. *Scand J Surg*. 2017 Mar;106(1):68-73.
75. Parvaiz MA, Yang P, Razia E, Mascarenhas M, Deacon C, Matey P, Isgar B, Sircar T. Breast MRI in invasive lobular carcinoma: a useful investigation in surgical planning? *Breast J*. 2016 Mar-Apr;22(2):143-50.
 76. Selvi V, Nori J, Meattini I, Francolini G, Morelli N, De Benedetto D, Bicchierai G, Di Naro F, Gill MK, Orzalessi L, Sanchez L, Susini T, Bianchi S, Livi L, Miele V. Role of magnetic resonance imaging in the preoperative staging and work-up of patients affected by invasive lobular carcinoma or invasive ductolobular carcinoma. *Biomed Res Int*. 2018 Jun 26;2018:1569060. doi: 10.1155/2018/1569060. Erratum in: *Biomed Res Int*. 2018 Sep 6;2018:9056239. Di Benedetto D [corrected to De Benedetto D].
 77. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Wardelmann E, Kuhn W, Maass N, Schrading S. Impact of preoperative breast MR imaging and MR-guided surgery on diagnosis and surgical outcome of women with invasive breast cancer with and without DCIS component. *Radiology*. 2017 Sep;284(3):645-655.
 78. Sung JS, Stamler S, Brooks J, Kaplan J, Huang T, Dershaw DD, Lee CH, Morris EA, Comstock CE. Breast cancers detected at screening MR imaging and mammography in patients at high risk: method of detection reflects tumor histopathologic results. *Radiology*. 2016 Sep;280(3):716-22.
 79. Plana MN, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abaira V, Emparanza JI, Bonfill X, Zamora J. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012 Jan;22(1):26-38.
 80. Spick C, Baltzer PA. Diagnostic utility of second-look US for breast lesions identified at MR imaging: systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2014 Nov;273(2):401-9.
 81. Houssami N, Turner RM, Morrow M. Meta-analysis of pre-operative magnetic resonance imaging (MRI) and surgical treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Sep;165(2):273-283.
 82. Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A, Åberg W, Löfgren L, Iliescu G, Eriksson S, Arver B. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J Surg*. 2014 Jul;38(7):1685-93.
 83. Lobbes MB, Vriens IJ, van Bommel AC, Nieuwenhuijzen GA, Smidt ML, Boersma LJ, van Dalen T, Smorenburg C, Struikmans H, Siesling S, Voogd AC, Tjan-Heijnen VC. Breast MRI increases the number of mastectomies for ductal cancers, but decreases them for lobular cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Apr;162(2):353-364.
 84. Mann RM, Loo CE, Wobbes T, Bult P, Barentsz JO, Gilhuijs KG, Boetes C. The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jan;119(2):415-22.
 85. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, Peacock S, Smazal SF, Maki DD, Julian TB, DePeri ER, Bluemke DA, Schnall MD; ACRIN Trial 6667 Investigators Group. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Mar 29;356(13):1295-303.

86. Evans DG, Harkness EF, Howell A, Wilson M, Hurley E, Holmen MM, Tharmaratnam KU, Hagen AI, Lim Y, Maxwell AJ, Moller P. Intensive breast screening in BRCA2 mutation carriers is associated with reduced breast cancer specific and all cause mortality. *Hered Cancer Clin Pract*. 2016 Apr 14;14:8.
87. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007 Mar-Apr;57(2):75-89.
88. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol*. 2018 Mar;15(3 Pt A):408-414.
89. Kuhl CK, Schrading S, Strobil K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 1;32(22):2304-10.
90. Leithner D, Moy L, Morris EA, Marino MA, Helbich TH, Pinker K. Abbreviated MRI of the Breast: Does It Provide Value? *J Magn Reson Imaging*. 2019 Jun;49(7):e85-e100.
91. Pinker K, Moy L, Sutton EJ, Mann RM, Weber M, Thakur SB, Jochelson MS, Bago-Horvath Z, Morris EA, Baltzer PA, Helbich TH. Diffusion-Weighted Imaging With Apparent Diffusion Coefficient Mapping for Breast Cancer Detection as a Stand-Alone Parameter: Comparison With Dynamic Contrast-Enhanced and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol*. 2018 Oct;53(10):587-595.
92. Brentnall AR, Cuzick J, Buist DSM, Bowles EJA. Long-term Accuracy of Breast Cancer Risk Assessment Combining Classic Risk Factors and Breast Density. *JAMA Oncol*. 2018 Sep 1;4(9):e180174.
93. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Jun;12(6):335-43.
94. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK, Pisano ED, Marques HS, Morris EA, Weatherall PT, Polin SM, Newstead GM, Esserman LJ, Schnall MD, Hylton NM; ACRIN 6657 Trial Team and I-SPY Investigators Network. MRI, Clinical Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: ACRIN 6657 Trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Jun;210(6):1376-1385.
95. Le-Petross HT, Lim B. Role of MR Imaging in Neoadjuvant Therapy Monitoring. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018 May;26(2):207-220.
96. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.

