



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ

**MEMENİN DUKTAL KARSİNOMA IN SITU OLGULARINDA
MOLEKÜLER SUBTİPLERE GÖRE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME BULGULARINDA FARK VAR MIDIR?**

AMELYA ZEYNALOVA ILHANOGLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

GENEL SENOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Selma Gül İçten

İSTANBUL-2025



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ

**MEMENİN DUKTAL KARSİNOMA IN SITU OLGULARINDA
MOLEKÜLER SUBTİPLERE GÖRE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME BULGULARINDA FARK VAR MIDIR?**

AMELYA ZEYNALOVA ILHANOGLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

GENEL SENOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Selma Gül İçten

İSTANBUL-2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının tarafıma ait özgün bir çalışma olduğunu, planlanmasından yazım sürecine kadar tüm aşamalarında etik ilkelere uygun hareket ettiğimi beyan ederim. Tez kapsamında sunulan tüm bilgilerin akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde edildiğini; bu çalışma kapsamında elde edilmeyen bilgi, görüş ve alıntılarını ise ilgili kaynaklar gösterilerek ve kaynakça listesine eklenerek kullanıldığını belirtirim. Ayrıca, bu süreçte herhangi bir patent ya da telif hakkı ihlalinde bulunmadığımı da kabul ve beyan ederim.

19/06/2025

Amelya Zeynalova Ilhanoglu

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren, desteğini, sabrını ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen, her yardım talebime içtenlikle karşılık veren, akademik rehberliği ve örnek hocalığıyla bana ilham kaynağı olan çok kıymetli danışmanım Sayın Prof. Dr.Selma Gül İçten'e en içten teşekkürlerimi ve sonsuz şükranlarımı sunarım. Kendisiyle çalışma fırsatını bulduğum için kendimi her zaman çok şanslı ve ayrıcalıklı hissettim.

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Senoloji Enstitüsü Meme Görüntüleme Teknikleri ve Teknolojileri yüksek lisans programı süresince kıymetli bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan tüm değerli hocalarıma, özellikle katkıları ve yönlendirmeleriyle bu süreçte bana ışık tutan Sayın Prof. Dr. Füsun Taşkın'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini, dostluklarını ve sevgilerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Uz. Dr. Meliha Akın, Uz. Dr. Alev Dolu ve Uz. Dr. Nurper Denizogluna gönülden teşekkür ederim.

Acıbadem Senoloji Araştırma Enstitüsü'nün kurucusu Sayın Prof. Dr. Cihan Uras'a katkıları ve destekleri için teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, sevgisi, anlayışı ve sonsuz desteğiyle bana güç veren canım eşim Cengiz Ilhanoglu'na; varlıklarıyla hayatımı güzelleştiren, her daim en büyük motivasyon kaynağım olan sevgili kızlarım Meryem ve Sunaya; beni her koşulda koşulsuzca destekleyen, dualarıyla yanımda olan kıymetli annem Latife Rzayeva'ya ve sevgili babam Rasim Zeynalov'a en derin şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
RESİMLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Meme Kanseri	3
2.1.1 Meme Kanseri Epidemiyolojisi	3
2.1.2 Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	3
2.2 İnvaziv Meme Kanseri.....	6
2.2.1 İnvaziv Duktal Karsinom (İDK).....	6
2.2.2 İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK).....	6
2.2.3 Tübüler Karsinom.....	7
2.2.4 Meduller Karsinom.....	8
2.2.6 Papiller Karsinom	9
2.2.7 Müsinöz Karsinom	9
2.2.8 Paget Hastalığı.....	10
2.3 Meme Kanselerinde Moleküler Alt Tipler.....	11
2.3.1 Luminal A Kanseler	12
2.3.2 Luminal B Kanseler	13
2.3.3 Her-2 Pozitif Kanseler.....	13

2.3.4 Triple Negatif Kanserler	14
2.4 Duktal Karsinoma İn Situ	14
2.4.1 Epidemiyoloji ve Etyoloji	14
2.4.2 Patoloji	15
2.4.3 Düşük Grade DCIS	16
2.4.4 Orta Grade DCIS	17
2.4.5 Yüksek Grade DCIS	17
2.4.6 Patolojik Prognostik Belirteçler	17
2.4.7 Genomik Testlerin Rolü	20
2.4.8 Ayırıcı Tanı	20
2.5 DCIS Görüntüleme Bulguları	21
2.5.1 Mammografi	21
2.5.2 Dijital Meme Tomosentezi	22
2.5.3 Sentetik Mamografi ve Dijital Mamografi	22
2.5.4 Ultrasonografi	23
2.5.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme	24
2.5.6 DCIS Kinetik Özellikleri	26
2.5.7 DCIS Tanısında Kullanılan Girişimsel İşlemler	27
2.5.8. Perkütan İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	27
2.5.9 Doku Biyopsisi	28
2.5.10 DCIS'in Cerrahi Tedavisi	28
2.5.11 DCIS'in Radyoterapi ile Tedavisi	29
2.6 DCIS'te Adjuvan Sistemik Tedavi	31
2.7 Meme Görüntüleme Yöntemleri	33
2.7.1 Mammografi	33
2.7.2 Ultrasonografi (USG)	38
2.7.3 Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme	39
3 GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1 Çalışma Planı	42
3.2 MRG İnceleme	43
3.3 Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi	44
4 BULGULAR	46

5 OLGULAR.....	59
5.1 Olgu 1 F.M.....	59
5.2 Olgu 2 G.Y	61
5.3 Olgu 3 G.A.....	62
5.4 Olgu 4 Ş.B.....	64
6 TARTIŞMA	65
7 SONUÇ.....	72
8 KAYNAKLAR.....	73
9 EKLER.....	83
10 ÖZGEÇMİŞ.....	84

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

DCIS	Duktal karsinoma in situ
ER	Östrojen reseptörü
PR	Progesteron reseptörü
HER2	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2
EGFR	Epidermal growth factor receptor
BIRADS	Breast imaging reporting and data system
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NME	Non-mass enhancement
FGD	Fibroglandüler doku
MG	Mamografi
CC	Kraniokaudal
MLO	Mediolateral
SE	Strain elastography
SPAIR	Spektral attenuated inversion recovery
SWE	Shear wave elastography
TSE	Turbo spin-echo
US	Ultrasonografi
NST	No special type
IDC	İnvaziv duktal karsinom
ILC	İnvaziv lobüler karsinom
HRT	Hormon replasman tedavisi
MMK	Medüller meme kanseri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İkili Lojistik Regresyon Modelinin Tanı Performansı (ROC Eğrisi Analiz Sonuçları)	56
Şekil 2. MRG Lezyon Boyutunun HER2 Pozitifliğini Belirlemedeki Tanı Performansı (ROC Eğrisi Analiz Sonuçları).....	57



RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1. Sağ meme üst dış kadranda lineer pleomorfik mikrokalsifikasyonlar ve MRG de lineer heterojen kontrastlanma saptanan olgu. Sağ meme CC (a), MLO grafi (b), T1 ağırlıklı subtraksiyon (c), T2 ağırlıklı (d) MRG görüntüleri..... 60
- Resim 2. Sağ meme üst dış kadranda cild altı homojen kontrastlanan 6 mm çapında fokus. T1 ağırlıklı subtraksiyon (a), T2 ağırlıklı (b) MRG görüntüleri..... 61
- Resim 3. Sol meme üst dış kadranda bölgesel pleomorfik mikrokalsifikasyonlar ve MRG de 10 cm'lik bölgesel kümeli kontrastlanma saptanan olgu. Sol meme CC (a), MLO grafi (b), T1 ağırlıklı subtraksiyon (c), T2 ağırlıklı (d) MRG görüntüleri. 63
- Resim 4. Sol meme orta bölümde grup oluşturan non-uniform mikrokalsifikasyonlar saptanan ve MRG de segmentar heterojen kontrastlanma ve T2 hiperintensite gösteren olgu. T1 ağırlıklı subtraksiyon (a), T2 ağırlıklı (b) MRG görüntüleri 64

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. St Gallen Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri (188).....	12
Tablo 2. BI-RADS değerlendirme kategorileri	41
Tablo 3. Histopatolojik bulguların dağılımı	46
Tablo 4. Hastaların MRG bulgularının dağılımı	48
Tablo 5. Demografik ve MRG bulgularına göre HER2 reseptörü sonuçlarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 6. Demografik ve MRG bulgularına göre moleküler alt grupların karşılaştırılması.....	52
Tablo 7. Demografik ve MRG bulgularına göre ER sonucunun karşılaştırılması.....	53
Tablo 8. Demografik ve MRG bulgularına göre PR sonucunun karşılaştırılması.....	54
Tablo 9. HER2 Pozitifliğini Öngören Bağımsız Değişkenler (Çok Değişkenli İkili Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları)	55
Tablo 10. HER2 Pozitifliğine Göre Cerrahi İşlem Oranları.....	57
Tablo 11. Operasyon Öncesi MRG Lezyon Boyutu ile Histopatolojik Boyut Uyumu.....	58

ÖZET

Memenin Duktal Karsinoma In Situ Olgularında Moleküler Subtiplere Göre Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularında Fark Var mıdır?

Duktal karsinoma in situ (DCIS) olgularında moleküler alt tiplerle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve özellikle HER2 pozitif alt tipin karakteristik MRG özelliklerini ortaya koymak amaçlanmıştır. Etik kurul onayı alınarak retrospektif olarak yürütülen çalışmada, 2010–2024 yılları arasında pür DCIS veya mikroinvaziv DCIS tanısı almış ve preoperatif MRG incelemesi bulunan 55 kadın hasta incelendi. Lezyon tipi, morfolojik ve kinetik özellikler iki deneyimli radyolog tarafından değerlendirildi. Patolojik verilerde yaş, klinik bulgu, lezyon yerleşimi, tümörün grade'i, nekroz varlığı, tümör boyutu, cerrahi sınır durumu, aksiller lenf nodu tutulumu ve reseptör durumu (ER, PR, HER2) kaydedildi. Reseptör durumu eksik olan vakalar yeniden boyanarak patoloj tarafından değerlendirildi. HER2 pozitif oranı %43,6 idi. Bu grupta MRG lezyon boyutu anlamlı olarak daha büyüktü (ortalama 44,7 mm; $p=0,004$) ve meme başına uzanım daha sık gözlemlendi ($p=0,032$). Ayrıca HER2 pozitif vakalarda ER negatifliği daha yüksekti ($p=0,003$) ve yüksek nükleer grade oranı artmıştı ($p=0,052$). ROC analizinde 22 mm lezyon boyutu, HER2 pozitifliği öngörmede anlamlı bulundu ($AUC=0,740$). Diğer değişkenlerde istatistiksel fark yoktu. MRG lezyon boyutu, meme başına uzanım, ER negatifliği ve yüksek nükleer grade, HER2 pozitifliği öngörmede bağımsız prediktörler olarak saptandı. Bulgular, MRG'nin DCIS moleküler alt tiplerinin tahmininde yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Duktal karsinoma in situ, HER2, ER, PR, Manyetik rezonans görüntüleme.

ABSTRACT

Are there differences in magnetic resonance imaging findings according to molecular subtypes in cases of ductal carcinoma in situ of the breast?

This study aimed to evaluate the relationship between molecular subtypes and magnetic resonance imaging (MRI) findings in cases of ductal carcinoma in situ (DCIS), with a particular focus on identifying the characteristic MRI features of the HER2-positive subtype. After obtaining ethics committee approval, 55 female patients diagnosed with pure or microinvasive DCIS between 2010 and 2024 and who underwent preoperative breast MRI were retrospectively analyzed. Lesion type, morphological, and kinetic features were evaluated by two experienced radiologists. Pathological data including age, clinical presentation, lesion localization, tumor grade, necrosis, tumor size, surgical margin status, axillary lymph node involvement, and receptor status (ER, PR, HER2) were recorded. Receptor status was re-evaluated by a pathologist in cases where it was initially unavailable. The rate of HER2 positivity was 43.6%. The mean MRI lesion size was significantly larger in the HER2-positive group (mean 44.7 mm; $p=0.004$), and nipple extension was more frequent ($p=0.032$). Additionally, ER negativity was higher in HER2-positive cases ($p=0.003$), and high nuclear grade was also more common ($p=0.052$). ROC analysis identified 22 mm as a significant threshold in predicting HER2 positivity ($AUC=0.740$). No statistically significant differences were found in other variables. MRI lesion size, nipple extension, ER negativity, and high nuclear grade were found to be independent predictors of HER2 positivity. These findings suggest that MRI-based features may assist in the prediction of DCIS molecular subtypes.

Keywords: Ductal carcinoma in situ, HER2, ER, PR, Magnetic resonance imaging.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Duktal Karsinoma In Situ (DCIS), henüz bazal membran invazyonu yapmamış duktuslardan kaynaklanan, intraduktal malign epitelyal hücre proliferasyonudur. DCIS hastaları heterojen prognostik spektruma sahip olup, bir kısmı tedavi görmese de hayat boyu ilerlemeyecek düşük gradlı tümörler olmasına rağmen, önemli bir bölümü invaziv kanser aşamasına ilerlemektedir. Günümüzde bu iki grup arasındaki ayrım lezyonun düşük ya da yüksek gradlı olmasına bağlı olarak yapılmakla birlikte hepsi aynı tedaviyi almaktadır[1]. İnvaziv tümörlerde östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER-2) pozitifliğine göre belirlenen moleküler subtipler, hastalığın prognozunda ve tedavisinde önemli role sahiptir [2]. Ancak bu faktörlerin DCIS'teki yeri net olarak bilinmemektedir. Benzer şekilde invaziv kanserlerde moleküler subtipler ile radyolojik bulguların ilişkisine dair birçok çalışma olmasına rağmen, DCIS olgularında yakın tarihe kadar bu konu araştırılmamıştır.

Son yıllarda HER-2 pozitifliğinin DCIS'te de klinik önemi olabileceğini ortaya koyan sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda daha çok mamografik bulgular araştırılmıştır. Bu çalışmalarda daha çok mamografik bulgular araştırılmıştır. HER2 pozitif DCIS olgularında mamografide segmental dağılım gösteren pleomorfik mikrokalsifikasyonların daha sık izlendiği ve bu lezyonların yüksek nükleer grade ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [3]. Literatürü taradığımız zaman Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları üzerine yapılan sadece bir çalışma yayınlanmıştır [4]. Bu çalışmada kantitatif heterojenlik analizi DCIS'in Grade ve HER2 durumunu sınıflandırmada MRG görüntüleme biyobelirteçlerinin rolünü göstermektedir. On yedi ölçüm HER2 pozitif ve HER2 negatif DCIS arasında önemli farklılıklar göstermiştir.

Bu çalışmanın amacı, DCIS olgularında moleküler alt tiplere göre MRG bulgularında anlamlı farklılıklar olup olmadığını araştırmaktır. Özellikle HER2 pozitif DCIS lezyonlarının MRG'de gösterdiği karakteristik özelliklerin diğer moleküler alt tiplerle karşılaştırılarak incelenmesi hedeflenmiştir. Radyolojik bulgulara bakarak moleküler tipin tahmin edilebilmesi, öncelikle prognostik açıdan daha önemli

tümörlerin daha kolay ayırd edilmesini sağlayabilir, ve belki ilerde farklı takip ve tedavi seçeneklerinin oluşmasına yol açabilir. Bu sayede, MRG bulguları ile tümörün biyolojik davranışı arasında ilişki kurularak, görüntüleme temelli tanı ve tedavi stratejilerine katkı sağlanması amaçlanmaktadır.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Kanseri

2.1.1 Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür ve ekonomik gelişmişlik düzeyinden bağımsız olarak yaygınlığını korumaktadır. Her yıl dünya genelinde yaklaşık 1,7 milyon kadında meme kanseri teşhis edilmektedir; bu da yaklaşık her 18 saniyede bir yeni vaka anlamına gelir [5].

Meme kanseri yalnızca en sık görülen kanser türü değil, aynı zamanda kadınlarda kanser kaynaklı ölümlerin başlıca nedenidir. Örneğin, 2013 yılında yaklaşık 500.000 kadın meme kanseri nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Bu rakam, her dakika bir kadının hayatını kaybetmesine eşdeğerdir ve meme kanseri, tüm kanser ölümlerinin %15'ini oluşturmaktadır [6].

Mortalite oranları, ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre ciddi farklılıklar gösterir. Gelişmiş ülkelerde meme kanseri sağkalım oranları yüksekken, düşük ve orta gelirli ülkelerde bu oranlar daha düşüktür. Örneğin, gelişmiş ülkelerde lokalize hastalıklarda sağkalım oranı %90'a ulaşırken, daha az gelişmiş ülkelerde bu oran %76'ya düşmektedir.

2.1.2 Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

1. Yaş

Meme kanseri görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösterir. Yaş ilerledikçe risk artar ve her 10 yılda iki katına çıkar. Bu durum, meme kanserinin özellikle ileri yaş gruplarında sık görülmesine neden olmaktadır. Buna karşılık, akciğer kanseri gibi diğer kanser türlerine kıyasla meme kanseri, daha genç yaşlarda daha sık tanı almaktadır [7].

2. Menarş ve Menopoz Yaşı

Erken yaşta adet görmeye başlamak ve menopozun geç yaşlarda gerçekleşmesi meme kanseri riskini artıran önemli faktörlerdir. Örneğin, 55 yaşından sonra menopoza giren kadınların meme kanseri riski, 45 yaşından önce girenlere kıyasla yaklaşık iki kat fazladır [7].

3. İlk Gebelik Yaşı

Hiç doğum yapmamış kadınlar (nulliparite) ve ilk doğumlarını geç yaşlarda gerçekleştiren kadınlar, meme kanseri açısından daha yüksek risk altındadır. İlk çocuğunu 30 yaşından sonra doğuran kadınların meme kanseri riski, 20 yaşından önce doğum yapanlara kıyasla yaklaşık iki kat artış göstermektedir [7].

4. Emzirme

Emzirmenin meme kanseri üzerindeki koruyucu etkisi, özellikle altı aydan uzun süre emziren kadınlarda belirgin şekilde görülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, meme kanseri tanısı alan kadınların genellikle daha kısa süre emzirdiği veya hiç emzirmedeği rapor edilmiştir. Ortalama olarak, her bir yıl emzirme, meme kanseri riskini %4,3 oranında azaltmaktadır [8].

5. Herediter Faktörler ve Kanser Genetiği

Meme kanseri vakalarının yalnızca %5–10'u genetik nedenlere bağlıdır. Bu kanser türüyle ilişkili en bilinen genetik mutasyonlar BRCA1 ve BRCA2 genleridir. BRCA1 geni, 17. Kromozomda, BRCA2 ise 13. kromozomda yer alan tümör supresyon genleridir. Bu genlerdeki mutasyonlar meme kanseri hastalarının yalnızca %3–5'inde görülür. Ancak, BRCA1/BRCA2 genlerinin yüksek penetrasyonu nedeniyle bu mutasyonları taşıyan hastalar, koruyucu önlemler içeren programlara dahil edilmelidir. Bu genlerde mutasyon taşıyan bireylerde meme kanseri gelişme riski, genel nüfusa kıyasla 10 kat daha yüksektir [7]. BRCA1/BRCA2 mutasyonlarının varlığında, 70 yaşına gelindiğinde meme kanseri gelişme riski %60'ın üzerine çıkar. Yaşam boyu risk ise %41–90 arasında değişir. BRCA1 mutasyonları, özellikle üçlü negatif meme kanseri ile, BRCA2 mutasyonları ise östrojen reseptörü pozitif meme kanseri ile ilişkilidir [7].

Meme kanserine yatkınlık yaratan diğerk yüksek penetrasyonlu gen mutasyonları arasında TP53 (Li-Fraumeni sendromu) ve PTEN (Cowden sendromu) genleri yer alır. Li-Fraumeni sendromuna sahip kadınlarda 70 yaşında meme kanseri gelişme riski %54'tür. Cowden sendromu olan bireylerde yaşam boyu meme kanseri riski %25–50 arasında değışir. Ancak, bu genetik sendromlar oldukça nadir görülür. ATM, BRIP1, CHEK2 ve PALB2 genlerindeki mutasyonlar, meme kanserine karşı orta düzeyde bir yatkınlık yaratır. Bu mutasyonların taşıyıcıları, bu tür bir tümör geliştirme açısından 2–3 kat daha yüksek bir risk taşır [7].

Genel olarak, meme kanserlerinin yalnızca %10'undan daha azının genetik olarak belirlendiğı düşünölmektedir. Öte yandan, meme kanserlerinin %90'ından fazlası sporadik somatik mutasyonlar sonucu olarak ortaya çıkar. Annesi veya kız kardeşi bu hastalıkla mücadele etmiş kadınların meme kanseri geliştirme riski 2 kat artarken, iki yakın akrabada bu hastalığın görülmesi durumunda risk 3–6 kat artar. Ancak, bu risk, kanser teşhisi konulan akrabasının yaşı ilerledikçe azalmaktadır [7]

6. Yaşam Tarzı Faktörleri

- Obezite: Menopoz sonrası kadınlarda obezite, östrojen pozitif meme kanseri riskini arttırmaktadır. Bu durum, obez bireylerde yüksek östrojen seviyeleriyle ilişkilendirilmektedir. Uzun süreli bir çalışmada, düşük yağ içeren diyetin menopoz sonrası kadınlarda meme kanserine bağılı sağkalım oranlarını arttırdığı gösterilmiştir [7].
- Alkol ve Sigara: Alkol tüketimi ile meme kanseri arasında güçlü bir pozitif ilişki bulunmaktadır. 100'den fazla çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, alkol tüketiminin meme kanseri riskini arttırdığı belirtilmiştir [9]. Sigara içmek de özellikle ergenlik döneminde başlayan kadınlar için meme kanseri riskini %5 oranında arttırmaktadır.

7. Endojen Östrojen ve Hormonal Tedavi

Premenopozal ve postmenopozal dönemde yüksek östrojen seviyeleri, meme kanseri riskinde artışla ilişkilidir. Altı prospektif çalışmanın sonuçlarına göre, meme kanseri gelişen kadınların serum estradiol seviyeleri, hasta olmayan kadınlara göre %15 oranında daha yüksek bulunmuştur [7].

2.2 İnvaziv Meme Kanserleri

2.2.1 İnvaziv Duktal Karsinom (İDK)

Meme kanserlerinin en sık görülen türü olan İDK, tüm vakaların yaklaşık %60-80'ini oluşturur. Hücre yapısına göre alt gruplara ayrılır, ancak çoğu belirgin bir hücre tipi içermeyen ve "NST" (No Special Type) olarak adlandırılan sınıfta yer alır [10]. Bu tümörler genellikle Duktal Karsinoma In Situ (DKİS) ile birlikte gözlemlenir. Klinik olarak İDK, elle hissedilen bir kitle, meme başında ya da ciltte çekilme, "portakal kabuğu" görünümü (peau d'orange), kanlı meme başı akıntısı ve göğüs duvarına invazyon gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Mamografik incelemelerde, genellikle düzensiz şekilli ve spiküle kenarlı bir kitle ya da yapısal distorsiyon gözlemlenir. Daha nadir durumlarda, düzgün sınırlara sahip bir kitle şeklinde de görülebilir. Ultrasonografi bulguları arasında, düzensiz şekilli belirgin sınırları olmayan ve akustik gölgelenmeyle birlikte hipoekoik özellikler sergileyen heterojen yapılar yer alır. Hem mamografi hem de ultrasonografide bu kitlelere mikrokalsifikasyonlar eşlik edebilir. MRG ise invaziv kanserlerin lokal yayılımını, boyutunu, iç yapısını ve karşı memenin durumunu değerlendirmek için önemli bir tanı yöntemidir. Tipik bir MRG görüntüsünde, düzensiz şekilli ve spiküle kenarlı dinamik incelemelerde wash-out paterni sergileyen lezyonlar görülür.

2.2.2 İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK)

İnvaziv lobüler karsinom (İLK), tüm invaziv meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturan, hormon reseptör (HR) pozitif özelliklere sahip, düşük grade bir alt gruptur. İstatistikler, 1980'lerden 1990'lara kadar kombine hormon replasman tedavisi (HRT) kullanan kadınlarda bu kanser türünün görülme sıklığında artış olduğunu göstermektedir [11]. İLK özellikle beyaz kadınlar arasında daha sık görülmekle birlikte, siyah kadınlar arasında daha yüksek mortalite oranlarına sahiptir. İLRadyolojik bulgulara bakarak moleküler tipin tahmin edilebilmesi, öncelikle

prognostik açıdan daha önemli tümörlerin daha kolay ayırd edilmesini sağlayabilir, ve belki ilerde farklı takip ve tedavi seçeneklerinin oluşmasına yol açabilir. İLK'un en tipik moleküler özelliği, hücreler arası yapışmayı sağlayan E-kaderin proteininin olmamasıdır. Bu durum genellikle CDH1 genindeki mutasyonlarla ilişkili olup hücrelerin dağılmasına, "tek sıra" hücrel infiltrasyona neden olur. İLK, radyolojik olarak genellikle mamografide düşük hassasiyetle tespit edilir ve palpabl olmayan kitleler şeklinde seyredir. Ultrason ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri, tanı sürecinde faydalı olmakla birlikte, tümör boyutunun olduğundan küçük tahmin edilmesine yol açabilir [12]. Tedavisi genellikle İDK ile benzer stratejilerle yürütülse de, kemoterapiye karşı duyarlılığı düşük olup, hormon tedavisine daha fazla ihtiyaç duyulur. Adjuvan tedavi seçenekleri arasında aromataz inhibitörleri ve tamoksifen gibi hormon tedavileri öne çıkar. Cerrahi olarak, mastektomi oranları daha yüksek olup, meme koruyucu cerrahiler genellikle sınırlıdır. Kendine özgü biyolojik özellikleri, moleküler hedefli tedavi yöntemlerini gerekli kılmaktadır. E-kaderin kaybının etkilerini azaltmaya yönelik yaklaşımlar ve tümör dormansisi üzerine yapılan çalışmalar, İLK tedavisinde önemli ilerlemelere katkı sağlayabilir [13].

