

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ÖNCESİNDE MARKER KONULAN
KİTLESEL MEME KANSERLERİNDE PATOLOJİK YANITI ÖNGÖRMEDE
DİNAMİK MEME MRG' NİN ROLÜ

Dr. Şeyma ÜNÜVAR

UZMANLIK TEZİ

KONYA – 2024

T.C

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ÖNCESİNDE MARKER KONULAN
KİTLESEL MEME KANSERLERİNDE PATOLOJİK YANITI ÖNGÖRMEDE
DİNAMİK MEME MRG' NİN ROLÜ

Dr. Şeyma ÜNÜVAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Necdet Poyraz

KONYA- 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen tez danıőmanım, akademik mentörüm Prof. Dr. Necdet Poyraz' a

Uzmanlık alanındaki değerli bilgilerinden ve hayat tecrübelerinden her zaman istifade ettiğim Radyoloji Anabilim Dalı' nın saygıdeğer öğretim üyelerine

Beő yıl boyunca, nöbetlerde ve mesai saatlerinde beraber çalıőtıđım asistan arkadaşlarım ve Radyoloji Bölümü' nün tüm çalıőanlarına

Uzmanlık tezime katkılarından dolayı Dr. Öğretim Üyesi Fahriye Kılınç ve Doç. Dr. Murat Araz' a, istatistik analizinde desteğinden dolayı Ar. Gör. Dr. Esra Hacılar' a

Hayatımın her aşamasında bana sevgi ve őefkatini esirgemeyen, bu günlere gelmemi sağlayan tüm aile üyelerime, sevgili eşime anlayıő ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Ocak 2024

Dr. şeyma Ünüvar

ÖZET

NEOAJUVAN KEMOTERAPİ ÖNCESİNDE MARKER KONULAN KİTLESEL MEME KANSERLERİNDE PATOLOJİK YANITI ÖNGÖRMEDE DİNAMİK MEME MRG' NİN ROLÜ

Dr. Şeyma Ünüvar

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2024

Amaç: Tümör lojuna marker konulan lokal ileri meme kanseri hastalarında, NAK sonrası marker çevresinden yapılan çoklu vakum biyopsiyle patolojik yanıtı destekleyip olası cerrahisiz tedaviye hedef olabilecek hasta popülasyonunu radyolojik olarak seçmek önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda cerrahisiz izlem için rehber olması amacıyla NAK sonrası, MRG' nin patolojik yanıtı tahmin edebilirliğini ve radyoloji-patoloji korelasyonunu araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2020 ve Ağustos 2023 tarihleri arasındaki primer kitlesel meme lezyonuna marker konulan 85 lezyon (71 hasta) çalışmamıza dahil edilmiştir. Radyolojik yanıt değerlendirmesinde RECIST 1.1 kriterleri kullanılmıştır. NAK sonrası MRG' de radyolojik yanıt ile postoperatif patolojik yanıt arasındaki korelasyonu değerlendirmek için kappa testi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 85 lezyonun NAK sonrası MRG' de; %52,9' u (n:45) radyolojik tam yanıt, %47,1' i (n:40) ise radyolojik tam olmayan yanıt olarak değerlendirilmiştir. Postoperatif patoloji sonucuna göre lezyonların %45,2' si (n: 38) patolojik tam yanıt, %54,8' i (n:46) ise patolojik tam olmayan yanıtla uyumlu bulunmuştur. Çalışmada araştırılan testlerin uyumunun değerlendirilmesinde Kappa testi kullanılmış olup radyolojik yanıt ve cerrahi sonrası patolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ve iyi derecede uyum olduğu saptanmıştır ($p<0,001$, $\kappa=0,740$). Patolojik değerlendirme referans test olarak alındığında MRG' nin sensitivitesi %80, spesifitesi %94,7, pozitif prediktif değeri %95 ve negatif prediktif değeri ise %80 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Araştırmamız sonucunda, NAK sonrası MRG ile patolojik yanıtı yüksek doğrulukla tespit edebileceğimizi gösterdik. Radyolojik-patolojik yanıt iyi derecede uyumlu olarak saptanmış olup MKC yapılacak hastalar için MRG ile patolojik yanıt tahmini yeterli orandadır. Patolojik yanıtın doğru öngörülebilmesi için NAK sonrası MRG' de; yanlış pozitif ve negatifliğe sebep olabilecek moleküler alt tip, histolojik grade, NAK protokolü gibi durumlar göz önünde bulundurularak dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme, Neoadjuvan kemoterapi, Metalik marker, Radyolojik yanıt

ABSTRACT

THE ROLE OF DYNAMIC BREAST MRI IN PREDICTING PATHOLOGIC RESPONSE OF MASS BREAST CANCERS WITH PLACED MARKER PRIOR TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Dr. Şeyma Ünüvar

MASTER'S THESIS

KONYA- 2024

Purpose: In locally advanced breast cancer patients with a marker in the tumor, it is important to radiologically select the patient population that can support the pathologic response with multiple vacuum biopsies performed around the marker after NAC and potentially be targeted for non-surgical treatment. Therefore, our study investigated the predictability of MRI for pathologic response and radiology-pathology correlation as a guide for non-surgical follow-up after post-NAC.

Materials and Methods: 85 lesions (71 patients) in which markers were placed on the primary breast lesion between November 2020 and August 2023 were included in our study. RECIST 1.1 criteria were used in radiological response evaluation. The correlation between the radiological response of the lesions on MRI after NAC and the postoperative pathological response was compared. Kappa test was used.

Results: Post-NAC MRI of 85 lesions included in the study; 52.9% (n:45) was evaluated as the radiological complete response, and 47.1% (n:40) was evaluated as the radiological incomplete response. According to the postoperative pathology results, 45.2% (n: 38) of the lesions were compatible with the pathological complete response, and 54.8% (n: 46) were compatible with the pathological incomplete response. The Kappa test was used to evaluate the agreement of the tests investigated in the study, and it was determined that there was a statistically significant and good degree of agreement between the radiological response and the pathological response after surgery ($p<0.001$, $\kappa=0.740$). When the pathological evaluation is taken as the reference test, the sensitivity of MRI is calculated as 80%, the specificity is 94.7%, the positive predictive value is 95%, and the negative predictive value is 80%.

Conclusions: As a result of our research, we showed that we can detect the pathological response with high accuracy with MRI after NAC. The radiological-pathological response was found to be in good agreement, and the prediction of pathological response by MRI is sufficient for patients who will undergo BCS. In order to accurately predict the pathological response, MRI after NAC; Careful

evaluation should be made, considering situations such as molecular subtype, histological grade, and NAC protocol that may cause false positives and negativity.

Keywords: Magnetic resonance imaging, Neoadjuvant chemotherapy, Metallic marker, Radiologic response

İçindekiler

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Memenin Histoloji-Embriyolojisi ve Fizyolojisi.....	4
2.2 Memenin Anatomisi	5
2.2.1 Memenin Arteriyel Beslenmesi, Venöz Drenajı ve İnnervasyonu.....	7
2.2.2 Memenin Lenfatik Drenajı.....	7
2.3 Memenin Radyolojik Anatomisi	10
2.4 Memenin Lezyonları ve Meme Tümörlerinin DSÖ Sınıflaması.....	11
2.5 Meme Kanseri	20
2.5.1 Meme Kanseri Epidemiyolojisi ve Taraması	20
2.5.2 Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	22
2.6 Meme Kanseri Histopatolojik Alt Tipleri	25
2.6.1 İn situ Karsinom	25
2.6.2 İnvaziv Karsinom	29
2.7 Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri.....	37
2.7.1 Luminal A ve B Tipi	37
2.7.2 HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2)' den Zengin Tip	38
2.7.3 Triple Negatif/ Bazal Benzeri Tip.....	38

2.7.4 Moleküler Alt Tiplere Göre Radyolojik Bulgular	38
2.8 Meme Kanserinin Evrelemesi.....	39
2.9 Lokal İleri Meme Kanseri ve Neoadjuvan Kemoterapi (KT) Endikasyonları	40
2.10 Meme Kanseri Tanısında Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri.....	41
2.10.1 Ultrasonografi (US)	41
2.10.2 Mamografi (MG).....	43
2.10.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	44
2.11 Meme Kanseri Tanısında Girişimsel Radyolojik İşlemler.....	48
2. 11. 1 Preoperatif Lokalizasyon Yöntemleri.....	49
2.11.2 US Eşliğinde Perkütan Biyopsi	50
2.12.3 US Eşliğinde Marker Yerleştirme.....	51
2.13 Neoadjuvan KT Sonrasında Görüntüleme.....	51
2.14 Neoadjuvan KT Sonrası Meme Cerrahisi.....	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	54
3.1. Hasta Popülasyonu	54
-Tedavi süreci tamamlanmadan ex olan 4 hasta	54
3.2. Neoadjuvan KT protokolü	55
3.3. MRG Protokolü ve Değerlendirilmesi	55
3.4. Patolojik Değerlendirme	57
3.5. İstatistiksel Analiz	58
4. BULGULAR	59

5. OLGU ÖRNEKLERİ	77
6. TARTIŞMA	82
7. SONUÇ	90
8. KAYNAKLAR.....	91

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Tanner evrelemesi (Emmanuel ve Bokor, 2022).	4
Tablo 2. Meme Lezyonları (Berg ve Leung, 2019; Oktay, 2014).	11
Tablo 3. Meme Tumorlerinin DSÖ' nün 2019' da Yayınladığı Histopatolojik Sınıflama.	13
Tablo 4. Meme kanserinde risk faktörleri.	22
Tablo 5. Neoadjuvan KT' nin Avantajları.	41
Tablo 6. Meme US Endikasyonları.	42
Tablo 7. RECIST 1.1 kriterleri.	57
Tablo 8. Bazal MRG bulguları.	60
Tablo 9. Eşlik eden diğer meme MRG bulguları ve hasta sayıları.	61
Tablo 10. Mc Nemar Bowker testi kullanılarak MRG' de lezyonun NAK öncesi ve sonrasında internal kontrastlanma paterninin değerlendirilmesi.	62
Tablo 11. Biyopsi ve postop patolojideki ER, PR/HER2 değerlerinin ve tanı ve NAK sonrası MRG' de difüzyon kısıtlanması/aksilla tutulumunun McNemar testi kullanılarak karşılaştırılması.	63
Tablo 12. Biyopsi-postop Ki67 indeksinin ve tanı-NAK sonrası MRG' de boyut karşılaştırması. Wilcoxon testi kullanılmıştır.	64
Tablo 13. Radyolojik-patolojik yanıt korelasyonu.	65
Tablo 14. Radyolojik yanıtla yaş, lateralite, mastektomi çeşitleri ve MRG bulgularının ilişkisi. Ki kare testi kullanılmıştır.	67
Tablo 15. Radyolojik yanıtla biyopsi ve postoperatif patolojideki alt tiplerin ilişkisi. Ki Kare testi kullanılmıştır.	69
Tablo 16. Radyolojik yanıtla biyopsi/postop patoloji Ki67 değerleri ve MRG' deki lezyon boyutları karşılaştırması. Mann Whitney U testi kullanılmıştır.	71

Tablo 17. Postop patoloji ile hastaların yaşı, lezyonların lateralitesi, sayısı, mastektomi çeşitleri, MRG’de lezyonların kontur özelliği, aksilla tutulumu, zemin kontrastlanması, internal kontrastlanma paterni, fibroglandüler doku paternleri, tanı ve NAK sonrası difüzyon MRG bulguları karşılaştırılmıştır. Ki Kare testi kullanılmıştır.71

Tablo 18. Postop patoloji ile biyopside histopatolojik alt tipler, biyopsi patolojisinde ER, PR ve HER2 ve postop patolojide ER, PR ve HER2 ilişkisinin değerlendirilmesi. Ki Kare testi kullanılmıştır.73

Tablo 19. Postop patolojik yanıt değerlendirmesinde biyopsi ve postop patoloji Ki67 değerleri ile MRG’de lezyonların boyut ortancasının ilişkisi. Mann Whitney U testi kullanılmıştır.75

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Meme anatomisi ve TDLU histolojisi (Dimri ve diğeri, 2005).....	6
Şekil 2. Memenin lenfatik drenajını sağlayan lenf nodları (Macéa ve Fregnani, 2006).....	9
Şekil 3. Memenin sonografik anatomisi.	10
Şekil 4. Mamografi tipleri	11
Şekil 5. Memedeki duktal proliferasyon tiplerinin şematik çizimi	26
Şekil 6. İnvaziv Duktal Karsinom Olgusu.	31
Şekil 7. Yanlış negatif olgunun MRG kesitleri.....	77
Şekil 8. Yanlış negatif olgunun patolojik mikroskopik görüntüleri.	78
Şekil 9. Radyolojik-patolojik uyumsuz hastanın MRG kesitleri.	79
Şekil 10. Radyolojik-patolojik uyumsuz hastanın mikroskopik kesitleri.	80
Şekil 11. Radyolojik patolojik uyumlu hastanın dinamik kontrastlı meme MRG kesitleri.	81

KISALTMALAR VE SİMGELER

DKİS: Duktal Karsinoma İn situ

LKİS: Lobüler Karsinoma İn situ

HER 2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

KT: Kemoterapi

US: Ultrasonografi

MG: Mamografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

TDLU: Terminal Duktal Lobuler Unite

postop: Postoperatif

PASH: Psödoanjomatöz Stromal Hiperplazi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi

BRCA 1-2: Meme Kanseri İlişkili Gen

RT: Radyoterapi

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

OKS: Oral Kontraseptif

O.D: Otozomal Dominant

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ACR: Amerikan Radyoloji Derneği

BIRADS: Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi

NAK: Neoadjuvan Kemoterapi

MKC: Meme Koruyucu Cerrahi

Rty: Radyolojik Tam Yanıt

Pty: Patolojik Tam Yanıt

LN: Lobüler Neoplazi

ALH: Atipik Lobüler Hiperplazi

NOS: Başka Türü Spesifiye Edilmeyen

NST: Özel Olmayan Tip

İDK: İnvaziv Duktal Karsinom

T1A/T2A: T1/2 Ağırlıklı

ER: Östrojen Reseptörü

PR: Progesteron Reseptörü

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

AJCC: American Joint Committee on Cancer

TSE: Turbo Spin Eko

T: Tesla

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

ADC: Görünür Difüzyon Katsayısı

MİP: Maksimum İntensite Projeksiyon

RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

ROLL: Radyonüklid Occult Lesion Localization

NPV: Negatif Prediktif Değer

PPV: Pozitif Prediktif Değer

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, kadınlardaki tüm tümörlerin yaklaşık %31' ini oluşturarak en sık görülen neoplazidir. Kadınların yaklaşık %10' unun hayatı boyunca meme kanserine yakalanma riski vardır. Her yıl meme kanseri insidansı artmakta olup tanı yaşı azalmaktadır. Daha genç kadınları etkilemesi ve kozmetik problemleri nedeniyle meme koruyucu cerrahi daha da önemli hale gelmektedir (Rüland ve diğerleri, 2018). İleri evre ancak metastaz saptanmayan meme kanserleri, lokal ileri evre olarak adlandırılıp geniş bir spektrumdan oluşur. Genç kadınlarda lokal ileri evre meme kanseri prevalansı yüksektir. Genç meme karsinomu olan (40-50 yaş altı) kadınlarda yapılan çalışmalarda hastaların yarısından çoğunun lokal ileri evrede tanı aldığı gösterilmiştir (C. Villarreal-Garza, Lopez-Martinez, Muñoz-Lozano ve Unger-Saldaña, 2019; C. M. Villarreal-Garza ve diğerleri, 2013).

Kemoterapi (KT), cerrahiden önce verildiği zaman neoadjuvan kemoterapi (NAK) adını alır. Lokal ileri meme kanserinde, NAK standart tedavi haline gelmiştir. Evre 1-3 meme kanserinde adjuvan KT ve NAK, hastaların survival oranlarını artırır (Whitman ve diğerleri, 2004). Ayrıca meme kanserinin insidansının artmasıyla artan araştırmalar sonucunda tanı ve tedavi seçenekleri de artmaktadır. Son yıllarda meme kanserinde belirgin değişim oluşturan yeni hedefe yönelik tedavi stratejileri de KT' ye ek olarak kullanılmaktadır (Soliman ve Osman, 2018). Metastazı olmayan meme kanserinde KT' nin amaçlarından biri de rekürrensi azaltmaktır. NAK' nin diğer avantajları ise; inoperabl hastayı operabl hale getirmesi, operabl hastada meme koruyucu cerrahi (MKC) şansını artırması, mortaliteyi azaltması, aksiller diseksiyonu azaltarak morbiditeyi azaltması ve tedavi yanıtının cerrahi öncesi in vivo olarak değerlendirilmesi olarak sayılabilir. Bu sayede NAK prognostik bilgi sağlayarak adjuvan KT' ye yol gösterebilir.

Güncel ajanlarla NAK alan hastalarda patolojik tam yanıt ihtimali artmaktadır. Primer meme lezyonunun, %80-90' a ulaşan oranlarda NAK' ye başarıyla cevap verdiği çalışmalarda gösterilmiştir (Youn ve diğerleri, 2015). Bu da cerrahi sırasında tümör lokalizasyonunu tespit etmeyi ve patolojik değerlendirmeyi güçleştirir. Bu nedenle kitle içine marker yerleştirilmesi; tümör lokalizasyonunun doğru tespit edilmesine ve kozmetik olarak da yüz güldürücü sonuçlar alınmasına olanak sağlar. Tedavi öncesi

marker yerleştirilmediyse tümör yatağının belirlenmesi çok zordur. Cerrah MKC ile gereksiz mastektomi arasında seçim yapmak zorunda kalabilir. Bundan dolayı NAK alan hastalarda cerrahi öncesi tümörü lokalize etmek standart hale gelmiştir. Birçok lokalizasyon yöntemi vardır (Hossam ve diğerleri, 2023). Radyodens marker kullanmanın, tümör yatağını belirlemede en etkin yöntem olduğu gösterilmiştir. Markerı göstermede US ve MG kullanılır. Marker, cerrahi öncesinde stereotaktik olarak telle işaretlenir (Rüland ve diğerleri, 2018).

Lokal ileri evre meme kanserinde NAK öncesi ve sonrası tedavi yanıtını değerlendirmede standart olarak dinamik kontrastlı MRG kullanılır. Radyolojik tam yanıt (Rty); tanı anındaki tümör lojunda, gözle görülebilir kontrastlanma olmaması veya zemin kontrastlanmasına eşit ya da daha az kontrastlanma olması olarak değerlendirilir (Zhang ve diğerleri, 2020). NAK sonrası MRG' nin, yüksek duyarlılık ve özgüllükle değerlendirme yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir. MRG; NAK sonrası yüksek duyarlılıkla rezidü tümörü saptayarak cerrahiye yön verir. Ayrıca KT cevabını erken tahmin ederek, KT' nin olası yan etkilerini önler (Romeo ve diğerleri, 2021).

Patolojik tam yanıt (Pty) ise; tümör yatağında veya lenf nodlarında rezidüel invaziv karsinom olmaması ve damarlar içinde kanser bulunmamasıdır (Amin ve diğerleri, 2017). Patolojik tam yanıtın uzun süreli sağkalım için kuvvetli bir gösterge olduğu bilinmektedir.

NAK' ye yanıt değerlendirmesinde, cerrahi sonrası patolojik sonuç geçerli olmaktadır. Kataoka ve arkadaşları, 2023 yılında yaptıkları çalışmada; NAK sonrasında marker lojunda tümör olmaması halinde patolojik tam yanıtın yüksek doğrulukla tahmin edilebileceğini göstermişlerdir. Günümüzde NAK sonrası Pty gelişse bile cerrahi tedavi standart olarak gerçekleştirilir. Her ne kadar meme koruyucu cerrahi yapılsa da cerrahinin invaziv olması ve kozmetik olarak hastayı negatif olarak etkilemesinden dolayı cerrahiye alternatif olacak tedavi seçenekleri titizlikle araştırılmaya başlanmıştır. NAK sonrası MRG ile patolojik yanıtı öngörmek, cerrahi yapılmayacak hasta seçimi için önemli olacaktır.

Bu nedenle çalışmamızda, NAK verilen hastalarda cerrahi sonrası histopatoloji ile MR görüntüleme bulgularını ilişkilendirerek, NAK sonucunun değerlendirilmesinde meme MRG' nin rolünü araştırdık. Çalışmamızda kitlesel lezyonları marker ile işaretlenmiş

hastalarda, NAK sonrası MRG'de hiçbir rezidüel tümör tespit edilmediğinde, bunun cerrahi sonrası Pty ile uyumu üzerine odaklandık. Bu, NAK sonrası cerrahi ya da vakum biyopsi ile tümör yatağında patolojik tam yanıtın saptanmasında MRG' nin klinik rolünü belirlemek için yararlı bilgiler sağlayabilir. MRG' nin Pty'i öngörmedeki doğruluğuna ilişkin araştırmalar daha önce yayınlanmış olmasına rağmen, marker yerleştirilmiş kitlesel lezyonları olan seçilmiş hasta grubu üzerinde yaptığımız bu çalışmanın sonuçlarının daha objektif olacağını düşünöyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Memenin Histoloji-Embriyolojisi ve Fizyolojisi

Meme glandı, özelleşmiş apokrin ter bezi olup ektodermden köken almaktadır. Gestasyonel 4-6. hafta arasında aksilla ve inguinal bölge arasındaki ektoderm çizgisinde proliferasyonla kabarıklık oluşur. Bu kabarıklık 6-8. haftalarda involusyona uğrayarak göğüs duvarı mezenşimine invajine olur. Düz kas hücreleri 12-16. haftalarda meme başı ve areolaya farklılaşır. Ayrıca bu haftalarda epitelyal tomurcuklar gelişerek dallanmaya başlar. 2. trimesterde meme parankiminin primitif komponentleri oluşurken aynı zamanda apokrin ve Montgomery bezleri gelişir. Gestasyonel 20. haftadan sonra hormonların uyarısıyla ana duktuslar kanalize olup lobüller farklılaşırken meme başı areola kompleksi gelişir ve pigmente olur.

Yenidoğan döneminde bağ doku proliferasyonu başlarken, çocukluk ve puberte döneminde stroma proliferasyonu artar. Ana duktuslar dallanır ve terminal duktal lobuler unitin (TDLU) öncüleri oluşur. Telarşla beraber pubertedeki meme gelişimi Tanner evrelemesiyle değerlendirilir (Tablo 2. 1). Erişkinde menstrüel siklusun proliferatif fazında epitel hücreleri regrese olur, stroma yoğunluğu azalır ve buna bağlı olarak meme volümü-su içeriği azalır. Sekretuar faz da ise duktal epitel proliferasyonu olur, stromal dansite ve su içeriği artar.

Tablo 1. Tanner evrelemesi (Emmanuel ve Bokor, 2022).

Tanner Evrelemesi	Meme Gelişimi
Evre 1	Palpabl meme glandı yok
Evre 2	Areola altında palpabl meme tomurcuklanması (ilk puberte bulgusu)
Evre 3	Areola dışında palpabl meme dokusu
Evre 4	Areola memenin üstünde kontur oluşturur
Evre 5	Matür meme dokusu

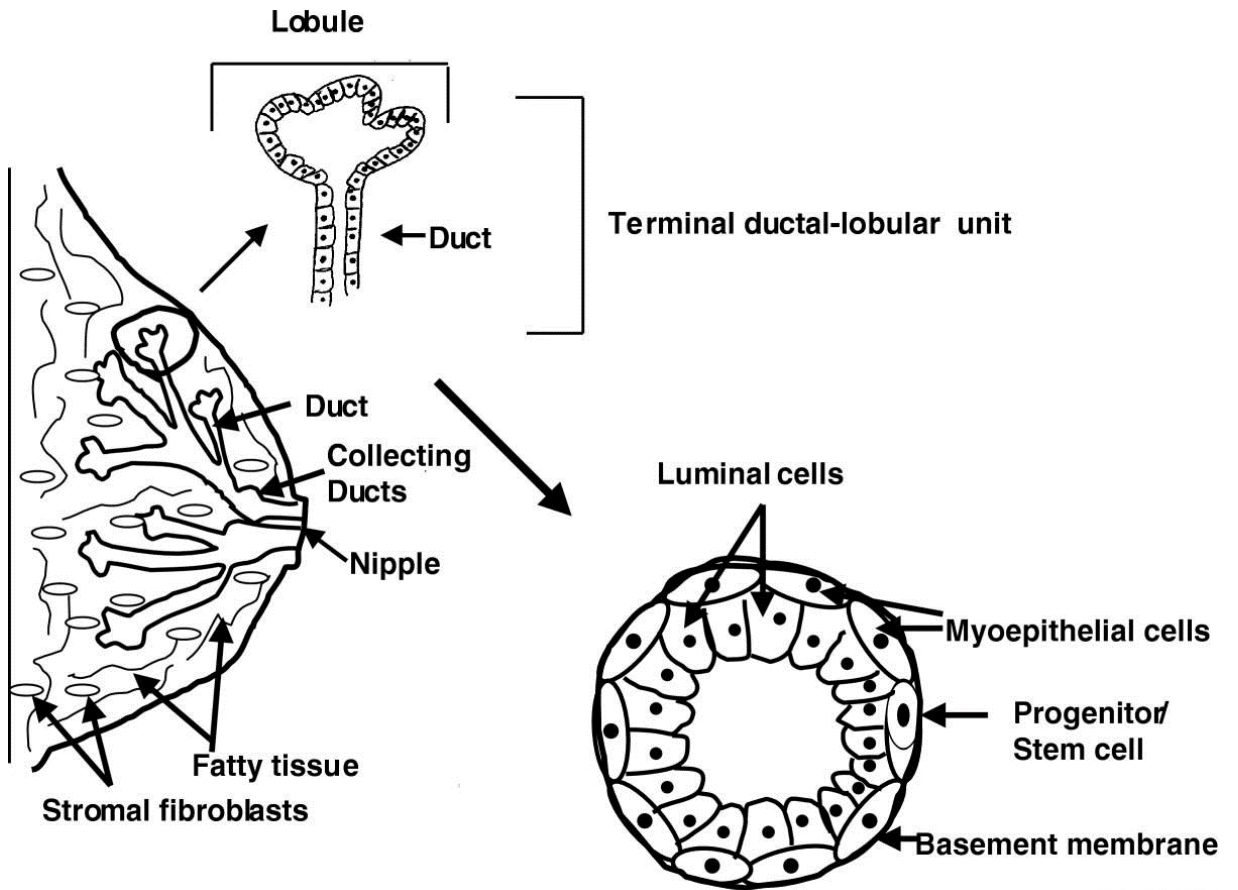
Gebelikte ise erken haftalarda belirgin duktal ve lobuler proliferasyon olmasına bağlı meme volümü artar. Meme başı-areola kompleksinde pigmentasyon olur. Gebeliğin 2. yarısında ise lobuler proliferasyonla beraber stromal ve adipoz doku artar. Postlaktasyonel değişiklikler ise stromal bağ dokunun artması ve kolostrum artışıyla meydana gelir. Menapoz döneminde epitel ve stromanın atrofisiyle yerini adipoz doku alır.

Embriyolojik gelişim aşamalarındaki duraksamalar sonucunda memenin konjenital anomalileri oluşur. Meme kabarıklığının tam olmayan involüsyonuna bağlı aksesuar meme dokusu olan polimasti görülür. En sık görülen konjenital anomali aksesuar meme başı olan politeliadır. Amastia; meme gelişiminin olmamasıdır. Meme başının gelişmesi ancak meme dokusu olmamasına bağlı anomali, amazi olarak adlandırılır. Tek taraflı veya bilateral hipoplazi/hiperplazi görülebilir. Meme başının konjenital inversiyonunun insidansı %3 olup, mastite sekonder olarak da görülebilir (Berg ve Leung, 2019).

2.2 Memenin Anatomisi

Meme, cilt, glandüler doku, stroma, interlobuler ve intralobuler dokudan oluşan apokrin bezdir. Cilt kalınlığı yaklaşık 0.5-2 mm arasındadır. Sternumun lateralinden, orta aksiller çizgiye kadar uzanır ve kraniokaudal olarak 2-6. Kotlar arasında bulunur. Meme dokusunun büyük kısmı, pektoralis majör kası anteriorunda bulunmakla beraber, lateralde serratus anterior, inferiorda üst abdominal oblik kaslarla komşudur (Jesinger, 2014). Glanduler komponentte yaklaşık 15-20 lob, her lobda 20-40 lobül ve lobüllerde de değişen sayıda asinüs vardır. Asinüslerle bağlantılı duktuslar, terminal duktus olarak sonlanır. Terminal duktus ve onunla ilişkili asinüs terminal duktal lobuler unite olarak adlandırılır. TDLU; içte luminal, dışta ise kontraktıl myoepitelyal hücrelerden oluşmaktadır (Şekil 2. 1). Meme kanserinin büyük çoğunluğunun (duktal ve lobuler tip) TDLU' dan köken aldığı bilinmektedir. Terminal duktuslar subsegmenter duktuslara, subsegmenter duktuslar, segmenter duktuslara, segmenter duktuslar, laktiferöz sinüs sonrası toplayıcı duktus aracılığıyla meme başına açılmaktadır (Dimri, Band ve Band, 2005). Stromada; adipoz doku, bağ dokusu, ligamentler, sinirler ve vasküler yapılar

bulunmaktadır. Meme, süperfisyel fasyanın yüzeyel ve derin tabakası arasında bulunur. Bu iki tabaka arasında, posteriorda memenin pektoral kas üzerinde rahat hareketini sağlayan retromammarian boşluk bulunmektedir. Derin tabaka, retromammarian boşluktan pektoral fasyaya uzanarak posterior asıcı ligamentleri oluşturur. Ayrıca Derin tabaka Cooper ligamentiyle yüzeyel tabaka ve dermise bağlanır. Cooper ligamenti, anterior asıcı ligament olarak da adlandırılır (Cardoso ve diğerleri, 2015). Meme dokusunu ayıran ve asan fibrokollajenöz septalardır. Cooper ligamanında malign infiltrasyona bağlı kısılma sonucunda fizik muayene bulgusu olarak ciltte gerginlik, çukurlaşma görülebilir (Naraynsingh ve diğerleri, 2021).