97. Kim SY, Cho N, Park IA, Kwon BR, Shin SU, Kim SY, Lee SH, Chang JM, Moon WK. Dynamic Contrast-enhanced Breast MRI for Evaluating Residual Tumor Size after Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiology*. 2018 Nov;289(2):327-334.
98. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, Gilhuijs KG. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):660-6.
99. Shin SU, Cho N, Lee HB, Kim SY, Yi A, Kim SY, Lee SH, Chang JM, Moon WK. Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery for Breast Cancer: Preoperative MRI Features Associated with Local Recurrence. *Radiology*. 2018 Oct;289(1):30-38.
100. Santamaría G, Bargalló X, Fernández PL, Farrús B, Caparrós X, Velasco M. Neoadjuvant Systemic Therapy in Breast Cancer: Association of Contrast-enhanced MR Imaging Findings, Diffusion-weighted Imaging Findings, and Tumor Subtype with Tumor Response. *Radiology*. 2017 Jun;283(3):663-672.
101. McCartan DP, Zabor EC, Morrow M, Van Zee KJ, El-Tamer MB. Oncologic Outcomes After Treatment for MRI Occult Breast Cancer (pT0N+). *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct;24(11):3141-3147.
102. Giess CS, Chikarmane SA, Sippo DA, Birdwell RL. Clinical Utility of Breast MRI in the Diagnosis of Malignancy After Inconclusive or Equivocal Mammographic Diagnostic Evaluation. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Jun;208(6):1378-1385.
103. Bennani-Baiti B, Baltzer PA. MR Imaging for Diagnosis of Malignancy in Mammographic Microcalcifications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2017 Jun;283(3):692-701.
104. Berger N, Luparia A, Di Leo G, Carbonaro LA, Trimboli RM, Ambrogi F, Sardanelli F. Diagnostic Performance of MRI Versus Galactography in Women With Pathologic Nipple Discharge: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Aug;209(2):465-471.
105. Vreemann S, van Zelst JCM, Schlooz-Vries M, Bult P, Hoogerbrugge N, Karssemeijer N, Gubern-Mérida A, Mann RM. The added value of mammography in different age-groups of women with and without BRCA mutation screened with breast MRI. *Breast Cancer Res*. 2018 Aug 3;20(1):84.
106. Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>.
107. Özmen V. Türkiye’de Meme Kanseri, Klinik histopatolojik özellikler ve standart prognostik faktörler, Ed: Vahit Özmen (TMHDF)
108. Howlader NNA, Krapcho M, Miller D, et al. Cancer Statistics Review, 1975-2013 SEER Statistics, 2016.
109. Esserman L, Joe BN. Diagnostic Evaluation and Initial Staging Work-up of Women with Suspected Breast Cancer, 1998.
110. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer, Petrucelli N, et al. 1998 Sep 4 [updated 2023 Sep 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE,

- Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301425. Free Books & Documents. Review.
111. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(2):75–89.
 112. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet.* 2002;360:187–95.
 113. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet.* 2005 May 14–20;365(9472):1727–41.
 114. Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology.* 2004 Jan;230(1):29–41.
 115. Kitamura M, Nakayama T, Mukaisho KI, Mori T, Umeda T, Moritani S, Kushima R, Tani M, Sugihara H. Progression Potential of Ductal Carcinoma in situ Assessed by Genomic Copy Number Profiling. *Pathobiology.* 2019;86(5):262–268. doi: 10.1159/000496460. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30540803.
 116. Clark BZ, Onisko A, Assylbekova B, Li X, Bhargava R, Dabbs DJ. Breast cancer global tumor biomarkers: a quality assurance study of intratumoral heterogeneity. *Mod Pathol.* 2019 Mar;32(3):354–366.
 117. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol.* 2015 Dec 21;8:23–31.
 118. Niknejad MT, Skandhan AKP, et al. Invasive ductal carcinoma. *Radiopaedia.* Accessed 28 June 2021.
 119. Wilson N, Ironside A, Diana A, Oikonomidou O. Lobular Breast Cancer: A Review. *Front Oncol.* 2021 Jan 15;10:591399.
 120. Biglia N, Mariani L, Sgro L, Mininanni P, Moggio G, Sismondi P. Increased incidence of lobular breast cancer in women treated with hormone replacement therapy: implications for diagnosis, surgical and medical treatment. *Endocr Relat Cancer.* 2007 Sep;14(3):549–67.
 121. Costantini M, Montella RA, Fadda MP, Tondolo V, Franceschini G, Bove S, Garganese G, Rinaldi PM. Diagnostic Challenge of Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: What Is the News? Breast Magnetic Resonance Imaging and Emerging Role of Contrast-Enhanced Spectral Mammography. *J Pers Med.* 2022 May 25;12(6):867.
 122. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M. Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. *Semin Oncol.* 2019 Apr;46(2):121–132.
 123. Manning P, Fazeli S, Lim V, Ladd WA, Eghtedari M, Chong A, Rakow-Penner R, Ojeda-Fournier H. Invasive Lobular Carcinoma: A Multimodality Imaging Primer. *Radiographics.* 2022 Jul-Aug;42(4)

124. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. 2001 Dec;121(6):1348-53.
125. McCart Reed AE, Kutasovic JR, Lakhani SR, Simpson PT. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Res*. 2015 Jan 30;17(1):12.
126. Venkitaraman R. Lobular neoplasia of the breast. *Breast J*. 2010 Sep-Oct;16(5):519-28.
127. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology*. 1991 Jan;178(1):149-54.
128. Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, Wilkerson MD, Rhie SK, Pastore A, Zhang H, McLellan M, Yau C, Kandoth C, Bowlby R, Shen H, Hayat S, Fieldhouse R, Lester SC, Tse GM, Factor RE, Collins LC, Allison KH, Chen YY, Jensen K, Johnson NB, Oesterreich S, Mills GB, Cherniack AD, Robertson G, Benz C, Sander C, Laird PW, Hoadley KA, King TA; TCGA Research Network; Perou CM. Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. *Cell*. 2015 Oct 8;163(2):506-19.
129. Destounis S. Role of Digital Breast Tomosynthesis in Screening and Diagnostic Breast Imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 2018 Feb;39(1):35-44.
130. Qayyum A, Birdwell RL, Daniel BL, Nowels KW, Jeffrey SS, Agoston TA, Herfkens RJ. MR imaging features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 May;178(5):1227-32.
131. Thompson JL, Wright GP. The role of breast MRI in newly diagnosed breast cancer: An evidence-based review. *Am J Surg*. 2021 Mar;221(3):525-528.
132. Sogani J, Mango VL, Keating D, Sung JS, Jochelson MS. Contrast-enhanced mammography: past, present, and future. *Clin Imaging*. 2021 Jan;69:269-279.
133. Sorin V, Yagil Y, Yosepovich A, Shalmon A, Gotlieb M, Neiman OH, Sklair-Levy M. Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Women With Intermediate Breast Cancer Risk and Dense Breasts. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Nov;211(5)
134. Metzger-Filho O, Ferreira AR, Jeselsohn R, Barry WT, Dillon DA, Brock JE, Vaz-Luis I, Hughes ME, Winer EP, Lin NU. Mixed Invasive Ductal and Lobular Carcinoma of the Breast: Prognosis and the Importance of Histologic Grade. *Oncologist*. 2019 Jul;24(7)
135. Xiao Y, Ma D, Ruan M, Zhao S, Liu XY, Jiang YZ, Shao ZM. Mixed invasive ductal and lobular carcinoma has distinct clinical features and predicts worse prognosis when stratified by estrogen receptor status. *Sci Rep*. 2017 Sep 4;7(1):10380.
136. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive lobular vs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jul;17(7):1862-9.
137. Limaïem F, Mlika M. Tubular Breast Carcinoma. 2023 Jan 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
138. Günhan-Bilgen I, Oktay A. Tubular carcinoma of the breast: mammographic, sonographic, clinical and pathologic findings. *Eur J Radiol*. 2007 Jan;61(1):158-62.

139. Yılmaz R, Bayramoğlu Z, Emirikçi S, Önder S, Salmaslıoğlu A, Dursun M, Acunaş G, Özmen V. MR Imaging Features of Tubular Carcinoma: Preliminary Experience in Twelve Masses. *Eur J Breast Health*. 2018 Jan 1;14(1):39-45.
140. Liu H, Tan H, Cheng Y, Zhang X, Gu Y, Peng W. Imaging findings in mucinous breast carcinoma and correlating factors. *Eur J Radiol*. 2011 Dec;80(3):706-12.
141. Bitencourt AG, Graziano L, Osório CA, Guatelli CS, Souza JA, Mendonça MH, Marques EF. MRI Features of Mucinous Cancer of the Breast: Correlation With Pathologic Findings and Other Imaging Methods. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Feb;206(2):238-46.
142. Li CI. Risk of mortality by histologic type of breast cancer in the United States. *Horm Cancer*. 2010 Jun;1(3):156-65.
143. Kim MJ, Gong G, Joo HJ, Ahn SH, Ro JY. Immunohistochemical and clinicopathologic characteristics of invasive ductal carcinoma of breast with micropapillary carcinoma component. *Arch Pathol Lab Med*. 2005 Oct;129(10):1277-82.
144. Jones KN, Guimaraes LS, Reynolds CA, Ghosh K, Degnim AC, Glazebrook KN. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: imaging features with clinical and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Mar;200(3):689-95.
145. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology*. 1989 Jan;170(1 Pt 1):79-82.
146. Tominaga J, Hama H, Kimura N, Takahashi S. MR imaging of medullary carcinoma of the breast. *Eur J Radiol*. 2009 Jun;70(3):525-9.
147. Inno A, Bogina G, Turazza M, Bortesi L, Duranti S, Massocco A, Zamboni G, Carbognin G, Alongi F, Salgarello M, Gori S. Neuroendocrine Carcinoma of the Breast: Current Evidence and Future Perspectives. *Oncologist*. 2016 Jan;21(1):28-32.
148. Park YM, Wu Y, Wei W, Yang WT. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: clinical, imaging, and histologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Aug;203(2)
149. Nguyen DL, Greenwood HI, Rahbar H, Grimm LJ. Evolving Treatment Paradigms for Low-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Imaging Needs. *AJR Am J Roentgenol*. 2024 Mar;222(3)
150. Bussolati G, Badve S. Carcinomas with neuroendocrine features. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van der Vijver MJ, editors. *WHO classification of tumours of the breast*. Lyon, France: IARC Press; 2012:62–63. *World Health Organization Classification of Tumours; vol 4*.
151. Gokalp G, Topal U, Haholu A, Kizilkaya E. Apocrine carcinoma of the breast: mammography and ultrasound findings. *Eur J Radiol Extra*. 2006;60(2):55–9.
152. Woo O, Kim A, Cho K, Seo B, Kang E. Apocrine carcinoma of the breast: clinical presentations, multimodality imaging findings and pathologic correlation. *Cancer Res*. 2009;69(2 Supplement):4029.
153. Lee YJ, Choi BB, Suh KS. Invasive cribriform carcinoma of the breast: mammographic, sonographic, MRI, and 18F-FDG PET-CT features. *Acta Radiol*. 2015 Jun;56(6):644-51.