2.2.3 Tübüler Karsinom

Tübüler karsinom, iyi diferansiye bir invaziv duktal karsinom alt türü olarak tanımlanır ve genellikle invaziv meme kanserleri arasında daha az agresif bir seyir gösterir. Bu histolojik alt türün tanımı, tümörün %75 veya daha büyük bir kısmının tübüler yapı içermesi üzerine kuruludur. Tübüler karsinom, nadir bir meme kanseri türü olup tüm invaziv meme kanserlerinin %2'sinden daha azını oluşturur. Ancak, tanım kriterleri genişletildiğinde daha yüksek oranlara çıkabilir. Tübüler karsinom genellikle küçük tümör boyutta ve erken evrede tanı alır. Ortalama tümör çapı çalışmaların birçoğunda 8 mm civarında rapor edilmiştir. Tümörler genelde çok iyi sınırlı ve belirgin bir tübüler yapıya sahiptir. Mikroskopik incelemede, epitelial hücrelerin tek katmanının, stroma ile ayrılmış yuvarlak veya oval bez yapıları çevrelediği gözlemlenir. Bu yapılar genellikle düşük dereceli nükleer pleomorfizm ile karakterizedir. Tübüler karsinomlu hastaların genellikle menopoz sonrası dönemde

olduğu bildirilmektedir. Bu kanser tipi, genellikle meme tarama programları sırasında tespit edilen asemptomatik olguları kapsar. Tanı konan olguların yaklaşık %74'ü mamografide saptanan mikrokalsifikasyonlar ile başlar [14]. Hormonal reseptör durumları tübüler karsinomun patolojik incelemesinde kritik bir rol oynar. Çalışmalarda, bu türün büyük oranda östrojen reseptör pozitif (ER+) olduğu ve %68 oranında progesteron reseptör pozitif (PR+) olduğu gösterilmiştir. Genellikle erken evrede, lenf nodu metastazı olmaksızın tespit edilir ve iyi prognozludur. Tübüler karsinomda, tedavi genellikle meme koruyucu cerrahi ile başlar. Lumpektomi, radyoterapi ile kombine edildiğinde lokal rekürens oranlarını önemli ölçüde azaltır [15]. Tamoksifen gibi hormonal tedavilerin rolü henüz kesinleşmemiştir, ancak hormon reseptör pozitif hastalarda bu tedavi potansiyel fayda sağlayabilir .

2.2.4 Meduller Karsinom

Meduller kanser (MK), meme kanserlerinin nadir görülen bir alt türüdür ve tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %1-7'sini oluşturur. Histopatolojik olarak yüksek derecede malignite özellikleri gösteren MK, genellikle iyi sınırlı ve lenfosit infiltrasyonu açısından zengin tümörler olarak tanımlanır. Meduller meme kanserlerinin büyük bir kısmı, progesteron (PR), östrojen (ER) ve HER2 reseptör ekspresyonundan yoksun olan triple negatif fenotipe sahiptir [16]. Bununla birlikte, bu agresif biyolojik özelliklere rağmen, MK'lerin klinik prognozu genellikle olumlu seyretmektedir. MK'nin tanımlayıcı özellikleri arasında belirgin nükleol içeren büyük hücreler ve yoğun lenfosit infiltrasyonu bulunur. Tipik olarak bu tümörler, yüksek mitotik indeks ve az gelişmiş bağ doku artışıyla (desmoplazi) karakterizedir. Ayrıca, MK genellikle BRCA1 gen mutasyonu ile ilişkilidir, ancak bu ilişki tüm vakaların yalnızca %13'ünü kapsamaktadır [17]. MK'nin moleküler profili, üçlü negatif fenotipi nedeniyle diğer invaziv meme kanserlerinden ayrılır. Özellikle, MK hastalarında TP53 mutasyon oranlarının daha yüksek olduğu ve bunun tümör biyolojisini etkileyen önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, MK'li hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı oldukça yüksektir. Medüller meme kanseri, radyolojik olarak fibroadenom gibi benign lezyonlarla karışabilse de genellikle hızlı büyüme hikayesiyle dikkat çeker.

MRG bulguları, çoğunlukla düzgün sınırlı, yuvarlak, oval veya lobüler yapıda solid kitlelerdir. Tümörlerin yüksek sellüeriteye bağlı olarak iç kontrastlanması homojen bir yapı sergiler ve dinamik kontrastlanma paterni plato tarzındadır [18].

2.2.6 Papiller Karsinom

Papiller meme kanseri, meme kanserleri arasında nadir görülen bir alt türdür ve genellikle papiller meme lezyonlarının malign spektrumunda yer alır. Genellikle postmenopozal kadınlarda görülür. Bu tür kanserler, invaziv ve non-invaziv formlar gösterebilir ve radyolojik özellikleri benign papiller lezyonlarla önemli ölçüde örtüşebilir; bu da kesin tanıyı zorlaştırır. İnvaziv papiller karsinom, çevre dokulara ve potansiyel olarak uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir. Ancak, diğer invaziv meme kanseri türlerine kıyasla daha yavaş ilerler ve daha iyi bir prognoza sahiptir. Papiller karsinom vakalarında mamografik bulgular sıklıkla düzensiz kenarlara sahip bir kitle ve asimetrik yoğunluklar şeklinde görülür. Malign papiller lezyonların yaklaşık %78.3'ü mamografide saptanabilen kitleler sergilerken, bazı vakalarda parankimal distorsiyon gözlemlenmiştir [19]. Papiller meme kanseri, ultrasonografide genellikle intraduktal ve ya ekstraduktal solid bir kitle olarak görülür. Mixt kistik görünüm sıktır. Malign lezyonlar, daha büyük boyutlara sahip olup, belirgin vaskülarizasyon içerir. Ayrıca, posterior akustik gölgelenme ve düzensiz kenar özellikleri de malign papiller lezyonlarda daha yaygındır. Histopatolojik değerlendirme, papiller karsinomun teşhisinde nihai kriterdir. Bu malignite, fibro-vasküler çekirdeklerin üzerinde neoplastik epitelyal proliferasyonun varlığı ile karakterizedir. İyi huylu lezyonlardan farklı olarak, papiller karsinom myoepitelyal hücre tabakasından yoksundur ve bu, kritik bir tanı kriteridir.

2.2.7 Müsinöz Karsinom

Müsinöz karsinom, tüm meme karsinomları arasında nadir görülen (%1-7 oranında) bir alt tiptir. Yoğun ekstraselüler müsin üretimiyle karakterize olan bu

tümörler, genellikle ileri yaş grubundaki kadınlarda görülür. Yavaş büyüyen yapısı nedeniyle palpasyonda yumuşak bir kitle olarak kendini gösterir. Lenf nodu metastazı nadiren görülür ve genellikle prognozu iyidir. Mammografide, müsinöz karsinomlar genellikle iyi sınırlı, düzgün konturlu, yuvarlak ya da oval şekilli ve düşük dansiteli bir kitle olarak izlenir. Mikrokalsifikasyon ya da dezmozoplastik reaksiyon nadiren eşlik eder. USG'de bu tümörler hipoekoik yapıdadır; düzgün veya hafif düzensiz konturlu, posterior akustik güçlenme gösteren, solid ve kistik komponentler içeren bir lezyon olarak tanımlanır [20]. Bu özellikler nedeniyle fibroadenomlarla karışma potansiyeli taşır. MRG bulgularında müsin içeriği fazla olan tümörler, T2 ağırlıklı serilerde hiperintensite ile öne çıkar. Bu tür lezyonlar genellikle düzgün sınırlı, oval ya da yuvarlak şekilli bir yapı sergiler. Yağ baskısız serilerde yağ dokusuna veya kistik yapılara benzer bir sinyal yoğunluğu verir. Tipik olarak zayıf kontrast tutulumu ve tip 1 kinetik eğri paterni gösterir. Öte yandan, daha az müsin içeren müsinöz karsinomlar, mikrobülasyon, spiküle kontur ve düzensiz sınırlar gibi daha invaziv bir görünüme sahip olabilir [20].

2.2.8 Paget Hastalığı

Paget hastalığı, nadir görülen bir meme malignitesidir ve genellikle altta yatan bir meme kanseri ile ilişkili bulunur. Bu durum, meme başı ve areola bölgesinin epidermis tabakasının adenokarsinom hücreleri tarafından infiltre edilmesiyle karakterizedir. Klinik olarak en sık gözlemlenen belirtiler kaşıntı, yara, pullanma ve meme başından kanlı akıntı şeklindedir [21]. Mammografide, hastalık genellikle meme başı ve areola bölgesinde cilt kalınlaşması, meme başı çekintisi veya kalsifikasyonlarla kendini gösterir. Bununla birlikte mammografik bulguların normal olabileceği rapor edilmiştir. Ultrasonografi, mammografide görülmeyen kitlelerin veya duktal genişlemelerin tespit edilmesinde yararlı olabilir [21]. MRG ise hastalığın yayılımını ve altta yatan maligniteyi belirlemede önemli bir avantaja sahiptir. Paget hastalığının tedavi yaklaşımı, hastalığın yayılım derecesine bağlı olarak değişiklik gösterir. Geleneksel olarak mastektomi, standart tedavi olarak kabul edilirken, güncel yaklaşımlar meme başı ve areola kompleksinin tam rezeksiyonu ile radyoterapiyi

içeren meme koruyucu tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu tedaviler, hastaların uzun dönem sağkalım açısından önemli avantajlar sağlayabilir.

2.3 Meme Kanserlerinde Moleküler Alt Tipler

Meme kanseri, biyolojik heterojenliği nedeniyle farklı moleküler alt gruplara ayrılarak sınıflandırılmaktadır. Tümör hücrelerinde ekspresyon gösteren östrojen reseptörleri (ER), progesteron reseptörleri (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER-2) ve hücrel proliferasyonu gösteren Ki-67 indeksi, günümüzde bu sınıflamanın temel biyobelirteçlerini oluşturmaktadır [22]. St. Gallen Uluslararası Uzlaş Raporu'na göre, bu biyobelirteçler temel alınarak meme kanseri Luminal A, Luminal B (HER-2 negatif), Luminal B (HER-2 pozitif), HER-2'den zengin ve üçlü negatif (triple negatif) olmak üzere moleküler alt gruplara ayrılmaktadır [23]. Klinik uygulamalarda, %1'in üzerindeki östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği, hormon pozitif olarak değerlendirilir [24]. HER-2 durumu ise immünohistokimyasal skorlama ile belirlenmekte; 3+ skor pozitif kabul edilirken, 2+ skor durumunda floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi gibi ileri moleküler teknikler kullanılmaktadır. FISH sonucunun pozitif olduğu durumlar HER-2 pozitif olarak sınıflandırılmakta, 0 ve 1+ skorlar ise negatif olarak değerlendirilmektedir [25]. Ki-67 proliferasyon indeksi tümör hücresinin proliferatif aktivitesini gösteren önemli bir prognostik faktör olup, %14'ün üzerindeki değerler yüksek kabul edilir [26]. Bu eşik değerden Luminal A ve Luminal B tümörlerin ayırd edilmesinde faydalanılmaktadır.

Bu biyobelirteçlerin analizi, sadece hastalığın biyolojik davranışını anlamakla kalmayıp aynı zamanda prognostik öngörülerde ve tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesinde de kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle moleküler alt grupların doğru şekilde tanımlanması, hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından klinik karar süreçlerinde belirleyici olmaktadır. Bu bağlamda, biyobelirteçlerin detaylı analizi, erken evre meme kanserinin tedavisinde hem standart tedavi protokollerinin hem de bireyselleştirilmiş tedavi planlarının geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Tablo 1. St Gallen Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri (188)

Meme Kanseri Alt Tipleri	ER ve/veya PR	HER-2	Ki-67
Luminal A	+	-	<%14
Luminal B (HER-2 Negatif)	+	-	≥%14
Luminal B (HER-2 Pozitif)	+	+	Değişik
HER-2 Zengin	-	+	Değişik
Triple Negatif	-	-	Değişik

2.3.1 Luminal A Kanserler

Luminal A meme kanseri, en sık rastlanan ve en iyi prognoza sahip moleküler alt tiplerden biridir. Tüm invaziv meme kanserlerinin %40-50'sini oluşturan bu alt tip, genellikle iyi diferansiye hücre yapısına ve düşük proliferatif aktiviteye sahiptir. Bu özellikleri sayesinde lokal rekürrens ve relaps oranlarının en düşük olduğu tümör grubu olarak kabul edilir.

Luminal A tümörler, ER ve/veya PR ekspresyonunun pozitif, HER-2 reseptör durumunun ise negatif olduğu biyolojik özelliklerle tanımlanır. Bu tümörlerde hücrel proliferasyonu gösteren Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle %14'ün altındadır (188). Luminal A ve Luminal B alt tiplerinin ayrımı da büyük ölçüde Ki-67 indeksi temel alınarak yapılır. Luminal A tümörlerde düşük proliferasyon aktivitesi ile uyumlu olarak Ki-67 seviyesi düşükken, Luminal B alt tipinde bu oran belirgin şekilde daha yüksektir.

Bu moleküler özellikler, Luminal A alt tipinin tedaviye yanıtını ve hastalık seyrini tahmin etmede kritik bir rol oynar. Ayrıca bu tümörler, genellikle hormon reseptör pozitifliği nedeniyle endokrin tedavilere iyi yanıt verir, bu da tedavi planlamasında önemli bir avantaj sağlar.

2.3.2 Luminal B Kanserler

Luminal B meme kanseri, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %20-30'unu oluşturan ER ve/veya PR pozitif olan tümörlerden oluşur ve HER-2 reseptör durumuna göre iki alt tipe ayrılır. HER-2 pozitif olanlar Luminal B HER-2 pozitif, HER-2 negatif olanlar ise Luminal B HER-2 negatif olarak sınıflandırılır.

Luminal B HER-2 negatif alt tip, genellikle %14 veya daha yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ile tanımlanır ve bu özellik, Luminal A tümörlerden ayrılmasını sağlar. Luminal B HER-2 pozitif alt tipte ise Ki-67 değeri herhangi bir seviyede olabilir. ER ve PR seviyeleri, sıklıkla Luminal A tümörlere göre daha düşüktür.

Luminal B tümörler, Luminal A'ya göre daha agresif bir biyolojik davranış sergiler ve genellikle daha kötü diferansiye yapıdadır. Klinik olarak daha genç yaş gruplarında daha büyük tümör boyutlarıyla ortaya çıkma eğilimindedir. Ayrıca, lenf nodu metastazı bu tümörlerde daha sık görülür ve kemik metastazına yatkınlık daha belirgindir. Bu biyolojik ve klinik özellikler, Luminal B tümörlerin daha kötü prognozla ilişkilendirilmesine yol açar.

Tedavi stratejileri, HER-2 durumuna ve hormon reseptör pozitifliğine bağlı olarak değişkenlik gösterir; bu nedenle Luminal B tümörlerin detaylı moleküler değerlendirilmesi, tedavi planlamasında kritik bir öneme sahiptir.

2.3.3 Her-2 Pozitif Kanserler

İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturan Her-2 pozitif tümörlerde, ER ve PR negatif iken, Her-2 gen amplifikasyonu veya overekspresyonu ile karakterizedir. Bu tümörler, hızlı hücre çoğalması ile öne çıkar ve genellikle düşük derecede diferansiye bir yapıya sahiptir. Yakın geçmişe kadar bu alt tip agresif seyirli ve prognozu olumsuz olarak kabul edilirdi. Ancak son yıllarda hedefe yönelik tedavilerle sağkalım oranlarında belirgin artış sağlanmıştır. DESTINY Breast03 çalışmasında, metastatik HER2 pozitif meme kanseri olan hastalarda trastuzumab

deruxtecan (T-DXd) tedavisi alan hastalarda sağkalım ilk yılda %94 ve ikinci yılda %77.4 olarak raporlanmıştır [27].

2.3.4 Triple Negatif Kanserler

Meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturan triple negatif kanserler, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) olmayan ve Her-2 ekspresyonu göstermeyen bir alt gruptur. Yüksek grade özellikleriyle dikkat çeken bu tümörler, genellikle erken dönemde yüksek lokal rekürrens oranlarına sahiptir. İlk 3 yıl içinde nüks belirgin derecede yüksektir. Ayrıca bu kanser türü visseral organlara, özellikle akciğerlere ve santral sinir sistemine metastaz yapma eğilimindedir. Daha çok genç yaş grubundaki hastalarda ortaya çıkan triple negatif tümörler, Her-2 pozitif kanserler gibi kemoterapiye iyi yanıt verir. Kutlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, erken evre triple negatif kanser tanısı almış 101 kadının 24 aylık hastalıksız sağkalım oranı %78,5, genel sağkalım oranı ise %83,6 olarak bildirilmiştir. Bu veriler, triple negatif tümörlerin kemoterapiye duyarlı olduğunu, ancak uzun dönem sağkalımın hala düşük olduğunu ortaya koymaktadır[28]

2.4 Duktal Karsinoma İn Situ

2.4.1 Epidemiyoloji ve Etyoloji

Duktal karsinoma in situ (DCIS), duktal-lobüler sistemde sınırlı, invaziv olmayan neoplastik epitelyal hücrelerden oluşur. Bu hücreler malign potansiyele sahip olmasına rağmen, bazal membranı aşarak çevre dokulara yayılmazlar. 1980'lerde meme kanseri tarama programlarının yaygınlaşmasıyla DCIS teşhis oranları artmış, bu da aşırı tanı ve tedavi sorunlarının gündeme gelmesine neden olmuştur [29].

ABD'de 1980'lerde meme kanseri tarama programlarının başlatılmasıyla DCIS insidansında büyük bir artış gözlemlenmiştir. SEER programının verilerine göre, 1975-1979 yılları arasında DCIS insidansı 100.000 kadında 4,9'dan 32,9'a çıkarak

%571 oranında artmıştır. Aynı dönemde invaziv duktal karsinom insidansı ise yalnızca %31 artmıştır [30].

2.4.2 Patoloji

Son yıllardaki moleküler çalışmalar, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği nükleer grade değerlendirmesinin prognozla daha iyi bir ilişki sağladığını ve farklı genetik değişiklikler ile evrimsel yolları ortaya koyabileceğini göstermiştir [31]. Düşük grade DCIS, östrojen reseptörü (ER)/progesteron reseptörü (PR) pozitif ve HER2 negatif özellikler taşır. Ayrıca bu durumda genellikle 16q delesyonu ile 1q ve 16p kazançları görülür. Yüksek grade DCIS ise ER/PR negatif, HER2 pozitif özelliklere sahiptir [32]. Özellikle, senkron ve metakron DCIS ile invaziv karsinomları inceleyen genomik çalışmalar, düşük-grade DCIS ile düşük-grade, iyi diferansiye invaziv karsinom (örneğin, tübüler karsinom) arasında ve yüksek-grade DCIS ile yüksek-grade invaziv karsinom arasında moleküler bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Bu bağlantı, "düşük-grade kol"da östrojen reseptörü (ER) aktivasyonu ile ilişkili gen profillerinin baskın olduğunu, "yüksek-grade kol"da ise hücre proliferasyonu ve invaziv büyümeyi destekleyen gen ekspresyonlarının öne çıktığını göstermektedir [33].

DCIS'ten invaziv duktal meme kanserine geçişin mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, yapılan gen profili analizleri, DCIS ve invaziv karsinom hücrelerinin belirli moleküler alt tipler arasında ortak genetik özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu süreçteki moleküler değişikliklerin büyük çoğunluğunun, normal epitelyal hücrelerin in situ karsinom hücrelerine dönüşmesi sırasında gerçekleştiği belirtilmiştir [34]. Öne çıkan genetik değişiklikler arasında TP53 ve PTEN mutasyonları ile 20, 11 ve 17 numaralı kromozomlardaki amplifikasyonlar yer almaktadır [35]. Bu genetik bulgular, DCIS hücrelerinin stromaya invazyon kapasitesine ve metastatik özelliklere sahip olabileceğini ve bu nedenle erken tedavi ile invaziv kansere ilerlemenin önlenebileceğini göstermektedir.

Bu süreçte, CDH1 (E-kadherin) geni önemli bir rol oynamaktadır. Bu gen, normal hücrelerde ve DCIS epitelyal hücrelerinde eksprese edilmekte olup, epitelyal hücrelerin farklılaşmasını sağlayan bir hücre-hücre yapışma proteini kodlamaktadır.

CDH1 ekspresyonundaki kısmi veya tam kayıp, DCIS'ten invaziv meme kanserine geçişin yanı sıra metastatik potansiyelin artmasına ve kötü prognoza neden olmaktadır [36]. Ayrıca, DCIS'in invaziv meme kanserine dönüşümü yalnızca epitelyal hücrelerdeki moleküler değişimlerle değil, stromal faktörler, bağışıklık hücreleri ve myoepitelyal hücrelerin etkisiyle de şekillenir. Özellikle, myoepitelyal hücrelerin DCIS üzerinde tümör baskılayıcı bir rol oynadığı düşünülmektedir [37].

DCIS'teki myoepitelyal hücrelerin bazı genlerinin (örneğin, CTK14, CTK17 ve EGFR) eksik ya da düşük düzeyde eksprese edildiği gözlemlenmiştir. Bu eksiklikler, duktal yapıların bozulmasına ve tümör epitelyal hücrelerinin çevre stromaya salınmasına neden olabilir. Ekstraselüler matriksin yeniden düzenlenmesinde etkili olan matriks metalloproteinaz 2 (MMP2) gibi diğer genlerin de DCIS'ten invaziv kansere geçiş sürecinde önemli bir role sahip olduğu belirtilmektedir. MMP2'nin aşırı ekspresyonu, stromal bariyer görevi gören bazal membranın yıkılmasına yol açarak invazyonun başlamasını kolaylaştırabilir [38].

Histopatolojik olarak DCIS, nükleer grade ve nekroz özelliklerine göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç gruba ayrılır.

2.4.3 Düşük Grade DCIS

Düşük grade DCIS, hücrelerin birbirleriyle düzenli şekilde hizalanarak büyüdüğü, küçük ve oldukça tekdüze hücrelerle karakterizedir. Nükleuslar genellikle hiperkromatik olup, homojen bir yapıya sahiptir. Nükleol genellikle belirgin değildir. Sitoplazma miktarı az olup, nükleer-sitoplazmik oran hafifçe artmıştır. Mitozlar nadiren görülse de, mevcut olduklarında tanıyı destekleyici olabilir. Düşük grade DCIS, mikropapiller, kribriiform ve solid gibi çeşitli yapısal paternler sergileyebilir. Mikropapiller DCIS, fibro-vasküler nükleusları olmayan ve duktus lümenine doğru uzanan yuvarlak hücre kümelerinden oluşur. Bu hücreler, koyu nükleuslarıyla tekdüze bir görünüm sergiler. Kribriiform yapıda ise hücreler, düzenli yuvarlak boşluklar oluşturarak kalsifikasyona yatkın yapılar meydana getirir. Düşük grade DCIS'te nekroz nadiren görülse de, bazı durumlarda izlenebilir [39]

2.4.4 Orta Grade DCIS

Orta grade DCIS, mimari açıdan düşük grade lezyonlara benzese de, hücresel düzeyde daha fazla pleomorfizm, daha belirgin nükleoller ve kaba kromatin yapısı ile ayırt edilir. Orta grade DCIS'te mitozların ve nekrozun sıklığı, düşük grade lezyonlara göre daha fazladır. Bu özellikler, orta grade lezyonların tanınmasında önemli kriterlerdir [39]

2.4.5 Yüksek Grade DCIS

Yüksek grade DCIS, belirgin hücre büyümesi ve çekirdek pleomorfizmi ile öne çıkar. Çekirdekler kaba kromatin içerir ve nükleoller belirgindir. Hücrelerde polarite kaybolmuştur ve sık mitozlar, genellikle atipik biçimde görülür. Komedo nekroz tipi sıklıkla baskındır, ancak solid, kribriform ve mikropapiller yapılar da yaygındır. Komedo nekroz, genellikle büyük kalsifikasyonlarla birlikte ortaya çıkar. Yüksek grade DCIS ayrıca kronik periduktal inflamasyon, artmış anjiyogenez ve desmoplastik stromal yanıtlarla ilişkilendirilir.

Mikoinvaziv karsinomlarla yüksek grade DCIS'in ayrımı, özellikle DCIS sklerozan adenozis gibi kompleks sklerozan lezyonlarla ilişkili olduğunda zor olabilir. Bu tür durumlarda, immünohistokimyasal (IHC) boyamalar kullanılarak myoepitelyal hücrelerin varlığı değerlendirilir. Boyamada p63, kalponin ve düz kas aktini gibi belirteçler, tanı sürecine yardımcı olabilir. Ancak boyamaların eksik ya da yorumlanamaz olduğu durumlarda mikoinvazyon ihtimali rapor edilmelidir [39].

2.4.6 Patolojik Prognostik Belirteçler

Patolojik incelemede, lezyonun boyutu, nükleer grade derecesi, komedo-nekrozun tipi ve yaygınlığı, hormon reseptör ekspresyonu ve cerrahi sınır durumu, DCIS'in prognozunu etkileyen önemli faktörler olarak tanımlanmıştır. DCIS'in cerrahi örneklerde tespit edilmesi durumunda, bu belirteçlerin her birinin ayrıntılı bir şekilde

patoloji raporunda yer alması önem taşır. Bu süreçte büyük histolojik doku kesitlerinin kullanımı, patoloğların DCIS'i yaygınlık, heterojenlik ve cerrahi sınır durumu açısından daha doğru değerlendirmelerine katkı sağlayabilir.

Prognostik faktörler arasında, nükleer grade'in hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde lokal nüksün en güçlü belirleyicisi olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir. Özellikle yüksek nükleer grade'li DCIS vakalarında sıkça görülen komedo-nekroz varlığı, lumpektomi sonrası ipsilateral nüks riskini artırmaktadır. Konuyla ilgili yapılan 44 çalışmayı içeren bir meta-analiz, bu ilişkiyi desteklemekte ve komedo-nekroz içeren DCIS vakalarında lokal nüks riskinin yaklaşık 1,7 kat arttığını göstermektedir (RR: 1.71; %95 GA: 1.36–2.16) [40].

Histotipin prognostik etkisi, tanıların düşük tekrarlanabilirliği ve karışık lezyonların sık gözlemlenmesi nedeniyle hâlâ kesinleşmemiştir. Birçok araştırma, "kribriiform" lezyonların, düşük invaziv karsinom riski taşıyan ve yavaş ilerleyen lezyonlar olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık, solid DCIS, özellikle komedo-nekrozun eşlik ettiği durumlarda daha agresif bir neoplazi olarak kabul edilmektedir.

Mikropapiller büyüme paternleriyle ilgili olarak, bazı çalışmalar, düşük dereceli mikropapiller DCIS'in, lokal nüks riski son derece düşük olduğu için yalnızca cerrahi eksizyon ile tedavi edilebileceğini öne sürmektedir. Ancak, diğer araştırmalar, bu fenotipin sıklıkla multisentrik olduğunu, diğer alt tiplere göre daha geniş bir dağılım sergilediğini ve yüksek dereceli olmasına rağmen klinik ve radyolojik olarak belirti vermeyebileceğini bildirmiştir. Ayrıca, yapılan iki çalışma, mikropapiller büyüme modelinin lokal nüks açısından bağımsız bir yüksek risk faktörü olduğunu göstermiştir [41].

DCIS'te tanı ve tedavi sürecinde hormon reseptör pozitifliği önemlidir. Genellikle hem östrojen reseptörü (ER) hem de progesteron reseptörü (PR) analiz edilir. Bununla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 yılı sınıflandırmasında da belirtildiği gibi [42], rutin klinik uygulamada yalnızca ER'nin doğrulanmış bir prediktif belirteç olarak kullanılması önerilmektedir. DCIS vakalarının çoğunluğu (%80), ER pozitiflik göstermekte olup, bu durum genellikle düşük veya orta dereceli nükleer grade ile ilişkilendirilmektedir. Ancak, bu belirtecin prognostik değeri

konusunda bilimsel görüş birliği bulunmamaktadır. ER'nin antihormonal tedavi kararlarında kullanımı için daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır.