Şekil 1. Meme anatomisi ve TDLU histolojisi (Dimri ve diğerleri, 2005).

2.2.1 Memenin Arteriyel Beslenmesi, Venöz Drenajı ve İnnervasyonu

Memenin kan akımı; meme volümü, gebelik ve laktasyona göre değişir. Laktasyonda, gebelikte ve premenopozal dönemde kan akımı artarken, postmenopozal dönemde azalır. Arteriyel beslenmesi; internal torasik, lateral torasik arter ve interkostal arter dallarından olmaktadır. İnternal ve lateral torasik arterin yüzeysel dalları memenin yüzeysel kesimine dallar verirken, derin komponentine interkostal arterin dalları ulaşmaktadır. Esas arteriyel akım internal torasik (mammarian) arterden sağlanmakta olup memenin santral ve medialinde ağırlıklı olarak dal vermektedir. Lateral torasik arter ise süperolateral meme parankimini besler. Süperior meme parankimi ise; subklavian ve aksiller arterin dalları olan torakoakromial, subskapular ve torakodorsal arter tarafından beslenir.

Memenin derin dokusundaki venöz drenaj arterlere paralel seyreder. Ancak yüzeysel drenaj arterlerle korele değildir. Yüzeysel venler perifere, merkeze veya karşı memeye kollaterallerle drene olabilir. Santrale drene olduğunda; Hallerin venöz pleksusu adı verilen periareolar venöz pleksustan, medialde internal torasik vene lateralde lateral torasik vene bağlanırlar. Meme içi venöz anastomozlar sık olup venlerde kapakçık bulunmaz (Jesinger, 2014). Memenin yüzeysel venlerinin tromboflebitine Mondor Hastalığı adı verilmektedir. Torakoabdominal venlerde görülebilir. Memenin drene olduğu venlerden en sık lateral torasik vende görülür (Mayor ve diğerleri, 2000).

Memenin innervasyonu 2-6. İnterkostal sinirlerin medial ve lateral mammarian dalları tarafından gerçekleştirilmektedir (Berg ve Leung, 2019).

2.2.2 Memenin Lenfatik Drenajı

Memenin lenfatik drenajı medial kadrantlarındaki internal mammarian lenf nodlarına, geriye kalan kısımların da ağırlıklı olarak aksillaya olduğu bilinmektedir. Ancak yaygın lenfatik ağla her iki lenf nodları da birbiriyle bağlantılıdır. İnternal mammarian lenf nodları; sternumun kenarında, torasik damarlar boyunca yerleşen 2-3 mm çaplı lenf nodlarıdır. Memenin medialinde, göğüs duvarının ve diafragmanın anteriorundan drenaj alır.

Aksiller lenf nodları yaklaşık 20-30 adet olup 5 gruba ayrılır (Şekil 2. 2):

Anterior (pektoral) lenf nodları, pektoral minör kasının inferiorunda ve medial aksiller duvarda yerleşen 2-3 adet lenf nodudur. Göğüs duvarının anteriorundan lenfatikler alır. Drenajı santral veya apikal lenf nodlarına olur.

Posterior (subskapular) lenf nodları, posterior aksiller sınırdaki yer alır. Göğüs duvarının posteriorundan lenfatikler alır, santral veya apikal lenf nodlarına drene olur. Yaklaşık 7-8 adettir.

Lateral (humeral) lenf nodları, lateral aksiller duvarda ve aksiller venin posteromedialinde yerleşen 4-6 adet lenf nodudur. Üst ekstremitenin lenfatiklerini alır, doğrudan santral vene drene olur.

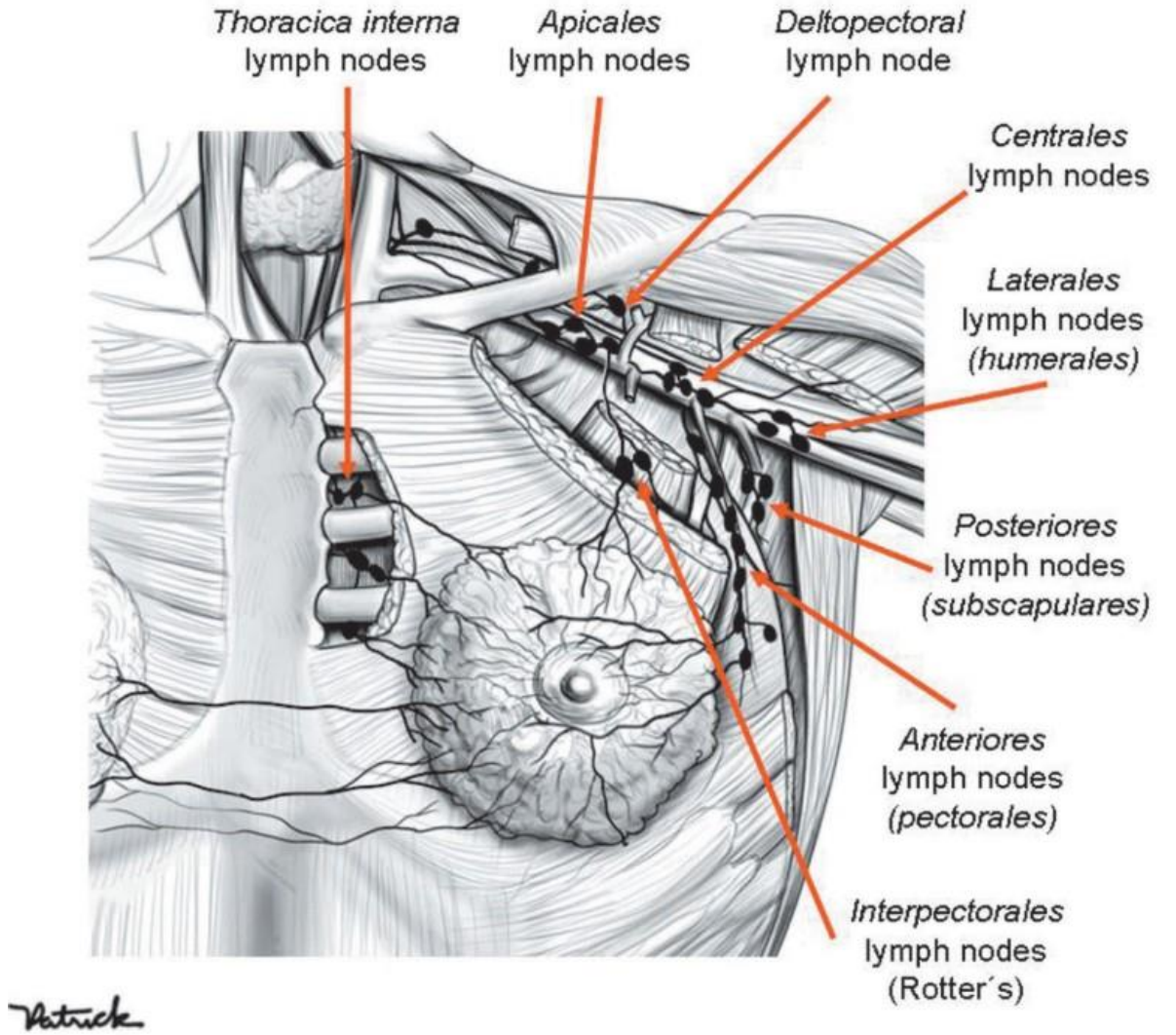
Santral lenf nodları, pektoral minör kasının derininde yerleşen 3-4 adet büyük lenf nodudur. Anterior, posterior ve lateralden lenfatikler alır, apikal lenf nodlarına drene olur.

Apikal (subklavikular) lenf nodları; aksillanın apeksinde, aksiller venin medialinde yer alır. Tüm aksiller lenf nodlarından efferent alırken, trunkus sublavius, jugularis ve bronkmediastinalis aracılığıyla sağda duktus lenfatikus dekstere, solda ise duktus torasikusa drene olur. Meme kanserinde apikal lenf nodlarında tıkaçıcı derecede tutulum olursa, retrograd yolla supraklavikuler lenf nodları ve derin servikal zincir tutulabilir (Ellis ve Mahadevan, 2013).

Memede birbiriyle ilişkili 4 adet lenfatik pleksus bulunmaktadır. Bunlar; kutanöz, subkutanöz, pektoral fasya üzerinde bulunan fasyal pleksus ve glandular pleksustur. Glandular pleksus, subkutan pleksusun bir komponenti olan subareolar pleksus (Sappey' in pleksusu) ile ilişkilidir. Derin ve yüzeysel pleksuslar, efferentlerle aksillaya ve internal torasik damarlara drene olur. Medialdeki efferentler, venlerdekine benzer şekilde karşı memenin lenfatikleriyle bağlantılıdır. Bu anastomoz karşı aksilla metastazını açıklamaktadır. Lateral efferentler; torasik interna ile pektoral lenf nodlarına veya direkt olarak subskapuler lenf nodlarına drene olabilir. Ayrıca duktus torasikusa drene olan interkostal lenf düğümlerine de bağlanabilir. Fasyal pleksus memenin esas drenajından sorumlu olmayıp, obstrüksiyon durumunda devreye girer. Drenajı

pektoralis kasının derin lenfatikleri aracılığıyla apikal lenf nodlarıdır. Bu drenaj yolunda (Groszman'ın yolu, transpektoral yol), pektoral majör ve minör kasları arasında, interpektoral (Rotter) lenf nodları bulunabilir (Macéa ve Fregnani, 2006).

Klinisyenler aksiller lenf nodlarını pektoral kasa göre 3'e ayırır. Pektoralis minörün inferiorundaki lenf nodları seviye 1, arkasındakiler seviye 2 ve superiorundakiler seviye 3 olarak gruplandırılabilir.



Şekil 2. Memenin lenfatik drenajını sağlayan lenf nodları (Macéa ve Fregnani, 2006).

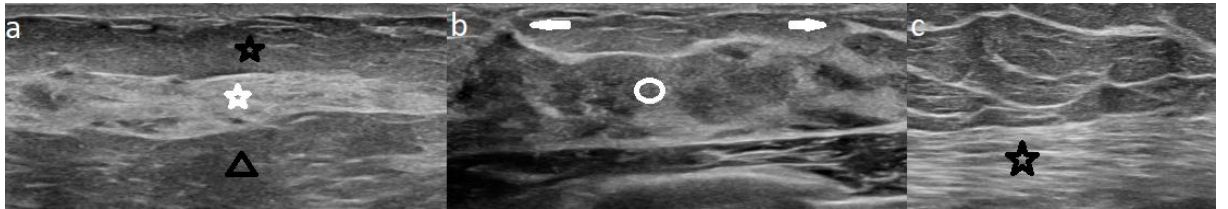
2.3 Memenin Radyolojik Anatomisi

Meme anatomik olarak; premammarian (subkutanöz adipöz doku), mammarian (fibroglandüler doku) ve retromammarian (retroglandüler/prepektoral) zon olmak üzere 3 zona ayrılabilir.

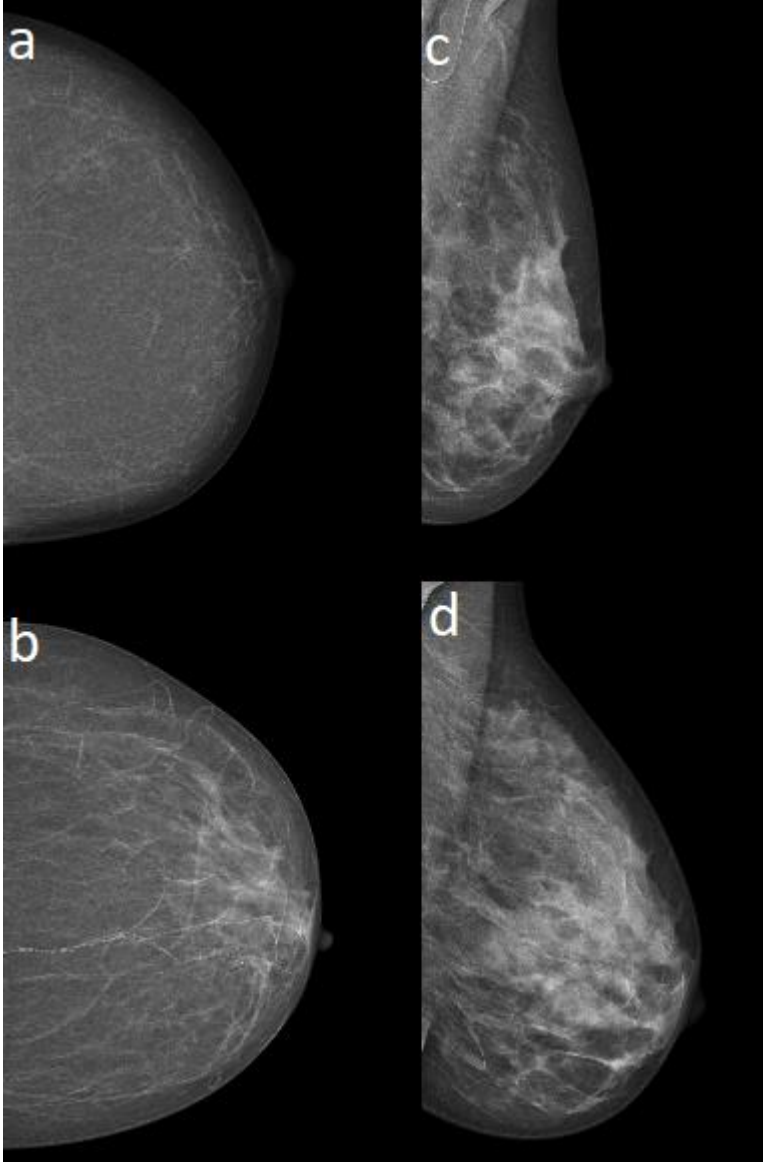
Cilt ile premammarian fasya (anterior mammarian fasya) arasında bulunan zona premammarian zon denir. Bu zonda; subkutanöz adipöz doku, vasküler yapılar ve Cooper ligamenti bulunur. Cilt kalınlığı yaklaşık 2 mm olup US’ de hiperekoik olarak izlenir. Premammarian fasyanın anteriorunda subkutan adipöz doku görülür. Subkutan adipöz doku içinde, cilde uzanan hiperekoik ince bantlar şeklinde Cooper ligamentlerini görebiliriz. Ayrıca bu zonda klasik anekoik görünümde doppler US’ de akım alınan vasküler yapıları da görebiliriz.

Mammarian zon; anterior ve posterior mammarian fasya arasında yer alır. Fibroglandüler doku, duktuslar, stromal yağ ve bağ dokusunu içerir. Dağınık yerleşimli Cooper ligamentleriyle bölünür. Meme kanserinin çoğu bu zonda yerleşir.

Retromammarian zone; posterior mammarian fasya ile göğüs duvarı oluşumları arasında yer alır. Retroglandüler veya prepektoral zon olarak da adlandırılır. İçinde adipöz doku ve posterior asıcı ligamentler yer alır (Şekil 2. 3).



Şekil 3. Memenin sonografik anatomisi. Ultrason görüntülemesinde (resim a); hiperekoik cilt, vasküler yapılar, Cooper ligamentleri ve subkutan adipöz dokuyu içeren premammarian zon (siyah yıldız), fibroglandüler doku, duktuslar ve stromal dokuyu içeren mammarian zon (beyaz yıldız), posterior asıcı ligamentler ve adipöz dokuyu içeren retromammarian zon (siyah üçgen) izleniyor. Ayrıca diğer resimlerde (b,c); Cooper ligamentleri (beyaz oklar), fibroglandüler doku (beyaz halka) ve prepektoral kaslar (siyah yıldız) görülüyor.



Şekil 4. Mamografi tipleri. ACR 5. baskıya göre meme parankimi 4 tipe ayrılmaktadır. Bunlar: neredeyse tamamı yağlı doku hakimiyetindeki meme parankimi Tip A (A), dağınık fibroglandüler doku içeren meme parankimi Tip B (B), heterojen dens meme parankimi Tip C (C) ve yoğun meme parankimi Tip D (D) olarak adlandırılır.

2.4 Memenin Lezyonları ve Meme Tümörlerinin DSÖ Sınıflaması

Meme lezyonları benign, riskli lezyonlar ve malign lezyonlar olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2. 2).

Tablo 2. Meme Lezyonları (Berg ve Leung, 2019; Oktay, 2014).

Benign Lezyonlar	Malign Lezyonlar
Kist (inflame)	DKIS
Fibroadenom	LKIS
Lipoma, Anjiolipoma	İnvaziv Karsinom
Fibrokistik Değişiklikler	NST İnvaziv Karsinom
Vasküler Lezyonlar	Tubuler Karsinom
Epitel Hiperplazileri	Medüller Karsinom
Yağ nekrozu, yağ kisti	Müsinöz Karsinom
Apokrin metaplazi	Papiller Karsinom
Adenozis	Mikropapiller Karsinom
Hamartoma	Metplastik Karsinom
Hematom	Kribriform Karsinom
Papillom	İnflamatuvar Karsinom
Radial Skar	Sarkom
Mastit-Apse	Malign Filloid Tumor
Granülomatöz Mastit	Lenfoma
Galaktosel	Metastaz
Duktal ektazi	Adenoid Kistik Karsinom
Postoperatif (postop) Skar	Apokrin Karsinom
Diyabetik Mastopati	
Apokrin Metaplazi	Riskli Lezyonlar
Tübüler Adenom	Atipik Duktal Hiperplazi

Sklerozan Adenozis	Atipik Lobüler Hiperplazi
Kolumnar Hücreli Lezyon	Atipik Papillom
Fibromatozis	Flat Epitelyal Atipi
Granuler Hücreli Tumor	Mukosel Benzeri Lezyon
Myofibroblastoma	
Filloid Tümör (benign)	
Psödoanjomatöz Stromal Hiperplazi (PASH)	

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün 2019 yılında yayınladığı meme tümörlerinin güncel histopatolojik sınıflaması tablo 2. 3' te özetlenmiştir.

Tablo 3. Meme Tümörlerinin DSÖ' nün 2019' da Yayınladığı Histopatolojik Sınıflama.

Epitelyal tümörler
Benign epitelyal proliferasyonlar ve prekürsörler
Olağan duktal hiperplazi Kolumnar hücre lezyonları Atipik duktal hiperplazi
Adenozis ve benign sklerotik lezyonlar
Sklerozan adenozis Apokrin adenom Mikroglandüler adenozis

Radial skar /Kompleks sklerozan lezyon
Adenomlar
Tübüler adenom Laktasyon adenomu Duktus adenomu
Papiller neoplazmlar
İntraduktal papillom Papiller duktal karsinoma in situ Kapsüllü papiller karsinom İnvaziv kapsüllü papiller karsinom Solid papiller karsinoma in situ İnvaziv solid papiller karsinom İnvaziv intraduktal papiller adenokarsinom
İnvaziv olmayan lobüler neoplazmlar
Atipik lobüler hiperplazi Lobüler karsinoma in situ Klasik lobüler karsinoma in situ Florid lobüler karsinoma in situ Pleomorfik lobüler karsinoma in situ
Duktal karsinoma in situ

<p>İnfiltratif olmayan duktal karsinom</p> <p>Düşük nükleer gradeli DKİS</p> <p>Orta nükleer gradeli DKİS</p> <p>Yüksek nükleer gradeli DKİS</p>
<p>İnvaziv meme karsinomu</p>
<p>İnfiltratif duktal karsinom</p> <p>Onkositik karsinom</p> <p>Lipitten zengin karsinom</p> <p>Glikojenden zengin karsinom</p> <p>Sebase karsinom</p> <p>Lobüler karsinom</p> <p>Tübüler karsinom</p> <p>Kribriform karsinom</p> <p>Müsinöz adenokarsinom</p> <p>Müsinöz kistadenokarsinom</p> <p>İnvaziv mikropapiller karsinom</p> <p>Metaplastik karsinom</p>
<p>Nadir görülen ve tükrük bezi tipi tümörleri</p>
<p>Sekretuar karsinom</p> <p>Asiner hücreli karsinom</p> <p>Mukoepidermoid karsinom</p> <p>Polimorfik adenokarsinom</p>

Adenoid kistik karsinom
Klasik adenoid kistik karsinom
Solid bazaloid adenoid kistik karsinom
Yüksek grade transformasyonlu adenoid kistik karsinom
Ters kutuplu uzun hücreli karsinom
Epitelyal-miyoepitelyal tümörler
Pleomorfik adenom
Adenomyoepitelyoma NOS
Karsinomla birlikte adenomyoepitelyoma
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
Nöroendokrin neoplazmlar
Nöroendokrin tümör
Grade 1 Nöroendokrin tümör
Grade 2 Nöroendokrin tümör
Nöroendokrin karsinom NOS
Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Fibroepitelyal tümörler
Fibroadenom
Filloides tümör
Periduktal stromal tümör
Borderline filloides tümör

Malign filloides tümör
Hamartom

Meme başı tümörleri
Meme başı adenomu
Siringoma NOS
Meme başı Paget hastalığı
Mezenkimal tümörler
Vasküler tümörler
Hemanjiyom
Perilobüler hemanjiyom
Venöz hemanjiyom
Kavernöz hemanjiyom
Kapiller hemanjiyom
Anjiyomatozis
Atipik vasküler lezyonlar
Lenfanjiyoma benzeyen lenfatik atipik vasküler lezyon
Hemanjiyoma benzeyen lenfatik atipik vasküler lezyon
Postradyasyon anjiyosarkom
Epiteloid anjiyosarkom
Anjiyosarkom
Epiteloid anjiyosarkom
Fibroblastik ve miyofibroblastik tümörler
Nodüler fasit
Miyofibroblastom

Desmoid tip fibromatozis
İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
Periferik sinir kılıfı tümörleri
Schwannom NOS
Nörofibroma NOS
Granüler hücreli tümörler NOS
Malign granüler hücreli tümörler
Düz kas tümörleri
Leiomyom
Kutanöz leiomyom
Areola ve meme başı leiomyomu
Leiomyosarkom
Adipositik tümörler
Lipoma
Anjiyolipoma
Liposarkom
Diğer mezenkimal tümörler ve tümör benzeri durumlar
Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi
Malign lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Burkitt lenfoma NOS

Endemik Burkitt lenfoma
Sporadik Burkitt lenfoma
İmmün yetmelik ilişkili Burkitt lenfoma
Meme implantıyla ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma
Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması
Foliküler lenfoma
Metastatik tümörler
Erkek meme tümörleri
Jinekomasti
Karsinom
İnvaziv karsinom
İn situ karsinom

2.5 Meme Kanseri

Meme kanseri, meme dokusundaki hücrelerin anormal proliferasyonuna bağlı oluşan morfolojik ve moleküler özelliklerine göre tedavi yanıtı değişen heterojen bir hastalık grubudur. Meme dokusundaki köken aldığı hücreye göre prognozu değişmektedir. En sık duktal hücrelerden sonra lobüler hücrelerden daha az da diğer hücrelerden köken almaktadır (Giaquinto ve diğerleri, 2022). Sağ kalım, evre ve moleküler alt tipe göre değişmektedir (Stanisławek, 2021).

2.5.1 Meme Kanseri Epidemiyolojisi ve Taraması

Meme kanseri, kadınlarda melanoma dışı cilt kanserinden sonra en sık görülen 2. kanser olup akciğer kanserinden sonra kanserden 2. en sık ölüm nedeni olarak bilinmekteydi

(Hsieh ve Morris, 2021). Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC)' nin 2020 yılında yayınladığı verilere göre dünya genelinde 2020 yılında 2 milyondan fazla vaka yeni tanı almış olup yaklaşık 685.000 ölüm gerçekleşmiştir. Kadınlarda kansere bağlı ölümün en sık nedeni ve genel olarak kansere bağlı ölümden ise 5. en sık neden haline gelmiştir (IARC, 2021). Son 30 yılda risk faktöründeki profilin değişmesi, artan tanı ve kayıt nedeniyle insidansı artmıştır. Amerika' da her 8 kadından birinde yaşamı boyunca invaziv karsinom gelişme riski vardır.

Türkiye Kanser İstatistikleri 2018 verilerine göre kadınlarda %48.6 insidansla en sık görülen kanser tipi memedir. Bunu sırasıyla tiroid, kolorektal, serviks ve akciğer kanseri takip etmektedir. Kanser tanısı alan her 4 kadından biri meme kanseridir. Tanı esnasında vakaların %48.2' sinin lokal evrede olduğu anlaşılmaktadır. Dünya' da kadınlarda ilk sırada meme kanseri gelirken, Afrika' nın belli bölgesinde en sık serviks kanseri görülmektedir (“Türkiye kanser istatistikleri 2018”, 2022).

Meme kanserini erken evrede yakalamak ve buna bağlı mortalitesini azaltmak amacıyla ulusal tarama yöntemi kullanılmaktadır. Sağlık Bakanlığı Ulusal Tarama Programı' na göre ideal yöntem, 40 yaşından sonra 2 yılda bir MG ile taramadır. MG' ye ek olarak taramaya katılan her kadına klinik meme muayenesi yapılmalı ve 20 yaşından sonra kendi kendine meme muayenesi için eğitim verilmelidir. Taramanın etkinliği meme kanserinin mortalitesinin düşmesine bağlıdır. Bu amaçla hedef popülasyonun %70' ten fazlasının tarama programına katılması gerekmektedir. Hedef popülasyon 40-69 yaş arası kadınlardır. Meme kanseri için riskli olan grupta ise tarama programına erken başlanabilir ancak bununla ilgili net protokol bulunmamaktadır. Birinci derece akrabasında kanser öyküsü olan kadınlarda, kanser tanısı aldığı yaştan 10 yıl önce tarama önerilir. Genç yaşlarda dens meme parankimi nedeniyle yüksek riskli grupta MG' ye ek olarak taramaya MRG eklenmesi önerilir. Tarama amacıyla US önerilmez.

Meme kanserinin tespitinde 3 evre bulunmaktadır. Bunlar tarama yöntemiyle saptanamayan okült evre, mamografik olarak saptanabilen prelinik evre (sojourn zamanı) ve klinik olarak tespit edilen evredir. Taramada amaç prelinik evredeki kanseri yakalamaktır. Erken tanıyı arttırmak için tarama aralığının sojourn zamanının yarısından fazla olması gerekir. Kanser tanısı aldığı zamanla, klinik saptanabileceği zaman arasındaki süreye kazanılmış süre denilir. Genç kadınlarda kazanılmış zaman ve sojourn

zamanı daha kısadır, bu nedenle tarama aralıkları daha kısa olması gerekir. Bu nedenle 40-49 yaş grubunda yılda 1 tarama önerilir (Oktay, 2014).

2.5.2 Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Karsinogenez, genetik ve çevresel sebeplere bağlı multifaktöriyel bir süreçtir. Karsinogenezde 6 mekanizma suçlanabilir. Bunlar; apoptozisi engelleyen patolojiler, anjiogenezin indüklenmesi, sınırsız mitoz kapasitesi, büyümeyi durduran faktörlere direnç gelişmesi, metastaz kapasitesi ve kendi büyüme faktörleri üretmesi olarak sayılabilir. Meme kanserinde değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri bulunmaktadır (Tablo 2. 4).

Tablo 4. Meme kanserinde risk faktörleri.

Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Cinsiyet (kadın)	Obezite
Etnik Köken	Hormon Replasman Tedavisi (HRT)
Genetik	Alkol Kullanımı
Aile Öyküsü	Sigara İçiciliği
Meme Parankim Dansitesi	Fiziksel Aktivite Eksikliği
Radyoterapi (RT) Öyküsü	Beslenme (işlenmiş gıda tüketimi)
İleri Yaş	Dietilstilbestrol Kullanımı
Reproduktif Faktörler	Kimyasal Maruziyet
Laktasyon olmaması	Oral Kontraseptif Kullanımı (OKS)
Meme Kanseri Öyküsü	Sosyoekonomik Düzey
Riskli Meme Lezyonları	

Meme kanserinde değiştirilemez risk faktörleri

Cinsiyet: Erkekler göre kadın meme dokusu östrojene çok hassastır. Kadınlardaki artmış hormon stimülasyonuna sekonder kadın cinsiyeti değiştirilemez başlıca risk faktörüdür. Kadınlarda hormonların fizyolojik seviyesinden sapması meme kanseri riski oluşturmaktadır. Meme kanseri %1' den az oranda erkeklerde görölmektedir. Bu durum erkeklerdeki östrojen düzeylerinin kadınlara göre önemsenmeyecek düzeyde olmasıyla da ilişkilidir. Erkek meme kanserinde ise en önemli risk faktörleri; ileri yaş, BRCA1-2 (Meme Kanseri İlişkili Gen) mutasyonları, östrojen düzeyinin artması, aile öyküsü, radyasyon maruziyeti ve Klinefelter sendromudur.

Yaş: Yaş da cinsiyet gibi meme kanseri için önemli risk faktörlerindedir. Meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %80' i 50 yaş üzerindedir. Bu durum ileri yaşta karsinogenezi tetikleyen çevresel faktörlerin de birikimiyle ilişkilidir. Yaş arttıkça meme kanseri riski artmaktadır. Meme kanseri riski 40 yaşında %1,5, 50 yaşında %3, 70 yaşında ise %4' ten fazladır. Moleküler alt tiplerle, hasta yaşı arasında ilişki vardır. Örneğin; triple negatif meme kanseri en sık 40 yaşın altında görölrken, luminal A tipi 70 yaşın üzerinde görölmektedir. Erkeklerin meme kanseri tanı yaşı ortama 67' dir (Stanisławek, 2021).