154. Grenier J, Soria JC, Mathieu MC, Andre F, Abdelmoula S, Velasco V, Morat L, Besse B, Dunant A, Spielmann M, Delaloge S. Differential immunohistochemical and biological profile of squamous cell carcinoma of the breast. *Anticancer Res.* 2007 Jan-Feb;27(1B):547-55.
155. Kim HJ, Kim SY, Huh S. Multimodality Imaging Findings of Metaplastic Breast Carcinomas: A Report of Five Cases. *Ultrasound Q.* 2018 Jun;34(2):88-93.
156. Choi BB, Shu KS. Metaplastic carcinoma of the breast: multimodality imaging and histopathologic assessment. *Acta Radiol.* 2012 Feb;53(1):5-11.
157. Ryckman EM, Murphy TJ, Meschter SC, Yin H. AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation: metaplastic squamous cell carcinoma of the breast. *Radiographics.* 2013 Nov-Dec;33(7):2019-24.
158. Günhan-Bilgen I, Memiş A, Ustün EE, Zekioglu O, Ozdemir N. Metaplastic carcinoma of the breast: clinical, mammographic, and sonographic findings with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Jun;178(6):1421-5.
159. Dekkers IA, Cleven A, Lamb HJ, Kroon HM. Primary Osteosarcoma of the Breast. *Radiographics.* 2019 May-Jun;39(3):626-629.
160. Kim JY, Kim SH, Jeong MJ, Lee JH, Kang MJ, Gwak G, Yoo SH. Imaging Findings of Metaplastic Breast Carcinoma with Chondroid Differentiation: A Case Report. *J Korean Soc Radiol.* 2022 Nov;83(6):1385-1393.
161. Taliaferro AS, Fein-Zachary V, Venkataraman S, Mehta TS, Patel A, Slanetz PJ. Imaging Features of Spindle Cell Breast Lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Aug;209(2):454-464.
162. Velasco M, Santamaria G, Ganau S, Farrús B, Zanón G, Romagosa C, Fernández PL. MRI of metaplastic carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Apr;184(4):1274-8.
163. Glazebrook KN, Reynolds C, Smith RL, Gimenez EI, Boughey JC. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 May;194(5):1391-6.
164. Guldogan N, Esen G, Kayadibi Y, Taskin F, Alfati AO, Boy FNS, Balci P, Bugdayci O, Tokat F, Ozturk T, Tunaci M, Arikani AE. Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast: Multimodality Imaging Findings and Review of the Literature. *Acad Radiol.* 2023 Jun;30(6):1107-1117.
165. Grimm LJ, Rahbar H, Abdelmalak M, Hall AH, Ryser MD. Ductal Carcinoma in Situ: State-of-the-Art Review. *Radiology.* 2022 Feb;302(2):246-255.
166. WHO Classification of Tumours. Breast Tumours. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2019.
167. Hiroji I. Single-arm confirmatory trial of endocrine therapy alone for estrogen receptor-positive, low-risk ductal carcinoma in situ of the breast (JCOG1505, LORETTA trial). https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032260. Accessed July 14, 2021.
168. de Koning HJ, Draisma G, Fracheboud J, de Bruijn A. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: microsimulation modelling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Res.* 2006;8(1):202.