Progesteron reseptörüne dair mevcut bilgiler sınırlı olduğundan, DCIS örneklerinde PR'nin rutin olarak değerlendirilmesi konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır [42]. Bununla birlikte, immünohistokimyasal belirteçler arasında HER2, en çok incelenenlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Ancak HER2'nin DCIS'teki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Araştırmalar, DCIS vakalarının %50 ila %60'ında HER2'nin aşırı eksprese edildiğini veya amplifiye olduğunu göstermektedir. Bu durum, genellikle yüksek nükleer grade, komedo-nekroz ve stromal mikrovazyon varlığı ile ilişkilendirilmiştir [43]. Bazı çalışmalar, HER2'nin invaziv karsinom gelişiminde kritik bir rol oynayabileceğini ve özellikle cerrahi sonrası radyasyon uygulanmayan hastalarda nüks ile bağlantılı olabileceğini ortaya koymuştur [44]. Bu bağlamda, HER2 ekspresyonunun belirlenmesi, daha etkili bir radyolojik izleme stratejisinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Örneğin, mamografi ile manyetik rezonans görüntülemenin karşılaştırıldığı bir çalışmada, manyetik rezonans görüntüleme, yüksek grade DCIS tespiti için daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlamıştır [45].

ER, PR ve HER2 ekspresyonları ile Ki67 oranı bir arada değerlendirilerek DCIS'in Luminal A, Luminal B, HER2 pozitif ve üçlü negatif (triple-negative) alt tiplere ayrılması mümkündür. Lazzeroni ve arkadaşları, moleküler alt tiplerin prognoz üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve özellikle Ki67 düzeyinin DCIS'in nüks riskinde bir gösterge olabileceğini vurgulamıştır [46]. Benzer şekilde, Zhou ve arkadaşları [47], ER negatif/HER2 pozitif kombinasyonunun yüksek in situ nüks riski ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, ER pozitif/HER2 negatif/EGFR negatif tümörlerin invaziv nüks ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte, bir başka çalışma, moleküler alt tiplerin DCIS prognozu üzerindeki etkisinin tanıdan sonraki 10 yıl içinde belirgin olmadığını öne sürmüştür. Yine de, üçlü negatif DCIS'in daha yüksek nüks riski taşıdığı görülmüştür [48].

2.4.7 Genomik Testlerin Rolü

Son yıllarda, DCIS hastalarının daha iyi sınıflandırılabilmesi için Genomic Health tarafından geliştirilen bir multipl gen RT-PCR testi uygulanmaktadır. "Oncotype DX DCIS Skor Testi" olarak adlandırılan bu test, yedi kanserle ilişkili gen (örneğin Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2, PR ve GSTM1) ve beş referans gen kullanılarak bir "DCIS Skoru" hesaplamaktadır. Bu skor, radyoterapi uygulanmayan ve meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen DCIS hastalarında, 10 yıllık lokal nüks riskini tahmin etmektedir. Düşük, orta ve yüksek risk grupları sırasıyla %10.6, %26.7 ve %29.5 oranlarında genel lokal nüks riski taşımaktadır. İnvaziv nüks oranları ise sırasıyla %3.7, %12.3 ve %19.2 olarak hesaplanmıştır[49]. Bu genomik test, klinik ve patolojik değerlendirmelerle birleştirilerek DCIS hastalarının risk sınıflandırmasının daha kesin yapılmasını sağlayabilir. Böylece, düşük riskli hastalarda gereksiz radyoterapinin önüne geçilmesi mümkün olabilir. Ancak bu test, yalnızca en az 3 mm'lik cerrahi sınırları olan düşük ve orta gradeli DCIS'li hastalar ile lezyon boyutu 1 cm'den küçük olan yüksek gradeli DCIS'li hastalar için uygundur [49].

2.4.8 Ayırıcı Tanı

Düşük dereceli DCIS'in ayırıcı tanısında ilk sırada atipik duktal hiperplazi (ADH) yer alır. ADH, genellikle hafif genişlemiş bir veya iki kanalı içerir. Bu kanallar, düzenli aralıklı ve tekdüze bir morfolojiye sahip hücrelerle doludur. Hücreler, düzgün sekonder lümenler oluşturur, ancak DCIS'in karakteristik özellikleri olan belirgin pleomorfizm, hücre nekrozu, sık mitozlar veya belirgin nükleoller içermez.

Pleomorfik lobüler karsinoma in situ (pLCIS), hem klasik lobüler karsinoma in situ (LCIS) hem de yüksek dereceli DCIS'in morfolojik özelliklerini taşır. pLCIS, klasik LCIS'deki gibi hücrel diskohesyon ve plazmasitoid morfolojiyi sergilerken, büyük hücreler, belirgin nükleer pleomorfizm ve tanınabilir mitotik aktivite gibi yüksek dereceli DCIS'in özelliklerini de içerir. Ayrıca pLCIS, sıklıkla yüksek dereceli DCIS'in mimari bir özelliği olan komedo tipi nekroz gösterebilir. pLCIS, apokrin ve

non-apokrin olmak üzere iki farklı tipe ayrılabilir. Apokrin tip, belirgin nükleoller ve bol miktarda eozinofilik sitoplazma gibi apokrin özelliklerle karakterizedir.

Mikroinvaziv karsinom ise, duktal bazal membranın ötesine sınırlı invazyon gösteren ve invazyon odaklarının hiçbirinin 0.1 cm'den büyük olmadığı bir invaziv karsinom alt tipidir (T1mic). Mikroinvaziv karsinom hücreleri küçük kümeler, tübüller ya da tek hücreler halinde stroma içinde infiltre olabilir. Mikroinvazyon şüphesi durumunda, miyoepitelyal belirteçlerle boyama yapılması ve boyanma eksikliğinin immünohistokimyasal yöntemlerle doğrulanması önerilmektedir. Mikroinvaziv karsinom, genellikle yüksek dereceli DCIS ile ilişkilendirilse de, düşük dereceli DCIS ile birlikte görülebilir. Mikroinvaziv karsinom ile DCIS'in bir arada olduğu vakalarda, bu bileşenlerin genellikle benzer morfolojik özellikler ve östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2/neu boyama paternleri sergilediği gözlemlenmiştir.

2.5 DCIS Görüntüleme Bulguları

2.5.1 Mammografi

Mammografi, DCIS tanısında büyük öneme sahiptir. Tarama mammografisinin yaygınlaşmasından önce, DCIS tüm meme kanseri vakalarının yalnızca %5'ini oluşturuyordu. Ancak 1970'lerden itibaren mamografik taramanın yaygın kullanımı, DCIS prevalansında belirgin bir artışa yol açmıştır [50]. Mamografiyle tespit edilen DCIS vakalarının büyük oranı mikrokalsifikasyon şeklinde görülmektedir.

Mikrokalsifikasyonlar, morfolojik özelliklerine göre amorf, kaba heterojen, ince pleomorfik ya da ince lineer ve lineer dallanan türlerde olabilir. Bu mikrokalsifikasyonlar kümelenmiş, bölgesel, lineer veya segmental dağılımlar sergileyebilir. DCIS vakalarının %75'inde mikrokalsifikasyonlar tek başına, %15'inde ise yumuşak doku anormallikleriyle birlikte görülebilir. İnce mikrokalsifikasyonlar genellikle malignite ile ilişkilidir. Lineer, dallanmış ya da pleomorfik morfolojiye sahip mikrokalsifikasyonların %80–100'ü maligniteye işaret etmektedir. Lineer

mikrokalsifikasyonlar ince, düzensiz ve kesintili bir yapıdadır. Amorf mikrokalsifikasyonlar ise daha az belirgindir ve genellikle vakaların %20'sinde DCIS ile ilişkilidir. Kaba heterojen mikrokalsifikasyonlar daha büyük boyutlarda olup, %12–20 oranında maligniteyle bağlantılıdır [51]. BI-RADS kategorileri meme kanseri riskini sınıflandırmada yardımcı bir araçtır, ancak bir meta-analiz, BI-RADS bulgularının sıklıkla BI-RADS 3 kategorisinin üzerinde sonuç verdiğini ortaya koymuştur [52]. Bu durum, benign mikrokalsifikasyonlar için gereksiz biyopsilere yol açmakta ve invaziv inceleme gereksinimini artırmaktadır. Minimal invaziv biyopsi prosedürlerinin teknik zorlukları ve maliyeti de dikkate alındığında, BI-RADS 3 ve 4a kategorilerine giren şüpheli mikrokalsifikasyonların yönetimi için alternatif yaklaşımlar önerilmiştir. Kısa süreli izlem, tercih edilmeyen bir seçenek olarak değerlendirilmiştir çünkü DCIS lezyonları yıllarca stabil kalabilir ve bu süreçte radyolojik değişikliklerin olmaması maligniteyi dışlamaz [53]. Ek olarak, MRG, yüksek doğrulukla şüpheli kontrastlanmayı tespit edebilir. Ancak, MRG'nin yaygın kullanımının maliyet-etkinliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır.

2.5.2 Dijital Meme Tomosentezi

Dijital Meme Tomosentezi (DMT), DCIS tanısında sınırlı bir role sahiptir. Araştırmalar, DMT'nin invaziv kanser tespit oranlarını artırdığını, ancak DCIS için benzer bir avantaj sağlamadığını göstermektedir. Bunun nedeni, DMT'nin mikrokalsifikasyonların dağılımı ve özellikleri hakkında yeterli bilgi sağlamamasıdır. Bununla birlikte, maligniteyi düşündüren kitleler veya yapısal distorsiyonların tespiti gibi ek bulgular için faydalı olabilir. Ayrıca, DMT, kalsifiye olmayan DCIS vakalarının değerlendirilmesinde yararlı olabilir [54].

2.5.3 Sentetik Mamografi ve Dijital Mamografi

Sentetik mamografi, DMT veri setinden yeniden oluşturularak radyasyon dozunu azaltmayı amaçlar. İlk çalışmalar, sentetik ve dijital mamografinin benzer

tanısal sonuçlar sağladığını öne sürmüştür. Ancak sonraki analizler, sentetik mamografinin dijital mamografi ve DMT'nin birlikte kullanılması kadar etkili olmadığını göstermiştir. Özellikle mikrokalsifikasyonların sentetik mamografiyle optimal şekilde görüntülenememesi ve görüntü kalitesinin cihazlar arasında farklılık göstermesi önemli bir sorundur [55]. Mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde dijital mamografi hâlâ tercih edilen yöntem olmaya devam etmektedir.

2.5.4 Ultrasonografi

Ultrasonografi (US), meme kanseri teşhisinde ve değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Geleneksel olarak, mamografide tespit edilen kitlelerin ve asimetrielerin değerlendirilmesi, ayrıca klinik şüpheli lezyonların incelenmesi amacıyla kullanılır. "İkinci Bakı" US, MRG'de tespit edilen lezyonların, US rehberliğinde biyopsiye olanak sağlamak amacıyla US ile araştırılmasına verilen isimdir. Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666 çalışmasında, yoğun meme dokusuna sahip 2637 yüksek riskli kadın mamografi ve ultrasonografi ile taranmıştır. Bu çalışmada mamografinin duyarlılığı %50 iken, mamografi ve ultrasonografi birlikte kullanıldığında duyarlılık %77,5'e yükselmiştir. Bununla birlikte, tarama US'nin DCIS tespitinde sınırlı bir fayda sağladığı gözlemlenmiştir. ACRIN çalışmasında, altı kadına DCIS tanısı konulmuş ve bu vakaların yalnızca biri US ile tespit edilmiştir [56].

Ultrasonografi, kalsifikasyonları tespit etmede duyarlılığı mamografiye kıyasla daha düşüktür. Bununla birlikte, malign kalsifikasyonlar ultrasonografide daha sık görülmektedir. Kalsifikasyonlar genellikle bir kitlenin veya duktusun içinde ekojenik odaklar olarak tespit edilir; ancak bu odaklar bazen başka belirgin bir anormallik eşlik etmeden de görülebilmektedir. Park ve arkadaşları, mikro kalsifikasyonların duktus değişiklikleriyle birlikte yüksek grade DCIS'in en yaygın US bulgusu olduğunu bildirmiştir [57]. DCIS'e bağlı kalsifikasyonların ultrasonografide benign distrofik kalsifikasyonlar gibi posterior akustik gölge oluşturmadığı gözlemlenmiştir. Kalsifikasyonların tespit edilmesi ve kitlelerin karakterize edilmesi, US teknolojisinin gelişmesi ve daha yüksek frekanslı transdüserlerin kullanılmasıyla önemli ölçüde

artmıştır. Harmonik ve compound görüntüleme yöntemleri, kalsifikasyonların daha belirgin hale gelmesini sağlamaktadır.

Mamografide bir kitle veya asimetriyle ilişkili olmayan malign kalsifikasyonlar tespit edildiğinde, bunların DCIS ile ilişkili olma olasılığı yüksektir. Bununla birlikte, bu lezyonlara invaziv bir karsinom da eşlik edebilir. İnvaziv bir komponentin varlığı US ile daha kolay tespit edilebilirken, mamografide yoğun fibroglandüler doku nedeniyle gözden kaçabilir. DCIS ile invaziv karsinom arasında tedavi farklılıkları bulunması nedeniyle, biyopsi sırasında invazyonu düşündüren komponentin hedeflenmesi büyük önem taşımaktadır .

2.5.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), DCIS tanısında en hassas yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, özellikle hastalığın yayılımını değerlendirme açısından mamografiye kıyasla daha yüksek bir doğruluk sunmaktadır. MRG, tümör vaskülaritesini, damarsal yoğunluğu ve geçirgenliği değerlendirme kapasitesiyle, mamografide gözden kaçabilecek DCIS lezyonlarının tespit edilmesine olanak sağlar. MRG'nin DCIS'i tespit etmedeki duyarlılığı, yüksek ve orta grade DCIS için düşük grade DCIS'e oranla daha yüksektir (sırasıyla %98, %91 ve %80). Genel olarak MR görüntüleme, DCIS'in tüm gradelerini saptamada mamografiden daha yüksek bir duyarlılık oranına sahiptir (%92'ye karşı %56) [45].

Patolojik değerlendirme ile karşılaştırıldığında, çeşitli çalışmalar, MRG'nin DCIS'in yayılımını genellikle doğru değerlendirdiğini, bazı durumlarda ise abarttığını göstermektedir. Yayılımın eksik değerlendirilmesi ise MRG'de nadiren görülür. MRG, DCIS'in yayılımını doğru bir şekilde değerlendirmede %89'luk bir duyarlılığa sahiptir. Bu oran, mamografide %55 ve ultrasonografide %47 olarak belirtilmiştir [58]. Bu doğruluk, MRG'nin DCIS'in tedavi planlamasına olan etkisini vurgulamaktadır. MRG, multifokal ve multisentrisik DCIS'i gösterebilir, ayrıca cerrahi öncesi planlama ve hastalığın sınırlarının belirlenmesi açısından fayda sağlayabilir. Bununla birlikte, COMICE (Comparative Effectiveness of MR Imaging in Breast Cancer) çalışmasında,

ameliyat öncesi MR görüntülemenin cerrahi tekrar oranlarını azaltmadığı ve bu nedenle rutin kullanımının tartışmalı olduğu bildirilmiştir [59].

DCIS, MRG'de değişik morfolojik özellikler gösterebilir. En sık görülen özellik, kitlesel olmayan kontrastlanma (nonmass enhancement, NME) olup, vakaların %60–81'inde rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra, DCIS %14–41 oranında bir kitle olarak da kendini gösterebilir. Kitlesel DCIS genellikle düzensiz şekilli olup, nadiren oval, yuvarlak veya lobüler formda görülmektedir [60].

Farklı nükleer grade özellikleri sergileyen DCIS lezyonlarının morfolojik farklılıklar gösterdiği bilinmekle birlikte, bu özelliklerin nükleer gradeleri ile ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon oluşturmamaktadır. Bu nedenle, saf DCIS'in nükleer grade özelliklerini önceden tahmin etmeye yönelik belirgin bir morfolojik kriter bulunmamaktadır [61]. Kontrast madde içermeyen T1 ağırlıklı görüntülerde veya yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerde DCIS genellikle görünür hale gelmez; bunun sebebi, normal meme dokusunun bu yapıyı maskeleyesidir. Ancak, DCIS bazen T2 ağırlıklı görüntülerde, duktal sekresyonlar ya da nekroz nedeniyle hiperintens bir görünüm gösterebilir.

Kitlesel olmayan kontrastlanma (NME), DCIS'in MR görüntülerindeki en yaygın morfolojik patern olup, özellikle kümeli halkasal kontrastlanma, periduktal stromada ya da duktal duvarda kontrast madde birikimi sonucu oluşan, malign lezyonlarda daha yaygın (%63) görülen ancak benign lezyonlarda da düşük bir oranla (%4) rastlanan bir patern olarak dikkat çekmektedir [62]. Kontrastlanmanın duktal bir yapıdan kaynaklandığının işareti olarak kabul edilen segmental ve lineer dağılım paternleri ise DCIS'in MRG'deki karakteristik özelliklerinden sayılır. Segmental patern, vakaların %14–77'sinde görülürken, bölgesel kontrastlanma DCIS'in bir başka yaygın dağılım paternidir [60].

MR görüntülerinde DCIS, kendini kitle formunda gösterebilir. Kitleler, genellikle düzensiz şekilli olup vakaların %14–83'ünde rapor edilmiştir. Oval (%1–25), yuvarlak (%0–25) ve lobüler (%0–25) kitle şekilleri ise daha nadir rastlanan morfolojilerdir. Kitle kenarları genellikle düzensiz (%14–92) veya spikülerdir (%0–92). Düzgün sınırlı kitleler nadiren görülmekte olup, bu durum vakaların yalnızca %4–8'inde rapor edilmiştir [63].

Bir fokus, genellikle 5 mm'den küçük bir kontrastlanma alanı olarak tanımlanır ve genellikle daha ileri bir yorum yapılamamaktadır. DCIS'in bir fokus olarak tespit edilmesi daha düşük bir olasılıktır. Ancak, saf DCIS vakalarının %12–20'si bu şekilde tanımlanırken, saf invaziv karsinom vakalarında bu oran yalnızca %3 civarındadır. Yüksek veya orta grade lezyonların odak şeklinde görünme olasılığı daha yüksektir; buna karşın, düşük grade lezyonlar daha az sıklıkla bu formda görülmektedir [60].

2.5.6 DCIS Kinetik Özellikleri

MRG'de tespit edilen DCIS lezyonları, farklı kinetik paternler sergileyebilmektedir. BI-RADS terminolojisine göre, kinetik eğriler iki aşamada değerlendirilir. İlk faz, kontrast maddenin uygulamasını takip eden ilk iki dakika içinde oluşan değişiklikleri ifade ederken, ikinci faz, bu sürenin sonrasında meydana gelen eğri değişimlerini temsil etmektedir. İlk fazdaki kontrastlanma, hızlı, orta ya da yavaş şeklinde sınıflandırılırken; ikinci fazdaki değişimler persistan, plato ya da washout olarak tanımlanır. Ayrıca bu eğriler, tip 1 (persistan), tip 2 (plato) ve tip 3 (washout) olarak kategorize edilir. Kinetik eğrilerden türetilen kantitatif parametreler arasında ilkin kontrastlanma oranı (E1), maksimum kontrastlanma oranı (Epeak) ve maksimum kontrastlanmaya ulaşma süresi (Tpeak) yer alır. Bu parametreler, lezyonların karakterizasyonunda önem arz etmektedir.

DCIS vakalarında, en sık karşılaşılan ilk faz paterninin hızlı kontrastlanma olduğu ve bu paternin vakaların büyük bir kısmında görüldüğü belirtilmiştir [61]. İkinci fazda ise plato eğrisi en yaygın patern olarak tanımlanmış olup, bu eğri %20-52 oranında gözlemlenmektedir. Washout paterni %28-44 oranında, persistan kontrastlanma ise %20-30 oranında görülmektedir. Özellikle, duktusların yoğun olduğu, kan damarlarının sık yer aldığı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun belirgin olduğu DCIS lezyonlarında washout paternine daha sık rastlanmaktadır. Bu patern, genellikle yüksek grade DCIS ile ilişkilidir. Buna karşılık, düşük grade DCIS, genellikle daha iyi huylu bir vaskülarite paterni sergilemektedir[50, 63].

Bununla birlikte, bireysel kinetik parametrelerin – ister kalitatif ister kantitatif olsun DCIS gradelerini öngörmeye yeterli olmadığı gösterilmiştir. Ancak, kalitatif

kontrastlanma paternlerinin farklı lezyon türlerine göre değişkenlik gösterdiği kanıtlanmıştır. İnce pleomorfik, ince lineer ve ince lineer dallanan kalsifikasyonlar içeren DCIS lezyonlarının daha sık tip 2 plato eğrisi gösterdiği; buna karşın, amorf kalsifikasyonlar taşıyan DCIS lezyonlarının genellikle tip 1 persistan kontrastlanma paterni sergilediği tespit edilmiştir [50].

2.5.7 DCIS Tanısında Kullanılan Girişimsel İşlemler

Girişimsel radyoloji, US, mammografi, floroskopi, bilgisayarlı tomografi ve MRG gibi yöntemler rehberliğinde gerçekleştirilen invaziv ve minimal invaziv tanı ve tedavi işlemlerini içeren bir tıbbi uzmanlık alanıdır. Bu alan, cerrahi müdahalelere alternatif olarak daha az komplikasyon, daha düşük maliyet ve benzer ya da daha iyi sonuçlar sunmayı hedefler. Girişimsel radyoloji, hem tanı hem de tedavi süreçlerinde vazgeçilmez bir araç olarak öne çıkar.

2.5.8. Perkütan İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

İİAB, meme lezyonlarının tanısında uzun yıllardır kullanılan, hızlı, minimal invaziv, yüksek sensitiviteye sahip ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Ancak, sitolojik incelemenin doğruluğu tamamen ideal koşullarda bile %5–10 oranında yanlış negatif sonuç verebilmektedir [64]. Bu durum, hedefin doğru belirlenememesi, patoloğun deneyimi ve tümör heterojenliği gibi faktörlerden kaynaklanabilir. Örneklemeye fibrozis, nekroz veya normal doku gibi istenmeyen alanlar dahil olabilir. Pozitif sitolojik sonuçların yanlış pozitiflik oranı son derece düşüktür ve genellikle %1'in altındadır [65].

US rehberliğinde yapılan İİAB maliyet-etkinliği nedeniyle genellikle tercih edilir. Ancak, sitolojik incelemelerin yüksek oranda yetersiz örneklem oranları içermesi nedeniyle, işlem sırasında bir sitopatoloğun odada hazır bulunması ve aspirasyon materyalinin tanı koymak için yeterli olup olmadığını değerlendirmesi önerilmektedir. Aksi takdirde İİAB tanıda sıklıkla yetersiz kalır. Bu nedenle

günümüzde kalın iğne biyopsisi (core-biopsy) ya da vakum biyopsisi gibi yöntemler İİAB'nin yerini almıştır. İİAB özellikle DCIS tanısında yetersiz kalabilir, ayrıca bu yöntem ile in situ – invaziv tümör ayrımının yapılması mümkün değildir.

2.5.9 Doku Biyopsisi

Doku ya da parça biyopsisi, US veya stereotaksi rehberliğinde 8–18 G arası iğnelerle yapılan bir işlemdir. Bu yöntem, histolojik karakterizasyon sağlayarak cerrahi biyopsiye alternatif olarak kabul edilmektedir. Cerrahi biyopsi ile karşılaştırıldığında, önemli avantajları, düşük maliyet, daha az hasta stresi ve düşük komplikasyon oranlarıdır. Bu yöntem aynı zamanda lezyonun agresiflik derecesi ve hormonal durum gibi biyolojik özelliklerini belirlemeye olanak tanır [66].

2.5.10 DCIS'in Cerrahi Tedavisi

DCIS mamografinin tarama amaçlı kullanılmadığı dönemlerde klinik bulgulara dayanılarak tanı almakta ve genellikle modifiye radikal mastektomi ile tedavi edilmekteydi. Ancak mamografik taramaların gelişmesiyle küçük lezyonlar da erken evrede tespit edilmiş ve bu da cerrahi yönetimde önemli değişikliklere sebep olmuştur. [67]. Günümüzde DCIS vakalarının yaklaşık %75'i meme koruyucu tedavi (MKC) ile tedavi edilmektedir [68] MKC sonrası radyoterapi uygulaması lokal nüks riskini azaltmak amacıyla tercih edilmektedir. Mikrokalsifikasyonların yaygınlığı, lezyonun meme başına uzanım göstermesi, multifokalite gibi bazı faktörler mastektomi endikasyonuna yol açar. Mastektomi yapılacak olan hastalarda, kozmetik ve psikolojik yönler değerlendirilerek meme rekonstrüksiyon yöntemleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi planlamasında radyolojik değerlendirme önemli bir role sahiptir. Özellikle lezyon boyutu, memede yerleşim paterni, multifokalite, meme başına uzanım gibi cerrahi tedavi planını etkileyen parametrelerin belirlenmesinde görüntüleme yöntemleri yol göstericidir. Mamografi, mikrokalsifikasyonları

değerlendirmede halen altın tanı yöntemi olmakla birlikte, lezyonun dağılım paternini değerlendirmede MRG daha yüksek sensitiviteye sahiptir [69]. MRG cerrahi yönetime uygunluğu değerlendirmede ve cerrahi sınırların belirlenmesinde cerrahlara önemli bilgiler sağlar. Sonuç olarak radyolog, cerrah ve onkologlar multidisipliner takım halinde kişiselleştirilmiş, hasta odaklı bir tedavi planlamasına karar verirler.

DCIS'te tedavi sonrası görülen nükslerinin %50'si invazivdir ve bu invaziv nükslerin %10-20'si metastatik hale gelebilmektedir [70]. Yıllar içinde, nüks riskini arttıracı çeşitli prediktif faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler arasında hastanın yaşı, aile öyküsü, BRCA gen mutasyonu, klinik prezentasyon, nükleer grade, histolojik alt tip, komedo nekroz, tümör boyutu, uygulanan cerrahi yöntem, cerrahi sınır durumu, radyoterapi ve sistemik terapi yer almaktadır [71, 72]. Bu faktörlerin tedavi planlamasında dikkate alınması, nüks riskinin en aza indirilmesine yardımcı olabilir.