Aile Öyküsü: Ailede (anne veya kız kardeş) meme kanseri hikayesi olması önemli bir risk faktörüdür. Meme kanseri vakalarının yaklaşık %25' inde aile öyküsü bulunmaktadır. 1. derece akrabasında meme kanseri olan kadınlarda; aile öyküsü olmayan kadınlara göre riskin 1.75 kat, iki veya daha fazla birinci derece akrabasında meme kanseri olan kadınlarda ise riskin 2,5 kat arttığını gösteren çalışmalar vardır (Brewer, Jones, Schoemaker, Ashworth ve Swerdlow, 2017). Sonuç olarak etkilenen 1. derece akraba sayısı arttıkça risk artmakta olup 1. derece akraba 50 yaşın altındaysa eğer risk daha da yüksek olmaktadır. Ailede BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olması durumunda meme kanseri riski daha da artmaktadır (Y. S. Sun ve diğerleri, 2017).

Meme Kanseri Öyküsü ve Riskli Lezyonlar: Hastada önceden geçirilmiş meme karsinomu öyküsü olması da risk faktörlerindedir. Ayrıca atipik hiperplazi gibi proliferatif lezyonların da olması önemlidir. Bu nedenle takip protokollerine iyi uyulması gerekir.

Etnik Köken: Irka bağlı meme kanser insidansı ve mortalitesi değişmektedir. Meme kanseri insidansının en yüksek görüldüğü ırk İspanyol olmayan beyaz kadınlardır. Ancak mortalite oranları en yüksek siyahi kadınlarda görülmektedir.

Genetik Faktörler: Meme kanseriyle ilişkili birçok gen tanımlanmıştır. Meme kanseri riskinde en önemli iki gen BRCA1 ve 2 genidir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %5-10' u BRCA1/2 mutasyonu ile ilişkilidir. BRCA1 geni 17. kromozomda, BRCA2 geni ise 13. kromozomda yer almakta olup tümör supresör proteinleri kodlamaktadır. BRCA1 ve 2 geninin mutasyonları genellikle otozomal dominant (O.D) olarak aktarılırken, sporadik mutasyonlar da görülebilir. BRCA1 geninin disfonksiyonunda hücre siklusu kontrol mekanizması bozulur ve genetik instabilite sonucunda apoptozise sebep olur. BRCA2 geni ise DNA hasar onarımında görevlidir. Hasarında daha çok yüksek gradeli invaziv duktal karsinom görülür (Y. S. Sun ve diğerleri, 2017). BRCA1 ve 2 mutasyonu olan 70 yaş üst kadınlarda meme kanseri riski sırasıyla %57 ve %49' dur (Chen ve Parmigiani, 2007). Diğer meme kanseriyle ilişkili yüksek riskli genler ise; TP53, CDH1, PTEN ve STK11' dir. Ayrıca ATM, PALB2, BRIP1 ve CHEK2 genleri de orta derecede ilişkilidir (Stanisławek, 2021).

Radyoterapi Öyküsü: RT' ye sekonder malignite riski bilinmektedir. Hastada 30 yaşından önce RT öyküsü olması meme kanseri riskini daha da arttırmaktadır. RT tekniğine göre ikincil kanser riski düşürülebilir.

Meme Parankim Dansitesi: Meme yoğunluğu fibroglanduler doku ve yağ miktarına göre sınıflandırılabilir. Meme yoğunluğu; genç ve zayıf kadınlarda, gebelik ve laktasyon döneminde, HRT sırasında artar. Meme yoğunluğuyla meme kanser riski doğru orantılıdır.

Reproduktif Faktörler: Kadınlarda östrojen ve progesterona maruziyetle meme kanseri riski artmaktadır. Buna sekonder olarak maruziyetin arttığı; erken menarş, ilk gebeliğin geç yaşta olması, paritenin az olması, laktasyon olmaması ve geç menopoz meme kanserini arttıran risk faktörleridir. Menopozun geciktiği her yıl meme kanseri riski %3 artarken, menarşın geciktiği her yıl %5 risk azalır (Y. S. Sun ve diğerleri, 2017). Emzirme süresinin uzun olması meme kanseri riskini azaltır.

Meme kanserinde değiştirilebilir risk faktörleri

Fiziksel Aktivite ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Obezite artmış meme kanseri olasılığı ile ilişkilidir. 50 yaş üstü kadınlarda VKİ arttıkça meme kanseri riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Wang ve diğerleri, 2019). Ayrıca VKİ arttıkça meme kanserinin daha kötü prognozlu olduğu da söylenmektedir (L. Sun, Zhu, Qian ve Tang, 2018). Fiziksel aktivitenin hormonlar ve büyüme faktörlerini etkileyerek meme kanserine karşı koruyucu olduğu düşünölmektedir (McTiernan, 1997).

Alkol Kullanımı: Alkol alımına sekonder östrojen ilişkili hormonlar ve dolayısıyla östrojen reseptör yolağı aktive olduğu için meme kanser riski artmaktadır. Çalışmalarda günde 35-44 gram alkol alımının meme kanser riskini %32 oranında arttırdığını ve her 10 gram artış için riskin %7,1 daha arttığı gösterilmiştir (Hamajima ve diğerleri, 2002; Jung ve diğerleri, 2016).

Beslenme ve Yetersiz Vitamin Alımı: DSÖ' ye göre izlenmiş gıda, diğer kanser tipleriyle beraber meme kanseri için de risktir (Dandamudi, Tommie, Nommsen-Rivers ve Couch, 2018). Yaę alımının artması da meme kanserinde kötü prognoz ve mortalite ile ilişkilidir. İşlenmiş gıda alımı meme kanser riskini arttırmaktadır. Aksine; sebze, meyve ve protein alımı meme kanser riskini azaltır (Stanisławek, 2021). Vitamin alımının kanserden koruyucu olduğu düşünölmektedir ancak mekanizması net anlaşılamamıştır. Kadınlardaki D vitamini seviyesi ile meme kanser insidansı ters orantılıdır (Atoum ve Alzoughool, 2017).

Sigara: Meme kanseri ile sigara içiciliği arasındaki ilişki net olmayıp, emzirmeyen kadınlardaki meme sıvısında sigaradan kaynaklanan mutajenler tespit edilmiştir. Bundan dolayı aktif ve pasif sigara içiciliğinin karsinogenezi indüklediği düşünölmektedir (Y. S. Sun ve diğerleri, 2017).

2.6 Meme Kanseri Histopatolojik Alt Tipleri

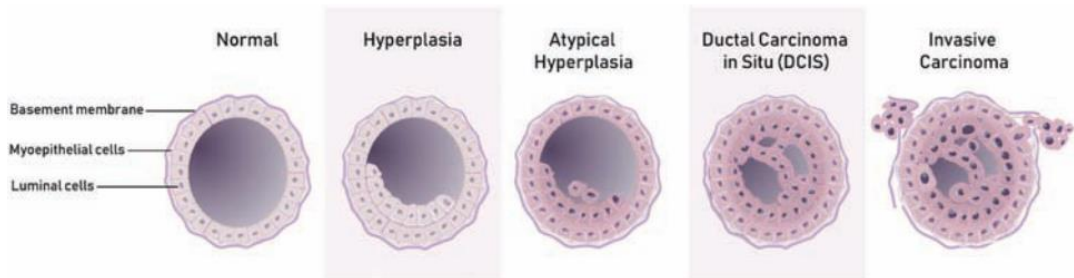
2.6.1 İn situ Karsinom

Karsinoma in situ, noninvaziv karsinom olarak da adlandırılan bazal membranı invaze etmeyen, lümen içinde sınırlı malign epitelyal proliferasyonu tanımlar. Bazal memranı aşmadığı için metastaz yapmaz. Duktal veya loböler tip olabilir. İn situ lezyonların %80' ini DKİS oluşturur.

Duktal karsinoma in situ (DKİS)

DKİS; duktus epitel hücrelerinin malign proliferasyonu ile karakterize, stroma-bazal membranı invaze etmeyen, duktuslar boyunca meme başına ilerleme potansiyeli olan segmental bir hastalıktır. Morfoloji, biyoloji ve prognoz açısından oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Pre-invaziv veya non invaziv karsinom olarak adlandırılırsa da duktal karsinomun erken formu (Evre 0) olarak kabul edilebilir. DKİS meme kanseri tarama programlarından önce nadiren konmaktaydı. Ancak günümüzde insidansı artmış olup tanı konulan meme kanserlerinin yaklaşık %25' ini oluşturmaktadır. Yaklaşık her 1000 mamografiden biriyle DKİS tanısı konulmaktadır. Cerrahi meme spesmenlerinde %20-25 oranında görülmektedir. Amerika' da her yıl 60.000' den fazla kadın DKİS tanısı almaktadır. DKİS' nin invaziv kansere progresyon süresi tam bilinmemektedir. Ayrıca atipili-atipisiz duktal hücre hiperplazisi, DKİS ve invaziv karsinom aşamalı ve öngörülebilir bir sırada ilerlemez (Şekil 2. 5). DKİS' nin invaziv karsinoma ilerlemesiyle ilgili farklı model ve teoriler vardır. Belki de ileri yaşta tanı alan hastalarda hayatı boyunca invaziv kanser gelişmeyecektir (van Seijen ve diğerleri, 2019).

DKİS; patolojik olarak komedo, solid, kribriform, papiller ve mikropapiller olarak sınıflandırılabilir. Komedo patern, belirgin santral nekroz ve artmış mitotik aktiviteyle karakterize yüksek nükleer gradeli tiptir. Diğer tipler non komedo olarak da adlandırılır. DKİS lezyonlarını sadece patolojik yapısına göre sınıflandırmak prognoz tahmini açısından yeterli değildir. Çünkü aynı lezyonda birden fazla patern görülebilir (Shehata ve diğerleri, 2019). Ayrıca DKİS, 2019 DSÖ sınıflamasına göre; düşük, orta ve yüksek nükleer grade olarak 3' e ayrılır (Tablo 2. 2).



Şekil 5. Memedeki duktal proliferasyon tiplerinin şematik çizimi (Shehata ve diğerleri, 2019).

DKİS' nin klinik bulguları ele gelen kitle (%10' u), meme başı değişiklikleri (%5' i) ve Paget hastalığı (%1' den azı)' dır. DKİS lezyonlarının yaklaşık olarak %85' i klinik bulgu vermez. Mamografi yüksek sensitivite ile tespit eder (Berg ve Leung, 2019). Bunun sebebi ise vakaların yaklaşık %80' inde mikrokalsifikasyon bulunmasıdır. Genç kadınlarda meme parankim dansitesinin yoğunluğundan dolayı parankimal patolojiler ve distorsiyondan ziyade en güvenilir mamografik bulgu mikrokalsifikasyondur. 50 yaşın üstündeki hastalarda eşlik eden parankimal bulgular daha net değerlendirilebilir. Mikrokalsifikasyon; ince lineer/dallanan, kaba heterojen, ince pleomorfik veya amorf olabilir. İnce lineer dallanan mikrokalsifikasyon yüksek oranda DKİS veya maligniteyi düşündürür. Dağılım paterni olarak en sık küme yapmış mikrokalsifikasyon görülürken, lineer veya segmental dağılım da DKİS' yu düşündürmektedir. Mikrokalsifikasyon histolojik tiple çok ilişkili değildir ancak gradele koreledir. İnce granüler mikrokalsifikasyonlar daha çok düşük gradeli DKİS' de görülürken, ince dallanan ve kaba heterojen mikrokalsifikasyonlar sıklıkla yüksek gradeli DKİS' de görülür. Hastaların %10-15' inde mikrokalsifikasyona kitle, fokal asimetri veya yapısal distorsiyon eşlik edebilir. Kitle eşlik ettiğinde daha çok düzgün sınırlı olma eğilimindedir (özellikle papiller tip). İrregüler kontur eşlik eden invaziv komponenti düşündürülebilir. Eğer in situ odaklar multisentrik veya multifokal olabilir. Birden fazla kadranda bulunuyorsa, yani farklı duktus sistemlerini etkilediyse, multisentrik adını alır. Eğer tek kadranda aynı duktus sistemi içinde birden fazla odakta bulunuyorsa multifokal DKİS olarak adlandırılır. Ultrasonografinin DKİS tanısında sensitivitesi düşüktür (%10-50). Mikrokalsifikasyona ek bulgusu olan hastalarda değerlendirmede ve biyopsiye yol gösterici olması açısından US değerlidir. US' de; düzgün veya düzensiz sınırlı hipoekoik kitle, dilate duktuslar, intraduktal ekojeniteler şeklinde karşımıza çıkabilir. Mikrokalsifikasyonlar da bazen yüksek frekanslı problemlerle gösterilebilir. MRG, DKİS tanısında yüksek oranda sensitif olup grade ile sensitivite koreledir. Düşük gradeli DKİS' de sensitivite %80, orta derecelide %91 iken yüksek gradeli DKİS' de %98' e ulaşmaktadır. MRG' de en sık görülen bulgu lineer, duktal ya da segmental nodüler kümelenmiş (clumped) kitlesel olmayan kontrastlanmadır. İzole DKİS, kontrastsız T1 ağırlıklı (A) veya T2A görüntüde genelde bulgu vermez. Kontrastlanmanın; artmış proteaz aktivitesi, duktus içine kontrast geçişi veya artmış vasküler endotelial büyüme faktörüne bağlı olduğu düşünülmektedir. Daha az sıklıkla kitlesel kontrastlanma veya hiç kontrast tutulumu olmadığı görülebilir. Tanıda kinetik bulgulardan ziyade

morfolojik veriler daha değerlidir (Oktay, 2014). DKİS tanısında MG ve MRG daha ön plandadır. Mikrokalsifikasyon sıklığı nedeniyle MG tanıda çok değerlidir. MRG ise kitlesel olmayan kontrast tutulumu, yaygınlığı ve tedavi kararı açısından yardımcıdır. Ancak MRG’ de yaygınlığı olduğundan fazla görülebilir.

Görüntüleme ile DKİS tanı oranlarının artması, invaziv karsinom oranlarının azalmasıyla ilişkili bulunmamıştır. Belki de hiçbir zaman semptomatik hale gelmeyecek DKİS’ in aşırı tanı ve tedavisine yol açmaktadır. Bu da hastada gereksiz anksiyete ve maliyete sebep olmaktadır.

DKİS için primer tedavi seçeneği cerrahidir. Lokalize lezyonlarda meme korucu cerrahi önerilmektedir (Salvatorelli ve diğerleri, 2020).

Lobüler karsinoma in situ (LKİS)

LKİS terimi, 2019 DSÖ sınıflamasında non invaziv lobüler neoplazi başlığı altında verilmiştir. LKİS, DKİS’ ten farklı olarak yüksek riskli lezyon olarak sınıflandırılır. Non invaziv lobuler neoplazi; atipik lobüler hiperplazi (ALH), lobüler karsinoma in situ NOS ve lobüler karsinoma in situ pleomorfik’ ten oluşmaktadır (Tablo 2. 2). Bu nedenle LKİS yerine lobüler neoplazi (LN) terimi kullanılmaya başlanmıştır. Tru-cut biyopsilerin %1-2’ sinde LN görülmektedir. Klasik LKİS daha çok premenopozal kadınlarda görülürken, florid ve pleomorfik LKİS sıklıkla postmenopozal kadınlarda görülür. LKİS nedeniyle eksizyon yapılan hastaların %60-85’ inde multisentrik odaklar tespit edilir. ALH ve klasik LKİS sıklıkla bilateral ve multisentrik olma eğiliminde iken pleomorfik ve florid LKİS unifokal olarak da görülebilir. TDLU’ daki asinüslerin %50’ den fazlasını dolduran ve distansiyona neden olan neoplastik hücrelerin varlığı LKİS olarak tanımlanır. %50’ den azı ise ALH olarak adlandırılır. Florid LKİS, klasik tipte sitolojik olarak benzer ama daha fazla distansiyon oluşturması ve solid görünüm oluşturması ile ayrılır. Pleomorfik tip ise yüksek derecede atipi ve pleomorfizm ile diğerlerinden ayrılır.

ALH ve klasik LKİS’ de sıklıkla kalsifikasyon görülmez ve biyopside rastlantısal olarak tanı alırlar. Ancak florid ve pleomorfik tipte MG’ de sıklıkla şüpheli mikrokalsifikasyonlar görülür. DKİS’ e benzer komedo benzeri nekroz içeren mikrokalsifikasyonlar görülür. MG’ de en sık bulgu küme yapmış amorf veya daha az

sıklıkla punktat mikrokalsifikasyonlardır. Pleomorfik tipte ise en sık pleomorfik mikrokalsifikasyon görülür. Sıklıkla küme yapmış görünümde ancak bazen lineer-segmental dağılım da gösterebilir. Florid ve pleomorfik tipte eşlik eden yapısal distorsiyon, asimetri veya spiküle kitle olabilir. Ancak klasik tipte bu bulgular varsa radyoloji-patoloji uyumsuzluğundan eksizyon önerilir.

US' de ise LKİS, hipoekoik kitle olarak karşımıza çıkabilir. Doppler US' de tipik olarak vaskülarite görülmez. Eşlik eden mikrokalsifikasyonlar da bazen US ile görülebilir.

MRG' de en sık bulgu fokal, lineer veya bölgesel dağılım gösteren kitlesel olmayan kontrastlanmadır. Pleomorfik tipte ise kontrast tutan irregüler kitle şeklinde karşımıza çıkabilir. Sonuç olarak LKİS için en iyi görüntüleme modaliteleri MG ve MRG' dir. MG' de tanı için önemli olan küme yapmış amorf mikrokalsifikasyonlar görülebilirken, MRG dağılımını ve tedavi sonrası takipte kullanılabilir (Barrios, Susnik ve Collado-Mesa, 2023).

2.6.2 İnvaziv Karsinom

İnvaziv duktal karsinom

İnvaziv karsinom; sekresyon özelliği (müsinöz), hücre tipi ve yapısal özelliğine (papiller, tübüler vs) göre histolojik tiplere ayrılır. Yaklaşık %75' i sınıflandırmak için yeterli morfolojik özelliğe sahip değildir. Eskiden başka türlü spesifiye edilmeyen (NOS) olarak adlandırılırken, günümüzde özel olmayan tip (No Special Type, NST) kullanılmaktadır. Meme kanserinin histolojik olarak sınıflamak önemlidir çünkü tedavi planı ve prognoz açısından önemli bilgiler sağlar. Meme kanserinin en sık görülen tipi invaziv duktal karsinoma, NST' dir (%40-75' i). Duktal karsinom, duktusu oluşturan hücrelerin malign proliferasyonu ve stromal invazyonla karakterize meme kanseridir. Patolojik olarak heterojen büyüme paterni gösterir, duktal farklılaşmasına göre farklı gradelerde adlandırılır. İyi diferansiye tümörler grade 1, orta grade 2, kötü diferansiye tümörler ise grade 3 olarak adlandırılır. Duktal kanserlerde, lobülerden farklı olarak E-cadherin görülmektedir (Makki, 2015). Grade 1 invaziv duktal karsinom (İDK) taranan popülasyonda, grade 3 ise interval kanserde daha sık görülür. Grade 2 ve 3 İDK, daha büyük boyutlara ulaşırken tanı anında genelde lenf nodu metastazı saptanır. Prognozda

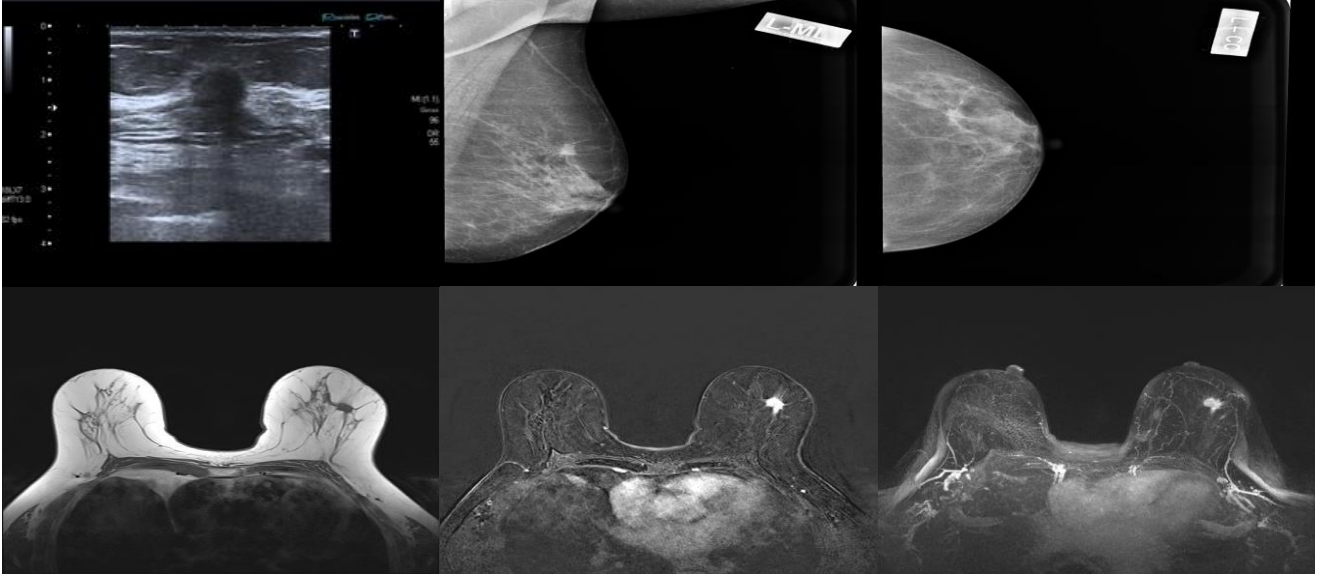
sırasıyla; lenf nodu pozitifliği, grade ve tümör boyutu önemlidir. Grade arttıkça erken rekürrensi ve metastaz riski artar, survival azalır.

Erkeklerdeki meme kanseri büyük çoğunlukla İDK' dir. Hastaların yaklaşık %99' u kadındır. Ortalama 59 yaşında görülür. Grade 3 kanser daha erken yaşta görülür. Tüm meme kanserlerinde klinik bulgular benzerdir. Görülme sıklığına göre sırasıyla; ele gelen kitle, meme başında retraksiyon, meme cildinde değişiklikler (çekinti, asimetri, portakal kabuğu görünümü), meme başı akıntısı ve nadiren ağrıdır.

Mamografide; kitle, yapısal distorsiyon, asimetri, mikrokalsifikasyon görülebilir. Kitle; meme karsinomunun en sık bulgusu olup düzensiz, spiküle konturlu olabilir. Meme parankimine göre sıklıkla yüksek dansitelidir. Düşük gradeli kanserler daha sık olarak spiküle kontur özelliğindedir, yüksek gradeliler düzgün konturlu olabilir. Kitle ile; amorf, ince lineer ve pleomorfik mikrokalsifikasyonlar görülebilir ve DKİS komponentini düşündürebilir. Yumuşak doku dansitesi eşlik etmeden de mikrokalsifikasyon önemli bir bulgudur. Mamografide kitle bulgusu görülmeden fokal veya gelişen asimetri şeklinde de karşımıza çıkabilir. Meme başında-ciltte çekinti, aksiller lenfadenopati de MG' de görülebilir. Dens memede sensitivite %60' a kadar düşmektedir. Okült meme karsinomları, dens memede hiç bulgu vermez.

Ultrasonografide; en sık irregüler şekilli, düzensiz konturlu, heterojen hipoekoik kitle olarak karşımıza çıkar. Oryantasyonu sıklıkla göğüs duvarına diktir. Periferik ekojenik rim desmoplastik reaksiyona sekonder görülebilir. Düşük gradeli tümörlerde; posterior akustik gölgelenme görülürken, yüksek gradeli tümörlerde posterior akustik güçlenme izlenebilir. Ayrıca yüksek gradeli, triple negatif tümörler oval veya yuvarlak şekilli de görülebilir. Elastografide tümör ve çevresi, gradele doğru orantılı olarak sıklıkla sert olarak izlenir. Yapısal distorsiyon ve mikrokalsifikasyon da sonografide ayırt edilebilir.

MRG' de kitlesel veya kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde karşımıza çıkabilir. Sıklıkla irregüler şekilli ve düzgün olmayan (spiküle ve irregüler) kitle olarak görülür (Şekil 2.6). Yüksek gradeli tümörlerde; santral nekroz, T2A sekansta peritümöral ödem, düzgün kontur ve rim şeklinde kontrastlanma daha sık görülür. Kinetik eğri olarak tip 2 ve 3 eğriler %90' lara ulaşan oranlarda gözüktür (Berg ve Leung, 2019).



Şekil 6. İnvaziv Duktal Karsinom Olgusu. Ele gelen kitle şikayetiyle başvuran 43 yaşında kadın hastanın US değerlendirmesinde (a), sol meme saat 2-3 hizasında, şekilsiz, spiküle konturlu hipoeoik solid lezyon izleniyor. Lezyonun posteriorunda akustik gölgelenmeler dikkati çekmektedir. Bulgular malign kitilde görülen sonografik özelliklerdir. Mamografisi çekilen hastanın, CC ve MLO grafide (b,c) sol meme üst dış kadranda CC grafide (c) fibroglandüler dokuyla örtüşen spiküle konturlu şekilsiz lezyon izleniyor. MG ve US bulguları BIRADS 4b ile uyumlu olan hastaya US eşliğinde kor biyopsi yapıldı. Patoloji sonucu invaziv duktal karsinom saptanan hastaya MKC yapıldı. Postoperatif 5 yıllık kontrolünde lokal rekürrens izlenmedi. Hastanın preoperatif dinamik kontrastlı aksiyel manyetik rezonans görüntülerinde (e,f) sol meme üst dış kadranda şekilsiz, homojen internal kontrastlanma paternine sahip malign lezyon görülmektedir. T1A yağ baskısız sekansta (d) aksillada lenfadenopati izlenmiyor.

İnvaziv lobüler karsinom

İnvaziv lobüler karsinom, tüm meme kanserlerinin %5-15' ini oluşturarak 2. sıklıkta görülür. Patolojik olarak %90' ından fazlasında E-cadherin ekspresyonu kaybolmuştur. Bu nedenle hücre adezyonunun kaybıyla öne çıkar. Memede lobüller boyunca diffüz olarak yayılabilir. Klasik ve pleomorfik olarak 2' ye ayrılabilir. Klasik tip daha sık görülür. Nottingham grade skorlamasına göre klasik tip sıklıkla grade 1 veya 2, pleomorfik tipse grade 3 olarak derecelendirilir. Duktal karsinomdan farklı olarak desmoplastik reaksiyon pek görülmez. Klinik olarak diğer histolojik alt tiplerle benzer bulgular görülür. En sık başvuru sebebi ele gelen kitledir. Duktal karsinomaya göre daha ileri yaşlarda ortaya çıktığını söyleyen çalışmalar mevcut olup ortalama tanı yaşı 57' dir (Makki, 2015). Tümör boyutu ve lenf nodu metastazı değerlendirildiğinde prognozu İDK' ye göre benzer veya daha iyidir. İDK ile karşılaştırıldığında multifokal/multisentrik ve bilateral olma sıklığı daha fazladır. Tanı anında duktal karsinoma göre daha büyük boyutlara ulaşmaktadır.

Mamografi ve US' de lobüler karsinom diğer histolojik tiplere göre daha kolay gözden kaçabilir veya boyutları normalden küçük yorumlanabilir. Bu da difüz büyüme paterniyle ilişkilidir. Ayrıca daha az kitlesel formda olup mikrokalsifikasyon da daha az sıklıkta görülür. Bundan dolayı MG' de en sık gözden kaçan alt tiptir. Yaklaşık %30' u kitlesel formda görülür. Kitlesel formda olduğunda sıklıkla spiküle kontur özelliğindedir. Diğer tiplere göre MG' de daha düşük dansitede görülür. Bu nedenle büyük boyutlara ulaşmadan tanı alamayabilir. Kitle olmadan yapısal distorsiyon olarak da karşımıza çıkabilir. Tomosentez lobüler karsinom saptanabilirliğini artırır.

US' de en sık bulgu posterior akustik gölgelenme içeren, irregüler, heterojen hipoeoik kitledir. Nadiren düzgün konturlu veya hiperekoik kitle şeklinde de izlenebilir. Posterior akustik gölgelenme, İDK' ye göre daha sık görülen sonografik bulgudur. Bazen kitle görülmeden sadece akustik gölgelenme şeklinde de görülebilir. Ultrasonun duyarlılığı MG' ye göre fazladır. Lobüler karsinom tanısında ve yaygınlığını değerlendirmede en kesin sonuçlar MRG ile elde edilir. MRG' nin sensitivitesi %83-100 arasında değişmektedir (MG, %57-81). Kitlesel olarak izlendiğinde MRG' de de en sık irregüler, spiküle konturlu, heterojen kontrastlanan kitle olarak izlenir. Periferik rim kontrastlanma ve T2A sekansta peritümöral ödem duktal karsinoma göre daha az oranda görülür. Ana kitle lezyonunun yanında sıklıkla satelit odaklar da görülebilir. Duktal karsinomaya göre kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde daha sık karşımıza çıkar. Kinetik değerlendirmede tip 2 eğri (plato) duktal karsinomaya göre daha sık görülürken, washout daha az sıklıkta görülür.

Tübüler karsinom

Kadınlardaki invaziv karsinomların yaklaşık %2' sini, erkekteki kanserlerinse %1' ini oluşturan iyi prognozlu, meme kanserinin özel tiplerindendir. Ortalama 50 yaş civarında görülür. Tübüler karsinomaya DKİS, lobüler neoplazi ve radial skar eşlik edebilir. Lenf nodu metastazı oldukça nadir görülür. Multifokal (%20), multisentrik (%20-50) veya bilateral (%10-15) görülebilir. Açık lümenli tübüler yapıların malign proliferasyonu ile karakterize olup tübüler yapı %90' ın üzerindeyse pür tip olarak adlandırılır. %50-89 arasında tübüler paterne, duktal karsinom da eşlik ediyorsa mikst tip denir. Tübüler yapılara diskoheziv hücrelerin eşlik etmesi halinde tübülobüler karsinom adı verilir.