169. Avdan Aslan A, Gültekin S, Esendağlı Yılmaz G, Kurukahvecioğlu O. Is There Any Association Between Mammographic Features of Microcalcifications and Breast Cancer Subtypes in Ductal Carcinoma In Situ? *Acad Radiol*. 2021 Jul;28(7):963-968.
170. Rauch GM, Kuerer HM, Scoggins ME, Fox PS, Benveniste AP, Park YM, Lari SA, Hobbs BP, Adrada BE, Krishnamurthy S, Yang WT. Clinicopathologic, mammographic, and sonographic features in 1,187 patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast by estrogen receptor status. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jun;139(3):639-47.
171. Elmore JG, Longton GM, Carney PA, Geller BM, Onega T, Tosteson AN, Nelson HD, Pepe MS, Allison KH, Schnitt SJ, O'Malley FP, Weaver DL. Diagnostic concordance among pathologists interpreting breast biopsy specimens. *JAMA*. 2015 Mar 17;313(11):1122-32.
172. Casasent AK, Edgerton M, Navin NE. Genome evolution in ductal carcinoma in situ: invasion of the clones. *J Pathol*. 2017 Jan;241(2):208-218.
173. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, Verschuur E, Lane J, Jonkers J, Rea DW, Wesseling J; PRECISION team. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer*. 2019 Aug;121(4):285-292.
174. Narayanan PL, Raza SEA, Hall AH, Marks JR, King L, West RB, Hernandez L, Guppy N, Dowsett M, Gusterson B, Maley C, Hwang ES, Yuan Y. Unmasking the immune microecology of ductal carcinoma in situ with deep learning. *NPJ Breast Cancer*. 2021 Mar 1;7(1):19.
175. Lei RY, Carter DL, Antell AG, Nowels MA, Tole SP, Bennett JP, Turner M, Baehner FL, Leonard CE. A Comparison of Predicted Ipsilateral Tumor Recurrence Risks in Patients With Ductal Carcinoma in Situ of the Breast After Breast-Conserving Surgery by Breast Radiation Oncologists, the Van Nuys Prognostic Index, the Memorial Sloan Kettering Cancer Center DCIS Nomogram, and the 12-Gene DCIS Score Assay. *Adv Radiat Oncol*. 2020 Nov 1;6(2):100607.
176. Chen H, Bai F, Wang M, Zhang M, Zhang P, Wu K. The prognostic significance of co-existence ductal carcinoma in situ in invasive ductal breast cancer: a large population-based study and a matched case-control analysis. *Ann Transl Med*. 2019 Sep;7(18):484.
177. Mun HS, Shin HJ, Kim HH, Cha JH, Kim H. Screening-detected calcified and non-calcified ductal carcinoma in situ: differences in the imaging and histopathological features. *Clin Radiol*. 2013 Jan;68(1)
178. Barreau B, de Mascarel I, Feuga C, MacGrogan G, Dilhuydy MH, Picot V, Dilhuydy JM, de Lara CT, Bussi eres E, Schreer I. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations. *Eur J Radiol*. 2005 Apr;54(1):55-61.
179. O'Grady S, Morgan MP. Microcalcifications in breast cancer: From pathophysiology to diagnosis and prognosis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2018 Apr;1869(2):310-320.
180. Wang LC, Sullivan M, Du H, Feldman MI, Mendelson EB. US appearance of ductal carcinoma in situ. *Radiographics*. 2013 Jan-Feb;33(1):213-28.
181. Su X, Lin Q, Cui C, Xu W, Wei Z, Fei J, Li L. Non-calcified ductal carcinoma in situ of the breast: comparison of diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis, digital mammography, and ultrasonography. *Breast Cancer*. 2017 Jul;24(4):562-570.

182. Moon HJ, Kim EK, Kim MJ, Yoon JH, Park VY. Comparison of Clinical and Pathologic Characteristics of Ductal Carcinoma in Situ Detected on Mammography versus Ultrasound Only in Asymptomatic Patients. *Ultrasound Med Biol*. 2019 Jan;45(1):68-77.
183. Shehata M, Grimm L, Ballantyne N, Lourenco A, Demello LR, Kilgore MR, Rahbar H. Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment. *J Breast Imaging*. 2019 Sep;1(3):166-176.
184. Chou SS, Romanoff J, Lehman CD, Khan SA, Carlos R, Badve SS, Xiao J, Corsetti RL, Javid SH, Spell DW, Han LK, Sabol JL, Bumbery JR, Gareen IF, Snyder BS, Gatsonis C, Wagner LI, Wolff AC, Miller KD, Sparano JA, Comstock CE, Rahbar H. Preoperative Breast MRI for Newly Diagnosed Ductal Carcinoma in Situ: Imaging Features and Performance in a Multicenter Setting. *Radiology*. 2021 Oct;301(1):66-77.
185. Yamada T, Mori N, Watanabe M, Kimijima I, Okumoto T, Seiji K, Takahashi S. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiographics*. 2010 Sep;30(5):1183-98.
186. Luo J, Johnston BS, Kitsch AE, Hippe DS, Korde LA, Javid S, Lee JM, Peacock S, Lehman CD, Partridge SC, Rahbar H. Ductal Carcinoma in Situ: Quantitative Preoperative Breast MR Imaging Features Associated with Recurrence after Treatment. *Radiology*. 2017 Dec;285(3):788-797. Epub 2017 Sep 14.
187. Bartram A, Gilbert F, Thompson A, Mann GB, Agrawal A. Breast MRI in DCIS size estimation, breast-conserving surgery and oncoplastic breast surgery. *Cancer Treat Rev*. 2021 Mar;94:102158. Epub 2021 Feb 2.
188. Rahbar H, Parsian S, Lam DL, Dontchos BN, Andeen NK, Rendi MH, Lehman CD, Partridge SC. Can MRI biomarkers at 3 T identify low-risk ductal carcinoma in situ? *Clin Imaging*. 2016 Jan-Feb;40(1):125-9. Epub 2015 Jul 26.
189. Kim SY, Cho N, Choi Y, Shin SU, Kim ES, Lee SH, Chang JM, Moon WK. Ultrafast Dynamic Contrast-Enhanced Breast MRI: Lesion Conspicuity and Size Assessment according to Background Parenchymal Enhancement. *Korean J Radiol*. 2020 May;21(5):561-571.
190. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2206-23. Epub 2013 Aug 4.
191. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography*. 2016 Oct;35(4):281-8. Epub 2016 Jul 21.
192. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1533-46. Epub 2015 May 4.
193. Rashmi S, Kamala S, Murthy SS, Kotha S, Rao YS, Chaudhary KV. Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings. *Indian J Radiol Imaging*. 2018 Jul-Sep;28(3):354-361.

194. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Díez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015 Nov;24 Suppl 2 Epub 2015 Aug 5.
195. Ng CK, Schultheis AM, Bidard FC, Weigelt B, Reis-Filho JS. Breast cancer genomics from microarrays to massively parallel sequencing: paradigms and new insights. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Feb 23;107(5).
196. Alvarado MD, Prasad C, Rothney M, Cherbavaz DB, Sing AP, Baehner FL, Svedman C, Markopoulos CJ. A Prospective Comparison of the 21-Gene Recurrence Score and the PAM50-Based Prosigna in Estrogen Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer. *Adv Ther*. 2015 Dec;32(12):1237-47. Epub 2015 Nov 26.
197. Tabor S, Szostakowska-Rodzos M, Fabisiewicz A, Grzybowska EA. How to Predict Metastasis in Luminal Breast Cancer? Current Solutions and Future Prospects. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 9;21(21):8415.
198. Syed YY. Oncotype DX Breast Recurrence Score®: A Review of its Use in Early-Stage Breast Cancer. *Mol Diagn Ther*. 2020 Oct;24(5):621-632.
199. Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Nov 29;9(1):16-32.
200. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Marcom PK, Moy B, Rugo HS, Theriault RL, Wilson J, Niland JC, Weeks JC, Lin NU. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2012 Oct 1;14(5)
201. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Moliterni A, Vazquez F, Byakhov MJ, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Magazzù D, Heinzmann D, Steinseifer J, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):640-7. Epub 2014 Mar 20. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12)
202. Wang X, Collet L, Rediti M, Debien V, De Caluwé A, Venet D, Romano E, Rothé F, Sotiriou C, Buisseret L. Predictive Biomarkers for Response to Immunotherapy in Triple Negative Breast Cancer: Promises and Challenges. *J Clin Med*. 2023 Jan 26;12(3):953.
203. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD; UK National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology; European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol*. 2004 Sep;57(9):897-902.
204. Shaaban AM, Sharma N. Management of B3 lesions—practical issues. *Curr Breast Cancer Rep*. 2019;11(2):83–88.

205. Clauser P, Kapetas P, Stöttinger A, Bumberger A, Rudas M, Baltzer PAT. A risk stratification algorithm for lesions of uncertain malignant potential diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy (VABB) of mammographic microcalcifications. *Eur J Radiol*. 2021 Feb;135:109479.
206. Hussein SA, EL-Dhurani S, Abdelnaby Y, et al. High-risk breast lesions: role of multi-parametric DCE-MRI in detection and histopathological upgrade prediction. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2022;53:212.
207. Cheeney S, Rahbar H, Dontchos BN, Javid SH, Rendi MH, Partridge SC. Apparent diffusion coefficient values may help predict which MRI-detected high-risk breast lesions will upgrade at surgical excision. *J Magn Reson Imaging*. 2017 Oct;46(4):1028-1036.
208. Preibsch H, Wanner LK, Staebler A, Hahn M, Siegmann-Luz KC. Malignancy rates of B3-lesions in breast magnetic resonance imaging - do all lesions have to be excised? *BMC Med Imaging*. 2018 Sep 10;18(1):27.
209. Heller SL, Moy L. Imaging features and management of high-risk lesions on contrast-enhanced dynamic breast MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Feb;198(2):249-55.
210. Brem RF. Management of Breast Atypical Ductal Hyperplasia: Now and the Future. *Radiology*. 2020 Jan;294(1):87-88.
211. Mooney KL, Bassett LW, Apple SK. Upgrade rates of high-risk breast lesions diagnosed on core needle biopsy: a single-institution experience and literature review. *Mod Pathol*. 2016 Dec;29(12):1471-1484.
212. Mesurolle B, Perez JC, Azzumea F, Lemerrier E, Xie X, Aldis A, Omeroglu A, Meterissian S. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at sonographically guided core needle biopsy: frequency, final surgical outcome, and factors associated with underestimation. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Jun;202(6):1389-94.
213. Catanzariti F, Avendano D, Cicero G, Garza-Montemayor M, Sofia C, Venanzi Rullo E, Ascenti G, Pinker-Domenig K, Marino MA. High-risk lesions of the breast: concurrent diagnostic tools and management recommendations. *Insights Imaging*. 2021 May 26;12(1):63.
214. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 Aug;22(8):1736-47.
215. Tresserra F, Feu J, Grases PJ, Navarro B, Alegret X, Fernández-Cid A. Assessment of breast cancer size: sonographic and pathologic correlation. *J Clin Ultrasound*. 1999 Nov-Dec;27(9):485-91.
216. Cortadellas T, Argacha P, Acosta J, Rabasa J, Peiró R, Gomez M, Rodellar L, Gomez S, Navarro-Golobart A, Sanchez-Mendez S, Martinez-Medina M, Botey M, Muñoz-Ramos C, Xiberta M. Estimation of tumor size in breast cancer comparing clinical examination, mammography, ultrasound and MRI-correlation with the pathological analysis of the surgical specimen. *Gland Surg*. 2017 Aug;6(4):330-335.