1996 yılında, Silverstein, DCIS için önemli bir prediktif faktör olan Van Nuys Prognostik İndeksini geliştirmiştir. Bu model, lezyon boyutu, cerrahi sınır durumu, histolojik özellikler ve hastanın yaşı gibi kriterlere dayanarak DCIS tedavisini planlamak için bir yol haritası sunmaktadır. Buna göre VNPI skoru 4-6 olan olgulara yalnızca eksizyon, daha yüksek olan olgulara ise radyoterapi (VNPI skoru 7-9) ve/veya mastektomi (VNPI skoru 10-12) önerilmekle birlikte [73], günümüzde olguların çoğunda MKC sonrası radyoterapi standart uygulama haline gelmiştir.

Silverstein ve diğer yazarların çalışmalarına dayanarak, cerrahi sınırların durumu DCIS tedavisinde en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Güncel kılavuzlara göre, tümörün cerrahi sınır tutulumu olmadan tamamen çıkarılması tedavinin başarısı için kritik öneme sahiptir. Ancak, "cerrahi sınır" kavramı farklı şekillerde yorumlanabilmektedir. Örneğin, Morrow ve arkadaşları, tümörün cerrahi sınır üzerinde boya ile işaretlenmesi durumunda sınırın pozitif kabul edilmesi gerektiğini belirtmiştir [74].

2.5.11 DCIS'in Radyoterapi ile Tedavisi

DCIS tedavisinde radyoterapi, meme koruyucu cerrahi sonrasında lokal nüks riskini azaltmak için standart bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Randomize klinik

çalışmalar, radyoterapinin DCIS'in hem invaziv hem de non-invaziv nükslerini belirgin olarak azalttığını göstermiştir [75]. Bu faydalara rağmen, tüm DCIS hastalarının radyoterapiye ihtiyaç duyup duymadığı halen tartışılmaktadır.

Radyoterapinin genel etkinliği ile ilgili yapılan meta-analizler, tüm gruplarda yer alan hastalarda nüks riskinin azaldığını, ancak bu azalma oranlarının tümörün biyolojik özelliklerine ve cerrahi sınır durumuna bağlı olarak değişebileceğini göstermiştir. Özellikle yüksek grade DCIS veya pozitif cerrahi sınırları olan hastalarda radyoterapi daha güçlü bir koruma etkisi sağlar [76]. Buna karşın, düşük riskli hastalarda radyoterapinin gerekliliği sorgulanmaktadır.

Hasta Seçimi ve Kılavuzlar

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarına göre, meme koruyucu cerrahiden sonra radyoterapi, cerrahi sınır pozitifliği ya da tümör boyutuna bakılmaksızın tüm DCIS hastaları için önerilmektedir [77]. Ancak, bazı çalışmalarda düşük nüks riski taşıyan hastalarda yalnızca cerrahi eksizyonun yeterli olabileceği öne sürülmüştür. Bu durum, LORIS ve LORD çalışmaları gibi düşük riskli DCIS hastaları için aktif izlem stratejilerinin değerlendirilmesini amaçlayan klinik araştırmalara ilham vermiştir.

LORIS çalışması, düşük riskli DCIS hastalarında cerrahi tedavi ile aktif izlemi karşılaştırarak, hangi hastaların invaziv tedavi gerektirmeden izlenebileceğini değerlendirmektedir [78]. Benzer şekilde LORD çalışması, Avrupa'da yürütülen prospektif bir araştırma olarak, düşük riskli DCIS hastalarında radyoterapi ve aktif izlem yaklaşımlarını karşılaştırmaktadır [79]. Her iki çalışmanın sonuçları, tedavi yaklaşımlarını kişiselleştirme konusunda önemli bilgiler sağlayacaktır.

Dikkatle planlanan ve modern cihazlarda uygulanan radyoterapide tedaviye bağlı yan etkiler oldukça azaltılabilir. Ayrıca, hipofraksiyone radyoterapi, daha kısa bir süre içinde tamamlanan tedavi rejimleri sunarak hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır. İntraoperatif radyoterapi (IORT) ise seçilmiş hastalarda, tedavinin cerrahi sırasında verilen lokal tek doz tedavi ile sonlandırılmasına olanak sağlar [80]. Ancak IORT evre 1 luminal invaziv kanserler için bir seçenek olarak sunulmakta olup DCIS olgularında önerilmemektedir. DCIS tedavisinde radyoterapi, özellikle yüksek riskli hastalar için etkili bir seçenektir. Ancak, düşük riskli hastalarda radyoterapinin

gerekliliği konusunda halen belirsizlikler bulunmaktadır. Gelecekteki klinik araştırmalar ve genetik analizler, hangi hastaların radyoterapiden en çok fayda sağlayacağını belirlemeye yardımcı olacaktır.

Mastektomi sonrasında RT önerilmemekle birlikte, son yıllarda rekonstrüksiyon uygulanan olgularda, özellikle 5 cm'den büyük veya cilde yakın yerleşimli lezyonlarda RT'nin lokal nksleri azaltabileceğine dair bilgi birikimi oluşmaya başlamıştır [81]. Cerrahi planlama yapılırken, lezyonun meme başına yakınlığı, kalsifikasyon ile ortaya çıkan olgularda meme başının içinde kalsifikasyon olup olmadığı, veya MRG'de kontrastlanmanın bu bölgeye yayılıp yayılmadığı dikkatle incelenmeli ve raporlanmalıdır. Buna dikkat etmeksizin yapılan meme başı koruyucu operasyonlar sonrasında nüks ihtimali artar [82]

2.6 DCIS'te Adjuvan Sistemik Tedavi

Özellikle strojen reseptör pozitif (ER+) vakalarda hormonal tedavi, kemoterapi ve moleküler profillemeye gibi çeşitli adjuvan sistemik tedavi yaklaşımları mevcuttur. Hormonal tedavide, tamoksifen ve aromataz inhibitörleri ne çıkmaktadır. Tamoksifen, invaziv olmayan meme kanserlerinde rekürrens riskini önemli lde azaltırken, postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleri sistemik östrojen düzeylerini düşürerek etkili olmaktadır. IBIS-II alışması, aromataz inhibitörlerinin tamoksifen ile benzer etkinlik sağladığını, ancak yan etki profillerinin farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur [83, 84].

DCIS'in invaziv olmayan doğası nedeniyle kemoterapinin rolü genellikle sınırlıdır. Bununla birlikte, yüksek nükleer gradeli lezyonlar, komedo nekroz içeren veya geniş boyutlu vakalar, kemoterapiden fayda görebilir. Yüksek risk taşıyan hastalarda cerrahi ve radyoterapi genellikle temel tedavi seçenekleri olarak tercih edilmekle birlikte, bu yaklaşımlar her hasta için yeterli olmayabilir ve moleküler profillemeye gibi ek değerlendirmeler gerekebilir [85]. Moleküler profillemeye ve genomik testlerin ilerlemesiyle, DCIS tedavisi daha bireyselleştirilmiş hale gelmiştir. Örneğin, Oncotype DX DCIS skoru, lokal rekürrens riskini tahmin etmede ve tedavi stratejilerini kişiselleştirmede etkili bir araç olarak kullanılmaktadır [85].

Duktal karsinoma in situ (DCIS) tedavisinde Anti-HER2/neu hedefli tedaviler, özellikle HER2-pozitif DCIS hastaları için umut verici bir ilerleme sunabilir. Bu tedaviler, nüks oranlarını azaltmayı ve invaziv meme kanserine dönüşümü engellemeyi hedeflemektedir. MD Anderson Kanser Merkezi'nde gerçekleştirilen bir çalışma, HER2/neu pozitif duktal karsinoma in situ (DCIS) hastalarında trastuzumab tedavisinin biyolojik ve immünolojik etkilerini incelemeyi hedeflemiştir. Araştırmada, HER2 aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu gösteren DCIS lezyonlarına sahip hastalara neoadjuvan olarak tek doz trastuzumab uygulanmış ve ardından 14 ila 28 gün içinde cerrahi müdahale gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ana amacı, Ki-67 proliferasyon indeksindeki değişikliği değerlendirmektir. Elde edilen bulgular, trastuzumab tedavisinin HER2 pozitif hücrelerde proliferasyonu önemli ölçüde azalttığını ve tümör biyolojisi üzerinde anlamlı etkiler yarattığını göstermiştir. Bunun yanı sıra, immünolojik açıdan bakıldığında, HER2'ye özgü T hücresi yanıtlarında artış ve tümör mikroçevresinde immün infiltrasyonun güçlenmesi gibi önemli değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, trastuzumab'ın yalnızca tümör büyümesini baskılamakla kalmadığını, aynı zamanda immün modülasyon yoluyla terapötik etkinlik sağladığını ortaya koymuştur [86].

GeparQuattro çalışması, HER2/neu pozitif invaziv duktal karsinom (İDK) ve eşlik eden DCIS bulunan hastaların neoadjuvan kemoterapi ve trastuzumab tedavilerine verdikleri yanıtları detaylı bir şekilde incelemiştir. Bu araştırma, İDK ve DCIS birlikteliğinin tedaviye yanıt üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bulgular, İDK ile birlikte eşlik eden DCIS bulunan hastaların, yalnızca İDK'e sahip olanlara kıyasla histolojik regresyon ve tam patolojik yanıt (pCR) oranları açısından daha düşük yanıt verdiğini göstermektedir. Bu durum, DCIS varlığının neoadjuvan tedavi etkinliğini sınırlayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bazı hastalarda neoadjuvan tedavi sonrasında hem İDK hem de DCIS lezyonlarının tamamen kaybolduğu, yani tam yanıt sağlandığı da gözlemlenmiştir [87].

Bu sonuçlar, HER2/neu pozitif İDK ve eşlik eden DCIS bulunan hastaların tedavi planlamasında, DCIS varlığının dikkate alınması gerektiğini ve tedavi stratejilerinin bu faktöre göre düzenlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, bazı hastalarda tam yanıt elde edilebilmesi, neoadjuvan kemoterapi ve trastuzumab kombinasyonunun potansiyel etkinliğini ortaya koymaktadır. Bu çalışma, HER2/neu

pozitif meme kanseri alt tiplerinin tedavisinde daha kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Özellikle İDK ve DCIS birlikteliği olan hastalarda, tedavi yanıtlarının optimize edilmesi için daha fazla araştırma ve klinik değerlendirme gerekliliğine de işaret etmektedir.

HER2/neu hedefli diğer bir ajan olan lapatinib, EGFR ve HER2/neu üzerinde etkili bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve DCIS tedavisinde araştırılmaktadır. Lapatinib, 20 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tümör proliferasyonunu azaltmış ve MR ile ölçülen tümör boyutlarını küçültmüştür [88]. NSABP B-43 çalışması ise trastuzumab ve radyoterapi kombinasyonunun HER2-pozitif DCIS hastalarında nüksü önlemedeki etkinliğini değerlendiren büyük ölçekli bir faz III çalışmadır. Çalışmada, trastuzumab'ın radyoterapi sırasında uygulanmasının yalnızca HER2 overekspresyonu olan hücrelerde radyosensitiviteyi artırarak sağlıklı dokuların etkilenme riskini azalttığı görülmüştür [89].

Bu sonuçlar, HER2-pozitif DCIS için kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde trastuzumab ve diğer anti-HER2 terapilerinin potansiyel rolünü desteklemektedir. Gelecekte, bu tedavilerin DCIS yönetiminde standart hale gelmesi mümkündür.

2.7 Meme Görüntüleme Yöntemleri

Meme hastalıklarının teşhisinde günümüzde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında mamografi, ultrasonografi (US) ve son yıllarda giderek daha fazla tercih edilen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yer almaktadır.

2.7.1 Mammografi

Mamografi, memenin X ışını kullanılarak özel bir yumuşak doku tekniği ile görüntülenmesini sağlayan temel bir meme görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem, klasik röntgen incelemelerine göre çeşitli farklılıklar taşır. Mamografi cihazlarında genellikle düşük kilovoltaj (25-50 kV), 25-100 mA aralığında akım, 0,1-0,2 saniyelik

kısa pozlama süreleri ve 0,3 mm'lik fokal spotlar tercih edilir. Magnifikasyon grafileleri için ise daha küçük odak noktaları (0,1 mm) kullanılır. X ışını üretimi sırasında molibden anot tercih edilmekte olup, bu anot radyasyonun büyük bir kısmını karakteristik radyasyon olarak sağlar. Ayrıca, X ışını absorpsiyonunu en aza indirmek amacıyla tüp penceresinde berilyum filtre bulunur. Ek olarak, voltaj dalgalanmalarını azaltmak ve pozlama sürelerini optimize etmek için trifaze veya yüksek frekanslı jeneratörler kullanılmaktadır [90]. Günümüzde konvansiyonel mamografi yerini dijital mamografiye bırakmıştır. Dijital mamografinin avantajları arasında, konvansiyonel yöntemle kıyasla daha düşük radyasyon dozu ile çalışabilmesi, görüntü kontrastının ekran üzerinden ayarlanabilmesi, mikrokalsifikasyon bölgelerinin büyütülerek incelenebilmesi, görüntülerin dijital ortamda kolayca saklanabilmesi ve dijital subtraksiyon tekniklerinin uygulanabilmesi bulunmaktadır. Ancak, bu yöntemin bazı dezavantajları da vardır. Yüksek kurulum maliyetleri, uzaysal çözünürlüğün konvansiyonel mamografiye göre daha düşük olması ve görüntü verilerinin işlenmesi ya da ekrana yansıtılması sırasında oluşabilecek kayıplar, dijital mamografinin olumsuz yönleri arasında yer almaktadır [90, 91]. Asemptomatik kadınlarda meme kanserinin tespiti amacıyla tarama mamografisi, meme ile ilgili şikayetleri (ağrı, palpabl kitle veya meme başı akıntısı) olan kadınlarda ise diagnostik bir yaklaşım olarak problem çözme amaçlı mamografi kullanılmaktadır. Araştırmalar, mamografinin erken evre nonpalpabl lezyonların tespitinde diğer noninvaziv tekniklere kıyasla yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermektedir. Bu yöntem, 1 cm ve daha küçük çaplı tümörlerin yanı sıra in situ duktal karsinom aşamasındaki lezyonları da saptayabilme yeteneğine sahiptir [92]. Tarama mamografisinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, mamografik tarama sayesinde tespit edilen meme kanseri vakalarında mortalitenin %20-30 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, asemptomatik olgularda meme kanserini tespit etmek amacıyla kullanılan en önemli tanı yöntemi tarama mamografisidir.

Mamografi taramalarına, meme kanseri prevalansının artış gösterdiği 40 yaşından itibaren başlanması önerilmektedir. Tarama periyotları, farklı kılavuzlara göre 1-2 yıl arasında değişiklik gösterebilmektedir. Türk Radyoloji Derneği, taramalara 40 yaşında başlanmasını ve yıllık olarak devam ettirilmesini tavsiye

etmektedir. Tarama sırasında her iki meme için standart olarak mediolateral oblik (MLO) ve kraniokaudal (CC) olmak üzere ikişer pozisyonda film çekilmelidir.

Diagnostik mamografi ise, tarama mamografisi sırasında tespit edilen veya klinik şikayetlerle başvuran kadınlarda patolojilerin detaylı değerlendirilmesi amacıyla yapılmaktadır. Bu yöntemin amacı, olası bir maligniteyi tespit etmek ya da dışlamaktır. Diagnostik değerlendirme sırasında, standart tarama pozisyonlarına ek olarak spot kompresyon veya mikrokalsifikasyonları daha iyi değerlendirmek açısından magnifikasyon grafisi gibi ek görüntüleme teknikleri kullanılabilir. Ayrıca ultrason (US) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ileri tetkikler de uygulanabilir.

Mamografinin duyarlılığı, meme dokusunun yapısına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yağlı meme dokusuna sahip kadınlarda mamografinin duyarlılığı oldukça yüksektir (%100'e yakın). Ancak meme dansitesi arttıkça yöntemin duyarlılığı azalır. Fizik muayene bulguları olmayan durumlarda mamografinin genel duyarlılığı %75-90 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, tümör boyutu, tipi ve meme parankim yapısına bağlı olarak meme kanseri vakalarının %10-15'inde mamografide kanser saptanamamaktadır [92].

Mamografi bulguları BIRADS atlasına göre raporlanır ve kategorize edilir [93]. Mammografik görüntüleri değerlendirmede meme dansitesi tam veya tama yakın yağlı, dağınık fibroglandüler yoğunluklar, heterojen yoğun meme dokusu ve çok yoğun meme dokusu olarak tanımlanır. Lezyonlar kitle, kalsifikasyon ve diğer bulgular şeklinde sınıflanır. Kitleler şekil (oval, yuvarlak ve düzensiz), kontur (keskin, silik, mikrolobule, spiküle, belirsiz), dansite (radyolusen, düşük, eşit ve yüksek) özelliklerine göre tarif edilir.

Kalsifikasyonlar benign (cilt, vasküler cidar kalsifikasyonlar, patlamış mısır görünümünde, çubuk, yumurta kabuğu kalsifikasyonu, kalsiyum sütü, distrofik, sütür), veya şüpheli olabilir. Şüpheli kalsifikasyonlar dağılımlarına göre (liner, segmental, grup, bölgesel ve diffüz) morfolojilerine göre (ince pleomorfik, ince linner ve ya ince lineer dallanan, amorf, kaba heterojen,) tanımlanır. Ayrıca parankim distorsiyonları, asimetri (fokal asimetri, asimetri, global asimetri, ve gelişmekte olan asimetri) cilt bulguları (ciltte kalınlaşma ve çekinti) intramamarian lenf nodu, meme başında

çekinti, soliter dilate duktus, aksiller adenopati, lezyon lokalizasyonu (hangi meme, hangi kadran, derinlik ve meme başına uzaklık) tarif edilmelidir.

Dijital mamografi (MG) teknolojisindeki gelişmeler tomosentez ve kontrastlı spektral mamografi gibi ileri tekniklerin rutin pratik kullanıma girmelerini sağlamıştır. Tomosentez incelemede X-ışını tüpü belli bir açı ile hareket ederek düşük doz radyasyonla çok sayıda iki boyutlu görüntü alınır. Bu ham görüntüler rekonstrükte edilerek bilgisayarlı tomografi gibi ardışık görüntüler elde edilir. Böylece klasik mamografiye kıyasla doku süperpozisyonunu azaltarak lezyon sınırlarının, distorsiyon ve fokal asimetrilere eşlik eden kitlelerin daha kolay görülmesini sağlar. Tomosentezin, özellikle distorsiyonlar ile multifokal ve multisentrik lezyonların saptanmasında daha yüksek bir sensitiviteye sahip olduğu bildirilmektedir [94]. Tomosentez inceleme, tarama programlarında geri çağırma ve gereksiz biyopsilerin azaltılması gibi avantajlar sunmasına karşın, yanlış pozitif bulgular, yüksek maliyet ve uzun değerlendirme süresi gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Tomosentezle elde edilen verilerin maksimum intensite projeksiyonu (MIP) tekniğiyle sıkıştırılmasıyla oluşturulan görüntüler ise "sentetik mamografi" olarak adlandırılır.

Kontrastlı spektral mamografi (KSM), tümörlerin vaskülaritesini değerlendirmede iyotlu kontrast madde ile yapılan yeni dönem mammografi yöntemidir. Konvansiyonel mamografide incelenen morfolojik bilgilerle beraber aynı zamanda fizyolojik bilgileri içermesiyle meme MRG'ye benzemektedir. Ancak MRG'ye kıyasla daha kolay ulaşılabilir bir yöntemdir. MRG uygulamasının kontrendike olduğu durumlarda KSM tanısal bir seçenek olarak değerlendirilir.

KSM çalışma prensibi X-ışınlarının farklı enerjilerde meme dokusu ve iyot tarafından farklı düzeylerde absorbe edilmesine dayanır. Standart mamografi sistemine bakır filtre ve dual enerjili görüntüleme yazılımının entegre edilmesi ile gerçekleştirilir. Görüntüleme öncesi, düşük osmolaliteli non-iyonik iyotlu kontrast madde, otomatik enjektör aracılığıyla dakikada 3 mL hızla ve 1.5 mL/kg (en fazla 150 mL) olacak şekilde intravenöz olarak uygulanır. Enjeksiyonu takiben yaklaşık iki dakika sonra görüntüler alınır. Kraniokaudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) pozisyonlarında düşük ve yüksek enerjili görüntüler alınır.

Düşük enerjili görüntüler 28-33 kVp aralığında çekilir ve standart dijital mamografi ile benzer şekildedir [95]. 45-49 kVp ile çekilen yüksek enerjili görüntülerden elde edilen rekombine görüntüler ise kontrastlanmayı gösterir. Rekombine görüntülerde, kontrast tutan alanlar belirginleşirken, arka plan baskılanır ve bu şekilde MRG de kullanılan maksimum intensite projeksiyonlarına benzer görüntüler elde edilir. Optimal görüntüleme zamanı enjeksiyon sonrası 2-8 dakikadır. Bu işlem sırasında konvansiyonel mamografide olduğu gibi spot kompresyon ve ya magnifikasyon görüntüleri alınabilir.

2022 yılında yayımlanan ACR BI-RADS Atlası'nın 5. baskısında kontrastlı mamografinin raporlama kriterleri yayınlanmıştır. Düşük enerjili görüntüler BI-RADS mamografi kriterlerine göre değerlendirilirken, rekombine görüntülerde meme dansitesi, arka plan kontrastlanma, kitlesel ve kitlesel olmayan lezyon dağılımı ve kontrastlanma paternleri detaylı bir şekilde raporlanır. Düşük enerjili görüntüde saptanan lezyonlar, rekombine görüntüde kontrast tutuyorsa, BIRADS kriterlerine göre morfolojik değerlendirmesi yapılır. Kontrast tutulum paterni (homojen, heterojen, halkasal), kontrastın dağılımı şekli (lezyona sınırlı, lezyondan dışarı çıkan ve komşu dokuya uzanan vs.) ve kontrastlanma derecesi gibi bulgular raporlanır. Ayrıca meme başı retraksiyonu, ciltte retraksiyon veya kalınlaşma, invazyon, aksiller adenopati gibi eşlik eden bulgular da raporda mutlaka belirtilmelidir.

KSM tarama mamografisinde görülen müphem bulgularda, semptomatik hastaların diagnostik değerlendirilmesinde, cerrahi öncesi hastalık yayılımının belirlenmesinde, neoadjuvan tedaviye yanıt ve cerrahi sonrası izlemde kullanılabilir. Orta ve yüksek riskli kadınlarda tarama amaçlı da tercih edilebilir. Ayrıca MRG'nin kontrendike olduğu durumlarda (klostrofobi, belirgin obezite, metal implant varlığı) alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir. KSM incelemeye kontraendikasyonlar iyotlu kontrast maddelere alerjik reaksiyon, kontrast nefropatisi, tiroid hastalıkları, ekstremitasyon, belirgin kalp yetmezliği gibi durumlardır. Radyasyon dozu konvansiyonel mamografi ve tomosentez incelemeye göre daha yüksektir.

2.7.2 Ultrasonografi (USG)

Meme US, meme lezyonlarının tanısında, mamografiye ek olarak meme kanseri taramasında, ve girişimsel işlemlere rehber olarak kullanılmaktadır. Yüksek çözünürlüklü transdüserler, meme lezyonlarının ve ilişkili yapıların doğru değerlendirilmesini sağlayarak olağanüstü detaylar sunar. US, biyopsiler, aspirasyonlar ve ameliyat öncesi lokalizasyonlar gibi minimal invaziv işlemlerin yönlendirilmesinde hassas hedefleme ve etkin uygulama sağlayarak kritik bir rol oynar [96]. Bu yöntemin en belirgin avantajı, kistik ve solid lezyonların ayrımında yüksek doğruluk payına sahip olmasıdır. Bununla birlikte, mamografinin süperpozisyon nedeniyle yeteri kadar etkin olmadığı yoğun meme yapısına sahip bireylerde destekleyici olarak tercih edilmektedir. Mamografiyle saptanamayan ancak semptomatik olan olgularda, genç kadınlarda, gebelik ve emzirme dönemlerinde, inflamatuvar meme hastalıklarının tanısında, MRG sonrasında yapılan ikinci bakı değerlendirmelerde, meme implantlarının incelenmesinde, erkek meme patolojilerinde, neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, aksiller bölgenin görüntülenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, gerçek zamanlı görüntüleme yeteneği, lezyon hareketliliği ve çevre dokularla etkileşimlerinin dinamik olarak değerlendirilmesine olanak tanır, bu da kapsamlı teşhisleri ve girişimsel işlemleri kolaylaştırır [97]. En önemli dezavantajı, operatör bağımlılığıdır. Bu nedenle elde edilen sonuçların doğruluğu ve güvenilirliği operatörün tecrübesine göre değişkenlik gösterir ve büyük ölçüde uygulayıcının tecrübesine bağlıdır.

Mamografide olduğu gibi, meme US bulguları da BIRADS US atlasına göre raporlanır ve kategorize edilir [93]. Memenin fibroglandüler doku yapısı (yağlı, homojen fibroglandüler, heterojen fibroglandüler), kitle şekli (oval, yuvarlak, irregüler), oryantasyonu (cilde paralel, non-paralel), eko yapısı (anekoik, hiperekoik, hipokeoik, izoekoik, heterojen), kenar özellikleri (keskin sınırlı, belirsiz, spiküle, angüler, mikrobüle), posterior akustik gölgelenme özellikleri (akustik özellik yok, akustik güçlenme, akustik gölgelenme, kombine ve ya karma patern), kalsifikasyon (kitle içinde, kitle dışında, duktus içi kalsifikasyon), eşlik eden bulgular (parankimal distorsiyon, duktal değişiklikler, ciltte kalınlaşma, ciltte retraksiyon, ödem, vaskülarite (yok, internal vaskülarite, halkasal kontrastlanma), diğer bulgular (basit kist, mikrokist

kümesi, komplike kist, yabancı cisim, intramammarian lenf nodları, aksiller lenf nodları, cerrahi sonrası sıvı koleksiyonları, yağ nekrozu raporlanır.

Elastografi, dokuların elastik özelliklerini değerlendiren ileri bir US görüntüleme teknolojisidir. Günümüzde en yaygın kullanılan elastografi yöntemleri arasında strain elastografi ve shear wave elastografi bulunmaktadır. Strain elastografi, dokunun manuel kompresyonla maruz kaldığı şekil değişikliklerini gerçek zamanlı olarak ölçen bir tekniktir. Bu teknik, longitudinal düzlemde dokuda meydana gelen deformasyonu analiz eder ve sonuçları renk kodlu haritalar şeklinde, B-mod görüntü üzerine yansıtır. Genel olarak renk kodları cihazın ayarlarına göre değişiklik göstermekle birlikte, genelde en sert dokular mavi, orta sertlikte olanlar yeşil ve en yumuşak dokular kırmızı ile temsil edilir. Shearwave elastografi (SWE), doku elastisitesini ölçmek için herhangi bir manuel basıya ihtiyaç duyulmayan bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknikte, kullanıcı müdahalesi yerine cihaz tarafından oluşturulan akustik radyasyon kuvveti impulsu (acoustic radiation force impulse) kullanılır. Yüksek frekanslı bu akustik kuvvet, dokuda hem küçük yer değiştirmelere hem de "shear wave" adı verilen horizontal dalgaların oluşumuna neden olur. Oluşan shear dalgalarının hızı, dokunun sertliği ile doğrudan ilişkilidir ve bu hızın ölçülmesi sayesinde kantitatif olarak doku sertliği hakkında bilgi edinilir. Elde edilen veriler genellikle metre/saniye (m/s) ya da kilopaskal (kPa) birimleriyle ifade edilir. Renk kodlaması, genellikle mavi rengin en yumuşak dokuyu, kırmızı rengin ise en sert dokuyu temsil ettiği bir skala üzerinden yapılır. Doku sertliği hakkında kesin ve ölçülebilir bilgiler sunan bu yöntem, elastografi uygulamalarında önemli bir yere sahiptir.