Sıklıkla fibroglanduler dokunun involüsyona uğradığı periferik meme dokusunda yer alırlar. Çoğunluğu küçük boyutta tanı alır. Ortalama boyut 8-12 mm olup sıklıkla 2 cm' nin altındadır. MG' de yapısal distorsiyonun eşlik ettiği irregüler spiküle konturlu kitle olarak karşımıza çıkar. Işımsal uzanımları vardır. Radial skardan farklı olarak santrali daha denstir. Vakaların yarısından fazlasında amorf veya pleomorfik mikrokalsifikasyon görülür. Yapısal distorsiyonu tomosentez daha iyi gösterebilir. US' de irregüler şekilli, spiküle veya belirsiz konturlu, hipo-izoekoik solid lezyon olarak görülür. Cooper ligamentinde distorsiyona sebep olabilir. Sıklıkla posterior akustik gölgelenme eşlik eder. Mikrokalsifikasyonlar da ekojenik odaklar şeklinde izlenebilir. MRG' de irregüler, spiküle kontrastlanan kitle şeklinde karşımıza çıkar. Kontrastlanma paterni genelde heterojendir. Tübülobüler karsinomda kontrastlanmasının az olması nedeniyle yalancı negatif sonuçlar da görülebilir (Berg ve Leung, 2019).

Kribriform karsinom

İnvaziv kribriform karsinom; ortalama 53-58 yaşında görülen, iyi prognozlu, nadir görülen, invaziv karsinomun özel tipidir. Kribriform DKİS' e benzer şekilde adalar oluşturan kribriform mimariye sahip uniform tümör hücrelerinden oluşur. Histolojik olarak tübüler karsinomaya, radyolojik olarak da invaziv duktal karsinomaya yakın özelliktedir (Makki, 2015).

Müsinöz karsinom

Müsinöz karsinom, invaziv karsinomun nadir görülen özel tipidir. Kolloid, müköz, mukoid, jelatinöz karsinom olarak da adlandırılır. Tümör hücrelerinde %90' ın üzerinde müsin üretimi saptanırsa pür tip, daha az oranda olduğunda ise mikst tip müsinöz karsinom denilir. Sıklıkla postmenopozal ileri yaşlarda görülür. Ortalama tanı yaşı 60-65' tir. Hücresellğine göre tip A (hiposelüler) ve B (hiperselüler) olmak üzere ikiye ayrılır. Vakaların yarısına yakınında nöroendokrin farklılaşma görülebilir ancak prognozu değiştirmez. Tümör yavaş boyut artışı gösterir. Ortalama boyutu 1.5 cm olup 1 cm' den 20 cm' ye kadar boyutlara ulaşabilir. Tümör boyutu prognozu etkilemez çünkü müsin birikimine bağlı boyut normalden büyük olabilir. Nadiren müsin

embolisine sekonder serebral infarkt veya psödomiksoma peritonei komplikasyonları görülebilir.

En sık memenin üst dış kadranında görülür. Pür tip, MG' de düzgün konturlu yuvarlak veya oval şekilli dens lezyonlar olarak görülür. Müsin içeriğinin artışına bağlı dansitesi azalır. Konturunda belirsizlik veya mikrobülasyon da izlenebilir (%39). Mikst tip daha irregüler şekilli, spiküle konturlu olmaya meyillidir. Eşlik eden DKİS komponentine bağlı mikrokalsifikasyon da görülebilir. US' de oval, yuvarlak şekilli veya irregüler adipoz dokuyla izoekoik lezyon olarak görülür. Büyük lezyonlar daha hipoeoik görülebilir ve mikst tipi düşündürür. Olguların yarısından fazlasında posterior akustik güçlenme görülür. Elastografide İDK' ye göre daha yumuşak olarak saptanır. MRG' de müsinöz içeriğe bağlı T2A sekansta hiperintens görülür. T1A sekansta müsin miktarına bağlı değişen sinyallerde izlenebilir. Genellikle düzgün sınırlı yuvarlak, oval şekilli olma eğilimindedir ancak düzensiz sınır da görülebilir. T1 kontrastlı seride, müsin gölcüğüne bağlı periferik rim tarzda kontrastlanır. Hücreliliğine bağlı heterojen kontrastlanma paterni de görülebilir. Difüzyon ağırlıklı incelemede duktal karsinomaya göre daha az difüzyon kısıtlar.

Papiller karsinom

İnvaziv papiller karsinom, daha çok beyaz ve postmenopozal kadınları etkileyen çok nadir görülen, özel invaziv karsinom tipidir. Erkeklerde, İDK NST' den sonraki 2. sıklıkta görülen invaziv meme kanseridir (%2-3). İDK, NST' ye göre daha iyi prognoza sahiptir. Patolojik olarak %90' ın üzerinde, villöz şekilli proliferen epitelden oluşan papillalardan oluşması gerekir. Papillalarda fivrovasküler bir merkez görülür ve myoepitelyal hücreler görülmez. Papiller lezyonlar geniş bir spektrumdan oluşur (Tablo 2. 2). Benign papillomalardan ayırımında myoepitelyal hücrelerin yokluğu önemlidir. Papillalar fibrovasküler çekirdekten dolayı kanamaya meyillidir. Bu nedenle kitlerde makroskobik olarak hemoraji veya nekroz sıklıkla görülür. Klinik olarak, diğer invaziv karsinomlardan farklı olarak, kanlı meme başı akıntısı daha sık görülmekle beraber hastalar en sık ele gelen kitle şikayeti ile başvurur.

MG' de; yuvarlak veya oval şekilli, yüksek dansiteli tek veya multipl kitle şeklinde karşımıza çıkar. Genellikle düzgün konturlu olup nadiren fokal irregüler kontur özelliğine de sahip olabilir. Spikülasyon nadir görülür. Amorf veya pleomorfik mikrokalsifikasyon görülebilir. US' de kitle içinde hemorajiye sekonder solid veya kompleks kistik lezyon şeklinde görülür. Posteriora akustik güçlenme görülebilir. Doppler US' de Fibrovasküler çekirdeğe karşılık gelen besleyici damar görüntülenebilir. MRG' de mural nodül içeren kompleks kistik lezyon veya solid oval-yuvarlak kitle şeklinde karşımıza çıkar. Kontrastlı T1A sekansta homojen veya heterojen kontrastlanabilir. Kinetik eğrisi değişkenlik gösterir (tip 2 veya 3).

Medüller karsinom

Medüller karsinom; yaklaşık 50 yaşında görülen, 35 yaş altındaki genç kadınlardaki meme karsinomunun %10' unu oluşturan, invaziv karsinomun özel bir tipidir. BRCA1 mutasyonu olan kadınlarda görülebilir. İDK NST' ye göre prognozu iyi olup 5 histolojik alt tipe ayrılır. Bunlar; sinsityal paternin %75' ten fazla olduğu tip, glandüler formasyon görülmeyen tip, lenfoplazmositik infiltrate tip, yüksek nükleer grade sahip tip, düzgün sınıra sahip tip' tir. Klinik muayenede genellikle kitle yumuşak karakterlidir. Kemik medullasını çağrıştırmaması nedeniyle bu isim verilmiştir. Sıklıkla ele gelen kitle ve aksiller lenfadenopatiyle prezente olur. Aksiller metastaz daha sık görülmektedir ancak en sık olarak reaktif tutulum söz konusudur.

En sık memenin üst dış kadranda görülür. MG' de genellikle kısmen düzgün konturlu, oval veya yuvarlak şekilli lezyon şeklinde karşımıza çıkar. Parsiyel belirsiz kontur özelliği sık görülür. Mikrokalsifikasyon nadirdir. US' de de oval-yuvarlak şekilli, hipoekoik kitle şeklinde görülür. DKİS komponentine sekonder konturunda mikrobülasyon izlenebilir. Kitle içinde nekroza sekonder kistik alanlar ve kalın periferik ekojenik rim görülebilir. Sıklıkla büyümüş lenf nodu eşlik eder. Elastografide, kitlenin yumuşak olmasına rağmen, duvarının ve periferindeki dokunun sert saptanması şüpheli bulgudur. Doppler US' de sıklıkla nonvaskülerdir. MRG' de, kontrastlı T1A

sekansta periferik kontrastlanan oval/yuvarlak kitle veya içinde kistik nekrotik alanlara sekonder T2A sekansta hiperintensite görülür.

Metaplastik karsinom

Karsinosarkom, sarkomatöz metaplazi görülen karsinom, sarkomatoid karsinom isimleri de verilen, tüm meme karsinomlarının %0,6' sını oluşturan, nadir görülen agresif meme karsinomunun özel tipidir. Skuamöz/iğsi hücreli, matriks üreten tip ve malign mezenkimal komponentli olmak üzere 3 tipe ayrılır. Ortalama 61 yaşında görülür. Klinik olarak en sık hızlı büyük boyutlara ulaşan kitle şeklinde karşımıza çıkar. Tanı anında lenf nodu metastazı sık görülür.

MG' de, düzgün konturlu veya irregüler sınırlı olarak karşımıza çıkabilir. Metaplazi oranı arttıkça daha düzgün sınırlı lobule kitleler olma eğilimindedir. Ossifikasyon veya kalsifikasyon da görülebilir.

US' de kistik dejenerasyona sekonder, posterior akustik güçlenme görülen kompleks kistik-solid lezyon şeklinde görülebilir. Genellikle heterojen ekodadır. Doppler US' de rim şeklinde vaskülarite izlenebilir. Kalsifikasyona sekonder posterior akustik gölgelenme izlenebilir.

MRG' de; T1A sekansta hipointens, T2A sekansta heterojen hiperintens görülür. Kontrastlı T1A sekansta santrali nekrotik, periferik rim kontrastlanan ve washout görülebilen lezyonlardır.

İnvaziv mikropapiller karsinom

Meme kanserinin morfolojik olarak boşluklarda yerleşmiş izlenimi veren, tümör agregatları oluşturan tipidir. Pür formu %2 oranında nadir görülür. Klinik olarak ele gelen kitle en sık başvurdur. Lenf nodu metastazı erken ve çoklu görülebilir.

MG' de, sıklıkla belirsiz/spiküle konturlu, irregüler şekilli kitle şeklinde karşımıza çıkar. Mikrokalsifikasyon eşlik edebilir. Sıklıkla pleomorfik şekillidir. US' de irregüler şekilli, belirsiz şekilli kitleye eşlik eden aksiller lenfadenopatiler sıklıkla görülür. MRG' de

kitlesel veya kitlesel olmayan kontrastlanma görülebilir. Sıklıkla evreleme için kullanılır (Berg ve Leung, 2019) .

2.7 Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri

Meme kanseri klinik ve histopatolojik olarak oldukça geniş bir spektrumdan oluşmaktadır. Günümüzde moleküler testlerle gen ekspresyonuna göre sınıflandırma yapılmaktadır. Bu sayede prognoz açısından daha verimli bilgiler elde edilmektedir. Ayrıca her hastaya özel daha uygun tedavi planları yapılmaktadır. Meme kanserinin immünohistokimyasal alt tipleri bulunmaktadır. Luminal A, B, HER2' den zengin ve triple negatif olmak üzere moleküler olarak 4 gruba ayrılır.

İnvaziv duktal karsinomada grade arttıkça, ER-, HER2+ ve triple – olma ihtimali artar.

2.7.1 Luminal A ve B Tipi

İmmünohistokimyasal alt tipler; östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ve Ki67' ye göre 4' e ayrılır. En sık görülen tip luminal olup A ve B olmak üzere 2' ye ayrılır. Luminal tip yaklaşık %60-70 oranında görülmekte olup immünohistokimyasal olarak en sık tiptir. Luminal A tipi, B' ye göre yaklaşık 2 kat sık görülür. Luminal A tümörlerde; sıklıkla yüksek seviyede ER, PR pozitifliği saptanırken, KI67 düşük seviyededir. HER2 negatifliği ile de Luminal B tipinden ayrılır. Luminal B' de ise ER düşük düzeyde pozitif olup HER2 pozitif veya negatif olabilir. PR negatif veya düşük düzeyde pozitifken KI67 yüksek oranda eksprese edilir. Daha çok ileri yaş kadınlarda görülür. Klinik olarak; luminal B tip en sık ele gelen kitle ile başvururken, luminal A kanser ise taramada tespit edilmektedir. Östrojen maruziyetinin arttığı durumlarda luminal kanserler daha sık görülür. Luminal A tipi B' ye göre daha iyi seyir göstermektedir. Luminal A kanserlerin çoğu grade 1-2 iken B' ler ise grade 2-3' tür. Lenf nodu metastazı luminal B tipinde daha sık görülür. Luminal kanserlerin en sık metastaz yerleri sırasıyla; kemik, karaciğer veya akciğer ve beyindir (Erber ve Hartmann, 2020).

2.7.2 HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2)' den Zengin Tip

HER2 proteinini, 17. kromozomda yer alan ERBB2 geni tarafından kodlanmaktadır. HER2, hücre proliferasyonunu düzenleyici bir proteindir. HER2' den zengin tip meme kanserinde; HER2+, ER/PR- olup KI67 indeksi yüksek olarak saptanmaktadır. Sıklıkla P53 mutasyonu tespit edilmektedir. Luminal kansere göre sıklıkla daha erken yaşta tanı almaktadır. HER2 pozitifliği; düşük survival oranları, daha sık lokal rekürrensi ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Hastalar klinik olarak en sık ele gelen kitle ile tanı alır.

2.7.3 Triple Negatif/ Bazal Benzeri Tip

Triple negatif meme kanserinde ER, PR ve HER2 negatiftir. Ayrıca bazal benzeri tip olarak da adlandırılmasına sebep olan bazal sitokeratinler ve EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü)' yi de %70-80 oranında ekspres eder. Sıklıkla premenopozal dönemde görülür. Klinik olarak agresif seyirlidir. Rekürrens oranları göreceli olarak yüksektir. Luminal kanserlerin aksine, uzak metastazı tipik olarak akciğer ve beyinedir. BRCA mutasyonu ile ilişkilidir.

2.7.4 Moleküler Alt Tiplere Göre Radyolojik Bulgular

İmmünohistokimyasal alt tiplere göre kitlenin radyolojik özellikleri de farklılıklar göstermektedir.

MG' de, invaziv karsinomlar, genellikle, düzensiz konturlu şekilsiz kitleler olarak karşımıza çıkar. Luminal A kanserlerde spiküle kontur diğer tiplere göre daha çok görülmektedir. Mikrokalsifikasyon görülebilmektedir. Luminal kanserlerde en sık pleomorfik mikrokalsifikasyon görülmekte olup triple negatif tipte mikrokalsifikasyon nadiren görülür. HER2 pozitif kanserde ise luminal ve triple negatif tipe göre daha yüksek oranda mikrokalsifikasyon saptanır.

US' de posterior gölgelenme, ER pozitifliği ve düşük grade ile ilişkilidir. Spiküle kontur ve hiperekoik periferik rim ise daha çok luminal A tümörlerde görülen bulgulardır. Triple negatif tümörlerde ve HER2 pozitif yüksek gradeli tümörlerde belirgin

hipoekojenite ve posteriora akustik güçlenme US bulgularındandır. Ancak komplike kistten doppler US' deki kanlanma ile ayrılabilir.

MRG; preoperatif yaygınlığı ve neoadjuvan KT' ye yanıtı değerlendirmede kullanılır. Luminal B ve HER2 tümörler, luminal A ve triple negatif tümörlere göre daha sık olarak multifokal/multisentrik görülür. Benzer şekilde luminal B ve HER2 tümörlerde lenf nodu metastazı diğer 2 gruba göre daha sıktır. MRG' de, triple negatif tümörlerde sıklıkla rim şeklinde kontrastlanma görülür. Neoadjuvan KT sonrası MRG değerlendirmesi, luminal olmayan tümörlerde daha yüksek doğrulukla yapılır. Triple negatif ve HER2 + tümörlerde, patolojik yanıt değerlendirmesi daha yüksek oranlarda doğru tahmin edilebilmektedir. Bu iki grupta; luminal tümörlere göre en uzun tümör çapı, postop patolojiyle daha yüksek uyumlulukla MRG' de tespit edilebilmektedir (Berg ve Leung, 2019).

2.8 Meme Kanserinin Evrelemesi

Meme kanserinin evrelemesi, KT ve cerrahi seçeneklerinin belirlenip hastanın doğru tedavi edilmesi için önemlidir. AJCC (American Joint Committee on Cancer)' nin 2018' de yayınladığı baskısında anatomik olarak TNM evrelemesine ek olarak prognostik faktörler de eklenmiştir. Anatomik olarak TNM evrelemesi; tümör boyutu (T), nodal metastaz (N) ve uzak metastaz (M)' dan oluşur. T, tümör boyutu ve lokal invazyona göre belirlenir. Tümör boyutu 3 boyutlu ölçülmesine rağmen evrelemede en uzun çap kullanılır. Multipl kitlelerde en büyük boyutlu kitlenin en uzun çapı alınır. Satelit nodüllerin çapı T' yi etkilemez. Tümör volümü T evresini etkilemez ancak neoadjuvan KT takibinde kullanılabilir. Lenf nodları değerlendirmesi klinik ve patolojik olarak yapılmaktadır. Metastaz değerlendirmesinde M0; klinik ve radyolojik olarak metastaz saptanmaması, M1 ise metastaz saptanması durumunda kullanılır (Algarni ve diğerleri, 2020; Teichgraber, Guirguis ve Whitman, 2021).

2.9 Lokal İleri Meme Kanseri ve Neoadjuvan Kemoterapi (KT) Endikasyonları

Lokal ileri meme karsinomuyla ilgili birçok tanımlama mevcuttur. En sık kabul edilen tanım; uzak metastaz saptanmayan ancak cerrahi olarak rezeke edilemeyen meme karsinomudur. Evre 3A-C olarak da isimlendirilebilir (Aebi, Karlsson ve Wapnir, 2022). Lokal ileri meme kanseri; 5 cm ve üzerindeki boyutta tümörleri (-/+ bölgesel lenfadenopati), cilt veya göğüs duvarına invazyonu olan herhangi boyuttaki tümörleri ve tümör evresinden bağımsız ileri bölgesel lenfadenopati pozitifliğini tanımlar (Reis, 2023). Lokal ileri meme karsinomunda küratif sonuç elde etmek için preoperatif tedaviye ihtiyaç vardır. Neoadjuvan KT, lokal ileri meme karsinomunda evreyi düşürmek ve hastayı operabl hale getirmek için ilk olarak 1970' de tanımlanmıştır. Daha sonra, operabl hastada meme koruyucu cerrahi yapılabilmesi ve tedavi cevabına rehberlik edebilmesi için de kullanılmaya başlanmıştır (Kataoka ve diğerleri, 2023). Neoadjuvan KT' nin endikasyonlarından en bilineni lokal ileri meme karsinomudur. Diğer endikasyonlar; Triple -, HER2+ meme karsinomu, aksiller evreyi küçültmek ve geçici cerrahi kontrendikasyon sayılabilir (Pernaut, Lopez ve Ciruelos, 2018). Ayrıca neoadjuvan KT' nin hastanın prognozu ve sağ kalımına birçok katkısı bulunmaktadır (Tablo 2. 5).

Tablo 5. Neoadjuvan KT' nin Avantajları

Neoadjuvan KT' nin Sağladığı Yararlar
İnoperabl hastayı operabl hale getirmek
Tümör boyutunu azaltarak meme koruyucu cerrahi olasılığını arttırıp daha iyi kozmetik sonuçlar elde etmek
Mortaliteyi azaltır
Hastaliksız survivalı arttırır
Aksiller lenf nodu pozitif olan hastalarda aksiller diseksiyonu engelleyebilir veya hedefli aksiller diseksiyona modifiye edebilir
Tedaviye yanıtı değerlendirmeyi ve gerekirse erkenden tedavi rejimini değiştirmeyi sağlar (Eğer hasta yanıt vermezse veya progrese olursa daha etkili rejime geçilebilir).
Prognozu iyileştirir

2.10 Meme Kanseri Tanısında Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Meme kanseri tanısında ve taramasında US, MG ve MRG sık kullanılmaktadır. Hastanın yaşı, şikayeti ve aile öyküsüne göre öncelik sırası ve kullanım alanları değişmektedir.

2.10.1 Ultrasonografi (US)

Meme US; kolay ulaşılabilir, ucuz ve radyasyon riski olmaması nedeniyle günlük pratikte endikasyon dahilinde ve dışında sıkça kullanılmaktadır. MG' de olduğu gibi dens memelerde duyarlılığı düşmez ancak büyük memelerde ve derin lezyonlarda düşer. Meme US amacı; fizik muayene ile saptanan bir lezyon veya mamografide saptanan kitlenin, distorsiyonun, mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesi ve biyopsi kararı için yol gösterici olmasıdır.

Meme US tekniğinin avantajları iyonizan radyasyon içermemesi, ucuz olması, kolay ulaşılabilir olması ve mamografide dens memede görülemeyecek patolojileri

göstermesidir. Dezavantajları ise uygulayan kişiye bağlı olması ve boyutu büyük memelerde süre olarak uzun sürmesidir.

Hastaya uygun pozisyon verilmesi meme US incelemesinin önceliklerindedir. Hasta supin pozisyonda yatırılır, incelenecek tarafın altı yastık ile desteklenir, hastanın aynı taraftaki elini başının altında koyması ve hafifçe karşı tarafa doğru dönmesi söylenir. Böylece meme dokusunun belli bir bölgede toplanmasının önüne geçilmiş olur ve eşit dağıtılması sağlanır.

Uygun prob seçimine dikkat edilmelidir. Yüksek frekanslı (>12 MHz) ve lineer yüzeyel problemler kullanılmalıdır.

Tarama tekniği olarak; longitudinal, transvers ve radial-antiradial tarama kullanılabilir.

Tarama esnasında lezyon saptandığında hangi memede olduğu, yeri, saat kadranına göre konumu, areolaya uzaklığı, boyutu, şekli, kenar özellikleri ve ekojenitesi belirtilmelidir.

Aksiller lenf nodu değerlendirmesi meme US ile yapılmalıdır. Aksiller bölge lenf nodları pektoralis minör kasına göre 3 gruba ayrılır. Bu kasın inferolateralindekilere Grup 1, posteriorundakilere grup 2 ve medialinde infraklavikular bölgedekilere grup 3 denir. Lenf nodlarındaki değerlendirmenin amacı değişikliklerin inflamatuvar veya metastatik olduğunun ayırt edilmesidir. Eğer lenf nodunda asimetrik kortikal kalınlaşma, oval yapının bozulması, yağlı hilusunun seçilememesi ve periferik vaskülarite varsa malignite açısından şüphelidir. Meme US endikasyonları tablo 2.6' da özetlenmiştir.

Tablo 6. Meme US Endikasyonları.

Meme US Endikasyonları
. Ele gelen şişlik, sertlik veya fizik muayenede palpasyon bulgusu olması
. MG' de patoloji saptanması (asimetri, kitle, yapısal distorsiyon, lenfadenopati)
. MRG sonrası sekonder bakı US
. Patolojik meme başı değişiklikleri
. Yüksek riskli hastada dens meme parankiminde MG' ye ek tarama amaçlı

. Biyopsiye rehberlik etmesi
. Kist aspirasyonuna eşlik etmesi ve
. Cerrahi öncesi telle işaretlemeye rehberlik etmek amacıyla

2.10.2 Mamografi (MG)

Mamografi tanı ve tarama amacıyla kullanılabilen memenin temel görüntüleme yöntemlerinden biridir. Analog (konvansiyonel) ve dijital mamografi olarak 2' ye ayrılır. Radyografi gibi x ışını kullanılır ancak radyografiden farklı özellikleri bulunmaktadır. Daha düşük enerjili x ışını kullanılarak daha yüksek kontrastlı görüntüler elde edilir. Küçük fokal spot kullanılarak uzaysal çözünürlüğü yüksek görüntüler elde olunur. Bu sayede mikrokalsifikasyonlar daha iyi ayırt edilebilir. Mamografi çekimi esnasında kompresyon kullanılarak meme dokusunun kalınlığı azaltılır böylelikle kontrast ve uzaysal çözünürlük artar. Kompresyon ayrıca stabilizasyonu sağlar.

Mamografi meme kanseri taramasında altın standart tarama yöntemidir. Tarama MG' sinin yılda bir kez olmak üzere 40-70 yaş aralığındaki asemptomatik kadınlara yapılması önerilir. Elde olunan görüntüler ACR (American College of Radiology, Amerika Radyoloji Derneği)' nin 2013' te yayınladığı 'Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi' (Breast Imaging Reporting and Data System- BIRADS)' ne göre yorumlanmakta olup anormal bulguları olan hastalar ileri merkezlere yönlendirilmektedir. BIRADS' a göre meme parankimi MG' de 4 tipe ayrılmaktadır. Meme parankim dansitesi arttıkça MG duyarlılığı düşmektedir. Şekil 2.4' de meme parankim tipleri özetlenmiştir.

MG nin tanısal amaçlı kullanım endikasyonları; ele gelen kitle, meme cildinde kalınlık artışı ve renk değişiklikleri, meme başı retraksiyonu, persistan meme ağrısı, meme başı akıntısı, yeni tanı almış meme kanseri, NAK sonrası kontrol görüntülemesidir. Kitle varlığında kitlenin şekil (oval, yuvarlak, irregüler) ve kontur (düzgün, belirsiz, mikrobüle, spiküle) özelliği, dansitesi ve boyutu lezyonun natürü hakkında bilgi vermekte olup raporda belirtilmelidir. MG' de saptanan diğer patolojiler asimetri,

yapısal distorsiyon, kalsifikasyon, cilt-meme başı retraksiyonu, trabeküler kalınlaşma ve aksiller lenfadenopatilerdir.

Mamografi çekiminde kraniokaudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) olmak üzere temel 2 projeksiyon alınmaktadır. MLO grafide en çok aksiller doku ve meme dokusu görüntülenir. CC grafide ise memenin daha çok posteromedial kesimi görüntüye dahil olur.

Ek pozisyonlar da vardır. Bunlar: spot kompresyon grafisi, magnifikasyon grafisi, lateral, abartılı lateral, abartılı medial, tanjansiyel, klevaj grafisi ve yuvarlama pozisyonudur. Lezyonun yerine göre ek çekimler yapılır. Spot kompresyon grafisi; fibroglandüler doku süperpozisyonuna bağlı lezyon görünümü veren dansitelerin tanısında ve nodülün kenar özelliğini ayrıntılı görüntülemek için kullanılır. Magnifikasyon grafisi; mikrokalsifikasyonların daha detaylı değerlendirilmesi için görüntü çözünürlüğünü arttırmak amacıyla kullanılır.

2.10.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Dinamik kontrastlı meme MRG invaziv kanseri saptamada ve NAK' ye yanıtın değerlendirilmesinde yüksek duyarlılığa sahip modalitedir. Bunun sebebi MRG' nin meme parankimi içindeki hipervaskülarize tümör dokusunu fibroglandüler dokudan ayırt edebilme gücüdür. Meme MRG değerlendirmesi fizik muayene, US ve MG ile saptanamayan kanserlerin ortaya çıkarılmasında ve NAK yanıtının değerlendirilmesinde diğer yöntemlerle (US, MG gibi) karşılaştırıldığında daha etkili bir yöntemdir. Tümörün yapısı ve kontrastlanma paterni hakkında bilgi verir. Meme MRG' nin kontrast ve uzaysal çözünürlüğü yüksektir. Ancak NAK tedavisi sonrası tümörün vaskülaritesinin ve morfolojisinin bozulması meme MRG değerlendirmesini zorlaştırabilir. Memenin MRG ile değerlendirilmesini kısıtlayan faktörler; yüksek maliyetli olması, çekim protokollerindeki belirsizlik, optimal görüntü sağlayan az sayıda MRG sistemi olması ve değerlendirme yapacak radyolog sayısındaki yetersizliktir. MRG' nin invaziv kanseri tespit etme etkinliği yüksek olup DKİS' te bu etkinlik azalmaktadır.

Başlıca kullanım alanları ve endikasyonları;

- 1) Mastektomi veya mamoplasti sonrası değerlendirme
- 2) Fizik muayene, mamografi ve US bulguları arasında uyumsuzluk olan veya bu modaliteler ile uzanımı net değerlendirilemeyen hastalarda problem çözücü olarak
- 3) Patolojik olarak malignitesi kanıtlanmış olgularda multisentrisite, multifokalite, kontralateral tümör ve cilt-göğüs duvarı invazyonu araştırılması
- 4) Aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarda primer meme kanseri araştırılmasında
- 5) Postoperatif rezidü-rekürrens değerlendirilmesinde
- 6) NAK yanıtının değerlendirilmesinde
- 7) Yüksek riskli hasta grubunun taranmasında
- 8) Meme protezi bütünlüğü değerlendirmesinde (kontrastsız çekilmeli)

Başlıca kontrendikasyonları:

- 1) Ferromanyetik anevrizmal klipsleri olan hastalar
- 2) MRG ile uyumsuz pacemaker ve implantları olan hastalar
- 3) Kontrastlı çekim için böbrek fonksiyonları yetersiz olan hastalar

Meme MRG fiziğini özetlemek gerekirse;

MRG, radyo dalgalarının hücrelerdeki hidrojen atomlarını uyararak ortaya çıkan enerjinin toplanarak bilgisayar aracılı dönüştürmesiyle görüntü ortaya çıkaran modalitedir. Meme MRG kontrastlı yapılmalıdır. İnvaziv kanserler neoanjiyogenezise neden olurlar bu nedenle kontrastlı meme MRG' nin invaziv kanserlerdeki duyarlılığı yüksektir. Çünkü neoanjiyogenezise neden olan lezyonlar kontrast madde ile görünür hale gelecektir. NAK alan hastalarda (vaskülaritenin bozulmasından dolayı), bazı skirroz tümörler ve DKİS olgularında (yetersiz neoanjiyogenez) kontrastlanma izlenmeyebilir. Normal meme parankimi de kontrastlanma gösterir; bu yüzden çekim normal meme dokusunun kontrastlanmasının en az olduğu menstrüasyonun 7.-14. günleri arasında yapılmalıdır. MRG' de lezyonların kontrastlanma paternlerinin ortaya konulabilmesi için dinamik inceleme yapılması gerekmektedir. Dinamik inceleme aynı bölgenin belli zaman aralığında birden fazla görüntülenmesidir (30 sn-1 dk). Bunun

sonucunda kinetik eğriler ortaya çıkar. Tip 1 eğri zamanla artan kontrastlanmayı, tip 2 eğri hızlı bir kontrastlanma sonrası plato, tip 3 eğri ise hızlı bir kontrastlanmayı takiben hızlı bir şekilde kontrast bırakılmasını (wash-out) gösterir. Tip 3 eğri özellikle malign, tip 1 eğri özellikle benign, tip 2 ise malign ve benign lezyonlarda görülür. Ancak benign ve malign tümörlere spesifik değildir. Kontrastlanma paterni yanı sıra kontrast madde uygulanması sonrası lezyonun sinyal intensitesinin iki katına çıkması malignite açısından şüphelidir. Tümör hücrelerinin wash-out göstermesinin patofizyolojik temeli tümör hücrelerinin permeabilitesi yüksek yeni kan damarları (neoanjiyogenezis) oluşturarak normal dokulara göre daha fazla kontrast tutması ve yüksek permeabilite nedeniyle kontrast maddeyi hızlıca bırakmasıdır.