217. Wasif N, Garreau J, Terando A, et al. MRI versus ultrasonography and mammography for preoperative assessment of breast cancer. *Am Surg*. 2009;75:970-5.
218. Ramirez SI, Scholle M, Buckmaster J, et al. Breast cancer tumor size assessment with mammography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging at a community-based multidisciplinary breast center. *Am Surg*. 2012;78:440-6.
219. Leddy R, Irshad A, Metcalfe A, et al. Comparative accuracy of preoperative tumor size assessment on mammography, sonography, and MRI: Is the accuracy affected by breast density or cancer subtype? *J Clin Ultrasound*. 2016;44:17-25.
220. Sabek EAS, Salem HT. Technical Factors Affecting Ultrasound Breast Tumor Size as Correlated with Pathological Type. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Oct 25;55(11):713.
221. Pritt B, Ashikaga T, Oppenheimer R. Influence of breast cancer histology on the relationship between ultrasound and histopathology tumour size measurements. *Mod Pathol*. 2004;17:905–910.
222. Gruber IV, Rueckert M, Kagan KO, et al. Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. *BMC Cancer*. 2013;13:328.
223. L.uparia A, Mariscotti G, Durando M, Ciatto S, Bosco D, Campanino PP, Castellano I, Sapino A, Gandini G. Clinical, mammographic, and sonographic determination of preoperative breast cancer sizing. *Cancer*. 1987;60:765–771.
224. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg*. 2013;257:249-55.
225. Houssami N, Hayes DF. Review of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in breast cancer: should MRI be performed on all women with newly diagnosed, early stage breast cancer? *CA Cancer J Clin*. 2009 Sep-Oct;59(5):290-302.
226. Behjatnia B, Sim J, Bassett LW, Moatamed NA, Apple SK. Does size matter? Comparison study between MRI, gross, and microscopic tumor sizes in breast cancer in lumpectomy specimens. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010 Feb 22;3(3):303-9.
227. Onesti JK, Mangus BE, Helmer SD, Osland JS. Breast cancer tumor size: correlation between magnetic resonance imaging and pathology measurements. *Am J Surg*. 2008 Dec;196(6):844-48; discussion 849-50.
228. Bosch AM, Kessels AG, Beets GL. Preoperative estimation of the pathologic breast tumor size by physical examination, mammography and ultrasound, a prospective study on 105 invasive tumours. *Eur J Radiol*. 2003;48:285–292.
229. Madjar H, Sauerbrei W, Hansen L. Multivariate analysis of flow data in breast lesions and validation in a normal clinical setting. *Ultraschall Med*. 2011;23:511–517.
230. Finlayson CA, Macdermott TA. Ultrasound can estimate the pathologic size of infiltrating ductal carcinoma. *Arch Surg*. 2000;135:158–159.
231. Skaane P, Skjorten F. Ultrasonographic evaluation of invasive lobular carcinoma. *Acta Radiol*. 1999;40:369–375.

232. Moon HJ, Jung I, Park SJ, Kim MJ, Youk JH, Kim EK. Comparison of Cancer Yields and Diagnostic Performance of Screening Mammography vs. Supplemental Screening Ultrasound in 4394 Women with Average Risk for Breast Cancer. *Ultraschall Med.* 2015;36:255–263.
233. Varga D, Woeckel A, Wagner J, Koretz K, Kreienberg R, Sauer G. Value of ultrasound in preoperative local staging in early breast cancer. *Ultraschall Med.* 2011;23:387–392.
234. Azhdeh S, Kaviani A, Sadighi N, Rahmani M. Accurate Estimation of Breast Tumor Size: A Comparison Between Ultrasonography, Mammography, Magnetic Resonance Imaging, and Associated Contributing Factors. *Eur J Breast Health.* 2020 Dec 24;17(1):53-61.
235. Baek JE, Kim SH, Lee AW. Background parenchymal enhancement in breast MRIs of breast cancer patients: Impact on tumor size estimation. *Eur J Radiol.* 2014;83:1356-1362.
236. Sezgin G, Apaydin M, Ettit D, Atahan MK. Tumor size estimation of the breast cancer molecular subtypes using imaging techniques. *Med Pharm Rep.* 2020 Jul;93(3):253-259.
237. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography.* 2016;35:281-288.
238. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *J Breast Imaging.* 2021;3(1):12–24.
239. Ploumen RAW, Claassens EL, Kooreman LFS, Keymeulen KBMI, van Kats MACE, Gommers S, Siesling S, van Nijnatten TJA, Smidt ML. Pathologic complete response of ductal carcinoma in situ to neoadjuvant systemic therapy in HER2-positive invasive breast cancer patients: a nationwide analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2023 Sep;201(2):227-235.
240. Neubauer H, Li M, Kuehne-Heid R, Schneider A, Kaiser WA. High grade and non-high grade ductal carcinoma in situ on dynamic MR mammography: characteristic findings for signal increase and morphological pattern of enhancement. *Br J Radiol.* 2003 Jan;76(901):3-12.
241. Shaikh T, Tam TY, Li T, Hayes SB, Goldstein L, Bleicher R, Boraas M, Sigurdson E, Ryan PD, Anderson P. Multifocal and multicentric breast cancer is associated with increased local recurrence regardless of surgery type. *Breast J.* 2015 Mar-Apr;21(2):121-6.
242. Masannat YA, Agrawal A, Maraqa L, Fuller M, Down SK, Tang S, Pang D, Kontos M, Romics L, Heys SD. Multifocal and multicentric breast cancer, is it time to think again? *Ann R Coll Surg Engl.* 2020 Jan;102(1):62-66.
243. Kanumuri P, Hayse B, Killelea BK, Chagpar AB, Horowitz NR, Lannin DR. Characteristics of Multifocal and Multicentric Breast Cancers. *Ann Surg Oncol.* 2015 Aug;22(8):2475-82.
244. Neri A, Marrelli D, Megha T, Bettarini F, Tacchini D, De Franco L, Roviello F. Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases. *BMC Surg.* 2015 Jan 14;15(1):1.
245. Pike MC, Pearce CL. Mammographic density, MRI background parenchymal enhancement and breast cancer risk. *Ann Oncol.* 2013 Nov;24 Suppl 8(Suppl 8)
246. Goodburn R, Kousi E, Sanders C, et al. Quantitative background parenchymal enhancement and fibro-glandular density at breast MRI: Association with BRCA status. *Eur Radiol.* 2023;33:6204–6212.