2.7.3 Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme

Meme görüntülemesinde temel yöntem olan mamografi ve buna ek olarak kullanılan US'nin duyarlılık ve özgüllük açısından sınırlı kalması, yeni ve daha etkili tekniklerin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Bu kapsamda, MRG en yaygın kullanılan ve en dikkat çeken yöntemlerden biri haline gelmiştir.

MRG, meme kanseri teşhisinde yüksek duyarlılığı ile öne çıkar ve yapılan araştırmalarda duyarlılığının genellikle %90'ın üzerinde olduğu belirlenmiştir. Ancak, özgüllük değerleri daha değişken olup, %37 ile %97 arasında farklılık gösterebilmektedir [98, 99]. Bu durum, MRG'nin avantajlarının yanı sıra sınırlamalarını da göz önünde bulundurmayı gerektirir.

MRG, güçlü bir manyetik alan içerisinde, radyo frekansı (RF) dalgaları ile uyarılan dokuların elektromanyetik sinyaller üretmesi ve bu sinyallerin bilgisayar yardımıyla görüntüye dönüştürülmesi prensibine dayanan gelişmiş bir tıbbi görüntüleme yöntemidir. Bu teknoloji, özellikle su ve yağ dokularında yüksek konsantrasyonda bulunan hidrojen atomlarının manyetik özelliklerinden yararlanır. MRG'nin temel prensibi, hidrojen atomlarının güçlü bir manyetik alan içerisinde manyetik momentlerinin hizalanması ve bu hizalanmanın RF dalgaları ile geçici olarak bozulmasıdır. Uyarılma sırasında protonlar enerji absorbe eder ve manyetik eksenlerinden sapar. Bu enerji serbest bırakıldığında, protonlar orijinal manyetik hizalanmalarına dönerken enerji yayar. Bu süreçte yayılan enerji, cihazın alıcı koilleri tarafından sinyal olarak algılanır. Bu sinyaller, Fourier dönüşümü gibi matematiksel işlemlerle analiz edilerek iki boyutlu intensite haritasına dönüştürülür. Bu işlem, doku özelliklerine bağlı olarak farklı sinyal yoğunluklarının detaylı bir şekilde görselleştirilmesini sağlar. MRG, non-invaziv olması ve doku kontrastını artırması nedeniyle yumuşak doku değerlendirmelerinde diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla üstünlük sağlar.

Meme MRG Endikasyonları mammografi ve US'de saptanan şüpheli lezyonlarda problem çözücü yöntem olarak, yüksek riskli olgularda tarama, preoperatif lokal evreleme, neoadjuvan kemoterapiye cevap değerlendirilmesi, metastatik aksiller lenf nodları olan vakalarda primer tümörün araştırılması, opere vakalarda rezidüel tümör ve nüks değerlendirilmesi ve meme implantlarının değerlendirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Meme MRG Raporlamasında ACR BI-RADS Sınıflaması

MRG raporlaması, ACR BI-RADS'ın beşinci baskısına dayalı olarak gerçekleştirilir [93]. Bu sistem, lezyonların standart bir şekilde sınıflandırılması ve değerlendirilmesi için kullanılan detaylı bir protokoldür. MRG'de fibroglandüler doku

(yağlı, dağınık, heterojen, yoğun fibroglandüler), simetrik veya asimetrik arka plan kontrastlanması (BPE) (minimal, hafif, orta ve belirgin), fokus varlığı, kitlelerin boyutu, yerleşimi, derinliği, şekli (oval, yuvarlak, irregüler), kenar özellikleri (keskin, irregüler, spiküle), internal kontrastlanma karakteristiği (homojen, heterojen, halkasal ve kontrastlanmayan internal septasyonlar), kitlesel olmayan kontrastlanma paterni (fokal, lineer, segmenter, bölgesel, multipl bölgesel, diffüz), internal kontrastlanma paterni (homojen, heterojen, kümeleşen, kümeleşen halkasal), intramammarian lenf nodu, cilt lezyonu, kontrast tutulumu göstermeyen bulgular (prekontrast T1 hiperintens duktuslar, kist, postoperatif koleksiyon, radyoterapiye sekonder ciltte kalınlaşma, trabeküler kalınlaşma, kontrast tutulumu göstermeyen lezyonlar, parankimal distorsiyon, yabancı cisimlerden kaynaklanan sinyal void, yağ içeren lezyonlar (lenf nodları, yağ nekrozu, hamartom, postoperatif seroma/hematom), eşlik eden bulgular (cilt retraksiyonu/kalınlaşması/invazyonu, aksiller lenfadenopati, pektoral kas invazyonu, göğüs duvarı invazyonu), kinetik eğri paterni (erken fazda yavaş/orta/hızlı, geç fazda persistan/plato/wash-out), implant (silikon/salin/diğer içerikli, lümen tipi, retroglandüler/retropektoral lokalizasyon), implant bütünlüğü değerlendirilir ve raporlanır.

Tüm değerlendirmeler yapıldıktan sonra önerilen BI-RADS kategorizasyonu ve nihai değerlendirme Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. BI-RADS değerlendirme kategorileri

BI-RADS Kategorisi	Tanım	Malignite Olasılığı (%)	Önerilen Yönetim
0	Tamamlanmamış değerlendirme	Belirlenmemiş	Ek görüntüleme veya karşılaştırma gerekli
1	Negatif	< 1	Rutin tarama
2	İyi huylu (benign) bulgu	< 1	Rutin tarama
3	Muhtemelen benign bulgu	< 2	6 ay sonra kısa süreli takip
4A	Düşük malignite olasılığı	> 2 – ≤ 10	Biyopsi düşünülmeli
4B	Orta düzeyde malignite olasılığı	> 10 – ≤ 50	Biyopsi önerilir
4C	Yüksek fakat kesin olmayan malignite olasılığı	> 50 – < 95	Biyopsi önerilir
5	Yüksek olasılıkla malign	≥ 95	Biyopsi ve tedavi planlaması
6	Patolojik olarak doğrulanmış malignite	100 (doğrulanmış)	Tedavi planlaması yapılmalı

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Planı

Çalışmamız Acıbadem Üniversitesi ve Acıbadem Sağlık Kuruluşları Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'ndan (ATADEK) 11 Ocak 2023 tarihinde etik kurul onayı (2023-21/704) alınarak Ocak 2023- Mayıs 2024 tarihleri arasında retrospektif olarak yapıldı.

Çalışmamızda Acıbadem Sağlık Grubu Maslak ve Atakent hastanelerinin 2010-2024 yılları arasında patoloji veri tabanı geriye dönük taranarak histopatolojik olarak pür DCIS veya pür DCIS+mikroinvazyon (1 mm ve daha küçük odak) tanısı almış 462 hasta belirlendi. Bu hastaların dosyaları incelenerek aşağıda sıralanan hastalar çalışma dışı bırakıldı: Operasyon öncesi MRG bulunmayan veya görüntülerine ulaşılamayan olgular, izole meme başı tutulumu ile giden Paget olguları, operasyon öncesi neoadjuvan kemoterapi almış hastalar, MRG tetkiki vakum biopsi işleminden sonra yapılan hastalar, sadece biyopsi sonucu olan hastalar, cerrahi sonrası patoloji tetkiki kliniğimizde yapılmayan olgular. Geriye kalan olguların raporlarında ER, PR ve HER2 durumunun yazılıp yazılmadığı kontrol edildi. Reseptör durumu patoloji raporunda belirtilmemiş vakalar, histopatolojik olarak tekrar boyanarak uzman patolog doktor tarafından değerlendirildi. Arşivde bulunamayan olgular da çalışma dışı bırakıldı.

Geri kalan 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastanın klinik dosyaları taranarak yaşı, klinik bulgusu olup olmadığı belirlendi. Cerrahi sonrası patoloji raporunda yazılmış olan tümör gradı, nekroz varlığı, tümör boyutu, cerrahi sınır durumu, aksiller lenf nodu tutulumu olup olmadığı, hormon reseptör (ER,PR) ve HER-2 reseptör durumu kaydedildi. Çalışmada tümörlerin moleküler alt tipleri, östrojen (ER), progesteron (PR) ve HER2 reseptör durumlarına göre immünohistokimyasal değerlendirme ile sınıflandırılmıştır. Ki-67 proliferasyon indeksi çalışılmadığı için, hormon reseptör (HR) pozitif olgular luminal A ve luminal B alt tiplerine ayrılmamış; bu nedenle HR(+)/HER2(-) ve HR(+)/HER2(+) şeklinde gruplandırılmıştır. HR pozitifliği, ER ve/veya PR pozitifliğine göre tanımlanmıştır; çalışmada ER negatif

olup PR pozitif olan herhangi bir olgu bulunmamıştır. Bu sınıflama doğrultusunda, olgular dört moleküler alt tipe ayrılmıştır: HR (+) / HER2 (-), HR (+) / HER2 (+), HR (-) /HER2 (+) ve üçlü negatif.

3.2 MRG İnceleme

MRG incelemeleri kliniğimizde yapılan 41 hastanın 27 tanesinin tetkiki 3 T (Magnetom VIDA, syngo MR XA50, Siemens Healthcare GmbH veya Signa Premier 2021 General Electric veya Magnetom Skyra, Siemens Healthcare), 14'ünün tetkiki 1.5 T (Magnetom Avanto, Fit XA61 Siemens Healthcare GmbH) MR cihazlarında gerçekleştirilmiştir. Kliniğimizde uygulanan standart MRG protokolünde aksiyal 2D T2W short tau inversion recovery (STIR) turbo spin eco (TSE), aksiyal T2W TSE, aksiyal DWI, aksiyal prekontrast T1W, I.V kontrast verilmesini takiben post kontrast dinamik yağ baskısız aksiyal T1W ve post processing dinamik aksiyal T1W substaksiyon, maksimum intensity projeksiyon (MIP) ve kontrastlı sagittal spektral attenuated Inversion recovery (SPAIR) kullanılmıştır.

MRG çekimleri dış kliniklerde uygulanan 14 olguda farklı cihazlar ve farklı sekanslar kullanılmıştır.

MRG görüntüleri Sectra IDS7 (Sectra sürüm 25.2.15.7682 2024 Sectra AB) iş istasyonunda 27 ve 5 yıllık deneyimi olan iki radyolog tarafından, patoloji raporunun detayları bilinmeksizin incelendi ve BIRADS 5.sürüm katoloğuna göre ortak şekilde değerlendirildi. Her olguda parankim yoğunluğu (yağlı, dağınık fibroglandüler, orta derece yoğun, ileri derece yoğun), arka plan kontrastlanması (minimal, hafif, orta, belirgin), lezyonların tipi (kitlesel, kitlesel olmayan), sayısı, boyutu, yerleşimi, kitlesel olmayan kontrastlanmaların dağılımı (fokal, linear, segmental, bölgesel, diffüz), iç kontrastlanma paterni (homojen, heterojen, kümeli, kümeli halkasal), kitlelerin şekli (oval, yuvarlak, irregüler), kenar özellikleri (düzgün sınırlı, irregüler, spiküle), internal kontrastlanma paterni (homojen, heterojen, halkasal) post-kontrast dinamik incelemelerde tanımlanan lezyonun aksiyal T2A kesitlerde karşılığı (yok, hiperintensite, dilate duktus, mikrokistler), kinetik eğri tipi, ve eşlik eden bulgular (meme başına uzanım, distorsiyon, cilt tutulumu) kaydedildi. Kinetik eğri

değerlendirmesi, BIRADS 5. sürüm dinamik kontrastlı MRG kriterlerine göre yapıldı. Erken fazda (ilk 2 dakika) sinyal artış hızına göre eğriler “hızlı” (>%100 artış), “orta” (%50–100 arası artış) ve “yavaş” (<%50 artış) şeklinde sınıflandırıldı. Geç faz değerlendirmesinde ise kontrastlanmanın zaman içindeki davranışına göre eğri paternleri “persistan” (sinyal artışının devam etmesi), “plato” (sinyalin sabit kalması) ve “washout” (sinyalin azalması) olarak tanımlandı.

3.3 Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi

İstatistiksel analizlerde anlamlı karşılaştırmalar yapılabilmesi amacıyla bazı değişkenler gruplanarak analiz edildi. Bu kapsamda, BPE düzeyi düşük (minimal-hafif) ve yüksek (orta-yüksek) olmak üzere iki gruba ayrıldı; nükleer grade I–II ve III olarak iki grupta değerlendirildi. Meme başına uzaklık yakın (5mm veya daha yakın) ve uzak şeklinde sınıflandırıldı. MRG lezyon boyutu hem sürekli değişken olarak analiz edildi, hem de ROC analizine göre belirlenen 22 mm kesme noktasına göre ikili gruplandırıldı. Ayrıca kappa uyum analizlerinde ≤ 20 mm, 21–50 mm ve ≥ 51 mm olmak üzere üçlü gruplama ile değerlendirildi. Fibroglandüler doku düzeyinde A tipi olgu bulunmadığından, sadece B, C ve D tipleri üç kategori olarak analizlere dahil edilmiştir. Lezyonların dinamik kontrastlanma karakteristikleri hem erken fazda kontrast tutulumu (hızlı, orta, yavaş) hem de geç fazdaki zaman-intensite eğrisi paternine göre (persistan, plato ve wash-out) sınıflandırılarak analiz edilmiştir. Öte yandan, 4 hastada kontrastlanma sekanslarının çekim paternleri yeterli olmadığından kinetik değerlendirme yapılamamıştır. Çalışma popülasyonunda yer alan iki mikroinvazyonlu olgu, tümörün büyük oranda in situ komponent içermesi ve invaziv alanın mikroskopik sınırlılıkta (<1 mm) olması nedeniyle istatistiksel analizlere dahil edilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 27 programı (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanıldı. Sürekli her bir değişkenden elde edilen puanların normal dağılıp dağılmadığı betimsel (çarpıklık-basıklık ve SS/ortalama oranı), grafiksel (Q-Q ve histogram grafikleri) ve istatistiksel yöntemle (Shapiro-Wilk testi)

incelendi. Kategorik değişkenler frekans (n, %) olarak, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerde iki grup arasındaki karşılaştırmalar Bağımsız örneklem t-testi ile yapılırken; üç grup arasındaki karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA testi ile yapıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testlerinden (Pearson ki-kare testi ve Fisher kesin ki-kare testi) yararlanıldı. Parametrelerin tanısal yeteneğini değerlendirmek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi kullanıldı. Parametrelerin HER2 pozitifliğini belirlemedeki tanısal performansı için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC), duyarlılık, özgülük ve doğruluk değerleri hesaplandı. MRG lezyon boyutunun HER2 pozitifliğini belirlemedeki optimal eşik düzeyi Youden indeksi kullanılarak belirlendi. Yapılan tek değişkenli analizlerde HER2 pozitifliğini istatistiksel olarak anlamlı veya anlamlılığa yakın derecede ($p < 0,05$ ve $p < 0,10$) belirleyen değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile modellenerek HER2 pozitifliğini belirleyen bağımsız en iyi değişkenler belirlendi. Ayrıca iki nitel değişken arasındaki uyum kappa (κ) analizi ile incelendi. Uyum düzeyi olan κ değeri 0'dan küçük olduğunda zayıf, $0 \leq \kappa \leq 0.2$ olduğunda hafif, $0.2 < \kappa \leq 0.4$ olduğunda orta, $0.4 < \kappa \leq 0.6$ olduğunda orta üstü (iyi), $0.6 < \kappa \leq 0.8$ olduğunda önemli ve $\kappa > 0.8$ olduğunda mükemmel olarak kabul edildi. Sonuçlar; %95 güven aralığında anlamlılık ise $p < 0,05$ (iki yönlü) altında değerlendirildi.

4 BULGULAR

Araştırmaya DCIS tanısı konulan, preoperatif MRG incelemesi yapılmış olan, ER, PR ve HER2 reseptörü bakılan 55 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 49,13±9,86 (aralık, 35-75) yıl olup tamamı kadındı. Lezyonların %75'i yüksek nükleer grade derecesine sahipken; lezyonların %34,5'inde komedo nekroz varlığı saptandı. Lezyonların ortalama patolojik boyutu 31,58±25,45 (aralık, 5-100) mm olarak hesaplandı. Hastaların %78,2'sinde östrojen (ER), %60'ında progesteron (PR) ve %43,6'sında HER2 reseptörü pozitif. ER negatif olup PR pozitif lezyon (%0) saptanmadı. Tümörlerin moleküler alt tiplerine göre dağılımı incelendiğinde; %52,7'sinin HR(+)/HER2(-), %25,5'inin HR(+)/HER2(+), %18,2'sinin HR(-)/HER2(+) ve sadece %3,6'sının üçlü negatif olduğu saptandı. Çalışma grubundaki iki olguda mikrovazyon izlenmiş olup, her iki lezyon da HR(+)/HER2(+) moleküler alt tipinde yer almaktaydı. Cerrahi tedavi olarak hastaların %49'1'ine meme koruyucu cerrahi (MKC), %50,9'una ise mastektomi işlemi uygulandı (Tablo3).

Tablo 3. Histopatolojik bulguların dağılımı

Değişkenler (N=55)	İstatistik
Nükleer grade, n(%)	
I-II	14(25,5)
III	41(74,5)
Tümör boyutu (mm), $\bar{X}\pm SS$(aralık)	31,58±25,45
Östrojen reseptörü (ER), n(%)	
Pozitif	43(78,2)
Negatif	12(21,8)
Progesteron reseptörü (PR), n(%)	
Pozitif	33(60,0)
Negatif	22(40,0)
HER-2 reseptörü, n(%)	
Pozitif	24(43,6)
Negatif	31(56,4)
Moleküler alt grup, n(%)	
HR(+)/HER2(-)	29(52,7)
HR(+)/HER2(+)	14(25,5)
HR(-)/HER2(+)	10(18,2)
Üçlü negatif	2(3,6)
Nekroz, n(%)	
Negatif	36(65,5)
Pozitif	19(34,5)
Cerrahi tip, n(%)	
Meme koruyucu cerrahi	27(49,1)
Mastektomi	28(50,9)

SS: Standart sapma, HR: Hormon reseptörü

MRG fibroglandüler doku düzeyi 12 (%22) hastada B, 28'inde (%51) C ve 15'inde D olarak değerlendirildi. BPE düzeyi hastaların önemli bir kısmında minimal veya hafif (%71) idi. MRG'de ortalama lezyon boyutu $33,42 \pm 24,29$ (aralık, 5-102) mm olarak ölçüldü.

MRG'de sadece 4 hastada kitle formasyonu, 1 hastada ise fokus saptandı (toplam %9,1). Kitle formasyonu gösteren 4 lezyonun da şekli yuvarlak veya oval, ancak tamamı düzensiz sınırlıydı. Bu 4 lezyonun 3'ü heterojen, 1'i halkasal kontrastlanma gösteriyordu. İstatistiksel analizlerde fokus şeklinde ortaya çıkan 1 lezyon kitle grubuna dahil edildi.

Geri kalan 50 lezyonun %56'sı segmental dağılım gösterirken; %44'ünün kontrastlanma paterni heterojendi. MRG'de lezyonların %42'sinin T2 ağırlıklı sekanslarda karşılığı yoktu. T2 karşılığı olan lezyonların 8'i (%25) dilate duktus, 20'si (%62,5) hiperintens ve 4'ü (%12,5) mikrokist olarak değerlendirildi. MRG değerlendirmesinde 9 (%16,4) hastada lezyonun meme başına uzanım gösterdiği (yakın olduğu) belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların MRG bulgularının dağılımı

Değişkenler (N=55)	Bulgular
Taraf, n(%)	
Sağ	31(56,4)
Sol	24(43,6)
Fibroglandüler doku (FGT), n(%)	
B	12(21,8)
C	28(50,9)
D	15(27,3)
BPE, n(%)	
Minimal	18(32,7)
Hafif	21(38,2)
Orta	8(14,5)
Yüksek	8(14,5)
MRG lezyon boyutu (mm), $\bar{X} \pm SS / (\text{aralık})$	33,42 \pm 24,29 (5-102)
Lezyon tipi, n(%)	
Kitle	5(9,1)
Kitle-dışı	50(90,9)
Dağılım paterni (n=50), n(%)	
Fokal	7(14,0)
Linear	11(22,0)
Bölgesel	4(8,0)
Segmental	28(56,0)
Kontrastlanma paterni (n=50), (%)	
Heterojen	22(44,0)
Homojen	5(10,0)
Kümelı nodüler	9(18,0)
Kümelı halkasal	14(28,0)
T2 karşılığı, n(%)	
Var	32(58,2)
Yok	23(41,8)
Erken faz, n(%)	
Hızlı	31(56,4)
Orta	11(20,0)
Yavaş	9(16,4)
Değerlendirilemedi	4(7,3)
Geç faz, n(%)	
Giderek artan (persistan)	13(23,6)
Plato	17(30,9)
Kontrast kaybı (washout)	21(38,2)
Değerlendirilemedi	4(7,3)
Meme başına uzanım, n(%)	
Yakın	9(16,4)
Uzak	46(83,6)

SS: Standart sapma

HER2 reseptörü pozitifliğine göre hastaların yaş, FGD, BPE, kitle imajı varlığı, lezyon dağılımı, T2 sekans karşılığı, başlangıç ve geç faz kinetik bulgularında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

HER2 reseptörü pozitif ve negatif hastaların ortalama lezyon çapı sırasıyla $44,71\pm 28,21$ ve $24,68\pm 16,45$ mm olarak hesaplanırken; HER2 pozitif grupta lezyon çapının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($t=3,095$; $p=0,004$).

HER2 reseptörü pozitif lezyonların meme başına uzanımının (yakınlığının) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı (%29 ve %7; $p=0,032$).

HER2 reseptörü pozitif lezyonlarda ER (%42 ve %7; $p=0,003$) ve PR (%63 ve %23; $\chi^2=8,982$; $p=0,003$) negatiflik oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı.

İstatistiksel olarak anlamlılık sınırında olmakla beraber HER2 reseptörü pozitif lezyonlarda yüksek nükleer grade oranı (%88 ve %65; $\chi^2=3,766$; $p=0,052$) daha fazlaydı (Tablo5).

Tablo 5. Demografik ve MRG bulgularına göre HER2 reseptörü sonuçlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Kategori	n	HER2 reseptörü		Test değeri	P-değeri
			Pozitif n(%)/ \bar{X} ±SS	Negatif n(%)/ \bar{X} ±SS		
Yaş (yıl)	Bütün	55	50,29±10,87	48,23±9,07	0,768 ^a	0,446
FGD	B	12	4(16,7)	8(25,8)	1,060 ^b	0,589
	C	28	14(58,3)	14(45,2)		
	D	15	6(25,0)	9(29,0)		
BPE	Minimal	18	6(25,0)	12(38,7)	3,507 ^c	0,361
	Hafif	21	12(50,0)	9(29,0)		
	Orta	8	4(16,7)	4(12,9)		
	Yüksek	8	2(8,3)	6(19,4)		
BPE	Minimal/Hafif	39	18(75,0)	21(67,7)	0,345 ^b	0,557
	Orta/Yüksek	16	6(25,0)	10(32,3)		
MRG lezyon boyutu (mm)	Bütün	55	44,71±28,21	24,68±16,45	3,095^a	0,004*
Lezyon tipi	Kitle	5	1(4,2)	4(12,9)	- ^c	0,373
	Kitle-dışı	50	23(95,8)	27(87,1)		
Dağılım	Fokal	7	2(8,7)	5(18,5)	4,191 ^c	0,263
	Lineer	11	3(13,0)	8(29,6)		
	Bölgesel	4	3(13,0)	1(3,7)		
	Segmental	28	15(65,2)	13(48,1)		
Dağılım	Segmental	28	15(65,2)	13(48,1)	1,469 ^b	0,226
	Diğer	22	8(34,8)	14(51,9)		
Kontrastlanma paterni	Heterojen	22	7(30,4)	15(55,6)	4,092 ^c	0,263
	Homojen	5	2(8,7)	3(11,1)		
	K. nodüler	9	5(21,7)	4(14,8)		
	K. halkasal	14	9(39,1)	5(18,5)		
Dağılım paterni	Halkasal	14	9(39,1)	5(18,5)	2,617 ^b	0,106
	Diğer	36	14(60,9)	22(81,5)		
T2 karşılığı	Var	32	14(58,3)	18(58,1)	0,000 ^b	0,984
	Yok	23	10(41,7)	13(41,9)		
Kinetik eğri erken faz	Hızlı	31	15(68,2)	16(55,2)	4,693 ^b	0,117
	Orta	11	6(27,3)	5(17,2)		
	Yavaş	9	1(4,5)	8(27,6)		
Kinetik eğri erken faz	Hızlı	31	15(68,2)	16(55,2)	0,888 ^b	0,346
	Diğer	20	7(31,8)	13(44,8)		
Kinetik eğri geç faz	Persistan	13	5(22,7)	8(27,6)	0,314 ^b	0,854
	Plato	17	7(31,8)	10(34,5)		
	Washout	21	10(45,5)	11(37,9)		
Meme başına uzanım	Yakın	9	7(29,2)	2(6,5)	- ^c	0,032*
	Uzak	46	17(70,8)	29(93,5)		
Nükleer grade	I-II	14	3(12,5)	11(35,5)	3,766 ^b	0,052
	III	41	21(87,5)	20(64,5)		
ER	Pozitif	43	14(58,3)	29(93,5)	- ^c	0,003*
	Negatif	12	10(41,7)	2(6,5)		
PR	Pozitif	33	9(37,5)	24(77,4)	8,982^b	0,003*
	Negatif	22	15(62,5)	7(22,6)		

*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t-testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Fisher kesin ki-kare testi, SS: Standart sapma

Moleküler alt grup sınıflamasına göre MRG lezyon çapında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($F=5,068$; $p=0,010$). Yapılan alt grup analizlerde bu farkın HR(+)/HER2 negatif moleküler alt gruptan kaynaklandığı belirlendi. HR(+)/HER2 negatif grupta lezyon çapının daha düşük olduğu saptandı.

HR(+)/HER2(-), HR(+)/HER2(+) ve HR(-)/HER2(+) moleküler alt gruplarda MRG'de meme başına uzanım oranları sırasıyla %7; %43 ve %10 olarak belirlenirken; hormon (HR) pozitif HER2 pozitif lezyonların meme başına uzanımının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu belirlendi ($\chi^2=7,695$; $p=0,017$).