Meme Kanserinde MRG bulguları:

Malign lezyonlar genellikle sınırları belirsiz, şekilsiz veya spiküle görünümündedir. Benign lezyonlar ise düzgün sınırlı yuvarlak veya oval şekillidir. Kitlesel lezyonların kontrastlanmaları; homojen, heterojen, rim tarzında ve internal septasyonlar şeklinde olmaktadır. Kontrastlanan internal septasyonlar ve rim tarzı kontrastlanma genellikle malignite açısından şüphelidir. Şüpheli kontrast tutulumu gösterebilecek benign lezyonlar da mevcut olup radial skar, postoperatif skar dokusu, yağ nekrozları, inflame kistler örnek olarak verilebilir. Kitlesel olmayan segmenter veya duktal nodüler kontrast tutulumu varsa DKİS akla gelmelidir.

Meme lezyonlarının karakterizasyonunda T1A ve T2A sekanlardaki sinyal özellikleri fikir verebilir. Benign lezyonlar (medüller ve müsinöz karsinom hariç) T2A sekansta hiperintens olmaya meyillidir. T1A sekansta adipoz lezyonlar hiperintens görülmekte olup, fibroglandüler dokuyla eş intensite özelliğine sahip lezyonlar malignite açısından kuşkuludur. T1A sekansta meme parankimine göre hipointens lezyon ise fibroadenomu düşündürülebilir.

Meme MRG' de BIRADS:

BIRADS sınıflamasında amaç radyolog ile klinisyen arasında iletişimi kolaylaştırmak ve ortak bir dil oluşturmaktır. Meme MRG değerlendirirken ACR' nin 2013' te yayınladığı 5. Baskı kullanılır. Buna göre meme lezyonları malignite şüphesine göre 0'dan 6'ya kadar kategorize edilir. Kategori 0: Yetersiz; malignite oranını belirlemek

için yetersiz veri olup ek görüntülemeye ihtiyaç duyulması ve/veya karşılaştırmak için de önceki görüntülerin değerlendirilmesi gerekir. Kategori 1: Negatif; malignite riskinin %0 olduğu ek görüntüleme gerektirmeyen bulgular için kullanılır ve rutin tarama önerilir. Kategori 2: Benign; malignite riskinin %0 olduğu ek görüntüleme gerektirmeyen bulgular için kullanılır ve rutin tarama önerilir. Kategori 3: Muhtemel benign; malignite riskinin %2 ve daha az olduğu bulgular için kullanılır ve hastanın kısa aralıklarla (6 ay) takibi veya gözetim altında tutulması önerilir. Kategori 4: Şüpheli; doku tanısı önerilen lezyonlardır ve malignite riski %2-95 arasındadır. Kategori 5: Çok yüksek olasılıkla malign; malignite riskinin %95 ve daha fazla olduğu bulgular için kullanılır ve doku tanısı önerilen lezyonlardır. Kategori 6: biyopsi ile malign olduğu kanıtlanmış lezyonlar olup hastanın kliniği uygun olduğunda cerrahi eksizyon önerilir.

Meme parankiminin fibroglandüler doku yoğunluğu 4 kategoriye ayrılır;

Tip A: Neredeyse tamamı yağlı doku hakimiyetinde

Tip B: Dağınık fibroglandüler doku içeren

Tip C: Heterojen fibroglandüler doku içeren

Tip D: Yoğun fibroglandüler doku içeren

Meme parankiminin fibroglandüler doku yoğunluğu belirtildikten sonra arka plan yani zemin kontrastlanması minimal, hafif, orta ve belirgin olacak şekilde belirtilir. Eğer her iki memenin zemin boyanması aynı değil ise fazla olan seçilerek simetrik veya asimetrik olduğu belirtilmelidir. Lezyon saptandığında hangi memede olduğu, hangi kadranda yer aldığı, saat konumu, boyutu ve meme başına uzaklığı raporda yer almalıdır. Lezyonun boyut ve lokalizasyonu belirtildikten sonra şekli, kenar özelliği ve internal kontrastlanma paternine göre kategorize edilmelidir. Şekil yapısı oval, yuvarlak ve düzensiz olarak söylenebilir. Lezyon kenar özelliğine göre iyi ve kötü sınırlı olarak belirtilir kötü sınırlı lezyonlar ise düzensiz ve spiküler olarak alt gruba ayrılır. Kontrastlanma paterni de homojen, heterojen, rim tarzı ve koyu internal septasyonlar olmak üzere 4 grupta tanımlanır. Kontrastlanma erken ve geç faz olarak 2 ye ayrılabilir. Erken faz kontrastlanma kontrast madde enjeksiyonundan sonra ilk 2 dk içinde oluşan değişimi ifade eder. Erken faz yavaş, orta ve hızlı olmak üzere 3 gruba ayrılır. Geç faz

kontrastlanma kinetiği ise 3 tipe ayrılır. Artarak devam eden kontrastlanma tip 1, plato çizen ise tip 2, yıkanma (wash-out) veya kontrast yoğunluğunda azalma ise tip 3 olarak adlandırılır. Kitlesele olmayan kontrastlanmaların dağılımı fokal, lineer, segmental, bölgesel, multipl bölgesel ve diffüz olarak 6 kategoriye ayrılır. İnternal kontrastlanma paternleri ise homojen, heterojen, nodüler ve kümelenmiş halkasal olarak 4 kategoriye ayrılır.

Meme MRG değerlendirilmesinde aksiller lenf nodunda yağlı hilusun seçilememesi, asimetrik-global kortikal kalınlaşma, oval yapının bozulması, konturlarında düzensizlik ve difüzyon kısıtlılığı olması malignite açısından şüpheli kabul edilir.

DAG, tümörün hücreliliği ve hücre membranı bütünlüğü ile ilgili bilgi sağlayan suyun difüzyonunu esas alan temel sekanstır. Spin eko veya gradiyent eko sekanslarına uyarlanmış şekilde tekli ya da çoklu ekoplanar görüntüleme tekniği ile uygulanır. NAK sonrası tümör içi değişiklikleri saptamada oldukça duyarlıdır. Patolojik yanıtın değerlendirilmesinde DAG yüksek duyarlılığa, dinamik kontrastlı MRG ise yüksek özgüllüğe sahiptir. İkisinin kombinasyonu NAK sonrası radyolojik değerlendirmenin tanısallığını artırır. Hücreliliği yüksek, dolayısıyla görünür difüzyon katsayısı (ADC) daha düşük olan tümörler NAK' ye daha iyi yanıt verir. ADC' si yüksek olan nekroz içeren tümörlerde kötü prognozla ilişkili olarak patolojik yanıt düşüktür (Romeo ve diğerleri, 2021).

2.11 Meme Kanseri Tanısında Girişimsel Radyolojik İşlemler

Mamografik görüntülemenin duyarlılığı yüksek olup özgüllüğünün düşük olması günümüzde benign tanıli biyopsilerin artmasına neden olmuştur. Özellikle nonpalpabl lezyonlarda radyoloğun amacı görüntülemelerde lezyonu erken yakalamak ve gereksiz biyopsilerin önüne geçmek olmalıdır. Görüntülemeler sonucu lezyon benign (BIRADS 2) olarak düşünülüyorsa veya herhangi bir bulgu yoksa (BIRADS 1) hasta yaş grubuna ve risk faktörlerine göre uygun tarama programına dahil edilir. Ancak lezyonun şüpheli malign (BIRADS 4) veya yüksek olasılıklı malign olduğu düşünülüyorsa (BIRADS 5) biyopsi önerilir. Muhtemel benign lezyonlara (BIRADS 3) kısa aralıklarla takip önerilir ve takip sırasında boyutunda, yaygınlığında ve şeklinde şüpheli değişiklik olursa biyopsi

önerilir. Bazen bu hastalarda klinik şikayetlere veya hasta isteğine bağlı olarak takip yerine biyopsi de yapılabilir. Biyopsi ve işaretleme işlemleri radyologlar tarafından görüntüleme yöntemleri eşliğinde uygulanır. Bu işlemler öncesinde hastalara gerekli bilgilendirmeler yapıp onamları alınmalıdır; böylece hastanın yapılan işleme uyumu ve toleransı artırılmış olur.

2. 11. 1 Preoperatif Lokalizasyon Yöntemleri

Preoperatif olarak tümörün lokalize edilmesi için işaretlenmesi cerrahın lezyona güvenle ulaşmasını ve mümkün olduğunca az miktarda normal parankim kaybını sağlar. Preoperatif lokalizasyon yöntemleri boya yöntemi (metilen mavisi ve karbon), iğne-tel işaretleme yöntemi ve ROLL (Radyonüklid occult lesion localization) olmak üzere üçe ayrılır. Boya yönteminde lezyon lokalize edilerek boya enjekte edilir ve iğne çıkarılırken boya vermeye devam edilir böylece iğne trasesi belirlenir. Boya hızla difüzyona uğrayacağı için operasyon hemen yapılması gerekir. İğne-tel nonpalpabl lezyonların preoperatif olarak işaretlenmesinde en sık kullanılan tekniktir. İşaretleme sırasında kanama, ağrı olabilir. Bu teknikte hastanın ameliyathaneye transportu sırasında veya ameliyat esnasında telin yer değiştirmesi veya tel ucunun içeriye kaçması ve cerrahlar tarafından bulunamaması gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Tel ucu lezyona yerleştirildikten sonra iğne çıkarılır dışarıda kalan diğer uç ise hastanın cildine sabitlenir. ROLL yönteminde yüksek molekül ağırlıklı lezyon içinde sınırlı kalan düşük volümlü bir radyoaktif maddenin (teknesyum 99 ile işaretlenmiş human albümin) görüntüleme yöntemleri (MG, US, MRG) eşliğinde lezyon içine verilmesi ve gama probu yardımıyla lezyonun çıkarılmasıdır. Radyasyon maruziyeti, nükleer tıp uzmanı gerekliliği, duktus içinde dağılması sonrası duktus boyunca aktivasyon göstermesi başlıca kısıtlılıklarıdır.

Mamografi eşliğindeki lokalizasyon teknikleri; manuel lokalizasyon, delikli kompresyon plağıyla lokalizasyon ve stereotaksik lokalizasyon olarak üç grupta incelenir. Manuel yaklaşımda CC ve MLO grafi üzerinden meme başı referans alınarak yapılan 3 boyutlu değerlendirme sonucunda cilt üzerine metal marker konularak uygulanır. Delikli kompresyon plağında lezyon plağın içinde olacak şekilde görüntüler elde edilir, elde edilen görüntülerde lezyon X ve Y koordinatlarına karşılık gelen harfler ve rakamlar ile lokalize edilir. Daha sonra iğne yerleştirilmesi işlemi yapılır. Lezyonların durumuna göre birden fazla lezyonu işaretleme veya aynı lezyonu birden fazla tel ile

işaretleme yapılabilir. Operasyonla çıkarılan spesmenin tekrar mamografiyle incelenip doğru alanın çıkarıldığından emin olunması gerekir. Stereotaksik lokalizasyon mamografi cihazına eklenen stereotaksi ünitesi kullanılarak -15 ve +15 derece açı farkıyla elde edilen görüntülerde lezyonun lokalizasyonunun saptanmasıdır. Delikli kompresyon plağına göre daha fazla zaman aldığı için rutin olarak kullanılmamaktadır.

US eşliğinde lokalizasyon; nonpalpabl kuşkulu bir lezyon vertikal veya oblik girişle iğnenin izlediği yol US ile takip edilerek işaretlenir. Bu tekniği avantajı az maliyetli, kısa süreli olması, iyonize radyasyon içermemesi ve kolay ulaşılabilir olmasıdır.

MRG eşliğinde lokalizasyon; özel koiller kullanılmakta olup Gd-DTPA enjeksiyonu ile lezyonun yeri belirlenir ve MRG uyumlu iğne sistemleri ile girişimsel işlem yapılır.

2.11.2 US Eşliğinde Perkütan Biyopsi

US eşliğinde perkütan biyopsi klinik şartlarda sık olarak uygulanan tekniktir. US ile perkütan biyopsinin avantajları; iğne gerçek zamanlı izlenebilir, meme ve aksillanın çoğu noktasına ulaşılabilir, uygulama zamanı kısadır, kompresyon gerektirmez ve hasta için daha konforlu bir yöntemdir. Kısıtlılıkları ise mikrokalsifikasyonların çoğu zaman görülememesi ve çok küçük boyutlu lezyonların saptanamamasıdır. Perkütan biyopsi için ince iğne veya daha fazla doku örnekleme için kalın iğneler (kor iğne veya vakum biyopsi) kullanılabilir. Öncesinde detaylı bir US bakışı ve diğer görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi gerekir. Hastaya kalın iğne biyopsi hazırlığında antikoagülan veya aspirin kullanımı varsa 1 hafta öncesinde bırakılması söylenir. Supin pozisyonda sterilite ve lokal anestezi sağlandıktan sonra US eşliğinde 14-16-18 Gauge kor biyopsi iğnesi veya ince iğne kullanılarak perkütan biyopsi yapılır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi için 20-25 Gauge ince iğneler veya 20 cc' lik enjektörler kullanılır. Biyopsi yapılacak alan steril edildikten sonra iğne negatif basınç uygulanarak lezyon içine doğru ilerletilir, lezyon içerisindeyken ileri-geri hareket yapılır daha sonra aspire edilen materyal lamlara yayılarak patolojik incelemeye gönderilir. İnce iğne biyopsisi kısıtlılığı örnekleme yetersizliğidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin sensitivitesi ve spesifitesi kor biyopsisine göre düşüktür ve invaziv kanser insitu ayrımını net yapamaz bu nedenle kor biyopsisi daha çok tercih edilir. Ancak aksiller lenf nodu biyopsisinde

ve kist-koleksiyon aspirasyonunda kullanılabilir. Kor biyopside 14, 16, 18 Gauge iğne ile lezyondan en az 3 örnek alınması önerilir. Kitlesel olmayan mikrokalsifikasyonlar için yapılan biyopsilerde ise daha fazla örnek alınabilir. Kor biyopsilerde tanı dışında uygun sistemik tedavi için prognostik veriler de elde edilir. Vakum destekli biyopside 11, 9 veya 8 Gauge iğneler kullanılarak spiral hareketlerle hızlı bir şekilde doku örnekleri toplanır. Bu yöntem daha fazla doku örneği alınmasına olanak sağlar böylelikle yalancı negatiflik oranı azaltılmış olur. Vakum biyopside alınan örnek daha bütün halde olduğu için daha doğru sonuçlar elde edilir. Vakum destekli biyopsi ince iğne ve kor biyopsiye göre daha maliyetlidir. Ayrıca US eşliğindeki vakum biyopside kanama ihtimali kor biyopsi ve stereotaktik vakum biyopsidekinden daha yüksektir. US eşliğinde biyopsilerde zorluğa neden olan durumlar; derin yerleşimli lezyonlar, mobil lezyonlar, fibrotik memede iğne hareketi zorluğu, çok küçük lezyonlar ve hasta uyumsuzluğu sayılabilir. US eşliğinde yapılan biyopsilerde yalancı negatiflik nedenleri şunlardır; teknik ya da örnekleme hatası, radyoloji-patoloji uyumsuzluğu ve biyopsi sonucunun benign gelmesinden sonra takibin bırakılmasıdır.

2.12.3 US Eşliğinde Marker Yerleştirme

NAK' ye yeni tedavi protokolleri eklenmesi ile Pty oranları artmıştır. NAK sonrası primer tümör küçülüp tamamen kaybolabilmektedir. Bu nedenle NAK öncesinde primer tümör lojuna marker yerleştirilerek NAK sonrası cerrahide gereksiz mastektomiden ve aksiller diseksiyondan kaçınılabılır. Marker yerleştirme tümörün tanı biyopsisi esnasında veya NAK öncesinde yapılabilmektedir. US eşliğinde perkütan olarak yerleştirilir. Çeşitli marker tipleri bulunmaktadır. Marker tipinin seçiminde; US-MG' de görünürlüğü, meme dokusuna migrasyon özelliği ve MRG' deki artefakt çapı dikkate alınmalıdır. Seçilen markerın MG ve US' de görünür olması gerekmektedir.

2.13 Neoadjuvan KT Sonrasında Görüntüleme

Meme kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoterapi önemli yer tutar. NAK almış hastalarda aksiller lenf nodu diseksiyonu ve mastektomi gerekliliğini büyük ölçüde azalır. Meme MRG NAK sonrası değerlendirmede diğer konvansiyonel görüntüleme

yöntemlerine (MG, US) kıyasla daha fazla tercih edilir. Tümör dokusunun histopatolojik alt tipi ve morfolojik yapısı NAK sonrası MRG bulgularında değişkenliğe neden olmaktadır. NAK sonrası rezidü tümörün boyutunun doğru bir şekilde saptanması yanıt değerlendirme ve seçilecek cerrahi yöntem için çok önemlidir. Yanıt değerlendirmesi tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık olarak gruplandırılır (Tablo 3. 1). NAK sonrası karışıklıkları önlemek ve tümör yatağının belirlenmesi için primer tümörün bulunduğu loj görüntüleme eşliğinde işaretlenmelidir. İşaretleme için MRG ile uyumlu metalik markerlar kullanılmalıdır. MRG’ de duyarlılık artefaktı nedeniyle görünür olmaktadır. Duyarlılık artefaktının boyutu ve görünümü çeşitli faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Kullanılan sekansa göre artefakt görünümü değişmektedir. Spektral yağ satürasyonu yapan sekanslarda, dixon sekansına göre daha büyük metalik artefakt oluşmaktadır. Artefakt çapı fazla olursa kontrastlanmayı görmemizi engelleyebilir. Bazen de hiperintens halo şeklinde artefakt yapmakta olup bu durumda yalancı kontrastlanma sanılabilir. Markerlar migrate olmamalı, MRG de duyarlılık artefaktı oluşturmalı ancak bu artefaktı değerlendirmeyi etkilemeyecek düzeyde olmalı ve diğer görüntüleme yöntemleri (US, MG) ile de görüntülenebilmelidir.

NAK sonrası MRG’ de rezidüel tümör boyutu ölçümünde dinamik geç faz görüntüleri, erken faza göre daha doğru sonuçlar vermektedir. Çünkü KT’ nin antianjiogenik etkileri nedeniyle rezidüel tümörün kontrastlanma oranı gecikebilir. Hasta NAK almayacak ve direkt cerrahi olacaksa o zaman tümör boyut ölçümü erken fazdan yapılması gerekir.

Lobüler karsinom duktal karsinoma göre, luminal alt tip ise HER2’ den zengin tipe göre NAK sonrası MRG’ de rezidü boyutu ölçümünde daha düşük boyutlu tahmin edilmiştir (S. Y. Kim ve diğerleri, 2018).

2.14 Neoadjuvan KT Sonrası Meme Cerrahisi

NAK protokollerine yeni ilaçların eklenmesiyle tedavi yanıtı oranları belirgin artmıştır. Lokal ileri meme kanserinde NAK standart tedavi haline gelmiştir. NAK sonrasında cerrahi prosedürün yaygınlığı ve aksiller evre küçülebilir. Tanı anında mastektomi gereken hastaların yaklaşık %36,2’ sinin cerrahi prosedürü NAK sonrası meme koruyucu cerrahiye güncellenmiştir. Aksiller cerrahi protokollerindeki çeşitlilik

nedeniyle NAK sonrası aksiller evrenin küçülmesi memedeki evre küçülmesinden daha az oranda görülür (Fatayer ve diğerleri, 2022).

NAK sonrası cerrahiye kadar geçen süre ile hastanın sağ kalımı arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Literatürde, NAK sonrası MKC en geç 8 hafta içinde yapıldığında hastaliksız ve genel sağ kalımda belirgin farklılık izlenmediği söylenmektedir (Fatayer ve diğerleri, 2022).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Popülasyonu

Kasım 2020 ve Ağustos 2023 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Meme Biriminde, NAK öncesinde memedeki kitlesel lezyonuna marker konulan hastaların Dinamik Meme MRG tetkikleri retrospektif olarak 2 radyolog tarafından değerlendirilmiştir. NAK sonrasında meme cerrahisi olmuş hastaların postop patoloji sonuçları, görüntüleri değerlendiren 2 radyologtan farklı doktor tarafından not edilmiştir. Çalışmaya, NAK protokolleri uygulanmış ve sonrasında cerrahi geçirmiş 71 hastanın 85 kitlesel lezyonu dahil edildi. On bir hastanın kitlesi birden fazla olup kitleler ayrı ayrı değerlendirildi. Kitlesel olmayan kontrastlanması bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yalnızca marker yerleştirilebilen kitlesel lezyonu bulunan hastalar dahil edildi. Kasım 2020 ve Ağustos 2023 tarihleri arasında meme kitlesine marker yerleştirilen 122 hastanın 51 tanesi çalışmaya dahil edilememiştir. 51 hastanın dışlama kriterleri şunlardır;

-Tedavi süreci tamamlanmadan ex olan 4 hasta

-Ameliyatı başka hastanede olması nedeniyle patoloji verilerine ulaşılamayan 15 hasta

-Tedaviyi kendi tercihiyle bırakan 2 hasta

-Henüz ameliyat olmamış 10 hasta

-NAK öncesi MRG' sine ulaşamaması sebebiyle dahil edilemeyen 20 hasta

NAK tedavisine aday marker yerleştirilecek hastalar ve cerrahi prosedürlerin kararı onkolog, genel cerrah, radyolog, patolog ve plastik cerrahi uzmanlarının katıldığı multidisipliner meme konseyinde kararlaştırılmıştır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 15.09.2023 tarihinde, 2023/4544 karar numarasıyla çalışmamız için etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Neoadjuvan KT protokolü

Hastaların NAK protokolleri, moleküler alt tiplere göre onkologlar tarafından belirlenmiştir. Hastaların protokollerinde antrasiklin, alkilleyiciler, taksan ve platin grubu kemoterapötikler kullanılmıştır. HER2 ve triple negatif hastalara 4 kür doksorubisin-siklofosfamid, 12 kür paklitaksel verilmiştir. 2 hastanın rejimine karboplatin eklenmiştir. HER2 pozitif hastalara 4 kür doksorubisin-siklofosfamid ve 4 kür dosetaksal, trastuzumab ve pertuzumab tedavisi verilmiş olup 3 hastaya karboplatin eklenmiştir. NAK tedavi bitiminden 1 hafta sonra kontrol meme MRG elde olunmuştur. NAK sonrası minimum 3 hafta sonra ise hastaya cerrahi planlanmıştır.

3.3. MRG Protokolü ve Değerlendirilmesi

Hastaların MRG' si, 1.5-Tesla (T) Siemens Symphony cihazıyla özel meme koili kullanılarak pron pozisyonda yapıldı. Elde olunan sekanslar; T2A yağ baskılı (Tirm), turbo spin eko (TSE) T1A yağ baskısız aksiyel sekanslar ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) olup ardından postkontrast dinamik kontrastlı yağ baskılı görüntüler alındı. Postkontrast görüntüler antekubital venden iv olarak kontrast madde enjeksiyonuyla elde olundu. Kontrast madde 0,1 mmol/kg, 3 ml/sn hızla verilen gadoterik asittir. Takiben 30 sn arayla aksiyel 6 görüntü alınmıştır. Her aksiyel görüntüyü takiben yazılımla substraksiyon görüntüler elde olunmuş olup ilk substrakte görüntüden ise MİP (maksimum intensite projeksiyon) görüntü elde olunmuştur. 1.5 T MR cihazında, T2A, T1A prekontrast ve postkontrast sekanslarda FOV: 320 mm' dir. Kontrastlı T1A sekans için parametreler; TE: 1,59 ms, TR: 4,24 ms, matrix: 240x320' dir. Tirm için; kesit kalınlığı 5 mm, TR: 5880 ms, TE: 55 ms, matrix: 240x320' dir. T1A yağ baskısız prekontrast sekans için ise; kesit kalınlığı 5 mm, TE: 10 ms, TR: 601 ms, matrix: 240x320' dir. DAG' de kesit kalınlığı 5 mm, FOV: 320 mm, matrix: 132x174' tür.

MRG değerlendirmesi 12 yıllık ve 4 yıllık meme görüntüleme tecrübesi olan 2 radyolog tarafından ayrı ayrı yapıp ortak konsensusla fikir birliği sağlanmıştır. Radyologlar, postop patoloji sonucuna kör olarak meme MRG değerlendirmesi yapmıştır. Raporlamada 2013' te yayınlanan ACR BI-RADS 5. baskısı esas alınmıştır. Her hastanın önce tanı anındaki bazal dinamik meme MRG' sinin tüm sekansları ve difüzyon MRG' si ardından NAK sonrası MRG' si değerlendirilmiştir. Her iki MRG değerlendirilirken

öncelikle prekontrast yağ baskısız T1A sekanstan fibroglandüler doku tipi belirlendi. Yağdan zengin (a), dağınık fibroglandüler (b), heterojen fibroglandüler (c) ve yoğun fibroglandüler (d) olmak üzere 4 kategoriye ayrıldı. T1A yağ baskısız ve T2A yağ baskılı sekanstan; duktuslar, areola-cilt değerlendirmesi (meme başı/cilt retraksiyonu, ciltte kalınlaşma vb.), kist/ yer kaplayan lezyon ve yapısal distorsiyon varlığı, yabancı cisme bağlı artefakt bulgusu (klips, marker vb.), aksiller lenfadenopati varlığı değerlendirildi. Ardından postkontrast dinamik erken görüntülerden zemin parankimal kontrastlanması kategorize edildi. Minimal, hafif, orta ve belirgin olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Bazal MRG' de kitle tespit edildikten sonra (kitlesele olmayan kontrastlanmalar çalışmaya dahil edilmedi), kitlenin şekil özellikleri (oval, yuvarlak veya irregüler), konturu (düzgün konturlu, irregüler veya spiküle), internal kontrastlanma paterni (homojen, heterojen, periferik rim kontrastlanma veya internal septasyonlar) her lezyon için ayrı ayrı not edildi. Kitlenin yerleşimi (sağ, sol) ve sayısı da ayrıca değerlendirildi. Kitlenin bazal boyutunun ölçümü, dinamik geç faz görüntülerden en uzun çap olarak alındı. Prekontrast yağ baskısız T1A sekanstan eşlik eden aksiller lenfadenopati varlığı araştırıldı. Aksiller lenfadenopati ayrı bir çalışma konusu olabilecek nitelikte olmasından dolayı radyolojik yanıtı dahil edilmemiştir, eşlik eden bulgu olarak not edilmiştir. Ayrıca; cilt/meme başı invazyonu/retraksiyonu, pektoral kas/göğüs duvarı invazyonu bulunması halinde ek bulgular olarak yazıldı. Difüzyon MRG' de kısıtlanma bulgusu olup olmadığı kaydedildi. NAK sonrası MRG aynı sırayla değerlendirildi. Çalışmamızda, tüm hastaların marker yerleştirilen hasta grubundan seçilmiş olmasından dolayı marker varlığı ve metalik artefakt varlığı/sayısı teyit edildi. Kitle bulunması halinde özellikleri ayrı ayrı not edildi. Rezidüel kitlede boyut ölçümü dinamik geç faz görüntüden yapıldı. Tedavi cevabı değerlendirmesi RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kriterlerine göre yapıldı. RECIST 1.1 kriterleri Tablo 3.1' de özetlenmiştir. NAK sonrası MRG' de primer tümör lojunda kontrastlanan lezyon bulunmaması tam yanıt olarak kabul edilmiştir. RECIST 1.1' e göre parsiyel cevap, stabil hastalık ve progresif hastalık ayrı ayrı not edilmiş olup bu 3 grup radyolojik tam olmayan yanıt olarak kabul edilmiştir. NAK sonrası rezidü kitle varlığında lezyonda difüzyon kısıtlanması olup olmadığı da ayrıca not edildi.

Tablo 7. RECIST 1.1 kriterleri.