247. Liao GJ, Henze Bancroft LC, Strigel RM, et al. Background parenchymal enhancement on breast MRI: a comprehensive review. *J Magn Reson*. 2020;51:43–61.
248. Hu N, Zhao J, Li Y, et al. Breast cancer and background parenchymal enhancement at breast magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *BMC Med Imaging*. 2021;21(1):32.
249. Mema E, Schnabel F, Chun J, et al. The relationship of breast density in mammography and magnetic resonance imaging in women with triple negative breast cancer. *Eur J Radiol*. 2020;124:108813.
250. Rella R, Contegiacomo A, Bufi E, et al. Background parenchymal enhancement and breast cancer: a review of the emerging evidences about its potential use as imaging biomarker. *Br J Radiol*. 2021;94(1119):20200630.
251. Chalfant JS, Mortazavi S, Lee-Felker SA. Background Parenchymal Enhancement on Breast MRI: Assessment and Clinical Implications. *Curr Radiol Rep*. 2021;9:10.
252. Heller SL, Lin LLY, Melsaether AN, et al. Hormonal Effects on Breast Density, Fibroglandular Tissue, and Background Parenchymal Enhancement. *RadioGraphics*. 2018;38:983–996.
253. Choi EJ, Choi H, Choi SA, Youk JH. Dynamic contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging for the prediction of early and late recurrences in breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(48)
254. Vreemann S, Gubern-Mérida A, Borelli C, et al. The correlation of background parenchymal enhancement in the contralateral breast with patient and tumor characteristics of MRI-screen detected breast cancers. *PLoS One*. 2018;13(1)
255. Sippo DA, Rutledge GM, Mercaldo SF, et al. Impact of background parenchymal enhancement on diagnostic performance in screening breast MRI. *Acad Radiol*. 2020;27(5):663-671.
256. Preibsch H, Richter V, Bahrs SD, et al. Repeated surgeries in invasive lobular breast cancer with preoperative MRI: Role of additional carcinoma in situ and background parenchymal enhancement. *Eur J Radiol*. 2017 May;90:181-187.
257. Yoon J, Kim EK, Kim MJ, et al. Preoperative Magnetic Resonance Imaging Features Associated with Positive Resection Margins in Patients with Invasive Lobular Carcinoma. *Korean J Radiol*. 2020 Aug;21(8):946-954.
258. Wanis ML, Wong JA, Rodriguez S, et al. Rate of re-excision after breast-conserving surgery for invasive lobular carcinoma. *Am Surg*. 2013 Oct;79(10):1119-22.
259. Goto M, Ito H, Akazawa K, et al. Diagnosis of breast tumors by contrast-enhanced MR imaging: comparison between the diagnostic performance of dynamic enhancement patterns and morphologic features. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Jan;25(1):104-12.
260. Newell D, Nie K, Chen JH, et al. Selection of diagnostic features on breast MRI to differentiate between malignant and benign lesions using computer-aided diagnosis: differences in lesions presenting as mass and non-mass-like enhancement. *Eur Radiol*. 2010 Apr;20(4):771-81.
261. Thangjam S, Laishram RS, Debnath K. Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective. *South Asian J Cancer*. 2014 Apr;3(2):97-100.

262. Warren SL, Bhutiani N, Agle SC, et al. Differences between palpable and nonpalpable tumors in early-stage, hormone receptor-positive breast cancer. *Am J Surg*. 2018 Aug;216(2):326-330.
263. Lee AH. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *Breast*. 2005 Apr;14(2):151-2.
264. van Dijck JA, Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R. The current detectability of breast cancer in a mammographic screening program. A review of the previous mammograms of interval and screen-detected cancers. *Cancer*. 1993 Sep 15;72(6):1933-8.
265. Jiang L, Ma T, Moran MS, et al. Mammographic features are associated with clinicopathological characteristics in invasive breast cancer. *Anticancer Res*. 2011 Jun;31(6):2327-34.



8 EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



EK 1. Etik Kurul Onayı (devam)



9 ÖZGEÇMİŞ