Lezyon çapı ve lezyonun meme başına uzanımı değişkenleri dışında, moleküler alt grup sınıflamasına göre hastaların demografik ve MRG bulgularının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo6).

Yapılan karşılaştırmalara üçlü negatif olan 2 lezyon dahil edilmedi.

Tablo 6. Demografik ve MRG bulgularına göre moleküler alt grupların karşılaştırılması

Değişkenler	Kategori	n	HR(+)/	HR(+)/	HR(-)/	Test değeri	P-değeri
			HER2(-)	HER2(+)	HER2(+)		
Yaş (yıl)	Bütün	53	48,41±9,19	49,79±11,89	51,00±9,84	0,270 ^a	0,764
FGD	B	12	8(27,6)	2(14,3)	2(20,0)	3,387 ^b	0,499
	C	26	12(41,4)	7(50,0)	7(70,0)		
	D	15	9(31,0)	5(35,7)	1(10,0)		
BPE	Minimal	17	11(37,9)	4(28,6)	2(20,0)	4,572 ^b	0,630
	Hafif	20	8(27,6)	6(42,9)	6(60,0)		
	Orta	8	4(13,8)	3(21,4)	1(10,0)		
	Yüksek	8	6(20,7)	1(7,1)	1(10,0)		
BPE	Minimal/Hafif	37	19(65,5)	10(71,4)	8(80,0)	0,701 ^b	0,849
	Orta/Yüksek	16	10(34,5)	4(28,6)	2(20,0)		
MRG lezyon boyutu(mm)	Bütün	53	24,66±16,67	45,14±27,34	44,10±30,89	5,068^a	0,010*
Lezyon tipi	Kitle	5	4(13,8)	1(7,1)	0(0,0)	1,216 ^b	0,693
	Kitle-dışı	48	25(86,2)	13(92,9)	10(100,0)		
Dağılım	Fokal	6	4(16,0)	2(15,4)	0(0,0)	8,604 ^b	0,142
	Linear	11	8(32,0)	2(15,4)	1(10,0)		
	Bölgesel	4	1(4,0)	0(0,0)	3(30,0)		
	Segmental	27	12(48,0)	9(69,2)	6(60,0)		
Dağılım	Segmental	27	12(48,0)	9(69,2)	6(60,0)	1,618 ^b	0,438
	Diğer	21	13(52,0)	4(30,8)	4(40,0)		
Kontrastlanma paterni	Heterojen	20	13(52,0)	2(15,4)	5(50,0)	6,887 ^b	0,311
	Homojen	5	3(12,0)	1(7,7)	1(10,0)		
	K. Nodüler	9	4(16,0)	4(30,4)	1(10,0)		
	K. Halkasal	14	5(20,0)	6(46,2)	3(30,0)		
Kontrastlanma paterni	Halkasal	14	5(20,0)	6(46,2)	3(30,0)	2,835 ^b	0,238
	Diğer	34	20(80,0)	7(53,8)	7(70,0)		
T2 karşılığı	Var	31	17(58,6)	8(57,1)	6(60,0)	0,114 ^b	>0,999
	Yok	22	12(41,4)	6(42,9)	4(40,0)		
Kinetik eğri erken faz	Hızlı	29	14(51,9)	6(50,0)	9(90,0)	7,906 ^b	0,075
	Orta	11	5(18,5)	5(41,7)	1(9,0)		
	Yavaş	9	8(29,6)	1(8,3)	0(0,0)		
Kinetik eğri erken faz	Hızlı	29	14(51,9)	6(50,0)	9(90,0)	5,029 ^b	0,079
	Diğer	20	13(48,1)	6(50,0)	1(9,0)		
Kinetik eğri geç faz	Persistan	13	8(29,6)	4(33,3)	1(10,0)	2,020 ^b	0,768
	Plato	15	8(29,6)	3(25,0)	4(40,0)		
	Washout	21	11(40,7)	5(41,7)	5(50,0)		
Meme başına uzanım	Yakın	9	2(6,9)	6(42,9)	1(10,0)	7,695^b	0,017*
	Uzak	44	27(93,1)	8(57,1)	9(90,0)		
Nükleer grade	I-II	12	9(31,0)	3(21,4)	0(0,0)	4,056 ^b	0,144
	III	41	20(69,0)	11(78,6)	10(100,0)		

*p<0,05; F: Tek yönlü ANOVA testi, b: Fisher kesin ki-kare testi, SS: Standart sapma

ER sonucu ile sadece, MRG kinetik eğri erken fazı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki varlığı olduğu saptandı. ER negatif lezyonlarda erken dönemde hızlı kontrast tutulumu oranı daha yüksekti (%92 ve %51; $\chi^2=5,934$; p=0,036) (Tablo 7).

Tablo 7. Demografik ve MRG bulgularına göre ER sonucunun karşılaştırılması

Değişkenler	Kategori	n	ER reseptörü		Test değeri	P-değeri
			Pozitif	Negatif		
			n(%)/ \bar{X} ±SS	n(%)/ \bar{X} ±SS		
Yaş (yıl)	Bütün	55	48,86±10,03	50,08±9,57	0,377 ^a	0,708
FGD	B	12	10(23,3)	2(16,7)	3,666 ^b	0,163
	C	28	19(44,2)	9(75,0)		
	D	15	14(32,6)	1(8,3)		
BPE	Minimal	18	15(34,9)	3(25,0)	2,266 ^b	0,540
	Hafif	21	14(32,6)	7(58,3)		
	Orta	8	7(16,3)	1(8,3)		
	Yüksek	8	7(16,3)	1(8,3)		
BPE	Minimal/Hafif	39	29(67,4)	10(83,3)	- ^b	0,474
	Orta/Yüksek	16	14(32,6)	2(16,7)		
MRG lezyon boyutu (mm)	Bütün	55	31,33±22,60	40,92±29,44	1,215 ^a	0,230
Lezyon tipi	Kitle	5	5(11,6)	0(0,0)	- ^b	0,574
	Kitle-dışı	50	38(88,4)	12(100,0)		
Dağılım	Fokal	7	6(15,8)	1(8,3)	6,056 ^b	0,082
	Linear	11	10(26,3)	1(8,3)		
	Bölgesel	4	1(2,6)	3(25,0)		
	Segmental	28	21(55,3)	7(58,3)		
Dağılım	Segmental	28	21(55,3)	7(58,3)	- ^b	>0,999
	Diğer	22	17(44,7)	5(41,7)		
Kontrastlanma paterni	Heterojen	22	15(39,5)	7(58,3)	1,510 ^b	0,783
	Homojen	5	4(10,5)	1(8,3)		
	Kümelı	9	8(21,1)	1(8,3)		
	Halkasal	14	11(28,9)	3(25,0)		
Kontrastlanma paterni	Halkasal	14	11(28,9)	3(25,0)	- ^b	>0,999
	Diğer	36	27(71,1)	9(75,0)		
T2 karşılığı	Var	32	25(58,1)	7(58,3)	- ^b	>0,999
	Yok	23	18(41,9)	5(41,7)		
Kinetik eğri erken faz	Hızlı	31	20(51,3)	11(91,7)	5,934 ^b	0,036*
	Orta	11	10(25,6)	1(8,3)		
	Yavaş	9	9(23,1)	0(0,0)		
Kinetik eğri erken faz	Hızlı	31	20(51,3)	11(91,7)	- ^b	0,017*
	Diğer	20	19(48,7)	1(8,3)		
Kinetik eğri geç faz	Persistan	13	12(30,8)	1(8,3)	3,006 ^b	0,193
	Plato	17	11(28,2)	6(50,0)		
	Washout	21	16(41,0)	5(41,7)		
Meme başına uzanım	Yakın	9	8(18,6)	1(8,3)	- ^b	0,666
	Uzak	46	35(81,4)	11(91,7)		
Nükleer grade	I-II	14	12(27,9)	2(16,7)	- ^b	0,709
	III	41	31(72,1)	11(83,3)		

*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t-testi, b: Fisher kesin ki-kare testi, SS: Standart sapma

PR sonucu ile sadece, başlangıç faz kinetik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı. PR negatif lezyonların kinetik eğrisinde başlangıç fazın hızlı olma oranı daha yüksekti (%85 ve %43; p=0,003) (Tablo 8).

Tablo 8. Demografik ve MRG bulgularına göre PR sonucunun karşılaştırılması

Değişkenler	Kategori	n	PR reseptörü		Test değeri	P-değeri
			Pozitif	Negatif		
Yaş (yıl)	Bütün	55	47,85±10,08	51,05±9,40	1,183 ^a	0,242
FGD	B	12	6(18,2)	6(27,3)	1,708 ^c	0,422
	C	28	16(48,5)	12(54,5)		
	D	15	11(33,3)	4(18,2)		
BPE	Minimal	18	11(33,3)	7(31,8)	1,287 ^c	0,737
	Hafif	21	11(33,3)	10(45,5)		
	Orta	8	6(18,2)	2(9,1)		
	Yüksek	8	5(15,2)	3(13,6)		
BPE	Minimal/Hafif	39	22(66,7)	17(77,3)	- ^c	0,547
	Orta/Yüksek	16	11(33,3)	5(22,7)		
MRG lezyon boyutu (mm)	Bütün	55	32,85±23,56	34,27±25,88	0,211 ^a	0,834
Lezyon tipi	Kitle	5	4(12,1)	1(4,5)	- ^c	0,638
	Kitle-dışı	50	29(87,9)	21(95,5)		
Dağılım	Fokal	7	5(17,2)	2(9,5)	2,333 ^c	0,536
	Linear	11	7(24,1)	4(19,0)		
	Bölgesel	4	1(3,4)	3(14,3)		
	Segmental	28	16(55,2)	12(57,1)		
Dağılım	Segmental	28	16(55,2)	12(57,1)	0,019 ^b	0,890
	Diğer	22	13(44,8)	9(42,9)		
Kontrastlanma paterni	Heterojen	22	13(44,8)	9(42,9)	1,064	0,882
	Homojen	5	2(6,9)	3(14,3)		
	Kümelili	9	5(17,2)	4(19,0)		
	Halkasal	14	9(31,0)	5(23,8)		
Kontrastlanma paterni	Halkasal	14	9(31,0)	5(23,8)	- ^c	0,752
	Diğer	36	20(69,0)	16(76,2)		
T2 karşılığı	Var	32	20(60,6)	12(54,5)	0,199 ^b	0,655
	Yok	23	13(39,4)	10(45,5)		
Kinetik eğri erken faz	Hızlı	31	13(43,3)	18(85,7)	9,553 ^c	0,007*
	Orta	11	10(33,3)	1(4,8)		
	Yavaş	9	7(23,3)	2(9,5)		
Kinetik eğri erken faz	Hızlı	31	13(43,3)	18(85,7)	- ^c	0,003*
	Diğer	20	17(56,7)	3(14,3)		
Kinetik eğri geç faz	Pesistan	13	10(33,3)	3(14,3)	2,361 ^b	0,307
	Plato	17	9(30,0)	8(38,1)		
	Washout	21	11(36,7)	10(47,6)		
Meme başına uzanım	Yakın	9	6(18,2)	3(13,6)	- ^c	0,727
	Uzak	46	27(81,8)	19(86,4)		
Nükleer grade	I-II	14	11(33,3)	3(13,6)	- ^c	0,125
	III	41	22(66,7)	19(86,4)		

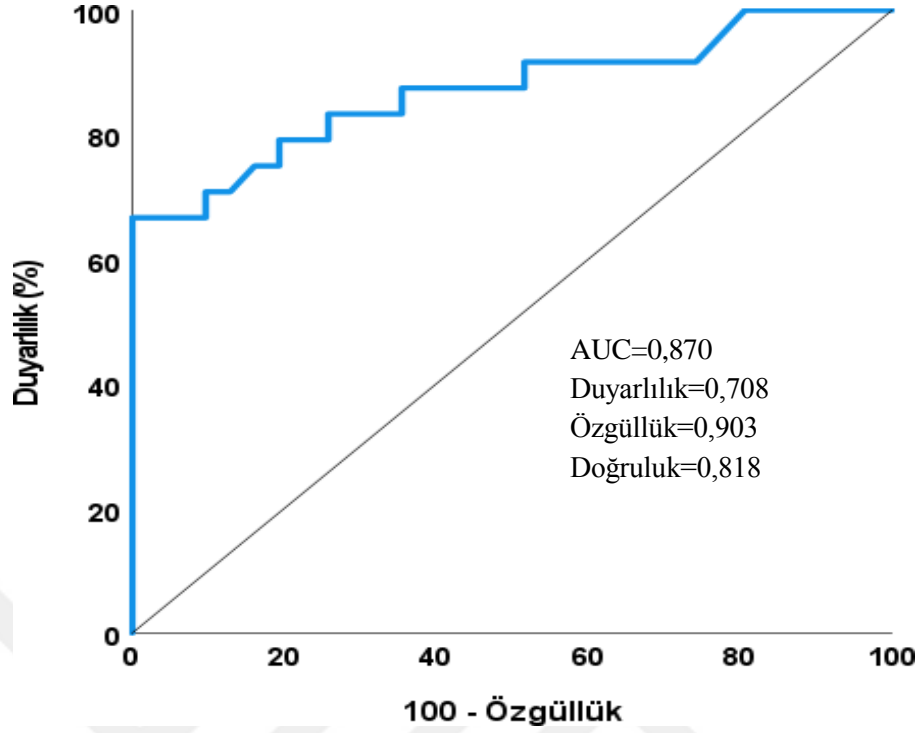
*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t-testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Fisher kesin ki-kare testi, SS: Standart sapma

Forward stepwise yöntemi ile kurulan çok değişkenli lojistik regresyon modeline ($\chi^2=31,869$; $p<0,001$) göre artan MRG lezyon boyutu ($\beta=0,065$; $p=0,031$), ER negatifliği ($\beta=1,460$; $p=0,007$), meme başına uzanım gösteren lezyon varlığı ($\beta=1,367$; $p=0,049$) ve yüksek nükleer grade (grade III) varlığının ($\beta=1,422$; $p=0,022$) HER2 pozitifliğini ön gören bağımsız değişkenler olduğu saptandı (Tablo 9). MRG’de lezyon boyutunda her 1 mm’lik artışın, HER2’nin pozitif olma olasılığını yaklaşık 1,067(%95 GA=1,006-1,132) kat, ER negatifliğinin 4,305(%95 GA=1,495-12,393) kat, meme başına yakın lezyon varlığının 3,922(%95 GA=1,008-15,385) kat ve yüksek nükleer grade varlığının ise 4,144(%95 GA=1,229-13,976) kat arttırdığı saptandı. Bu modeldeki bağımsız değişkenlerin HER2 pozitifliğini öngörme gücünü gösteren Nagelkerke R² değeri 0,668 olup, modelin açıklayıcılık düzeyi yaklaşık %66,8 olarak hesaplanmıştır. Şekil 1’de sunulan ROC eğrisi analiz sonuçları incelendiğinde; oluşturulan ikili lojistik regresyon modelinin HER2 pozitifliğini negatiflikten gerçeğe uygun olarak ayırma gücünün yaklaşık olarak %87 (AUC=0,870) olduğu belirlenirken (şekil 1); modelin HER2 pozitifliğini belirlemedeki duyarlılık, özgüllük ve doğruluk tanı performansı oranlarının sırasıyla %70,8; %90,3 ve %81,8 olduğu belirlendi. Bu modelde boyutun 22 mm’den fazla olması eşik değer olarak kabul edildi.

Tablo 9. HER2 Pozitifliğini Öngören Bağımsız Değişkenler (Çok Değişkenli İkili Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları)

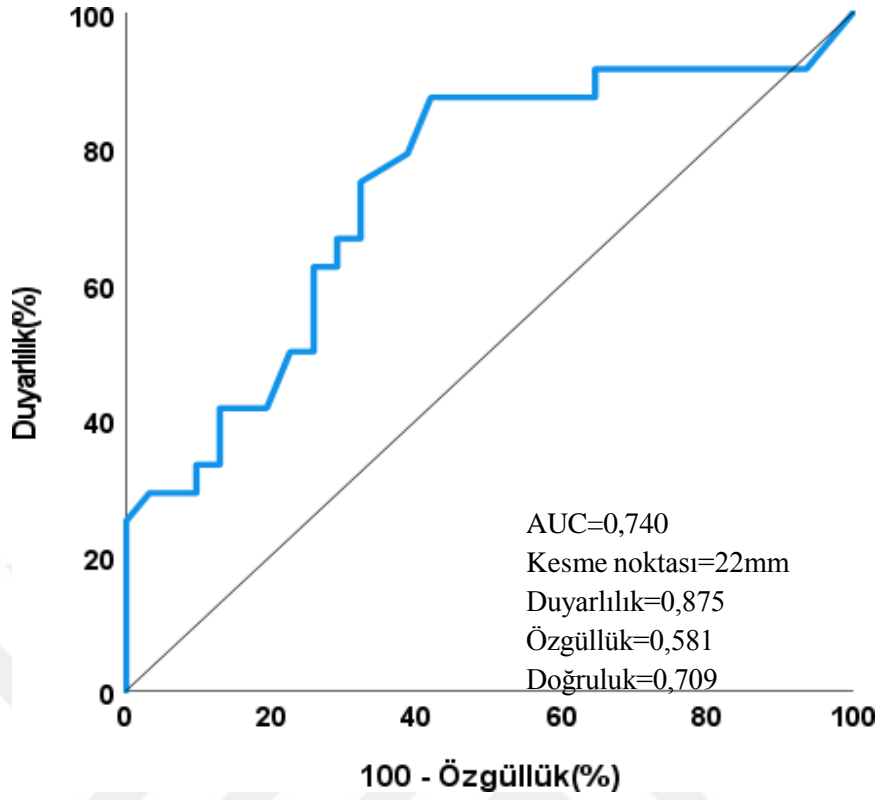
Değişkenler	B	SH	OR (%95 GA)	P-değeri
MRG lezyon boyutu (1 mm’lik artışta)	0,065	0,030	1,067(1,006-1,132)	0,031
ER negatifliği	1,460	0,540	4,305(1,495-12,393)	0,007
Meme başına yakın lezyon varlığı	1,367	0,693	0,255(1,008-15,385)	0,049
Nükleer grade (III)	1,422	0,620	4,144(1,229-13,976)	0,022

Yöntem: Forward Stepwise, **Model,** $\chi^2 =31,869$; $p<0,001$; **Nagelkerke R²=0,668**; **Bağımlı değişken:** HER2 (1=pozitif; 0=negatif); **OR:**Odss oranı, **GA:**Güven aralığı, **SH:**standart hata, **Modelden dışlanan değişkenler:** Yaş ($p=0,322$), PR($p=0,148$), T2 karşılığı ($p=0,541$), dağılım ($p=0,458$), dağılım paterni ($p=0,676$), başlangıç fazı ($p=0,881$), gecikmeli faz ($p=0,519$)



Şekil 1. İkili Lojistik Regresyon Modelinin Tanı Performansı (ROC Eğrisi Analiz Sonuçları)

HER2 pozitifliği ayırımında MRG’de boyut kesim noktası 22 mm olarak belirlendi. MRG’de ölçülen boyut için 22 mm pozitif kesme sınırı HER2 pozitifliğini yaklaşık olarak %74 oranında gerçeğe yakın olarak ayırmıştır (AUC=0,740). MRG 22 mm sınırının HER2 pozitifliğini belirlemedeki duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %87,5; %58,1 ve %70,9 olarak hesaplandı (şekil 2).



Şekil 2. MRG Lezyon Boyutunun HER2 Pozitifliğini Belirlemedeki Tanı Performansı (ROC Eğrisi Analiz Sonuçları)

HER2 pozitif lezyonların %54'üne meme koruyucu cerrahi, %45,8'ine mastektomi uygulandı. Anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. HER2 Pozitifliğine Göre Cerrahi İşlem Oranları

Değişkenler	n	MKC	Mastektomi	Test değeri	P-değeri
HER2 reseptörü, n(%)				0,439 ^a	0,508
Pozitif	24	13(54,2)	11(45,8)		
Negatif	31	14(45,2)	17(54,8)		
Moleküler alt grup, n(%)				0,558 ^a	0,757
HR(-)/HER2(+)	10	5(50,0)	5(50,0)		
HR(+)/HER2(+)	14	8(57,1)	6(42,9)		
HR(+/-)/HER2(-)	31	14(45,2)	17(54,8)		

$p>0,05$; a: Pearson ki-kare testi

Bütün hasta grubunda cerrahi öncesi MRG tümör boyutu sınıflaması ile patolojik lezyon boyutu sınıflaması arasındaki uyumun %72,7 ($\kappa=0,576$; $p<0,001$), HER2 pozitif grupta %79,2 ($\kappa=0,670$; $p<0,001$) ve HER2 negatif grupta %67,7 ($\kappa=0,415$; $p=0,004$) olduğu belirlendi . HER2 pozitif ve HER2 negatif grupta, MRG lezyon boyutu ile histopatolojik boyut uyumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,345$; $p>0,05$).

MRG lezyon boyutu ile patolojik lezyon boyutu arasındaki uyum, HR (+) grupta %70, HR(-) grupta %83 olarak hesaplanırken; iki grup arasındaki uyumda istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p=477$) (Tablo 11)

Tablo 11. Operasyon Öncesi MRG Lezyon Boyutu ile Histopatolojik Boyut Uyumu

HER2 (+)	MRG lezyon boyutu (mm)	Patoloji lezyon boyutu (mm)			Toplam	Kappa(κ)	P-değeri
		≤ 20	21-50	≥ 51			
	≤ 20	3	0	0	3	0,670	<0,001
	21-50	3	9	1	13		
	≥ 51	0	1	7	8		
	Toplam	6	10	8	24		
HER2 (-)	MRG lezyon boyutu (mm)	≤ 20	21-50	≥ 51	Toplam	Kappa(κ)	P-değeri
	≤ 20	15	2	0	17	0,415	0,004
	21-50	4	5	1	10		
	≥ 51	0	3	1	4		
	Toplam	19	10	2	31		
HR (+)	MRG lezyon boyutu (mm)	≤ 20	21-50	≥ 51	Toplam	Kappa(κ)	P-değeri
	≤ 20	17	2	0	19	0,522	<0,001
	21-50	5	7	2	14		
	≥ 51	0	4	6	10		
	Toplam	22	13	8	43		
HR (-)	MRG lezyon boyutu (mm)	≤ 20	21-50	≥ 51	Toplam	Kappa(κ)	P-değeri
	≤ 20	1	0	0	1	0,676	<0,001
	21-50	2	7	0	9		
	≥ 51	0	0	2	2		
	Toplam	3	7	2	12		
Bütün	MRG lezyon boyutu (mm)	≤ 20	21-50	≥ 51	Toplam	Kappa(κ)	P-değeri
	≤ 20	18	2	0	20	0,576	<0,001
	21-50	7	14	2	23		
	≥ 51	0	4	8	12		
	Toplam	25	20	10	55		

Kappa(κ)=Kappa testi değeri

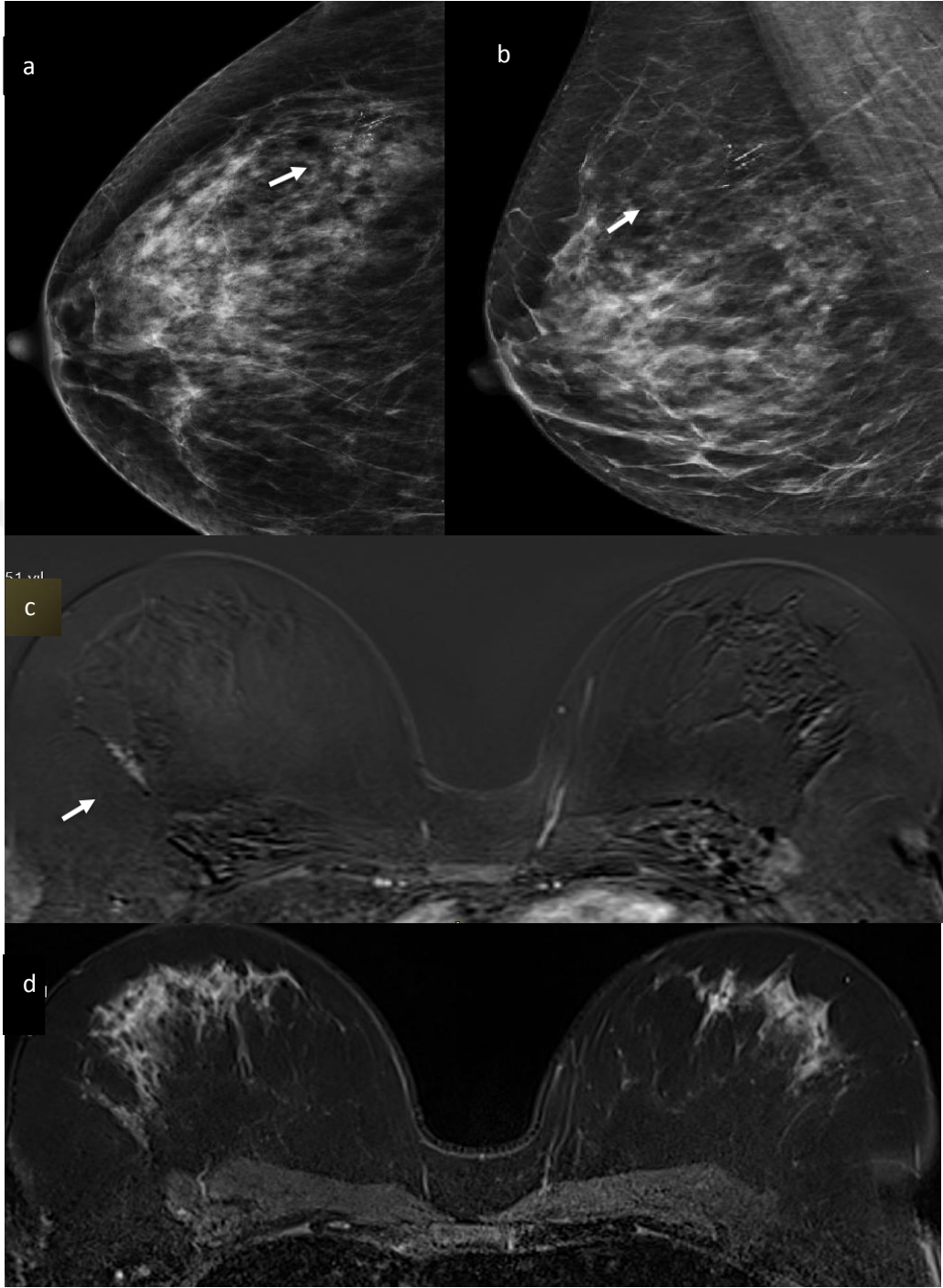
5 OLGULAR

5.1 Olgu 1 F.M

52 yaşında asemptomatik kadın hastanın rutin tarama mamografisinde, sağ meme üst-dış kadranda yaklaşık 1.7 cm'lik alanda duktal lineer trase boyunca grup oluşturan pleomorfik mikroka; sifikasyonlar saptanmıştır (a, b).