RECIST 1.1
Tam Yanıt: Tüm lezyonların kaybolması
Parsiyel Yanıt: En uzun çapta %30 ve üzerinde azalma olması, yeni lezyon bulunmaması
Stabil Hastalık: Parsiyel yanıt ve progresif hastalık saptanmaması durumu
Progresif Hastalık: En uzun tümör çapında %20 ve üzerinde artış olması

3.4. Patolojik Değerlendirme

Her lezyonun tanı anındaki biyopsi ve ameliyat sonrası patoloji sonuçları arşivden retrospektif olarak tarandı ve kaydedildi. Marker yerleştirilip neoadjuvan KT almış olguların patolojik değerlendirmesi her hastada aynı protokol ve sırayla yapılmıştır. Tru-cut (16 gauge) biyopsi iğnesi ile primer kitleden alınan örnekler patolojik olarak değerlendirildikten sonra histopatolojik ve moleküler olarak invaziv karsinom alt tipleri raporlandırıldı. İnvaziv karsinom grade değerlendirmesinde Nottingham histolojik grade skoru kullanıldı. Tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktiviteye göre toplam skor elde edildi. Skor 3-5 arası iyi diferansiye, 6-7 orta diferansiye ve 8-9 ise kötü diferansiye olarak değerlendirildi.

Cerrahi rezeksiyon sonrası patoloji laboratuvarına gelen spesmen, inceleme için 5-10 mm' lik aralıklarla örneklendi. Radyolojik olarak tariflenen tümör lokalizasyonundaki ve telle işaretli alandaki markerin tespiti palpasyonla yapıldı. Marker tespitinden sonra, doku takip işlemleri yapılması için bu alan santralize edilecek şekilde etrafı tama yakın örneklendi. Alınan örnekler otomatik doku takip cihazına yerleştirilerek rutin doku takip işlemi uygulandı. Takip sonrası dokular parafin bloklara gömülerek mikrotom yardımıyla yaklaşık 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Ardından hematoksilin-eozin boyaması yapıldı. İlk hematoksilin-eozinle değerlendirmeden sonra tüm şüpheli alanlardan immünohistokimyasal olarak myoepitel hücre varlığını değerlendirmek için P63, CK5/6 boyamaları uygulandı. PanCK boyaması ile epitelyal hücrelerin tamamının

değerlendirilmesi sağlandı. Boyamalar sonucunda invaziv karsinom varlığında patolojik tam olmayan yanıt; yokluğunda ise patolojik tam yanıt olarak değerlendirildi. Ayrıca neoadjuvan KT' nin tümör yatağına fibrozis gibi diğer etkileri de not edildi. ER, PR ve Ki67 indeksi; nükleer ekspresyonu tümör hücrelerinin yüzde olarak kaçında olduğu raporlandı. HER2 değerlendirmesi ise CerbB2 boyası ile yapıldı. İmmünohistokimyasal olarak 0 ve 1 pozitiflik durumu negatif, 3 pozitiflik ise pozitif olarak kabul edildi. 2 pozitif (şüpheli pozitif) olması halinde floresan in situ hibridizasyon ile 6' dan fazla sinyal alınması pozitiflik olarak kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics 21.0 paket programı kullanıldı. Verilerin özetlenmesinde; ortalama±standart sapma, ortanca (1.-3.çeyreklik) değerleri ile sayı ve yüzdeler kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafiği ve Kolmogrov-Smirnov testi ile incelendi. Veriler normal dağılıma uygun olmadığı için verilerin istatistiksel analizinde nonparametrik testler kullanıldı. Sayısal verilerden normal dağılıma uymayan bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi, normal dağılıma uymayan bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik verilerden bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında Mc-Nemar ve Mc-Nemar Bowker testi, bağımsız grupların karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher testi kullanıldı. Post-hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Çalışmada araştırılan testlerin uyumunun değerlendirilmesinde Kappa testi kullanıldı ve araştırılan testler için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerler verildi. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kasım 2020 ve Ağustos 2023 tarihleri arasında, meme kliniğine marker yerleştirilmesi için başvuran 71 hasta çalışmaya dahil edildi. 71 hastanın, 11'inin lezyonun birden fazla olması sebebiyle 85 lezyon değerlendirilmiştir. Erkek meme kanseri olguları çalışmaya dahil edilmemiş olup tüm hastalar kadındı (n:71). Hastaların yaş ortalaması 50,44±11,53 olarak saptanmış olup 26-73 aralığında değişmekteydi. Premenopozal dönemdeki hasta sayısı 39 (%45,9), postmenopozal dönemde ise 46 hasta (%54,1) bulunmaktaydı. Lezyonların %50,6'sı (n:43) sağ meme yerleşimli, %49,4'ü (n:42) ise sol meme yerleşimlidir. NAK sonrası cerrahi olarak; 7 hastaya (%8,3) total mastektomi, 6 hastaya (%7,1) modifiye radikal mastektomi, 61 hastaya (%72,6) parsiyel mastektomi ve 10 hastaya (%11,6) ise subkutan mastektomi uygulanmıştır.

Lezyonların bazal meme MR bulguları tablo 4. 1' de özetlenmiştir. Meme fibroglandüler doku tipi; altışar hastanın yağdan zengin ve yoğun fibroglandüler özellikteydi (%7,1- %7,1). Dağınık fibroglandüler doku tipine sahip 40 hasta (%47,1) bulunurken, 33 hasta ise heterojen fibroglandüler doku paternine sahipti. MRG zemin kontrastlanma paterni; 47 lezyonun (%55,3) minimal, 18 lezyonun (%21,2) hafif, 8 lezyonun (%9,4) orta ve 12 lezyonun (%14,1) belirgin özellikteydi. MRG' de lezyonun en uzun çapının ortancası 26,5 (1. Çeyreklik:20,0-3.Çeyreklik:41,0) olarak saptandı. Lezyon çapı 9 ile 62 mm arasında değişmekteydi. Lezyonların hiçbirinde düzgün kontur özelliği bulunmamakta olup %50,6 (n:43) lezyon irregüler, %49,4 (n:42)' ü ise spiküle kontur yapısına sahipti. Tüm lezyonlar (n:85) şekilsiz olarak değerlendirildi. Lezyonların hiçbirinde internal septalar saptanmamış olup %60' ı (n:51) ise heterojen kontrast tutmaktaydı. 27 lezyon (%31,8) homojen boyanırken, 7 lezyon (%8,2) ise periferik rim kontrastlanıyordu. Bazal difüzyon MRG' de 83 lezyonda (%97,7) difüzyon kısıtlanması görülürken 2 lezyonda (%2,3) difüzyon kısıtlanma bulgusu saptanmadı. Tanı anında 61 lezyona (%71,8) aynı taraflı aksillar lenfadenopati eşlik etmekteydi. 24 (%28,2) lezyona ise eşlik eden bilateral aksillar lenfadenopati saptanmadı. Ayrıca eşlik eden diğer bulgular tablo 4. 2' de görülmektedir.

Tablo 8. Bazal MRG bulguları.

Özellik	n	%
MRG fibroglandüler doku tipi		
Yağdan zengin	6	7,1
Dağınık fibroglandüler	40	47,1
Heterojen fibroglandüler	33	38,8
Yoğun fibroglandüler	6	7,1
MRG zemin kontrastlanma paterni		
Minimal	47	55,3
Hafif	18	21,2
Orta	8	9,4
Belirgin	12	14,1
MRG lezyon kontur özelliği		
İrregüler	43	50,6
Spiküle	42	49,4
MRG aksilla tutulumu		
Negatif	24	28,2
Pozitif	61	71,8
MRG lezyon internal kontrastlanma paterni		
Homojen	27	31,8
Heterojen	51	60,0
Rim	7	8,2

Tablo 9. Eşlik eden diğer meme MRG bulguları ve hasta sayıları.

Eşlik Eden MRG Bulguları
Ciltte kalınlık artışı ve ödem (n:3)
Duktus dilatasyonu (n:1)
Kitlede hemorajik nekroz (n:2)
Meme başı retraksiyonu (n:7)
Ciltte çekinti (n:2)
Eşlik eden stabil benign natürlü solid meme lezyonu (n:2)
Diğer memede geçirilmiş meme cerrahisi (n:1)

NAK sonrası MRG’ de rezidü lezyonların boyut ortalaması $13,67 \pm 12,45$ mm olarak saptandı. Rezidü lezyon boyutları 3-69 mm arasında değişmekteydi. Tanıda MRG boyut değerleri ortancası, NAK sonrası MRG boyut değerleri ortancasına göre daha yüksekti (Tablo 4. 5). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). NAK sonrası lezyonların %72,5’ i (n:21) homojen kontrastlanma paternine sahipken, %20,6’ sı (n:6) heterojen kontrastlanmaktadır. 2 lezyon (%6,9) ise rim kontrastlanma paternine sahiptir. Tanıda ve NAK sonrası MRG internal kontrastlanma paterni karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p = 0,012$). Bu karşılaştırma rezidü lezyon saptanmasından dolayı yalnızca patolojik tam olmayan yanıt hastalarında yapılabilmektedir. Tanıda bu hastaların %51,8’ inde MRG’ de internal kontrastlanma heterojenken, NAK sonrası hastaların %20,6’ sında MRG’ de internal kontrastlanma paterni heterojen olarak tespit edildi (Tablo 4. 3). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 10. Mc Nemar Bowker testi kullanılarak MRG’ de lezyonun NAK öncesi ve sonrasında internal kontrastlanma paterninin değerlendirilmesi.

		NAK sonrası internal kontrastlanma				p
		Homojen	Heterojen	Rim	Toplam	
MRG internal kontrastlanma	Homojen	11	0	0	11 (%37,9)	0,012*
	Heterojen	8	6	1	15 (%51,8)	
	Rim	2	0	1	3(%10,3)	
	Toplam	21 (%72,5)	6(%20,6)	2 (%6,9)	29 (%100,0)	

NAK sonrası lezyonların %81’ inde (n:69) aksillada patolojik lenfadenopati saptanmazken, %19’ unda (n:16) aksilla pozitif olarak görüldü. Tanıda ve NAK sonrası MRG aksilla tutulumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Tanıda hastaların %71,8’inde MRG’ de aksilla tutulumu varken, NAK sonrası hastaların %18,8’ inde MRG aksilla tutulumu tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. NAK sonrasında olguların %85,8’ inde (n:73) difüzyon kısıtlanması saptanmazken, %14,2’ sinde (n:12) kısıtlanma vardır. Tanıda ve NAK sonrası difüzyon MRG bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Tanıda hastaların %97,7’ sinde MRG’de kısıtlanma varken, NAK sonrası hastaların %14,2’ sinde MRG’de kısıtlanma tespit edildi (Tablo 4. 4). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tru-cut biyopsi patoloji sonucuna göre lezyonların %93’ ünün (n:79) histopatolojik alt tipi invaziv karsinom, NST olarak saptanmıştır. 6 lezyonun (%7,1) patoloji sonucu ise spesifiye tip olarak raporlanmıştır. 6 lezyonun 3’ ü invaziv lobüler karsinom, 2’ si invaziv medüller karsinom ve 1 hasta da nöroendokrin karsinom olarak tiplendirilmiştir. Tru-cut biyopsi sonrasında, hastalarının bazılarında moleküler alt tiplendirme yapılabilmştir. Bazı hastalarda örnek yeterli olmadığı için alt tiplendirme yapılamamıştır. ER, lezyonların %36’ sında (n:27) negatif saptanmış olup %64’ ünde (n:48) pozitifdir. PR, lezyonların %55’ inde (n:41) negatif saptanmış olup %45’ inde (n:34) pozitifdir. HER2 ise, 43 hastada (%57) negatif, 33 hastada (%43) pozitif olarak saptanmıştır.

Moleküler alt tiplere bakıldığında; luminal tip 54 lezyon, HER2' den zengin 10 lezyon ve triple negatif 20 lezyon saptanmıştır.

Biyopsi örneklerinde saptanan Ki67 indeksi ortancası 30,0 (1. Çeyreklik:15,0-3.Çeyreklik:31,3) olarak saptandı. Postop patoloji sonucuna göre ise Ki67 indeksi ortancası 10,0 (1. Çeyreklik:5,0-3.Çeyreklik:25,0) olarak saptandı. Biyopsi Kİ67 değerleri ortancası, post op Kİ67 değerleri ortancasına göre daha yüksekti (Tablo 4. 5). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Biyopsi ER ile postop ER, biyopsi PR ile postop PR, biyopsi HER2 ile postop HER2 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4. 4).

Tablo 11. Biyopsi ve postop patolojideki ER, PR/HER2 değerlerinin ve tanı ve NAK sonrası MRG' de difüzyon kısıtlanması/aksilla tutulumunun McNemar testi kullanılarak karşılaştırılması.

			Post op patoloji ER			p
			Negatif	Pozitif	Toplam	
Bx patoloji ER	Negatif		12	4	16 (%30,7)	0,999
	Pozitif		5	31	36 (%69,3)	
	Toplam		17 (%32,7)	35 (%67,3)	52 (%100,0)	
			Post op patoloji PR			p
			Negatif	Pozitif	Toplam	
Bx patoloji PR	Negatif		20	4	24 (%47,1)	0,077
	Pozitif		12	15	27 (%52,9)	

Toplam		32 (%62,8)	19 (%37,2)	51 (%100,0)		
Post op patoloji HER2						
		Negatif	Pozitif	Toplam		
Bx patoloji HER2	Negatif	24	5	29 (%61,7)	0,302	
	Pozitif	10	8	18 (%38,3)		
	Toplam	34 (%72,3)	13 (%27,7)	47 (%100,0)		
KT Sonrası Difüzyon MR						
		Kısıtlanma yok	Kısıtlanma var	Toplam		
Tanı MR	DIF	Kısıtlanma yok	2	0	2 (%2,3)	<0.001*
		Kısıtlanma var	71	12	83 (%97,7)	
		Toplam	73 (%85,8)	12 (%14,2)	85(%100,0)	
KT sonrası kontrol MR aksilla						
		Negatif	Pozitif	Toplam		
MRG aksilla	Negatif	23	1	24 (%28,2)	<0.001*	
	Pozitif	46	15	61 (%71,8)		
	Toplam	69 (%81,2)	16 (%18,8)	85 (%100,0)		

Tablo 12. Biyopsi-postop Kİ67 indeksinin ve tanı-NAK sonrası MRG' de boyut karşılaştırması. Wilcoxon testi kullanılmıştır.

	Ortanca Çeyreklik)	(1.-3.	P
Bx patoloji Kİ67	30,0 (15,0-31,3)		
Postop patoloji Kİ67	10,0 (5,0-25,0)		<0,001*

MRG boyut	26,5 (20,0-41,0)	
KT sonrası MRG boyut	11 (6,8-15,5)	<0,001*

NAK sonrası MRG’ de RECIST 1.1 kriterlerine göre 45 lezyon (%53) tam yanıt, 34 lezyon (%40) parsiyel yanıt, 5 lezyon (%5,9) stabil hastalık ve 1 lezyon progresif hastalık (%1,2) olarak değerlendirilmiştir. Lezyonların %52,9’ u (n:45) radyolojik tam yanıt, %47,1’ i (n:40) ise radyolojik tam olmayan yanıt grubundadır. Cerrahi sonrası patoloji sonucuna göre ise lezyonların %45,2’ si (n: 38) patolojik tam yanıt, %54,8’ i (n:46) ise patolojik tam olmayan yanıt olarak değerlendirilmiştir. Radyolojik yanıt ve postop patolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ve iyi derecede uyum olduğu kappa testinde saptanmıştır (p<0,001, κ=0,740) (Tablo 4. 6).

Tablo 13. Radyolojik-patolojik yanıt korelasyonu.

		Postop patoloji		p	Kappa (κ)
		Tam yanıt	Tam olmayan yanıt		
Radyolojik yanıt	Tam yanıt	36 (%80,0)	9 (%20,0)	<0,001*	0,740
	Tam olmayan yanıt	2 (%5,1)	37 (%94,9)		

Çalışmamızda patolojik değerlendirme altın standart olarak referans alınmıştır. Bu nedenle invaziv karsinom hücreleri saptanan, patolojik tam olmayan yanıt, pozitif olarak kabul edilmiştir. Buradan yola çıkarak gerçek pozitif; patolojik tam olmayan yanıtın MRG' de radyolojik tam olmayan yanıt olarak doğrulandığı olgulardır (37 lezyon). Yalancı pozitif 2 olgu ise radyolojik tam olmayan yanıt olarak değerlendirilen patolojik tam yanıtı olgulardır. 36 lezyon, radyolojik ve patolojik tam yanıtı olup gerçek negatif grubu oluşturmaktadır. Lezyonların 9 tanesi ise patolojik tam olmayan yanıtı olmasına rağmen radyolojik tam yanıt olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle yalancı negatif grubu oluşturmaktadır. Gerçek pozitif (n:37) olguların, tüm patolojik tam olmayan yanıtı hastalara (n:46) oranlanmasıyla sensitivite hesaplandı. Gerçek negatiflerin (n:36), patolojik tam yanıtı olgulara (n:38) oranlanmasıyla da spesivite bulunmuştur. Ayrıca; gerçek negatifler/toplam negatiflerx100 ile negatif prediktif değer (NPV), gerçek pozitifler/toplam pozitiflerx100 ile de pozitif prediktif değerleri (PPV) hesaplanmıştır. Sensitivite %80, spesivite %94,7, pozitif prediktif değer %95, negatif prediktif değer %80 olarak hesaplandı.

Radyolojik yanıt değerlendirmesinde, premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,034). Fark, premenopozal dönemdeki hastalarda radyolojik tam yanıtın yüksek (%66,7) olmasından kaynaklanmaktaydı.

Radyolojik yanıt analizinde, hastaların MRG kontur özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,013). Fark, MRG' de konturu irregüler olanlarda radyolojik tam yanıtın yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (%67,4).

Radyolojik yanıtta, hastaların MRG' de aksilla tutulumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,042). Fark, MRG' de aksilla tutulumu negatif olanlarda radyolojik tam olmayan yanıtın yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (%66,7).

Radyolojik yanıt değerlendirmesinde, lezyonların NAK sonrası difüzyon MRG bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001). Fark, NAK sonrası difüzyon MRG' de kısıtlanması olan lezyonların tamamının radyolojik tam olmayan yanıt olarak değerlendirilmesinden dolayıdır (%100).

Radyolojik yanıt ile zemin kontrastlanmaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,007). Farkın hafif zemin kontrastlanmasına sahip gruptaki lezyonların %77,8' inde radyolojik tam olmayan yanıt görülmesine bağlı olduğu saptandı.

Radyolojik yanıt ile mastektomi çeşitleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,021). Farkın, total-radikal-basit mastektomi grubunda %100 radyolojik tam olmayan yanıt görülmesine bağlı olduğu saptandı.

Radyolojik yanıt değerlendirmesinde; hastaların lateralite, kitle sayısı, tanı difüzyon MR bulguları ve fibroglandüler doku tipi ve internal kontrastlanma paternine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4. 7).

Tablo 14. Radyolojik yanıtla yaş, lateralite, mastektomi çeşitleri ve MRG bulgularının ilişkisi. Ki kare testi kullanılmıştır.

		Radyolojik yanıt		χ ²	p
		Tam yanıt n (%)	Tam olmayan yanıt n (%)		
Yaş	Pre menopozal	26 (%66,7)	13 (%33,3)	4,47	0,034*
	Post menopozal	19 (%41,3)	27 (%58,7)		
Lateralite	Sağ	23 (%53,5)	20 (%46,5)	0,10	0,919

	Sol	22 (%52,4)	20 (%47,6)		
Kitle sayısı	Tek	32 (%52,5)	29 (%47,5)		
	Multipl	13 (%54,2)	11 (%45,8)	0,020	0,887
Mastektomi çeşitleri	Total-radikal-basit	0 (%0,0)	7 (%100,0)		
	Mrm	3(%50,0)	3(%50,0)	11,672	0,021
	Parsiyel,segmental,mkc	36(%59,0)	25(%41,0)		
	Subkutan mastektomi	6(%60,0)	4(%40,0)		
MRG kontur	İrregüler	29 (%67,4)	14 (%32,6)	6,21	0,013*
	Spiküle	16 (%38,1)	26 (%61,9)		
MRG aksilla	Negatif	8 (%33,3)	16 (%66,7)	4,12	0,042*
	Pozitif	37 (%60,7)	24 (%39,3)		
Tanı MRG Difüzyon	Kısıtlanma yok	2 (%100,0)	0 (%0,0)	0,40	0,496
	Kısıtlanma var	43 (%51,8)	40 (%48,2)		
NAK sonrası Difüzyon MR	Kısıtlanma yok	45 (%61,6)	28 (%38,4)	13,34	<0,001*
	Kısıtlanma var	0 (%0,0)	12 (%100,0)		
MRG fibroglandüler (fg) doku tipi	Yağdan zengin	3 (%50,0)	3 (%50,0)	0,816	0,871
	Dağınık fg	22 (%55,0)	18 (%45,0)		

		Heterojen fg	16 (%48,5)	17 (%51,5)		
		Yoğun fg	4 (%66,7)	2 (%33,3)		
MRG zemin kontrastlanması		Minimal	26 (%55,3)	21 (%44,7)		
		Hafif	4 (%22,2)	14 (%77,8)		
		Orta	5 (%62,5)	3 (%37,5)	12,450	0,007*
		Belirgin	10 (%83,3)	2 (%16,7)		
MRG internal kontrastlanma paterni		Homojen	10 (%37,0)	17 (%63,0)		
		Heterojen	32 (%62,7)	19 (%37,3)	4,995	0,077
		Rim	3 (%42,9)	4 (%57,1)		

Radyolojik yanıt ile biyopsi patolojisindeki PR pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,012$). Fark, biyopsi patolojisinde PR negatif olgularda radyolojik tam yanıtın yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (%65,2).

Radyolojik yanıt ile biyopsi patolojisinde histopatolojik alt tip, biyopsi patolojisinde ER ve HER2, postop patolojide ER, PR, HER2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4. 8).

Tablo 15. Radyolojik yanıtla biyopsi ve postoperatif patolojideki alt tiplerin ilişkisi. Ki Kare testi kullanılmıştır.

		Radyolojik yanıt		χ^2	p
		Tam yanıt n (%)	Tam olmayan yanıt n (%)		
Biyopsi patolojisi	İnvazivkarsinom,NST	41 (%51,9)	38 (%48,1)	0,075	0,679
	Spesifiye tp	4(%66,7)	3(33,3)		
Biyopsi patoloji ER	Negatif	19 (%61,3)	12 (%38,7)	1,22	0,268
	Pozitif	24 (%46,2)	28 (%53,8)		
Biyopsi patoloji PR	Negatif	30(%65,2)	16 (%34,8)	6,27	0,012*
	Pozitif	13 (%35,1)	24(%64,9)		
Biyopsi patoloji HER2	Negatif	23 (%48,9)	24 (%51,1)	0,14	0,707
	Pozitif	20 (%55,6)	16 (%44,4)		
Postop patoloji ER	Negatif	5 (%29,4)	12 (%70,6)	0,01	0,917
	Pozitif	13 (%35,1)	24 (%64,9)		
Postop patoloji PR	Negatif	12 (%36,4)	21 (%63,6)	0,31	0,579
	Pozitif	5 (%25,0)	15 (%75,0)		
Postop patoloji HER2	Negatif	8 (%23,5)	26 (%76,5)	0,51	0,479
	Pozitif	5 (%33,3)	10 (%66,7)		

Radyolojik yanıtla, biyopsi KI67 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Radyolojik tam yanıtta biyopsi KI67 değerleri yüksek

olarak saptandı (40,0). Radyolojik yanıt ile post patolojideki KI67 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,580$). Radyolojik yanıt ile MRG lezyon boyutları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,791$) (Tablo 4. 9).

Tablo 16. Radyolojik yanıtla biyopsi/postop patoloji KI67 değerleri ve MRG’ deki lezyon boyutları karşılaştırması. Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

	Biyopsi patoloji KI67		Post patoloji KI67		MRG boyut	
	Ortanca	P	Ortanca		Ortanca	P
	(1.- 3.çeyreklik)		(1.- 3.çeyreklik)		(1.- 3.çeyreklik)	
Radyolojik tam yanıt	40,0 (30,0-70,0)	< 0	7,5 (3,5-26,3)		28,0 (21,0-35,0)	
Radyolojik tam olmayan yanıt	30,0 (11,3-30,0)	0	10,0 (5,0-25,0)		26,0 (20,0-41,0)	0,791
		1				
		*				

Postop patolojik yanıt ile MRG’ lezyonların konturları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,027$). Fark, MRG’ de konturu spiküle olanlarda postop patolojik tam olmayan yanıtın yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (%68,3).

Tablo 17. Postop patoloji ile hastaların yaşı, lezyonların lateralitesi, sayısı, mastektomi çeşitleri, MRG’ de lezyonların kontur özelliği, aksilla tutulumu, zemin kontrastlanması, internal kontrastlanma paterni, fibroglandüler doku paternleri, tanı ve NAK sonrası difüzyon MRG bulguları karşılaştırılmıştır. Ki Kare testi kullanılmıştır.

		Postop patoloji		χ^2	p
		Tam yanıt	Tam olmayan yanıt		
Yaş	Pre menopozal	22 (%56,4)	17 (%43,6)	2,87	0,090
	Post menopozal	16 (%35,6)	29 (%64,4)		
Lateralite	Sağ	20 (%47,6)	22 (%52,4)	0,048	0,826
	Sol	18 (%42,9)	24 (%57,1)		
Kitle sayısı	Tek	27 (%45,0)	33 (%55,0)	0,005	0,945
	Multipl	11 (%45,8)	13 (%54,2)		
Mastektomi çeşitleri	Total radikal basit	0 (%0,0)	7 (%100,0)	6,848	0,078
	MRM	3(%50,0)	3(%50,0)		
	Parsiyal,segmental,mkc	29(%47,5)	32(%52,5)		
	Subkutan mastektomi	6(%60,0)	4(%40,0)		
MRG'de kontur özelliği	Irregüler	25 (%58,1)	18 (%41,9)	4,900	0,027*
	Spiküle	13 (%31,7)	28 (%68,3)		
MRG'de aksilla tutulumu	Negatif	10 (%43,5)	13(%56,5)	0,040	0,842
	Pozitif	28 (%45,9)	33 (%54,1)		
Tanı difüzyon MRG	Kısıtlanma yok	2 (%100,0)	0 (%0,0)	0,733	0,202
	Kısıtlanma var	36 (%43,9)	46 (%56,1)		
NAK sonrası difüzyon MRG	Kısıtlanma yok	38 (%52,8)	34 (%47,2)	9,53	0,002*
	Kısıtlanma var	0 (%0,0)	12 (%100,0)		
MRG' de fg doku tipi	Yağdan zengin	3(%50,0)	3(%50,0)	0,755	0,826
	Dağınık	19(%48,7)	20(%51,3)		

	Heterojen	13(%39,4)	20(%60,6)		
	Yoğun	3(%50,0)	3(%50,0)		
MRG zemin kontrastlanması	Minimal	22(%46,8)	25(%53,2)		
	Hafif	5(29,4)	12(%70,6)	4,183	0,265
	Orta	3(%37,5)	5(%62,5)		
	Belirgin	8(%66,7)	4(%33,3)		
MRG internal kontrastlanma paterni	Homojen	7(%26,9)	19(%73,1)		
	Heterojen	28(%54,9)	23(%45,1)	5,459	0,068
	Rim	2(%42,9)	4(%57,1)		

Postop patolojik yanıt değerlendirmesinde, NAK sonrası difüzyon MRG bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$). Fark, NAK sonrası difüzyon MRG’ de kısıtlanması olan tüm lezyonlarda postop patolojik tam olmayan yanıtın görülmesinden kaynaklanmaktaydı (%100).

Postop patolojik yanıt ile hastaların yaşı, lateralitesi, kitle sayısı, mastektomi çeşitleri, MRG’ de aksilla tutulumu, tanı difüzyon MRG bulguları, fibroglandüler doku tipi, MRG zemin kontrastlanması ve MRG’ de internal kontrastlanma paternine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4. 10).

Postop patolojik yanıt ile biyopsi patolojinde PR pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,006$). Fark, biyopsi patolojisinde PR pozitif olanlarda postop patolojik tam olmayan yanıtın yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (%73).

Postop patolojik yanıt ile biyopsi patolojisinde histopatolojik alt tiplerin, biyopsi patolojinde ER ve HER2, postop patolojisinde ER, PR ve HER2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4. 11).

Tablo 18. Postop patoloji ile biyopside histopatolojik alt tipler, biyopsi patolojisinde ER, PR ve HER2 ve postop patolojide ER, PR ve HER2 ilişkisinin değerlendirilmesi. Ki Kare testi kullanılmıştır.

		Postop patoloji		χ^2	p
		Tam yanıt	Tam olmaya n yanıt		
Bx patoloji	İnvaziv karsinom,NS T	34 (%43,6)	44 (%56,4)	0,447	0,403
	Spesifiye tip	4 (%66,7)	2 (%33,3)		
Bx patoloji ER	Negatif	17 (%56,7)	13 (%43,3)	1,864	0,172
	Pozitif	20 (%38,5)	32(%61,5)		
Bx patoloji PR	Negatif	27 (%60,0)	18 (%40,0)	7,633	0,006 *
	Pozitif	10 (%27,0)	27 (%73,0)		
Bx patoloji HER2	Negatif	19 (%40,4)	28 (%59,6)	1,043	0,307
	Pozitif	19 (%54,3)	16 (%45,7)		
Postop patoloji ER	Negatif	2 (%11,8)	15 (%88,2)	0,069	0,703
	Pozitif	7 (%18,9)	30 (%81,1)		
Postop patoloji PR	Negatif	7 (%21,2)	26 (%78,8)	1,446	0,234
	Pozitif	1 (%5,0)	19 (%95,0)		
Postop patoloji HER2	Negatif	2 (%5,9)	32 (%94,1)	0,097	0,576
	Pozitif	2 (%13,3)	13 (%86,7)		

Postop patolojik yanıtta biyopsi Kİ67 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,002). Postop patolojik tam yanıtta biyopsi Kİ67 değerleri yüksek olarak saptandı (40,0).

Postop patolojik yanıt ile post patoloji Kİ67 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,928). Postop patolojik yanıt ile MRG' de lezyonların boyutları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,840) (Tablo 4. 12).

Tablo 19. Postop patolojik yanıt değerlendirmesinde biyopsi ve postop patoloji Kİ67 değerleri ile MRG' de lezyonların boyut ortancasının ilişkisi. Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

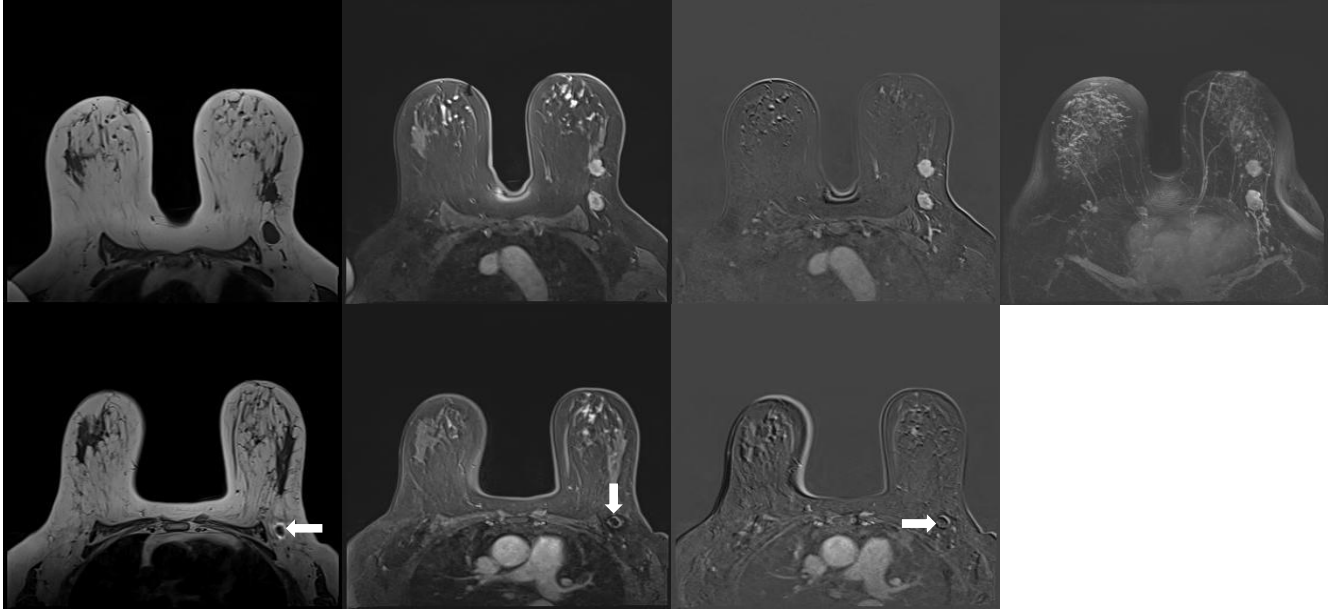
	Bx patoloji Kİ67	p	Post patoloji Kİ67	p	MRG' de boyut	p
	Ortanca (1.- 3.çeyreklik)		Ortanca (1.- 3.çeyreklik)		Ortanca (1.- 3.çeyreklik)	
Postop patoloji tam yanıt	40,0 (30,0-70,0)		7,5 (5,0-25,0)		27,5(20,8-35,0)	
Postop patoloji tam olmayan yanıt	30,0 (15,0-38,8)	0,002*	10,0 (5,0-25,0)	0,928	26,5(20,0-41,0)	0,840

Yalancı negatif grubu oluşturan 9 lezyon radyolojik tam yanıt olarak değerlendirilmesinde rağmen patolojik tam olmayan yanıt olduğu anlaşılmaktadır. 9 lezyonun ortak özellikleri; histopatolojik alt tipinin invaziv karsinom NST olması, MRG' de şekilsiz olarak görülmesi, tanı difüzyon MRG' de difüzyon kısıtlanma

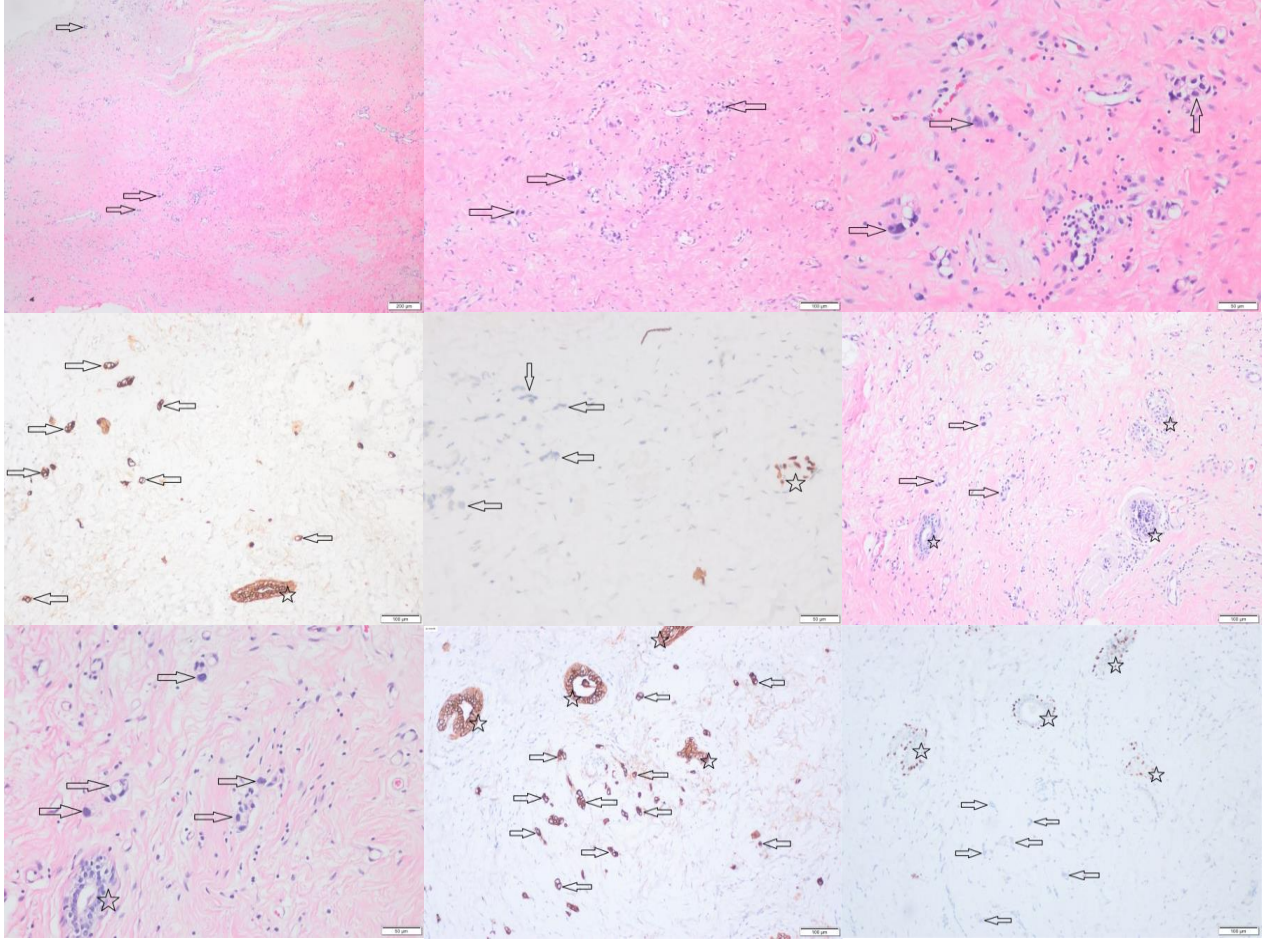
görülmesi ve NAK sonrası difüzyon kısıtlanmasının kaybolmasıdır. Ayrıca 9 hastanın tamamı segmental/parsiyel mastektomi olmuştur. 6 lezyon sol meme yerleşimli, 3 lezyon sağ meme yerleşimlidir. 9 lezyondan 5' i MRG' de heterojen kontrastlanırken, 4' ü homojen kontrastlanmaktadır. MRG fibroglandüler doku tipine bakıldığında 4 hasta dağınık, 4 hasta heterojen fibroglandüler doku ve 1 hasta yoğun fibroglandüler doku paternine sahiptir. Moleküler alt tip olarak; 1 lezyon HER2' den zengin, 2 lezyon triple-, 2 lezyon luminal B ve 4 lezyon luminal A olarak değerlendirilmiştir. Histolojik grade özelliklerine bakıldığında; 9 lezyonun 2' si grade 1, 5'i grade 2 ve 2' si grade 3' tür.

5. OLGU ÖRNEKLERİ

Olgu 1



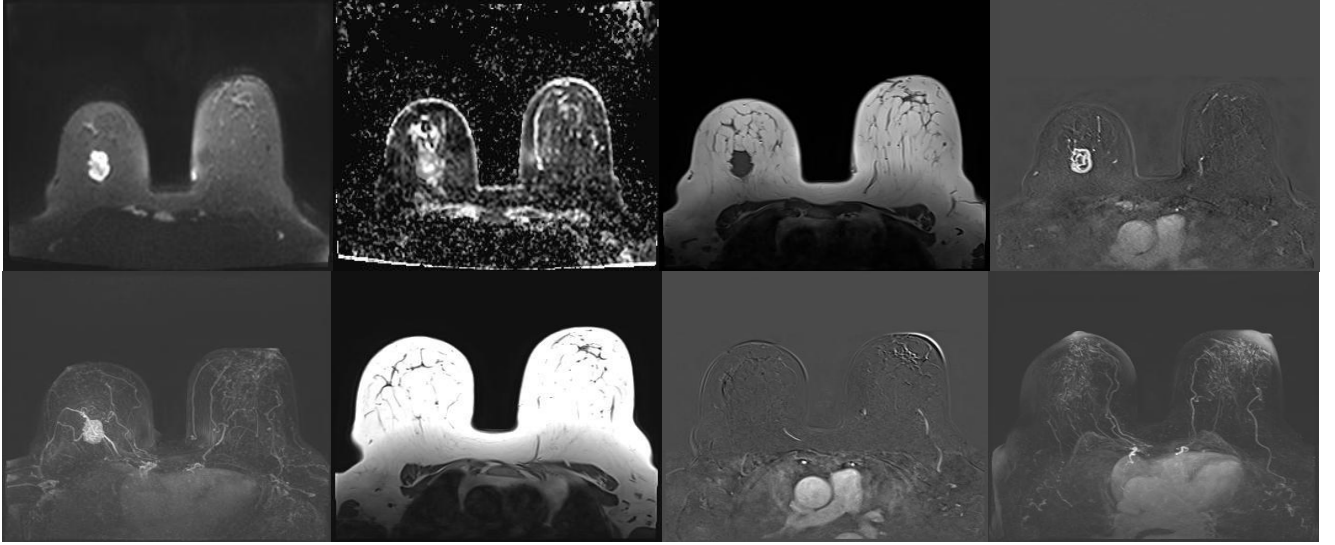
Şekil 7. Yanlış negatif olgunun MRG kesitleri. Ele gelen kitle şikayeti sonucunda sol memede malign lezyon tespit edilen hastanın bazal ve NAK sonrası dinamik meme MRG kesitleri görülüyor. 62 yaş kadın hastanın yağ baskısız T1A aksiyal imajda, sol meme üst dış kadranda, 22 mm çaplı, spiküle konturlu, şekilsiz kitlesel lezyon izlenmektedir (a). Posteriorunda, 25 mm çaplı aksillar lenfadenopati görülmektedir. Dinamik MRG’de, lezyonun erken arteriyel fazda (b), aksiyal substrakte (c) ve MİP görüntüde (d) heterojen kontrastlandığı izleniyor. NAK sonrasında (16 hafta sonra) çekilen MRG’de yağ baskısız T1A sekansta (e) primer tümör lojunda kitle izlenmemektedir. Posteriorunda ise aksillar lenfadenopatiye yerleştirilen metalik markera ait artefakt izleniyor (beyaz oklar). Kitle ve aksillar lenfadenopati lojunda, kontrastlı erken arteriyel (f) ve substrakte görüntüde (g) kontrastlanan lezyon olmaması radyolojik tam yanıtla uyumludur. Ancak patolojik değerlendirmede tümör hücrelerinin saptanması nedeniyle patolojik tam olmayan yanıt olarak yorumlanmıştır.



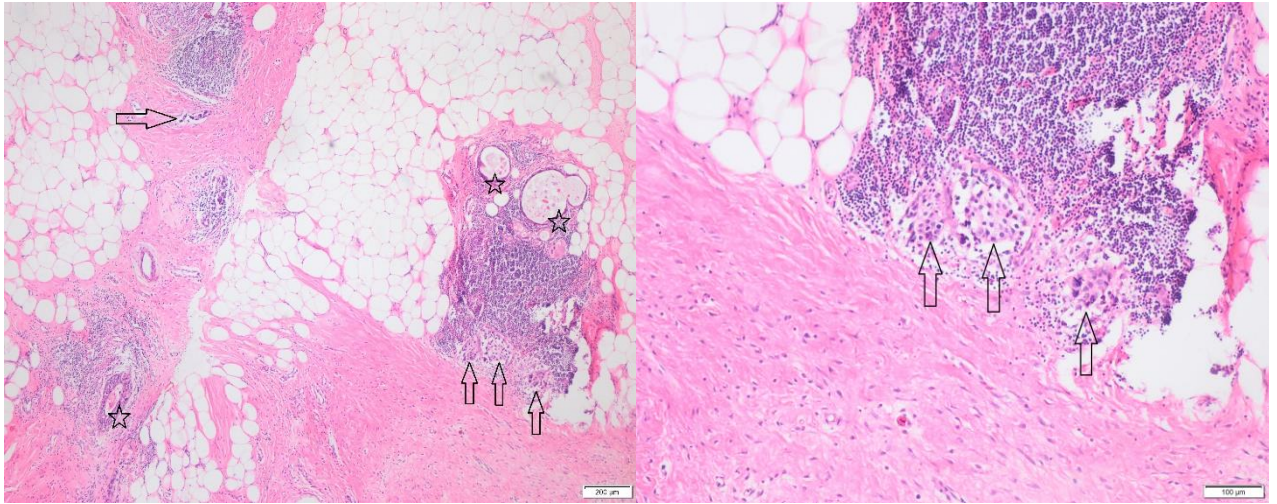
Şekil 8. Yanlış negatif olgunun patolojik mikroskopik görüntüleri. Düşük büyütmede fibrotik değişiklikler gösteren meme stromasında az sayıda tek tek dağılmış ya da küçük gruplar oluşturmuş tümör hücreleri (oklar) ve bazıları genişlemiş küçük çaplı vasküler yapılar izlenmektedir (Hematoksilen/Eozin, 40x büyütme) (a). Fibrotik değişiklikler gösteren meme stromasında bazıları genişlemiş küçük çaplı vasküler yapılar ve az sayıda tek tek dağılmış ya da küçük gruplar oluşturmuş tümör hücreleri (oklar) görülüyor (b) (Hematoksilen/Eozin, 100x büyütme). Yakından görünüm (c); fibrotik değişiklikler gösteren meme stromasında bazıları genişlemiş küçük çaplı vasküler yapılar, dağınık lenfositler ve az sayıda tek tek

dağılmış ya da küçük gruplar oluşturmuş tümör hücreleri (oklar) izlenmektedir (Hematoksilen/Eozin, 200x büyütme). İmmünohistokimyasal olarak Pankeratin ile az sayıda tek tek dağılmış ya da küçük gruplar oluşturmuş tümör hücrelerinin immünreaksiyon verdiği görülmekte (oklar), altta bir adet benign meme duktusu (yıldız) izlenmektedir (d) (Pankeratin, 100x büyütme). İmmünohistokimyasal olarak P63 ile bazıları okla işaretli olan az sayıda tümör hücrelerinin immünonegatif olduğu, myoepitelyal hücre tabakası içermediği görülmektedir. Sağda P63 pozitif myoepitel hücreleri içeren bir adet benign meme duktusu (yıldız) izlenmektedir (P63, 200x büyütme) (e). Fibrotik değişiklikler gösteren meme stromasında yıldızla işaretli benign meme duktusları arasında az sayıda tek tek dağılmış ya da küçük gruplar oluşturmuş tümör hücreleri (oklar) izlenmektedir (f) (Hematoksilen/Eozin, 100x büyütme). Fibrotik değişiklikler gösteren meme stromasında seyrek lenfositler, küçük çaplı damarlar, sol altta benign meme duktusu (yıldız), az sayıda tek tek dağılmış ya da küçük gruplar oluşturmuş tümör hücreleri (oklar) izlenmektedir (g) (Hematoksilen/Eozin, 200x büyütme). İmmünohistokimyasal olarak Pankeratin ile sitoplazmik pozitiflik gösteren az sayıda tek tek dağılmış ya da küçük gruplar oluşturmuş, bazıları okla işareti invaziv tümör hücreleri izlenmektedir. Benign meme duktusları yıldızla işaretlenmiştir (Pankeratin, 100x büyütme) (h). İmmünohistokimyasal olarak P63 ile benign meme duktuslarında myoepitelyal hücre tabakasında nükleer immünreaksiyon izlenirken (yıldızlar) az sayıda tek tek dağılmış ya da küçük gruplar oluşturmuş invaziv tümör hücreleri immünonegatif izlenmektedir (oklar) (P63, 100x büyütme) (1).

Olgu 2

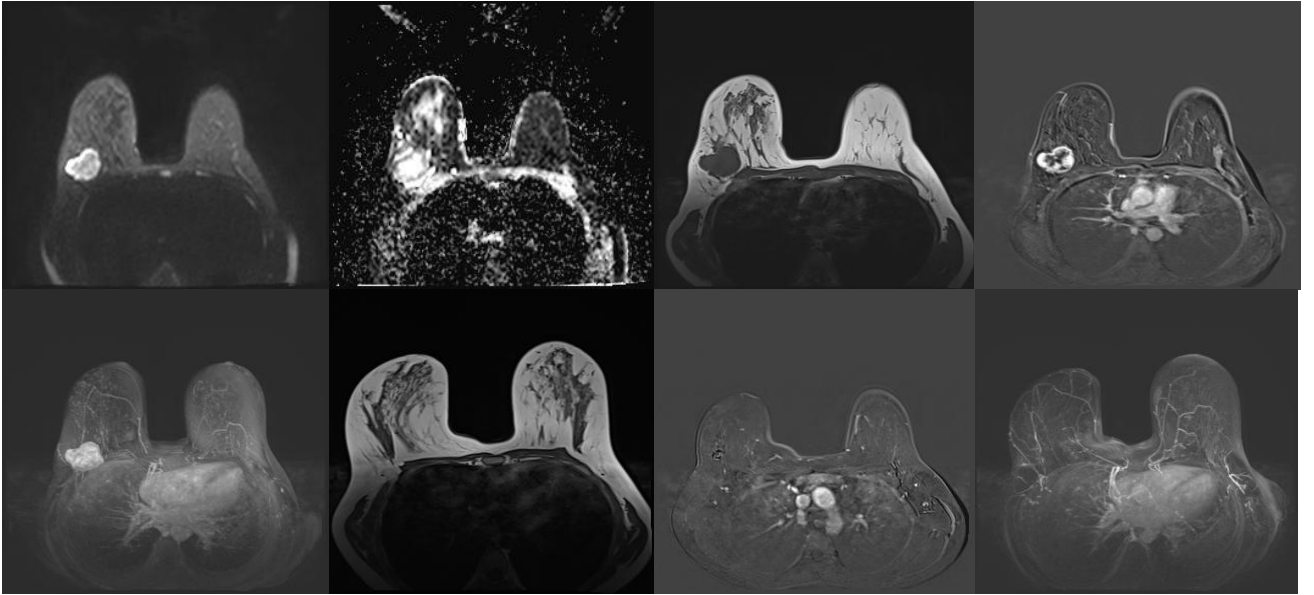


Şekil 9. Radyolojik-patolojik uyumsuz hastanın MRG kesitleri. Memedeki kitlesinden tru-cut biyopsi sonrası invaziv karsinom, NST tanısı alan 43 yaşında kadın hastanın, tanı anındaki (a,b,c,d,e) ve NAK sonrası kontrol (f,g,h) dinamik meme MRG aksiyel kesitleri görülmektedir. Difüzyon MRG' de (a) sağ meme saat 11-12 hizasında, posteriorda yerleşimli kitlenin ADC' de (b) karşılığı görülen difüzyon kısıtlanması bulgusu izlenmektedir. Kitle T1A yağ baskısız sekansta irregüler konturlu ve şekilsiz olarak görülüyor (c). Kontrast sonrası erken arteriyel substrakte imajda kitlenin heterojen karakterde kontrastlandığı izlenmektedir (d). NAK sonrası MRG' de T1A yağ baskısız sekansta (f) kitlenin tamamen kaybolduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca postkontrast substrakte (g) ve MİP imajda (h) da radyolojik tam yanıtla uyumlu olarak primer kitle lojunda kontrast tutulumu bulunmamaktadır.



Şekil 10. Radyolojik-patolojik uyumsuz hastanın mikroskopik kesitleri. Radyolojik olarak tam yanıtla uyumlu hasta patolojik tam olmayan yanıt olarak değerlendirilmiştir. Fibroadipöz meme stroması içerisinde dağınık ve küçük odaklar halinde tümör hücre grupları (oklar) izlenmektedir. Diğer alanlarda birkaçı hafif kistik genişleme gösteren benign meme duktusları (yıldızlar), stromada lenfositik iltihabi hücre toplulukları görülmektedir (a) (Hematoksilen/Eozin, 40x büyütme). Meme stromasında sol alt köşede fibroblastik hücreler ve kollojen içeren stromal alan görülmektedir. Oklar birkaç küçük grup halinde tümör hücrelerini göstermektedir. Tümör hücreleri komşuluğunda lenfositik iltihabi hücre reaksiyonu izlenmektedir (Hematoksilen/Eozin, 100x büyütme) (b).

Olgu 3



Şekil 11. Radyolojik patolojik uyumlu hastanın dinamik kontrastlı meme MRG kesitleri. 44 yaşında triple- invaziv karsinom, NST tanısı almış hastanın NAK öncesi (a,b,c,d,e) ve sonrası (f,g,h) dinamik meme MRG kesitleri izleniyor. Sağ meme alt dış kadranda kitlenin periferinde yoğun difüzyon kısıtlanması izlenmektedir (a,b). T1A yağ baskısız sekansta tariflenen kitlenin şekilsiz ve irregüler konturlu olduğu görülmektedir. Santrali nekrotik kitlenin erken arteriyel substrakte imajda periferik rim kontrastlandığı anlaşılmaktadır (D). MİP imajda da yoğun kontrastlanan malign kitle sağ meme dış kadranda izlenmektedir (e). NAK sonrası MRG’ de T1A yağ baskısız sekansta primer lojunda kitle izlenmemektedir (f). Erken arteriyel substrakte görüntüde (g) ve MİP imajda (h) kitle lojunda kontrastlanma olmaması radyolojik tam yanıtla uyumludur. Hastanın postop patolojik değerlendirmesinde de invaziv tümör hücresi görülmemesi patoloji tam yanıt olarak yorumlanmıştır.

6. TARTIŞMA

Lokal ileri meme kanseri, uzak metastaz olmayan inoperabl meme kanserini tanımlamakta olup kadınlarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir (Aebi ve diğeri, 2022). Lokal ileri meme kanserinde NAK standart tedavi haline gelmiştir. Tedavi protokollerine yeni ilaçların eklenmesiyle de patolojik tam yanıt oranlarında artış olmuştur. Bu da mortalitenin azalmasına sebep olmaktadır. Pty, hastaliksız ve genel sağ kalım için önemli bir göstergedir (Parra ve Kuerer, 2016). NAK, MKC' ye uygun olmayan kitlelerin boyutunu küçültüp MKC' ye uygun hale getirilmesinde de rol oynar (Shalaby, Khallaf ve Moussa, 2019). Bu sayede kozmetik olarak da daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. Lokal ileri meme kanserinde sıklıkla mastektomi sonrası radyoterapi uygulanmaktaydı çünkü büyük kitle nedeniyle meme koruyucu cerrahi teknik ve kozmetik açıdan mümkün değildi. Ancak günümüzde NAK sayesinde meme koruyucu cerrahi seçeneği ön plana çıkmıştır. Literatürde NAK sonrası MKC oranları %37-82 arasında değişmektedir (Mitzi ve diğeri, 2017). Clouth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lokal ileri meme kanseri hastalarında NAK sonrası meme koruyucu cerrahi oranları %60 olarak bulunmuştur (Clouth ve diğeri, 2007). Çalışmamızda hastaların %72,6' sına parsiyel mastektomi ve %11,6' sına ise subkutan mastektomi yapılmış olup hastaların %84,2' sinde total mastektomi' den kaçınılmıştır.

Çalışmamızda patolojik yanıt, tam ve tam olmayan yanıt olarak 2' ye ayrılmıştır. Patolojik tam yanıt; postoperatif spesmenlerde DKİS varlığı dikkate alınmaksızın invaziv tümör odağı bulunmaması olarak kabul edilmiştir. İnsitu rezidü bulunması prognozu etkilememesi nedeniyle dahil edilmemiştir (Parra ve Kuerer, 2016). Çalışmamızda NAK sonrasında lezyonların %45,2' sinde patolojik tam yanıt, %54,8' sinde ise patolojik tam olmayan yanıt saptanmıştır. Patolojik tam olmayan yanıtı 46 hastanın yaklaşık %87' sinde ise tümör boyutunun küçüldüğü tespit edilmiştir. Sadece 5 hastada tümör boyutu aynı kalırken 1 hastada da ise tümör boyutu tedaviye rağmen artmıştır. Bu oranlara bakıldığında hastaların hepsinde Pty elde edilememiş olsa da çoğu hastada tedavi yanıtı görülmektedir ve NAK' nin prognozise katkısı aşıkardır. NAK ile ilgili günümüze kadar yapılan çalışmalarda patolojik yanıt oranlarında artış olduğu görülmektedir. Bunun sebebi KT rejimlerinin değişimi ve gelişimidir. Antrasiklinle yapılan 1990 yıllarındaki çalışmalarda patolojik tam yanıt oranları yaklaşık %10-15 iken, Popa ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada %17,1 olarak saptanmıştır

(Popa ve diğeri, 2021; Wolmark, Wang, Mamounas, Bryant ve Fisher, 2001). NAK protokollerine taksanların eklenmesiyle Pty oranları neredeyse iki katına çıkmıştır (Wong, Santos ve Basik, 2017) . Heil ve arkadaşlarının 2015' te yayınladığı çalışmada Pty oranı %56,7 olup HER2 pozitif ve triple negatif hastalarda bu oran daha yüksektir (Heil ve diğeri, 2015).

Çalışmamızda NAK protokolü, literatürle uyumlu olarak antrasiklin, alkilleyiciler, taksan ve platin grubu kemoterapötiklerden hastaya özel ve reseptörlere uygun olarak planlanmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların 10' unda HER2 pozitif, 20' sinde triple negatif ve 54' ünde hormon reseptörleri pozitif olarak saptanmıştır. HER2 pozitif ve triple negatif hasta sayısı göreceli daha az olduğu için genel Pty oranımız (%45,2) güncel literatürden daha düşük olduğu söylenebilir.

NAK tedavi yanıtında, moleküler alt tipler arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Çalışmamızda PR pozitif hastalar NAK' ye daha az yanıt vermiş olup patolojik tam olmayan yanıt oranı daha yüksek olarak saptanmıştır (%73) ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,006). PR negatif hastalarda ise radyolojik tam yanıt oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (%65,2). Birçok çalışmada moleküler alt tipe göre patolojik yanıtın önemli ölçüde değiştiği gösterilmiştir. Çalışmamızla da uyumlu olarak literatürde hormon reseptör pozitif/HER2 negatif hastalarda Pty oranları daha düşüktür (%8,3). Pty oranları; hormon reseptörü pozitifken HER2 de pozitif olursa oran %18,7, triple negatif hastalarda %31,1 ve HER2 pozitifken hormon reseptörü negatif olduğunda ise %38,9' a ulaşmaktadır (Parra ve Kuerer, 2016).

Çalışmamızda ise HER2 durumu ile radyolojik/patolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durumu, çalışma grubumuzdaki hastaların biyopsi reseptör sonucunun hasta sayısından az ve yetersiz olmasıyla ilişkilendirebiliriz.

Patolojik tam yanıt oranının artışıyla tümörsüz cerrahi oranları da artmıştır. Patolojik tam olmayan yanıtlarda da tümörün boyutu belirgin küçülebilmektedir. Bu nedenle meme kanserinde NAK sonrası cerrahisiz tedavi son günlerde daha sık gündeme gelmektedir. Cerrahi sonrası kısa dönemde yaklaşık %5 hastada yara yeri enfeksiyonu, hematoma görülebilir. Uzun dönemde ise %45 hastada ağrı, fibrozise bağlı hareket

kısıtlılık, asimetri ve psikolojik bozukluk gibi şikayetler görülebilmektedir (Noordaa ve diğerleri, 2018). Cerrahi olmadan sadece KT ile tedavinin morbiditeyi azaltıp, kozmetik açıdan da hastayı daha tatmin edeceği aşikardır. Bu amaçla literatürde, NAK sonrası klinik-radyolojik tam yanıtli hastalara kör olarak 4 kadran meme kor biyopsisi, ince iğne biyopsi, lokal geniş eksizyon ve vakum biyopsi gibi işlemlerle patolojik yanıtı cerrahi olmadan tespit etmeyi amaçlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda cerrahisiz uzun dönem takiplerde survival ve lokal nüks oranları karşılaştırılmıştır.