MRG incelemesinde (c,d), mamografide tanımlanan mikrokalsifikasyonlarla uyumlu lokalizasyonda, sağ meme üst-dış kadranda yaklaşık 1.7 cm uzunlukta lineer dağılım gösteren heterojen kitle-dışı kontrast tutulumu saptanmıştır. Meme başı uzanımı mevcut değildir. T2 ağırlıklı sekanslarda belirgin sinyal karşılığı izlenmemiştir. Dinamik incelemede erken fazda yavaş kontrast tutulumu ve geç fazda washout paterni izlenmiştir.

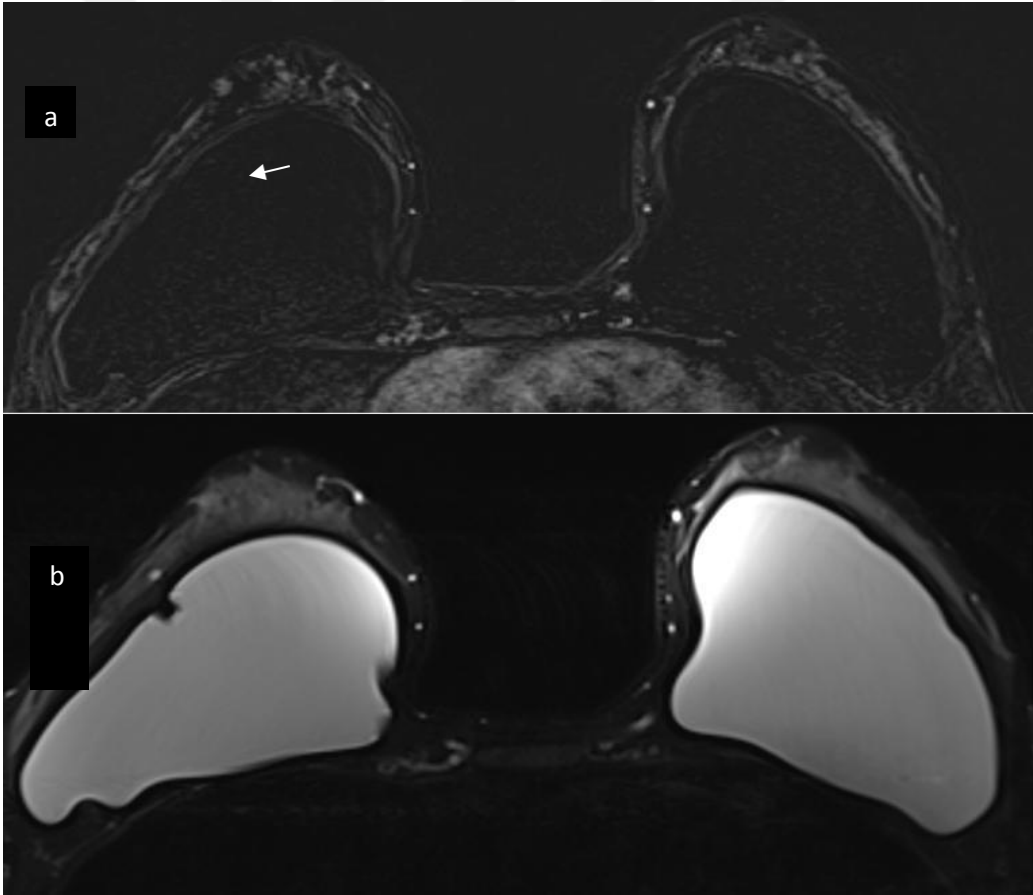
Lezyona stereotaktik vakum biyopsi ile DCIS tanısı konmuştur. Devamında uygulanan meme başı koruyucu mastektomi sonrası histopatolojik incelemede, biyopsi sırasında lezyonun büyük kısmının çıkarılmış olması nedeniyle patolojik boyut 0,7 mm olarak ölçülmüş, komedo nekroz içeren, nükleer grade III, ER ve PR pozitif, HER2 negatif DCIS tanısı konulmuştur.



Resim 1. Sağ meme üst dış kadranda lineer pleomorfik mikrokalsifikasyonlar ve MRG de lineer heterojen kontrastlanma saptanan olgu. Sağ meme CC (a), MLO (b) projeksiyonda çekilen mamogramlar, T1 ağırlıklı subtraksiyon (c), T2 ağırlıklı (d) MRG görüntüleri

5.2 Olgu 2 G.Y

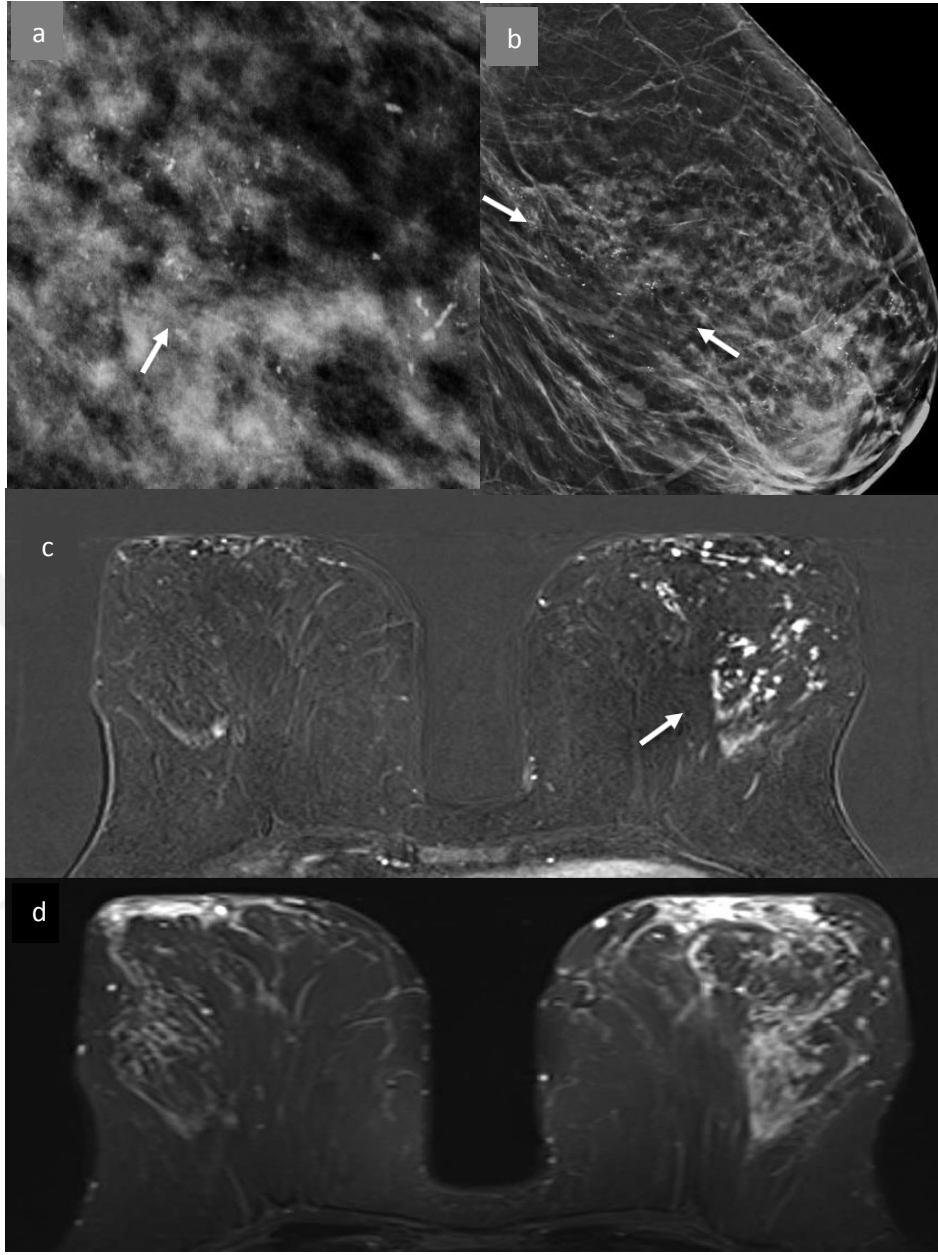
55 yaşında asemptomatik kadın hastanın dış merkez tarama mammografisinde, sağ meme üst-dış kadranda şüpheli mikrokalsifikasyonlar saptanmıştır. MRG incelemesinde, mamografide tanımlanan mikrokalsifikasyonlarla uyumlu lokalizasyonda, sağ meme üst-dış kadranda cilt altında yaklaşık 5 mm çapında heterojen kontrastlanan bir fokus izlenmiştir. Lezyonun T2 ağırlıklı sekanslarda karşılığı izlenmemekte olup, dinamik serilerde erken fazda hızlı, geç fazda plato tarzı kontrastlanma izlenmiştir. Segmentar mastektomi sonrası histopatolojik incelemede 6 mm çapında, ER pozitif, PR negatif, HER2 pozitif, nükleer grade 3 özellikler gösteren, nekroz içermeyen DCIS tanısı konulmuştur.



Resim 2. Sağ meme üst dış kadranda cild altı homojen kontrastlanan 5 mm çapında fokus. T1 ağırlıklı subtraksiyon (a), T2 ağırlıklı (b) MRG görüntüleri.

5.3 Olgu 3 G.A

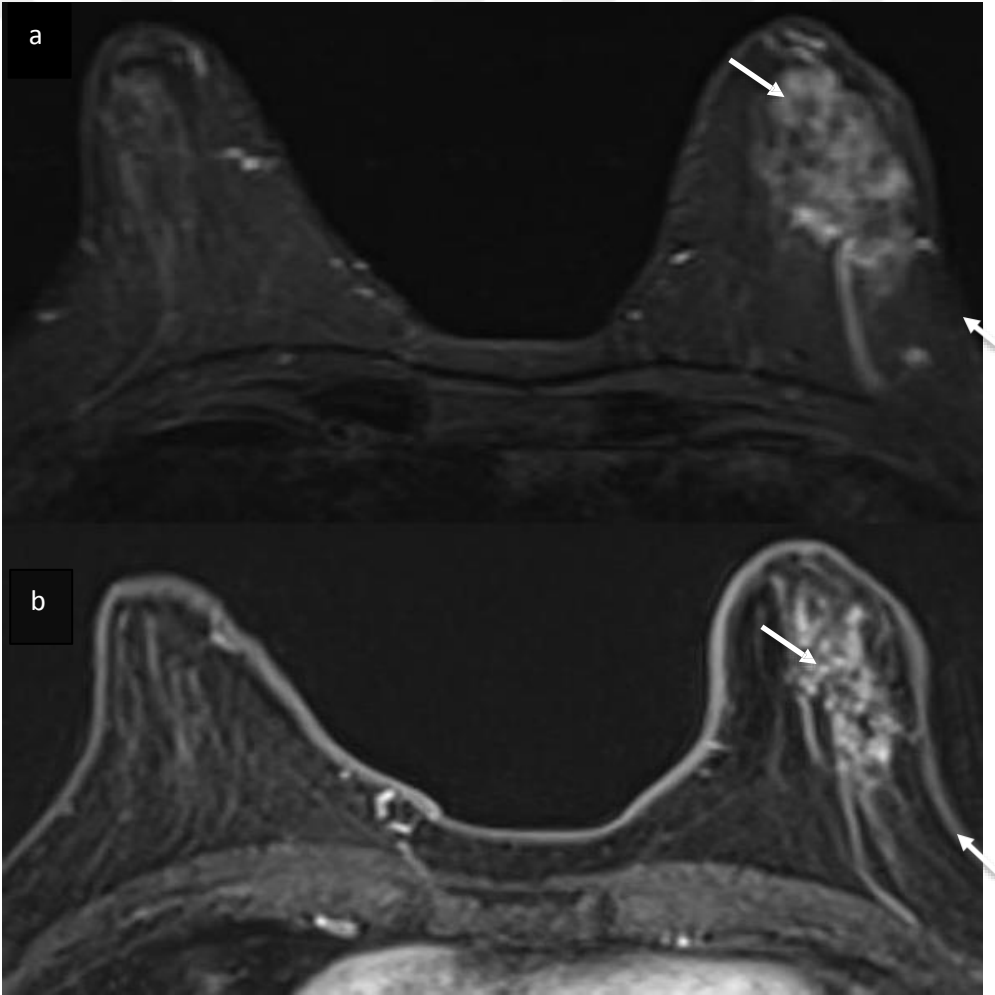
45 yaşında kanlı meme başı akıntısı olan kadın hastanın mamografisinde, sağ meme üst-dış kadranda yaklaşık 102 mm uzunlukta bir alanda segmental dağılım gösteren pleomorfik mikrokalsifikasyonlar saptanmıştır. MRG incelemesinde, mamografide tanımlanan mikrokalsifikasyonlarla uyumlu lokalizasyonda, sağ meme üst-dış kadranda yaklaşık 10 cm genişlikte bölgesel kümeli dağılım paterni gösteren kontrastlanma izlenmiştir. Lezyonun T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens sinyal özelliği gösterdiği ve dinamik serilerde erken fazda hızlı, geç fazda plato tarzı kontrastlanma izlediği görülmüştür. Cilt koruyucu mastektomi sonrası histopatolojik incelemede, ER ve PR negatif, HER2 pozitif, nükleer grade 3, komedo nekroz içeren ve mikroinvazyon odağı barındıran DCIS tanısı konulmuştur. Patolojik lezyon boyutu 10 cm olarak ölçülmüştür.



Resim 3. Sol meme üst dış kadranda yaygın bölgesel pleomorfik mikrokalsifikasyonlar ve MRG de 10 cm'lik bölgesel kümeli kontrastlanma saptanan olgu. Sol meme CC magnifiye (a), MLO grafi (b), T1 ağırlıklı subtraksiyon (c), T2 ağırlıklı (d) MRG görüntüleri.

5.4 Olgu 4 Ş.B

61 yaşında asemptomatik kadın hastanın rutin tarama mamografisinde, sol meme alt-iç kadranda, bir yıl önceki mamografi ile karşılaştırıldığında yeni gelişen, grup oluşturan non-uniform mikrokalsifikasyonlar saptanmıştır. MRG'de, mamografide tanımlanan mikrokalsifikasyonlarla uyumlu lokalizasyonda, sol memenin orta bölümünde 38 mm çapında segmental dağılım gösteren heterojen kontrastlanma izlenmiştir. Lezyonun T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens sinyal değişiklikleri gösterdiği ve dinamik serilerde erken fazda hızlı, geç fazda plato tarzı kontrastlanma izlediği görülmüştür. Mastektomi sonrası yapılan histopatolojik incelemede, ER, PR ve HER2 negatif özellikler gösteren, 40 mm çapında nükleer grade 2, nekroz içermeyen DCIS tanısı konulmuştur.



Resim 4. Sol meme orta bölümde grup oluşturan non-uniform mikrokalsifikasyonlar saptanan ve MRG de segmentar heterojen kontrastlanma ve T2 hiperintensite gösteren olgu. T2 ağırlıklı (a), T1 ağırlıklı subtraksiyon (b) MRG görüntüleri

6 TARTIŞMA

Bu çalışmada, 55 DCIS olgusunda MRG bulgularının moleküler alt tiplerle ilişkisi araştırılmış ve özellikle HER2 pozitif alt tipin özgün radyolojik özellikleri değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bulgular, HER2 pozitif DCIS lezyonlarının ortalama lezyon boyutunun anlamlı şekilde daha büyük olduğunu ($44,71 \pm 28,21$ mm; $p=0,004$) ve bu alt tipte meme başına uzanım oranının diğer gruplara kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğunu ($p=0,032$) göstermiştir. Moleküler alt gruplar arasında lezyon boyutu farkı anlamlı olup, bu farkın HR(+)/HER2(-) alt grubunun daha küçük boyutlu olmasından kaynaklandığı saptanmıştır ($p=0,010$). Ayrıca, HER2 pozitif olguların istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha sık ER ve PR negatif olduğu gözlenmiştir ($p=0,003$). HER2 pozitif DCIS olgularında östrojen ve progesteron reseptör negatifliğinin daha sık görülmesi, bu alt tipin hormon bağımlılığının düşük ve biyolojik davranışının daha agresif olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, MRG'de saptanan dağılım paterni, kontrastlanma tipi, kinetik eğri paternleri (erken ve geç faz) ve fibroglandüler doku gibi parametrelerde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Çalışmada, HER2 pozitifliğini öngörmeye MRG lezyon boyutu, meme başına uzanım, ER negatifliği ve yüksek nükleer grade bağımsız belirleyiciler olarak saptanmıştır; bu parametreleri içeren çok değişkenli lojistik regresyon modeli HER2 pozitifliği ayırımında %87 tanısal doğruluk ($AUC=0,870$) sağlamıştır. ROC analizinde belirlenen 22 mm lezyon çapı sınırı ise %87,5 duyarlılık ve %58,1 özgüllük ile HER2 pozitifliği ayırmada anlamlı bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla bu konuda literatürde bizim çalışmamızın dışında sadece bir çalışma bulunmaktadır [4].

Güncel kılavuzlara göre DCIS olgularının tedavi planlamasında moleküler alt tipler ve HER2 durumu klinik karar sürecinde rutin olarak dikkate alınmamaktadır. Patoloji raporlarında invaziv kanserlerde HER2 ekspresyonu sıklıkla değerlendirilmekle birlikte, in situ tümörlerde HER2 pozitifliğe özgü hedefe yönelik bir tedavi standardı bulunmamaktadır. American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve College of American Pathologists (CAP) gibi kuruluşların kılavuzlarında da DCIS için HER2 değerlendirmesi önerilmemekte, HER2'nin prognostik veya prediktif değeri halen araştırma düzeyinde kabul edilmektedir [101]. Bu nedenle,

HER2'nin DCIS'te rutin raporlama ve tedavi algoritmalarına entegrasyonu henüz klinik pratiğe yansımamıştır. Öte yandan, HER2 pozitifliğinin biyolojik davranışa etkisi ve tedaviye yön verici potansiyeli giderek daha fazla tartışılmaktadır; ancak bu durum klinik uygulamaya yansımadan önce daha geniş ve uzun süreli çalışmalarla desteklenmelidir [102, 103].

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda HER2 ekspresyonu olan DCIS'lerde yüksek nükleer grad, komedo nekroz varlığı ve artmış proliferasyon oranı gibi histopatolojik özelliklerin daha sık görüldüğü ortaya konmuştur. Örneğin, O'Keefe ve arkadaşlarının 2020 yılında gerçekleştirdiği 289 DCIS olgulu prospektif çalışmada, HER2 pozitif lezyonların ipsilateral invaziv rekürrens açısından daha yüksek risk taşıdığı ve moleküler reseptör durumunda nüks sırasında diskordans gelişebildiği bildirilmiştir [104]. Bu özellikler, lezyonun invaziv kansere ilerleme eğilimli olduğunu düşündürmekte ve hastaların lokal nüks riskinin diğer moleküler alt tiplere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir [104, 105]. Wehweck'in 2021 tarihli derleme çalışmasında da HER2 pozitif DCIS'in histopatolojik olarak daha agresif özellikler taşıdığı ve takipte dikkatle ele alınması gerektiği vurgulanmıştır [104]. Bunun yanı sıra, HER2'nin yalnızca prognostik değil, hedefe yönelik tedavilere yanıtı öngörebilen prediktif bir biyomarker olabileceği de öne sürülmektedir. Bu bağlamda, Sharma ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladığı faz I düzeyindeki bir klinik araştırmada, HER2 antijenleri ile pulslanmış dendritik hücre aşularının DCIS evresinde dahi HER2 ekspresyonunu baskılayabildiği ve tümör yükünü azaltabildiği gösterilmiştir [106].

Bu çalışmada değerlendirilen 55 DCIS olgusunun %43,6'sında HER2 pozitifliği saptanmıştır. Bu oran, literatürde %15-60 arasında değişen oranlar ile uyumludur [107]. DCIS lezyonlarında HER2'nin bu kadar yüksek oranda pozitif bulunması, HER2'nin yalnızca invaziv meme kanserlerinde değil, preinvaziv dönemde de biyolojik olarak anlamlı bir yolakta yer aldığını düşündürmektedir. Nitekim bazı çalışmalarda, DCIS'te HER2 pozitifliğin, invaziv karsinomlara kıyasla daha sık görülebildiği ve bu durumun özellikle yüksek nükleer grade ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [108]. Bu açıdan değerlendirildiğinde, HER2 pozitifliğin DCIS patogenezinde erken bir evre olarak rol oynayabileceği ve bu lezyonların invaziv progresyon açısından daha yüksek riskli bir grup oluşturabileceği öne sürülmektedir.

Moleküler alt tiplerin noninvaziv görüntüleme bulgularıyla öngörülebilmesi, özellikle DCIS gibi preinvaziv lezyonlarda önemli bir klinik avantaj sağlayabilir. Bu yaklaşım, patolojik sonuçların beklenmesine gerek kalmadan yüksek riskli alt tiplerin ön tanımlanmasına imkân tanıyabilir; böylece bazı olgularda gereksiz agresif cerrahi uygulamaların önüne geçilebilir, bazı olgularda ise daha yakın takip veya adjuvan tedavi ihtiyacı erken dönemde değerlendirilebilir. Bu çerçevede, radyolojik biyobelirteçlerin belirlenmesi son yıllarda meme görüntüleme alanında artan bir ilgi odağı hâline gelmiştir. Literatürde HER2 pozitiflik ile ilişkili olduğu öne sürülen çeşitli görüntüleme bulguları tanımlanmıştır; ancak bu verilerin çoğu mamografi ve ultrasonografi gibi konvansiyonel yöntemlere dayanmaktadır. HER2 pozitif DCIS alt tiplerinde, mamografide pleomorfik, segmental veya lineer dağılım gösteren mikrokalsifikasyonların daha sık izlendiği bildirilmektedir [3, 109] Moon ve arkadaşlarının asemptomatik kadınlarda gerçekleştirdiği 137 olguluk retrospektif analizde, mamografi ile saptanan DCIS lezyonlarının yalnızca US ile saptananlara kıyasla daha yüksek nükleer grade, HER2 pozitiflik ve artmış Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [3]. Mikrokalsifikasyonların yalnızca varlığı değil, dağılım paterni de biyolojik agresifliği yansıtabilecek bir unsur olarak değerlendirilmektedir [104]. Bununla birlikte, Song ve arkadaşlarının HER2 pozitif meme kanserlerini hormon reseptör durumuna göre karşılaştırdığı çalışmada, HR pozitif ve HR negatif gruplar arasında mamografik kalsifikasyon varlığı, morfolojisi ve dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır [110]. Ayrıca yoğun fibroglandüler meme dokusuna sahip genç kadınlarda mamografinin duyarlılığı azalmakta, özellikle mikrokalsifikasyon dışı bulguların tespiti zorlaşmaktadır. Bu durumda, bazı DCIS alt tipleri mamografide yeterince belirginleşmeden atlanabilmektedir. Moon ve arkadaşlarının 2019 yılında asemptomatik kadınlarda yürüttükleri çalışmada, sadece US ile saptanan DCIS lezyonlarının mamografiyle saptananlara kıyasla daha sık hormon reseptör pozitif, HER2 negatif ve düşük nükleer grade özelliklerine sahip olduğu bildirilmiştir [3]. Bu da, daha yavaş seyirli ve iyi prognozlu alt tiplerin mamografide görünür mikrokalsifikasyon oluşturmadan daha sessiz bir radyolojik profil izleyebileceğini göstermektedir. Gelişen ultrasonografi teknolojileri sayesinde HER2 pozitif meme tümörlerinin USG'de düzensiz sınırlı, hipoekoik solid kitleler şeklinde izlenebildiği belirtilmiştir. Li ve arkadaşlarının 2024

yılında gerçekleştirdiği 240 olguluk çalışmada, HER2 pozitif tümörlerde kontrastlı ultrasonografi (CEUS) ile yoğun vaskülarite ve kontrast tutulumu gözlenmiş; bu bulgular yüksek nükleer grade ve komedo nekrozla ilişkilendirilmiştir [109]. Ancak çalışmadaki tümörlerin büyük kısmı invaziv olduğu için, DCIS özelinde tanısal değer kısıtlı kalmaktadır. Ayrıca, HER2 pozitif DCIS lezyonlarının ultrasonografik olarak tanımlanmasına yönelik spesifik bulgular literatürde sınırlı sayıdadır. Mevcut veriler büyük ölçüde invaziv kanser temellidir ve preinvaziv lezyonların görüntüleme karakteristiklerini yansıtmakta yetersiz kalmaktadır.

MRG yüksek çözünürlüklü yumuşak doku kontrastı ve fonksiyonel değerlendirme imkânı sunarak DCIS lezyonlarının noninvaziv karakterizasyonunda önemli bir yer edinmektedir. Ancak literatürde, özellikle HER2 pozitif DCIS alt tiplerine özgü MRG bulgularını irdeleyen makale sayısı sınırlıdır [4,100]. Bu iki makaleden bir tanesi makine öğrenmesi ile yapılan bir çalışma olup [4], diğeri ise derlemedir [100]. Grimm ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımladıkları derleme çalışmasında, MRG'nin DCIS değerlendirmesindeki rolü detaylı biçimde incelenmiş; NME paterni, segmental veya lineer dağılım, kümeli halkasal iç yapı ve washout tipi kontrastlanma gibi bulguların DCIS için karakteristik olabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, yüksek nükleer grade'e sahip HER2 pozitif lezyonların daha belirgin vaskülarite ve agresif kinetik paternler ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiş, ancak bu sonuçların çoğunlukla invaziv tümörlerde doğrulanabildiği, DCIS özelinde verilerin hala sınırlı olduğu vurgulanmıştır [100]. Bu durum, HER2 pozitif DCIS'in özgün MRG bulgularına dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Günümüzde radyolojik görüntülerden elde edilen verilerle yapılan bilgisayar destekli analiz yöntemleri giderek daha fazla ilgi kazanmaktadır. Özellikle MRG verileri üzerinde gerçekleştirilen texture (doku) analizleri, DCIS'in histopatolojik ve moleküler özellikleri hakkında kapsamlı bilgi verebilir. Chou ve arkadaşlarının 2017 senesinde yaptıkları çalışmada, 3D Slicer yazılımı aracılığıyla elde edilen 57 farklı texture metriğinden 17'sinin, HER2 pozitif ve negatif DCIS lezyonları arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Bu metrikler arasında surface-area ratio, variance ve short run emphasis (SRE) gibi parametreler de yer almakta olup, özellikle SRE'nin dinamik kontrastlı sekanslarda (prekontrast, birinci ve dördüncü postkontrast ve subtraction serilerinde) istatistiksel olarak anlamlı farklılık

göstermiştir [4]. Bu tür metriklerin hem tanı hem de prognostik değerlendirme amacıyla kullanımı yapay zeka (YZ) algoritmalarının entegrasyonu ile daha sistematik hale getirilebilir. Özellikle çok sayıda hasta serileriyle yapılacak olan makine öğrenimi tabanlı modeller, DCIS'in biyolojik davranışını non-invaziv yöntemlerle öngörme olanağı sağlayabilir. Bu anlamda gelecekte gerçekleştirilecek çok merkezli, yapay zeka destekli prospektif çalışmalar, klinik pratiğe yönelik kişiselleştirilmiş tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde önem arz edebilir.

Çalışmamızda, DCIS olgularında moleküler alt tiplerin MRG bulgularıyla ilişkisi incelenmiş; özellikle HER2 pozitif tümörlerin radyolojik parametrelerle korelasyonu detaylı şekilde değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, HER2 pozitif DCIS lezyonlarının daha büyük boyutlarda ve meme başına doğru uzanım gösterme eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur. HER2 pozitif DCIS lezyon boyutlarının daha büyük olması bu alt tipin artmış proliferatif potansiyelini yansıtmaktadır. Grimm ve arkadaşlarının literatürde önemli bir yer edinen kapsamlı değerlendirmesinde, HER2 geninin overekspresyonunun, DCIS olgularında agresif tümör davranışıyla yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir [100]. Bu çalışmada özellikle yüksek nükleer grad, lezyon boyutunun büyüklüğü ve komedo nekroz varlığı gibi olumsuz prognostik faktörlerin HER2 pozitif alt tipte daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu bulgular, HER2 pozitif DCIS'in sadece moleküler düzeyde değil, aynı zamanda histopatolojik olarak da daha agresif özelliklere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, O'Keefe ve arkadaşları HER2 pozitif DCIS'in daha geniş tümör boyutu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir [104]. Bu veriler, çalışmamızda saptanan daha büyük ortalama lezyon çapı (HER2 pozitif 44,7 mm'ye karşılık HER2 negatif 24,6 mm) ile tutarlılık göstermektedir.

Çalışmamızda bir diğer dikkat çekici bulgu HER2 pozitif lezyonların meme başına doğru uzanım gösterme eğiliminde olmasıdır. Bu morfolojik özellik yalnızca radyolojik açıdan değil aynı zamanda cerrahi sınır planlamasını etkileyebilecek önemli bir parametredir. Meme başı koruyucu cerrahi uygulanacak hastalarda, lezyonun meme başına yakınlığı nüks riskini değerlendirmede kritik bir bulgudur [100]. Çalışmamızda HER2 pozitif grupta meme başına uzanım oranı %29 iken, HER2 negatif grupta bu oran sadece %7'dir. Bu bulgu Rahbar ve arkadaşlarının çalışması ile benzerlik göstermektedir [111]; ancak o çalışmada bizden farklı olarak HER2 pozitif

lezyonların daha fazla lineer veya segmental dağılım gösterdiği de bildirilmiştir [111]. MRG nin bize verdiği detaylı bilgi sadece tanıda değil tedavi kararının verilmesinde de büyük önem arz etmektedir. Özellikle HER2 pozitif DCIS olgularında, lezyonun meme başına uzanım göstermesi ve lezyon çapının geniş olması gibi MRG ile elde edilen bulgular cerrahi operasyon planlanmasında ve re-eksizyon oranlarının azaltılmasında değerli veriler sunmaktadır.

Literatürde, HER2 pozitif DCIS olgularının MRG'de sıklıkla segmental dağılım gösterdiği belirtilmiştir. Örneğin, Grimm ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımladığı çalışmada, HER2 pozitif DCIS lezyonlarının çoğunlukla kitle-dışı lezyon şeklinde ortaya çıktığı ve segmental veya lineer dağılım gösterdiği ifade edilmiştir. Ancak, çalışmamızda segmental dağılım ile HER2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu farklılığın birkaç nedeni olabilir. İlk olarak, segmental dağılımın değerlendirilmesi, gözlemciler arası farklılık gösterebilen subjektif bir ölçümdür. İkinci olarak, çalışmamızdaki hasta sayısı segmental dağılım ile HER2 pozitifliği arasındaki ilişkiyi saptamak için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, segmental dağılımın HER2 pozitifliği ile ilişkisini daha iyi anlamak için, daha fazla hasta sayısı ile gerçekleştirilen çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda HER2 pozitifliği ile ilişkili değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilerek, MRG'de saptanan lezyon çapı, ER negatifliği, meme başına uzanım varlığı ve yüksek nükleer grad, HER2 pozitifliği için bağımsız prediktörler olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda kurulan çok değişkenli lojistik regresyon modeli HER2 pozitif olguları %87 doğrulukla tanımaktadır. Bu yüksek doğruluk, MRG'nin lezyonların yalnızca morfolojisini değil, biyolojik özelliklerini de değerlendirebildiğini göstermekte, ve böylece tanı ve tedavi sürecindeki klinik değerini ortaya koymaktadır. Sharma ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, HER2'ye yönelik geliştirilen immünoterapötik tedavilerin DCIS evresinde bile tümör yükünü belirgin azaltabildiği gösterilmiştir [106]. Bu bulgu, HER2'nin yalnızca diagnostik bir biomarker olarak değil, aynı zamanda hedefe yönelik kişiselleştirilmiş tedavilerin planlanması açısından da klinik öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda HER2 pozitif DCIS lezyonlarının, daha geniş boyutlu, meme başına uzanım gösterme ihtimali daha yüksek lezyonlar olduğu, ve sıklıkla hormon

reseptör negatif özellikler taşıdıkları gösterilmiştir. Bu bulgular bu alt tipin daha agresif bir davranış sergileyebileceğini ve invaziv kansere dönüşme riskinin daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın retrospektif olarak yapılması ve sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilmiş olması gibi kısıtlılıklar elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Özellikle moleküler alt tiplerin dengesiz dağılımı bazı alt gruplarda istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılmasını zorlaştırmıştır. Mesela üçlü negatif DCIS alt tipine ait olgu sayısının düşük olması, bu alt grubun MRG özelliklerine dair sağlıklı yorumlar yapılmasını güçleştirmiştir. Üçlü negatif DCIS, meme kanserinin nadir görülen ve agresif seyir gösteren bir alt tipidir ve literatürde bu lezyonların MRG özelliklerinin prognostik değerini gösteren kapsamlı, multisentrik prospektif çalışma sayısı yetersizdir. Bu nedenle, üçlü negatif DCIS'in görüntüleme bulgularının daha fazla vaka içeren prospektif olarak tasarlanmış çalışmalarla değerlendirilmesi, bu alt tipin klinik yönetiminde hedefe yönelik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Çalışmamızda üçlü negatif DCIS alt tipine ait yalnızca iki hasta olduğu için, bu grup için anlamlı görüntüleme analizi yapılamamış olup bu alt tipe ait bulgular istatistiksel olarak yorumlanmamıştır.

Ayrıca değerlendirme tek bir merkezde ve iki gözlemci ile yapılmış olup çok merkezli ve çok gözlemci tarafından daha fazla hasta sayısı ile yürütülecek çalışmalarla sonuçların doğrulanması gerekmektedir. Son olarak radyolojik görüntüleme ile postoperatif patolojik değerlendirme arasında geçen süre zarfında tümör dokusunda biyolojik değişiklikler olabilir. Bu özellikle hızlı büyüme gösteren alt tiplerde lezyon boyutunda artış, vaskülarizasyonda değişim ve morfolojik yapıda farklılıklara yol açarak görüntüleme bulguları ile histopatolojik sonuçlar arasında bazı tutarsızlıklara neden olabilir. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen, çalışmamız literatürde DCIS'in moleküler alt tipleri ile MRG bulguları arasındaki ilişkiyi ele alan az sayıda araştırmadan biri olup, elde edilen veriler klinik uygulamalara ışık tutabilecek önemli katkılar sunmaktadır.

7 SONUÇ

Çalışmamızda, duktal karsinoma in situ (DCIS) olgularında moleküler alt tiplerin meme MRG bulguları ile olan ilişkisi değerlendirilmiş ve özellikle HER2 pozitif alt tipin belirgin radyolojik özellikler sergilediği gösterilmiştir. HER2 pozitif DCIS lezyonlarının daha büyük boyutlarda olması, meme başına uzanım göstermesi, hormon reseptör negatifliği ve yüksek nükleer grade ile birlikte görülmesi; bu alt tipin biyolojik açıdan daha agresif bir davranış paterni sergileyebileceğini ortaya koymaktadır. Bu parametrelerin, çok değişkenli analizlerde de HER2 pozitifliği için bağımsız prediktör olarak belirlenmesi, MRG'nin yalnızca morfolojik değil biyolojik belirteçler açısından da klinik öngörü gücüne sahip olduğunu göstermektedir.

Elde edilen bulgular, meme MRG'nin preinvaziv lezyonların moleküler karakterizasyonuna katkı sağlayabileceğini ve HER2 pozitif alt tipin noninvaziv olarak öngörülebilmesine imkân tanıyabileceğini düşündürmektedir. Bu yaklaşım, kişiselleştirilmiş tedavi planlamasında, cerrahi sınırların belirlenmesinde ve yüksek riskli lezyonların yakın takibinde yol gösterici olabilir. Gelecekte daha geniş hasta gruplarıyla, çok merkezli ve prospektif olarak yürütülecek çalışmalar ile MRG temelli radyolojik biyobelirteçlerin doğruluğu artırılabilir; ayrıca yapay zekâ tabanlı analizlerin entegrasyonu ile bu belirteçlerin klinik karar destek sistemlerine entegre edilmesi mümkün hâle gelebilir.

8 KAYNAKLAR

1. Sprague BL, Vacek PM, Herschorn SD, James TA, Geller BM, Trentham-Dietz A, et al. Time-varying risks of second events following a DCIS diagnosis in the population-based Vermont DCIS cohort. *Breast cancer research and treatment*. 2019;174:227-35.
2. Lari SA, Kuerer HM. Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: a systematic review. *Journal of Cancer*. 2011;2:232.
3. Moon HJ, Kim E-K, 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 in medicine & biology*. 2019;45(1):68-77.
4. Chou SHS, Gombos EC, Chikarmane SA, Giess CS, Jayender J. Computer- aided heterogeneity analysis in breast MR imaging assessment of ductal carcinoma in situ: Correlating histologic grade and receptor status. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;46(6):1748-59.
5. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast cancer epidemiology, prevention, and screening. *Progress in molecular biology and translational science*. 2017;151:1-32.
6. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *The Lancet*. 2017;389(10071):847-60.
7. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast cancer—epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). *Cancers*. 2022;14(10):2569.
8. Cancer CGoHFiB. 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. *The lancet*. 2002;360(9328):187-95.
9. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Annals of oncology*. 2013;24(2):301-8.
10. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(17):3628-36.
11. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *Jama*. 2003;289(11):1421-4.
12. Johnson K, Sarma D, Hwang ES. Lobular breast cancer series: imaging. *Breast Cancer Research*. 2015;17:1-8.

13. Ghajar CM. Metastasis prevention by targeting the dormant niche. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15(4):238-47.
14. Holland DW, Boucher LD, Mortimer JE. Tubular breast cancer experience at Washington University: a review of the literature. *Clinical breast cancer*. 2001;2(3):210-4.
15. Sullivan T, Raad RA, Goldberg S, Assaad SI, Gadd M, Smith BL, et al. Tubular carcinoma of the breast: a retrospective analysis and review of the literature. *Breast cancer research and treatment*. 2005;93:199-205.
16. Budzik MP, Sobieraj MT, Sobol M, Patera J, Czerw A, Deptała A, et al. Medullary breast cancer is a predominantly triple-negative breast cancer—histopathological analysis and comparison with invasive ductal breast cancer. *Archives of Medical Science: AMS*. 2019;18(2):432.
17. Curtis C, Shah SP, Chin S-F, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012;486(7403):346-52.
18. Yoo JL, Woo OH, Kim YK, Cho KR, Yong HS, Seo BK, et al. Can MR Imaging contribute in characterizing well-circumscribed breast carcinomas? *Radiographics*. 2010;30(6):1689-704.
19. Eiada R, Chong J, Kulkarni S, Goldberg F, Muradali D. Papillary lesions of the breast: MRI, ultrasound, and mammographic appearances. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198(2):264-71.
20. Oktay A. Meme hastalıklarında görüntüleme. İçinde: Tunacı M, ed *Radyoloji-patoloji sonuçlarının korelasyonu*, bölüm. 2014;7:249-55.
21. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2011;31(7):1973-87.
22. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. 2015;24:S26-S35.
23. Goldhirsch A, Winer EP, Coates A, Gelber R, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. 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. *Annals of oncology*. 2013;24(9):2206-23.
24. Guerra I, Algorta J, De Otazu RD, Pelayo A, Farina J. Immunohistochemical prognostic index for breast cancer in young women. *Molecular Pathology*. 2003;56(6):323.
25. Oh WK, Halabi S, Kelly WK, Werner C, Godley PA, Vogelzang NJ, et al. A phase II study of estramustine, docetaxel, and carboplatin with granulocyte-colony-stimulating factor

support in patients with hormone- refractory prostate carcinoma: Cancer and Leukemia Group B 99813. *Cancer*. 2003;98(12):2592-8.

26. Howell S, Wardley AM, Armstrong AC. Re: Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(24):1730.

27. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(1):9-20.

28. Kutlu Y, Aydın SG, Bilici A, Ölmez Ö, Acikgoz O, Hamdard J, et al. Erken Evre Triple Negatif Meme Kanserinde Sağkalım Sonuçları ve Prognostik Faktörler: Tek Merkez Deneyimi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2023;49(3):355-60.

29. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *British journal of cancer*. 2019;121(4):285-92.

30. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(6):438-51.

31. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *The Journal of pathology*. 2011;223(2):308-18.

32. Reis-Filho JS, Simpson PT, Gale T, Lakhani SR. The molecular genetics of breast cancer: the contribution of comparative genomic hybridization. *Pathology-Research and Practice*. 2005;201(11):713-25.

33. Ma X-J, Salunga R, Tuggle JT, Gaudet J, Enright E, McQuary P, et al. Gene expression profiles of human breast cancer progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(10):5974-9.

34. Lee S, Stewart S, Nagtegaal I, Luo J, Wu Y, Colditz G, et al. Differentially expressed genes regulating the progression of ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer. *Cancer research*. 2012;72(17):4574-86.

35. Yates LR, Gerstung M, Knappskog S, Desmedt C, Gundem G, Van Loo P, et al. Subclonal diversification of primary breast cancer revealed by multiregion sequencing. *Nature medicine*. 2015;21(7):751-9.

36. Espina V, Liotta LA. What is the malignant nature of human ductal carcinoma in situ? *Nature Reviews Cancer*. 2011;11(1):68-75.

37. Choi Y, Lee HJ, Jang MH, Gwak JM, Lee KS, Kim EJ, et al. Epithelial-mesenchymal transition increases during the progression of in situ to invasive basal-like breast cancer. *Human pathology*. 2013;44(11):2581-9.

38. Abba MC, Drake JA, Hawkins KA, Hu Y, Sun H, Notcovich C, et al. Transcriptomic changes in human breast cancer progression as determined by serial analysis of gene expression. *Breast Cancer Research*. 2004;6:1-15.
39. Newman LA, Bensenhaver JM. *Ductal carcinoma in situ and microinvasive/borderline breast cancer*: Springer; 2015.
40. Wang S-Y, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2011;127:1-14.
41. Castellano I, Marchio C, Tomatis M, Ponti A, Casella D, Bianchi S, et al. Micropapillary ductal carcinoma in situ of the breast: an inter-institutional study. *Modern Pathology*. 2010;23(2):260-9.
42. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan P, Van de Vijver M. *World Health Organization classification of tumours of the breast*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2012;10.
43. Yu K-D, Wu L-M, Liu G-Y, Wu J, Di G-H, Shen Z-Z, et al. Different distribution of breast cancer subtypes in breast ductal carcinoma in situ (DCIS), DCIS with microinvasion, and DCIS with invasion component. *Annals of surgical oncology*. 2011;18:1342-8.
44. Curigliano G, Disalvatore D, Esposito A, Pruneri G, Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Risk of subsequent in situ and invasive breast cancer in human epidermal growth factor receptor 2-positive ductal carcinoma in situ. *Annals of Oncology*. 2015;26(4):682-7.
45. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *The Lancet*. 2007;370(9586):485-92.
46. Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, Botteri E, Leonardi M, Rotmensz N, Serrano D, et al. Tailoring treatment for ductal intraepithelial neoplasia of the breast according to Ki-67 and molecular phenotype. *British journal of cancer*. 2013;108(8):1593-601.
47. Zhou W, Johansson C, Jirström K, Ringberg A, Blomqvist C, Amini R-M, et al. A comparison of tumor biology in primary ductal carcinoma in situ recurring as invasive carcinoma versus a new in situ. *International journal of breast cancer*. 2013;2013(1):582134.
48. Zhou W, Jirström K, Amini R-M, Fjällskog M-L, Sollie T, Lindman H, et al. Molecular subtypes in ductal carcinoma in situ of the breast and their relation to prognosis: a population-based cohort study. *BMC cancer*. 2013;13:1-9.
49. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(10):701-10.

50. Yamada T, Mori N, Watanabe M, Kimijima I, Okumoto T, Seiji K, et al. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiographics*. 2010;30(5):1183-98.
51. Kim S-Y, Kim HY, Kim E-K, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH. Evaluation of malignancy risk stratification of microcalcifications detected on mammography: a study based on the 5th edition of BI-RADS. *Annals of surgical oncology*. 2015;22:2895-901.
52. Rominger M, Wisgickl C, Timmesfeld N, editors. Breast microcalcifications as type descriptors to stratify risk of malignancy: a systematic review and meta-analysis of 10665 cases with special focus on round/punctate microcalcifications. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*; 2012: © Georg Thieme Verlag KG.
53. Coleman WB. Breast ductal carcinoma in situ: precursor to invasive breast cancer. *The American journal of pathology*. 2019;189(5):942-5.
54. Berger N, Schwizer SD, Varga Z, Rageth C, Frauenfelder T, Boss A. Assessment of the extent of microcalcifications to predict the size of a ductal carcinoma in situ: comparison between tomosynthesis and conventional mammography. *Clinical imaging*. 2016;40(6):1269-73.
55. Baldelli P, Bertolini M, Contillo A, Della Gala G, Golinelli P, Pagan L, et al. A comparative study of physical image quality in digital and synthetic mammography from commercially available mammography systems. *Physics in Medicine & Biology*. 2018;63(16):165020.
56. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *Jama*. 2008;299(18):2151-63.
57. Park J-S, Park Y-M, Kim E-K, Kim S-J, Han S-S, Lee S-J, et al. Sonographic findings of high- grade and non-high- grade ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2010;29(12):1687-97.
58. Menell J, Morris E, Dershaw D, Abramson A, Brogi E, Luberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Clinical Imaging*. 2006;30(3):225.
59. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;375(9714):563-71.
60. Greenwood HI, Heller SL, Kim S, Sigmund EE, Shaylor SD, Moy L. Ductal carcinoma in situ of the breasts: review of MR imaging features. *Radiographics*. 2013;33(6):1569-88.

61. Jansen SA, Newstead GM, Abe H, Shimauchi A, Schmidt RA, Karczmar GS. Pure ductal carcinoma in situ: kinetic and morphologic MR characteristics compared with mammographic appearance and nuclear grade. *Radiology*. 2007;245(3):684-91.
62. Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K. Breast MRI using the VIBE sequence: clustered ring enhancement in the differential diagnosis of lesions showing non-masslike enhancement. *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(2):313-21.
63. Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Weyler J, Verslegers I, et al. Comparison of MRI features of different grades of DCIS and invasive carcinoma of the breast. *JBR BTR*. 2005;88(5):225.
64. Dennison G, Anand R, Makar S, Pain J. A prospective study of the use of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the diagnosis of breast cancer. *The breast journal*. 2003;9(6):491-3.
65. Kocjan G. Needle aspiration cytology of the breast: current perspective on the role in diagnosis and management. *Acta Medica Croatica: Casopis Hrvatske Akademije Medicinskih Znanosti*. 2008;62(4):391-401.
66. Nassar A. Core needle biopsy versus fine needle aspiration biopsy in breast—a historical perspective and opportunities in the modern era. *Diagnostic cytopathology*. 2011;39(5):380-8.
67. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson IC. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *Jama*. 1996;275(12):913-8.
68. Baxter NN, Virnig BA, Durham SB, Tuttle TM. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(6):443-8.
69. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2010;2010(41):134-8.
70. Silverstein MJ, Lagios MD. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer: A New Era in Management*: Springer; 2013. p. 269-311.
71. Goldstein NS, Vicini FA, Kestin LL, Thomas M. Differences in the pathologic features of ductal carcinoma in situ of the breast based on patient age. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2000;88(11):2553-60.
72. Allred D, Bryant J, Land S, Paik S, Fisher E, Julian T, et al., editors. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP Protocol B-24. *Breast Cancer Research and Treatment*; 2002: Kluwer Academic Publ Van Godewijkstraat 30, 3311 Gz Dordrecht, Netherlands.
73. Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Bmj*. 1998;317(7160):734-9.

74. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2014;88(3):553-64.
75. Donker M, Litiere S, Werutsky G, Julien J-P, Fentiman IS, Agresti R, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(32):4054-9.
76. Silverstein MJ, Lagios MD. Benefits of irradiation for DCIS: a Pyrrhic victory. *The Lancet*. 2000;355(9203):510-1.
77. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, De Fendi LI, Soares FV, Leon PG, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiation oncology*. 2007;2:1-12.
78. Francis A, Thomas J, Fallowfield L, Wallis M, Bartlett JM, Brookes C, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. *European journal of cancer*. 2015;51(16):2296-303.
79. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, van Leeuwen-Stok AE, Skinner VP, Dif N, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ—the LORD study. *European journal of cancer*. 2015;51(12):1497-510.
80. Group EBCTC. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
81. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology*. 2001;19(5):1539-69.
82. Frey JD, Salibian AA, Lee J, Harris K, Axelrod DM, Guth AA, et al. Oncologic trends, outcomes, and risk factors for locoregional recurrence: an analysis of tumor-to-nipple distance and critical factors in therapeutic nipple-sparing mastectomy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2019;143(6):1575-85.
83. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *The Lancet*. 1999;353(9169):1993-2000.

84. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor–positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(12):1268-73.
85. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*. 2016;387(10021):849-56.
86. Kuerer HM, Buzdar AU, Mittendorf EA, Esteva FJ, Lucci A, Vence LM, et al. Biologic and immunologic effects of preoperative trastuzumab for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer*. 2011;117(1):39-47.
87. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(15):1796-804.
88. Estévez LG, Suarez-Gauthier A, García E, Miró C, Calvo I, Fernández-Abad M, et al. Molecular effects of lapatinib in patients with HER2 positive ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Research*. 2014;16:1-12.
89. Siziopikou KP, Anderson SJ, Cobleigh MA, Julian TB, Arthur DW, Zheng P, et al. Preliminary results of centralized HER2 testing in ductal carcinoma in situ (DCIS): NSABP B-43. *Breast cancer research and treatment*. 2013;142:415-21.
90. Oyar O. Radyolojide Temil Fizik Kavramlar: Nobel Tıp Kitabevleri; 1998.
91. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. Diagnostic breast imaging: mammography, sonography, magnetic resonance imaging, and interventional procedures. (No Title). 1998.
92. Tasdelen İ, Belirteler MH, Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, et al. Meme Hastalıkları Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 2012:33-46.
93. Sickles EA. ACR BI-RADS® Atlas, Breast imaging reporting and data system. American College of Radiology. 2013:39.
94. Timberg P, Båth M, Andersson I, Mattsson S, Tingberg A, Ruschin M. Visibility of microcalcification clusters and masses in breast tomosynthesis image volumes and digital mammography: a 4AFC human observer study. *Medical physics*. 2012;39(5):2431-7.
95. Francescone MA, Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Hughes MC, Zheng J, et al. Low energy mammogram obtained in contrast-enhanced digital mammography (CEDM) is

comparable to routine full-field digital mammography (FFDM). *European journal of radiology*. 2014;83(8):1350-5.

96. Berg WA, Cosgrove DO, Doré CJ, Schäfer FK, Svensson WE, Hooley RJ, et al. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology*. 2012;262(2):435-49.

97. Brkljacic B, Cikara I, Ivanac G, Pustahija AH, Zic R, Stanec Z. Ultrasound-guided bipolar radiofrequency ablation of breast cancer in inoperable patients: a pilot study. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2010;31(02):156-62.

98. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*. 2001;220(1):13-30.

99. Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast. *Radiologic Clinics*. 2004;42(5):919-34.

100. Grimm LJ, Rahbar H, Abdelmalak M, Hall AH, Ryser MD. Ductal carcinoma in situ: state-of-the-art review. *Radiology*. 2022;302(2):246-55.

101. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(11):1364-82.

102. Gradishar WJ, Anderson B, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison K, et al., editors. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network NCCN: Plymouth Meeting, PA, USA; 2020.

103. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2019;30(8):1194-220.

104. O'Keefe TJ, Blair SL, Hosseini A, Harismendy O, Wallace AM. HER2-overexpressing ductal carcinoma in situ associated with increased risk of ipsilateral invasive recurrence, receptor discordance with recurrence. *Cancer Prevention Research*. 2020;13(9):761-72.

105. Wehweck FS. Ductal carcinoma in situ: pathology. *Chirurgia (Bucur)*. 2021;116(Suppl. 5):S59-S64.

106. Sharma A, Koldovsky U, Xu S, Mick R, Roses R, Fitzpatrick E, et al. HER-2 pulsed dendritic cell vaccine can eliminate HER-2 expression and impact ductal carcinoma in situ. *Cancer*. 2012;118(17):4354-62.

107. Han K, Nofech-Mozes S, Narod S, Hanna W, Vesprini D, Saskin R, et al. Expression of HER2neu in ductal carcinoma in situ is associated with local recurrence. *Clinical oncology*. 2012;24(3):183-9.

108. Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID, Lee S, Perou CM, et al. Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. *Clinical cancer research*. 2008;14(2):370-8.
109. Li X, Zhang J, Zhang G, Liu J, Tang C, Chen K, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound and Conventional Ultrasound Characteristics of Breast Cancer With Different Molecular Subtypes. *Clinical Breast Cancer*. 2024;24(3):204-14.
110. Song SE, Bae MS, Chang JM, Cho N, Ryu HS, Moon WK. MR and mammographic imaging features of HER2-positive breast cancers according to hormone receptor status: a retrospective comparative study. *Acta radiologica*. 2017;58(7):792-9.
111. Rahbar H, Parsian S, Lam DL, Dontchos BN, Andeen NK, Rendi MH, et al. Can MRI biomarkers at 3 T identify low-risk ductal carcinoma in situ? *Clinical imaging*. 2016;40(1):125-9.

9 EKLER

Ek 1. Etik Kurul Raporu



10 ÖZGEÇMİŞ