Mauriac ve arkadaşlarının 1999' da yayınladığı çalışmada NAK alan hastaların yaklaşık %33' ünde klinik tam yanıt görülmüş olup cerrahisiz sadece RT uygulanmıştır. Ortalama 124 ay takip sonrası RT ile tedavi olan hastaların %34' ünde lokal rekürrens izlenirken, mastektomi/aksiller diseksiyon yapılan hastaların ise %22,5' inde lokal rekürrens görülmüştür (Mauriac ve diğerleri, 1999). Ring ve arkadaşlarının 2003' te yayınladığı bir başka çalışmada, operabl meme kanseri tanısı olan 69 hastaya sadece RT, 67 hastaya ise cerrahi sonrası RT uygulanmıştır. Genel, hastaliksız sağ kalımda 10 yıllık takipte 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber lokal nüks açısından fark vardır (%21/%10, p=0,09). Lokal nüks gelişen 16 hastaya kurtarma cerrahisi yapılmış olup sonrasında nüks gelişmemiştir (Ring ve diğerleri, 2015). Daveau ve arkadaşlarının 2011' de yaptığı bir başka benzer çalışmada ise cerrahi olan ve olmayan grup arasında genel ve hastaliksız sağ kalım arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Aveau ve diğerleri, 2011). Clouth ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada klinik-radyolojik tam yanıtli hastalara multipl punch biyopsisi sonrası tümör saptanmaması halinde yalnızca RT verilmiştir. Cerrahi olmayan bu hasta grubunda 33,5 aylık takipte %12,5, cerrahi olan hasta grubunda ise %10,6 lokal rekürrensi izlenmiştir. Ancak bu çalışmada punch biyopsi kör olarak yapılmıştır. Bu da örnekleme ile ilgili yetersizlikle sonuçlanabilir. NAK öncesi tümör lojuna marker koymak ve sonrasında bu alandan örnekleme yapmak patolojik yanıtı daha doğru değerlendirmeye katkı sağlayabilir.

NAK sonrası planlamada sadece klinik değerlendirme ile cerrahisiz tedavi kararı alınamaz çünkü fizik muayene ile NAK sonrası rezidü tümörü tespit etme oranı %53-75 arasında değişmektedir. Örnek verilen çalışmaların yayımlandığı tarihten sonra görüntüleme gelişmeler olduğu gibi bu çalışmalardaki görüntüleme protokolleri de

standart değildir. Patolojik yanıtı yüksek doğrulukla tahmin etmeleri beklenemez. Bu nedenle rezidü kanserin daha az tespiti lokal nüks oranlarının artmasına sebep olabilir.

NAK sonrasında cerrahisiz hatta belki de radyoterapi olmadan tedaviye devam etmek için patolojik yanıtın ve rezidünün, görüntülemeyle yüksek doğrulukla tahmin edilmesi gerekmektedir. NAK sonrası görüntüleme standardizasyon bulunmamaktadır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NAK öncesi anormal görüntüleme bulgusu olan modalitenin tekrarlanmasını ve NAK sonrası görüntüleme için multidisipliner karar verilmesini önermektedir (Wong ve diğerleri, 2017). Dijital mamografinin patolojik tam yanıtı tahmin etme oranı %75' i geçmemektedir ancak fizik muayeneden üstündür. MG' de tümör çapının tamamı tespit edilemiyorsa ve mikrokalsifikasyon durumunda NAK sonrası değerlendirmenin doğruluğu azalmaktadır. Kalsifikasyonlar NAK sonrası stabil kalabilir, azalabilir veya artabilir bu nedenle rezidüel hastalıkla her zaman korele değildir. NAK sonrası nekroz durumunda da kalsifikasyon görülebilir. Ancak mikrokalsifikasyonun tespitinde, tanı anında ve NAK sonrasında en etkili modalite MG' dir. Ultrasonografi NAK sonrası değerlendirmede tek başına kullanıldığında fizik muayene ve MG' den üstündür. Rezidüyü tahmin etme oranı %79-82 arasındadır (Wong ve diğerleri, 2017).

MRG ile patolojik tam yanıtı radyolojik olarak yüksek doğrulukla ön görmek mümkündür. MRG; MG ve US' ye göre tümör çapı, volümü, vaskülaritesi ile ilgili daha objektif karşılaştırma yapar. NAK' ye tedavi yanıtını değerlendirmede %44-94 NPV ile en güvenilir modalite dinamik kontrastlı MRG' dir (Matthias ve diğerleri, 2022). Dinamik kontrastlı MRG' nin fizik muayene, US ve MG' den üstün olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. US ve MG; NAK sonrası rezidü tümör boyutunu verirken, dinamik kontrastlı MRG ise kontrast maddenin dağılımıyla tümörün mikrovasküler paternindeki değişiklikler hakkında bilgi verir (Kwon, Chu, Kook ve Kim, 2022).

Çalışmamızda radyolojik tam yanıt NAK sonrası primer tümör lojunda fibroglandüler dokuyla eş veya daha az kontrastlanma bulunması olarak kabul edilmiştir. MRG' de lezyonların %52,9' u radyolojik tam yanıt, %47,1' i ise radyolojik tam olmayan yanıt olarak değerlendirilmiştir. Radyolojik-patolojik yanıt arasındaki uyum istatistiksel olarak yüksektir (($p < 0,001$, $\kappa = 0,740$)).

Çalışmamızda MRG' nin patolojik yanıtı değerlendirmede sensitivitesi %80, spesifitesi %94,7, NPV %80 ve PPV %95 olarak hesaplandı. Literatürde MRG' nin sensitivitesi %50-97, spesifitesi %25-100, NPV %47-73, PPV %71-100 olarak değişmektedir (Kwon ve diğerleri, 2022).

Patolojik tam yanıtı 38 hastanın 36' sına MRG ile tam yanıt diyerek %94,7 spesifite oranı elde edilmiştir. Patolojik tam yanıtı 2 hastada ise tümör lojunda kontrastlanma tespit edimiş olup MRG yanılmıştır. Literatürde yanlış pozitifliğin sebeplerinin; NAK' ye sekonder vaskülarite içeren granülasyon dokusu, tümörün yerini alan skleroz-nekroz, invaziv komponente eşlik eden DKİS komponenti ve HER2 pozitifliği olabileceği belirtilmiştir. HER2 pozitif kanserlerin vaskülaritesi belirgin olup yüksek proliferasyon içerirler. NAK' ye de iyi cevap verirler. Literatürde HER2 pozitif hastalarda, NAK sonrası MRG' de tümör olmadan rezidüel anjiogenezis izlenebileceği tariflenmiştir. HER2' den zengin tipte MRG' nin tanısallığı düşmektedir. NAK sonrası MRG' de, bu moleküler alt tipe sahip hastalarda dikkatli değerlendirme yapılmalıdır. (Kwon ve diğerleri, 2022; Moon ve diğerleri, 2009). Kim ve arkadaşlarının 2022' de yayınladığı çalışmada, rezidüel kontrastlanma silik ve sadece geç fazda görülüyorsa radyolojik tam yanıt olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (J. Kim ve diğerleri, 2022). Çalışmamızda yanlış pozitiflik saptanan 2 hastadan birinin moleküler alt tipi HER2' den zengin olup rezidüel anjiogenezise neden olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle MRG' de yalancı kontrastlanmayı rezidü olarak değerlendirmiş olabiliriz. Diğer hastada ise granülasyon dokusu ile rezidünün birbirinden ayırt edilemediği düşünülebilir.

Patolojik tam olmayan yanıtı 46 lezyonun ise 37' sinde MRG rezidüyü doğru bir şekilde tespit etmiş olup sensitivitesi %80 olarak hesaplanmıştır. Ancak 9 lezyon MRG' de tam yanıt olarak değerlendirilmiş olup patolojik olarak invaziv karsinom tespit edilmiştir. Literatürde MRG' nin dağınık mikroskopik invaziv tümör odaklarını ve nekrotik doku alanlarında saçılmış tümör hücrelerini tespit etmede yetersiz olduğu gösterilmiştir (Morrow, Waters ve Morris, 2011; Turnbull, 2009). Yanlış negatif 9 lezyonun 5' inde MRG' de kitlesel-kitlesel olmayan kontrastlanma olmamasına rağmen, mikroskopik olarak saçılmış seyrek tümör hücresi patolojik olarak görülmüştür. Literatürde yanlış negatiflik sebepleri arasında antivasküler etkinliğe sahip dosetakselin tümör hücresinin çevresindeki inflamatuvar yanıtı baskılayıp MRG' de kontrastlanmayan alan olarak değerlendirebileceğimize dair veriler bulunmaktadır (Kwon ve diğerleri, 2022).

Çalışmamızda radyolojik-patolojik uyumsuz 9 hastanın 3'ünde NAK protokolünde dosetaksel bulunmakta olup MRG' de tam yanıt olarak değerlendirmemize sebep olduğu düşünülmüştür.

Radyolojik tam yanıtı 4 lezyonda NAK sonrası MRG' de metalik marker artefaktının çapının diğer marker artefaktlarından daha büyük olduğu görülmüştür. Retrospektif olarak değerlendirildiğinde tümör lojuna yerleştirilen markerların, temin edilmesi ile ilgili farklılıklara bağlı marker çeşitleri standardize değildir. Bu 4 hastada kullanılan metalik marker tipinin farklı olduğu ve MRG' de diğer marker çeşitlerine göre daha fazla artefakt ve hipointens alana sebep olduğu anlaşılmaktadır. Bundan dolayı yanlış negatif 4 lezyonda, rezidü tümöre bağlı kontrastlanmanın görülemediği düşünülebilir.

Markerın MRG' de görünümü; kullanılan metalin türü, manyetik alan gücü (1,5-3 Tesla) ve sekansa göre değişmektedir. Spin eko ve gradient eko sekansının metale duyarlılığı farklıdır. Gradient eko sekansında, spin ekoya göre metalik artefaktın boyutu artmaktadır. Metalik artefaktın görünümü, genelde markerdan daha büyük hipointensite şeklindedir. Ancak markerı çevreleyen hiperintens halka şeklinde de görülebilir. US' de görünürlüğü iyi olan, migrasyonu az olan ve MRG' de kolay görülebilen en az artefakt yapan marker tercih edilmelidir.

Matthias ve arkadaşlarının 2022' de yayınladığı çalışmada marker varlığının ve tiplerinin MRG' nin tanısallığını etkileyebileceği öne sürülmüştür. Ancak marker varlığı ve çalışmada değerlendirilen 2 tipi arasında tanısal performans açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Matthias ve diğerleri, 2022).

Triple negatif meme kanserinde, luminal tip meme kanseriyle karşılaştırıldığında MRG' nin NPV' si artmaktadır (Richter ve diğerleri, 2018). En yüksek spesifiteye sahip alt tip Triple negatif kanserdir (Kwon ve diğerleri, 2022). Radyolojik-patolojik uyumsuz 9 hastanın %67' sinde cerrahi sonrası patolojik değerlendirmesinde luminal alt tip meme kanseri saptanmış olup uyumsuzluğun sebeplerinden biri olabileceği düşünülmüştür (1 HER2 pozitif, 2 triple negatif, 2 luminal B ve 4 luminal A).

Choi ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı çalışmada düşük histolojik grade yanlış negatiflikle ilişkilendirilmiştir (Choi ve diğerleri, 2019). Çalışmamızda histolojik grade özelliklerine bakıldığında; yanlış negatif 9 lezyonun 7' sinde grade 1 (n:2) ve 2 (n:5)

saptanmış olup 2' sinin ise histolojik gradesi 3' tür. Çalışmamızdaki yanlış negatif 9 lezyonun çoğunun (%77,8) düşük histolojik gradeli olması radyolojik-patolojik uyumsuzluğun sebebini açıklamada yardımcı olabilir.

MRG için radyolojik-patolojik uyumsuzluğun nedenlerini araştıran bir başka çalışmada Rty oranı %37,5 (Pty %40,2) olup kitlesel olmayan kontrastlanma ve lezyonların multisentrisitesi uyumsuzluk ile ilişkilendirilmiştir (Kwon ve diğerleri, 2022). NAK öncesi MG' de mikrokalsifikasyon olması, multifokalite/multisentrisite, kitlesel olmayan kontrastlanma, ER pozitifliği ve düşük nükleer grade literatürdeki çalışmalarda radyolojik-patolojik uyumsuzlukla ilişkilendirilmiştir (Choi ve diğerleri, 2019; Ko, Han, Kim ve Ko, 2013; Negrão, Souza, Marques ve Bitencourt, 2019). Çalışmamıza US/MG bulguları ve MRG' de kitlesel olmayan kontrastlanmalar dahil edilmemiştir. Bu nedenle radyoloji-patoloji uyumsuzluğunda mikrokalsifikasyon ve kitlesel olmayan kontrastlanma sebep olarak gösterilemez.

NAK sonrası tümör tipine ve davranışına göre değişen derecelerde nekroz, fibrozis ve fragmentasyon nedeniyle radyolojik değerlendirme güçleşmektedir. Bazı çalışmalara göre görüntülemelerin sensitivitesi-spesifitesi patolojik yanıtı tam değerlendirebilmek, cerrahi ve radyoterapisiz tedavi kararı alabilmek için yetersizdir (Richter ve diğerleri, 2018). MRG, NAK sonrası tümör boyutunu doğru şekilde gösterir ancak patolojik yanıt değerlendirmesinde cerrahi eksizyonun yerini alamaz. Bu nedenle MRG' nin kaçırdığı rezidü hastalığı yakalamak için MRG' ye ek olarak marker lojundan çoklu biyopsi yapılarak patolojik yanıtı doğrulamak için çalışmalar yapılmıştır. Bu sayede cerrahisiz tedaviye uygun hastaların daha güvenle seçilmesi amaçlanmıştır. İnce iğne biyopsi ve kor biyopsiye göre vakum biyopsinin üstünlüğünü gösteren çalışmalar yapılmıştır. Vakum biyopsinin NPV' i %94,4 olarak bildirilmiştir. Bu değer diğer biyopsi yöntemlerinde %70' i geçmemektedir (Heil ve diğerleri, 2015). Kataoka ve arkadaşlarının 2023' te yayınladığı çalışmada, sadece tümör lojuna yerleştirilen marker çevresinin değerlendirilmesiyle Pty' nin yüksek doğrulukla tespit edilebileceğini belirtilmiştir (Kataoka ve diğerleri, 2023). Buradan yola çıkarak MRG' nin tam yanıt olarak değerlendirdiği hastalarda marker lojundan vakum destekli biyopsi ile yeterli örneklem sonrası patolojik tam yanıtın cerrahisiz tespit edilebileceği teorik olarak düşünülebilir. Bu çalışmaların gelecekte daha geniş hasta popülasyonlarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar bulunmaktadır. İlk olarak çalışmamız tek merkezli ve retrospektiftir. Tek merkezli olmasından dolayı hasta sayısı göreceli azdır. İkincisi; patolojik tam yanıt tanımını, çoğu çalışmada olduğu gibi DKİS varlığına bakılmaksızın invaziv kanser hücresi bulunmaması olarak kabul ettik. Üçüncüsü; kitlesel olmayan kontrastlanması bulunan invaziv kanserler çalışmamızın kapsamında değildi. Dördüncüsü; kullanılan marker çeşitleri çalışmanın retrospektif olması nedeniyle standardize edilememiştir. Beşincisi; NAK sonrası değerlendirmede yalnızca MRG ile değerlendirme yaptık. MG ve US bulgularını çalışmamıza dahil etmedik. Altıncısı, çalışmamıza aksilla durumu dahil edilmedi. Son olarak dinamik MRG incelemesinde kantitatif analizler yapılmamıştır ve difüzyon incelemede ADC değeri sayısal olarak belirtilmemiştir.

7. SONUÇ

Çalışmamızda marker konulan lokal ileri meme kanseri hastalarında NAK sonrası MRG ile radyoloji-patoloji korelasyonunu değerlendirdik. Patolojik yanıtı MRG' nin değerlendirmesinde; sensitivite %80, spesifite %94,7, pozitif prediktif değer %95, negatif prediktif değer %80 olarak bulunmuştur. Bu değerler radyolojik görüntüleme yöntemleri arasında MRG' nin NAK sonrası değerlendirmede üstünlüğünü göstermektedir. NAK sonrası MRG değerlendirmesinde; mikroskopik olarak birkaç adet tümör hücresi bulunması, dozetaksel kullanımı sonrasında MRG' de kontrastlanmanın yetersiz olması, marker tipine bağlı metalik artefakt çapının değişkenlik göstermesi, düşük histolojik grade (1,2) ve luminal alt tip meme kanserinin yanlış negatifliğin sebebi olduğu düşünülmüştür. Yanlış pozitiflik sebepleri ise HER2 pozitifliği, granülasyon dokusu ve fibrozis olarak sayılabilir.

MRG' nin radyolojik tam yanıt olarak değerlendirdiği hastalarda, saptanamayan olası rezidü mikroskopik tümör hücrelerinin kaçırılmaması için biyopsi ile teyidi yapılabilir. Bu amaçla marker lojundan vakum biyopsi yapılarak patolojik tam yanıt tespit edilen hastalarda cerrahisiz izlemde kabul edilebilir düzeyde lokal rekürrens oranı olabileceği kanısındayız. Gelecekte, dinamik kontrastlı MRG ve vakum biyopsiyle, geniş hasta popülasyonlarında uzun dönem takip edilen hastalarla yapılan çalışmalarla bu fikrin desteklenmesi gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

- Aebi, S., Karlsson, P. ve Wapnir, I. L. (2022). Locally advanced breast cancer. *Breast*, 62, S58–S62. doi:10.1016/j.breast.2021.12.011
- Algarni, S. B., Alsugair, M. M., Alkhars, M. K., Addas, M. J., Hakeem, M. A., Alsalman, A. A., ... Alamri, A. (2020). Evaluation role of imaging studies in the staging of breast cancer, *11*(4), 70–74.
- Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L., Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., ... Sullivan, D. C. (2017). *AJCC cancer staging manual* (C. 1024). Springer.
- Atoum, M. ve Alzoughool, F. (2017). Vitamin D and Breast Cancer: Latest Evidence and Future Steps. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 11. doi:10.1177/1178223417749816
- Aveau, C. A. D., Avignoni, A. L. S., Oumya, S., Nane, A. B., Endale, M. I. D., Ranc, F., ... Curie, I. (2011). IS RADIOTHERAPY AN OPTION FOR EARLY BREAST CANCERS WITH COMPLETE CLINICAL RESPONSE AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY ? , OIS C AMPANA , M . D .,* Patients characteristics, 79(5), 1452–1459. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.01.003
- Barrios, M., Susnik, B. ve Collado-Mesa, F. (2023). Current Perspectives on Lobular Neoplasia of the Breast. *Current Radiology Reports*, 11(2), 25–33. doi:10.1007/s40134-022-00408-7
- Berg, W. A. ve Leung, J. (2019). *Diagnostic Imaging: Breast E-Book: Diagnostic Imaging: Breast E-Book*. Diagnostic Imaging. Elsevier Health Sciences. <https://books.google.com.tr/books?id=dgKfDwAAQBAJ> adresinden erişildi.
- Brewer, H. R., Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Ashworth, A. ve Swerdlow, A. J. (2017). Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Research and Treatment*, 165(1), 193–200. doi:10.1007/s10549-017-4325-2
- Cardoso, A., Santos, D., Martins, J., Coelho, G., Barroso, L. ve Costa, H. (2015). Breast ligaments: an anatomical study. *European Journal of Plastic Surgery*, 38(2), 91–96.

doi:10.1007/s00238-014-1024-7

- Chen, S. ve Parmigiani, G. (2007). Meta-Analysis of BRAC1 and BRAC2 Penetrance. *Journal of Clinical Oncology*, 25(11), 1329–1333.
- Choi, W. J., Kim, H. H., Cha, J. H., Shin, H. J., Chae, E. Y. ve Yoon, G. Y. (2019). Complete response on MR imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Factors of radiologic-pathologic discordance. *European Journal of Radiology*, 118(March), 114–121. doi:10.1016/j.ejrad.2019.06.017
- Clouth, B., Chandrasekharan, S., Inwang, R., Smith, S., Davidson, N. ve Sauven, P. (2007). The surgical management of patients who achieve a complete pathological response after primary chemotherapy for locally advanced breast cancer, 33, 961–966. doi:10.1016/j.ejso.2006.12.006
- Dandamudi, A., Tommie, J., Nommsen-Rivers, L. ve Couch, S. (2018). Dietary patterns and breast cancer risk: A systematic review. *Anticancer Research*, 38(6), 3209–3222. doi:10.21873/anticancer.12586
- Dimri, G., Band, H. ve Band, V. (2005). Mammary epithelial cell transformation: Insights from cell culture and mouse models. *Breast Cancer Research*, 7(4), 171–179. doi:10.1186/bcr1275
- Ellis, H. ve Mahadevan, V. (2013). Anatomy and physiology of the breast. *Surgery (United Kingdom)*, 31(1), 11–14. doi:10.1016/j.mpsur.2012.10.018
- Emmanuel, M. ve Bokor, B. R. (2022). *Tanner Stages*. University of Florida: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). <http://europepmc.org/abstract/MED/29262142> adresinden erişildi.
- Erber, R. ve Hartmann, A. (2020). Histology of Luminal Breast Cancer. *Breast Care*, 15(4), 327–336. doi:10.1159/000509025
- Fatayer, H., Connell, R. L. O., Bannon, F., Coles, C. E., Copson, E., Cutress, R. I., ... Brien, C. O. (2022). Current practice and surgical outcomes of neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer : UK NeST study, (May), 800–803.

- Giaquinto, A. N., Sung, H., Miller, K. D., Kramer, J. L., Newman, L. A., Minihan, A., ... Siegel, R. L. (2022). Breast Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(6), 524–541. doi:10.3322/caac.21754
- Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, T., Calle, E. E., Heath, C. W., ... Van Leeuwen, M. (2002). Alcohol, tobacco and breast cancer - Collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British Journal of Cancer*, 87(11), 1234–1245. doi:10.1038/sj.bjc.6600596
- Heil, J., Ku, S., Schaeffgen, B., Paepke, S., Thomssen, C., Rauch, G., ... Minckwitz, G. Von. (2015). Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques, (October), 1565–1570. doi:10.1038/bjc.2015.381
- Hossam, A., El-Badrawy, A., Khater, A., Setit, A., Roshdy, S., Abdelwahab, K. ve Hamed, E. (2023). The Evaluation of a Cost-Effective Method for Tumour Marking Prior to Neo-Adjuvant Chemotherapy Using Silver Rods. *European Journal of Breast Health*, 19(1), 99–105. doi:10.4274/ejbh.galenos.2022.2022-10-3
- Hsieh, S. J. K. ve Morris, E. A. (2021). *Modern Breast Cancer Imaging. Modern Breast Cancer Imaging*. doi:10.1007/978-3-030-84546-9
- Jesinger, R. A. (2014). Breast anatomy for the interventionalist. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 17(1), 3–9. doi:10.1053/j.tvir.2013.12.002
- Jung, S., Wang, M., Anderson, K., Baglietto, L., Bergkvist, L., Bernstein, L., ... Smith-Warner, S. A. (2016). Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: In a pooled analysis of 20 studies. *International Journal of Epidemiology*, 45(3), 916–928. doi:10.1093/ije/dyv156
- Kataoka, A., Sawaki, M., Horisawa, N., Kotani, H., Yoshimura, A., Hattori, M., ... Iwata, H. (2023). The Absence of Cancer in the Location of a Breast Tissue Marker After Neoadjuvant Chemotherapy may Predict Pathological Complete Response with High Accuracy: Results from a Phase II Trial. *Annals of Surgical Oncology*, 30(6), 3224–3232. doi:10.1245/s10434-023-13199-8

- Kim, J., Han, B. K., Ko, E. Y., Ko, E. S., Choi, J. S. ve Park, K. W. (2022). Prediction of pathologic complete response on MRI in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy according to molecular subtypes. *European Radiology*, 32(6), 4056–4066. doi:10.1007/s00330-021-08461-0
- Kim, S. Y., Cho, N., Park, I. A., Kwon, B. R., Shin, S. U., Kim, S. Y., ... Moon, W. K. (2018). Dynamic contrast-enhanced breast MRI for evaluating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy. *Radiology*, 289(2), 327–334. doi:10.1148/radiol.2018172868
- Ko, E. S., Han, B., Kim, R. B. ve Ko, E. Y. (2013). Analysis of Factors that Influence the Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Predicting Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer, 2562–2568. doi:10.1245/s10434-013-2925-6
- Kwon, M. ri, Chu, J., Kook, S. H. ve Kim, E. Y. (2022). Factors associated with radiologic-pathologic discordance in magnetic resonance imaging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clinical Imaging*, 89(April), 1–9. doi:10.1016/j.clinimag.2022.05.002
- Macéa, J. R. ve Fregnani, J. H. T. G. (2006). Anatomy of the thoracic wall, axilla and breast. *International Journal of Morphology*, 24(4), 691–704. doi:10.4067/S0717-95022006000500030
- Makki, J. (2015). Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. *Clinical Medicine Insights: Pathology*, 8(1), 23–31. doi:10.4137/CPath.s31563
- Matthias, H., Clémence, B., Electra, S., Thanh, L., Poletti Pierre-Alexandre, P., Alexandre, B., ... Diomidis, B. (2022). Diagnostic precision of breast MRI in prediction of pathological complete response: Is it influenced by the presence of metallic markers? *European Journal of Radiology*, 154(July). doi:10.1016/j.ejrad.2022.110453
- Mauriac, L., Macgrogan, G., Avril, A., Durand, M., Floquet, A., Debled, M., ... Ibbgs, S. (1999). Original article Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm : A unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up, 47–52. doi:10.1023/A

- Mayor, M., Burón, I., De Mora, J. C., Lázaro, T. E., Hernández-Cano, N., Rubio, F. A. ve Casado, M. (2000). Mondor's disease. *International Journal of Dermatology*, 39(12), 922–925. doi:10.1046/j.1365-4362.2000.00018.x
- McTiernan, A. (1997). Physical activity and the risk of breast cancer. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 7(4), 315. doi:10.1097/00042752-199710000-00013
- Mitzi, I. I. M., Freire, G., Carrara, A., Scapulatempo-neto, I. C., Lucas, I. I., Abraha, F., ... Joa, I. I. I. (2017). Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy . Safety and effectiveness based on ipsilateral breast tumor recurrence and long-term follow-up, 134–142. doi:10.6061/clinics/2017(03)02
- Moon, H., Han, W., Lee, J. W., Ko, E., Kim, E., Yu, J., ... Noh, D. (2009). Age and HER2 expression status affect MRI accuracy in predicting residual tumor extent after neoadjuvant systemic treatment, (January), 636–641. doi:10.1093/annonc/mdn683
- Morrow, M., Waters, J. ve Morris, E. (2011). Breast Cancer 1 MRI for breast cancer screening , diagnosis , and treatment. *The Lancet*, 378(9805), 1804–1811. doi:10.1016/S0140-6736(11)61350-0
- Naraynsingh, V., Jarvis, J. K., Milne, D. M., Cawich, S. O., Harnanan, D., Singh, Y. ve Islam, S. (2021). The Pushing Sign for Early Skin Tethering in Breast Cancer. *Cureus*, 13(12), 1–8. doi:10.7759/cureus.20471
- Negrão, E. M. S., Souza, J. A., Marques, E. F. ve Bitencourt, A. G. V. (2019). Breast cancer phenotype influences MRI response evaluation after neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Radiology*, 120(September), 108701. doi:10.1016/j.ejrad.2019.108701
- Noordaa, M. E. M. Van Der, Duijnhoven, F. H. Van, Loo, C. E., Werkhoven, E. Van, Vijver, K. K. Van De, Wiersma, T., ... Peeters, M. T. F. D. V. (2018). Identifying pathologic complete response of the breast after neoadjuvant systemic therapy with ultrasound guided biopsy to eventually omit surgery: study design and feasibility of the MICRA trial (<u>M</u>inimally <u>I</u>nvasive <u>C</u>omplete <u>R</u>e. *The Breast*. doi:10.1016/j.breast.2018.04.015

- Oktaý, A. (2014). Meme hastalıklarında görüntüleme. *Rota Tıp Kitabevi*, 237–239.
- Parra, R. F. D. Van ve Kuerer, H. M. (2016). Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders : historical perspective and current trials. *Breast Cancer Research*, 1–8. doi:10.1186/s13058-016-0684-6
- Pernaut, C., Lopez, F. ve Ciruelos, E. (2018). Standard Neoadjuvant Treatment in Early/Locally Advanced Breast Cancer. *Breast Care*, 13(4), 244–249. doi:10.1159/000491759
- Popa, E., Croitoru, A., Cristian, D., Jitea, N., Scaunasu, R., Aldea, C., ... Burcos, T. (2021). Surgical features after neoadjuvant treatment for breast cancer. *Chirurgia (Romania)*, 116(2), 193–200. doi:10.21614/CHIRURGIA.116.2.193
- Reis, J. (2023). *Breast Mri in the Preoperative Assessment of Patients With Locally Advanced Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Endocrine Therapy : Diagnostic Accuracy and Clinical Utility*.
- Richter, H., Hennigs, A., Schaeffgen, B., Hahn, M., Blohmer, J. U., Kümmel, S., ... Gmbh, E. (2018). Is Breast Surgery Necessary for Breast Carcinoma in Complete Remission Following Neoadjuvant Chemotherapy? Ist eine Operation der Brust bei Komplettremission nach neo- adjuvanter Chemotherapie des Mammakarzinoms notwendig ? Authors Historical Studies on , 48–53.
- Ring, B. A., Webb, A., Ashley, S., Allum, W. H., Ebbs, S., Gui, G., ... Smith, I. E. (2015). Following Neoadjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer ?, *21*(24), 4540–4545. doi:10.1200/JCO.2003.05.208
- Romeo, V., Accardo, G., Perillo, T., Basso, L., Garbino, N., Nicolai, E., ... Salvatore, M. (2021). Assessment and prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A comparison of imaging modalities and future perspectives. *Cancers*, 13(14), 1–18. doi:10.3390/cancers13143521
- Rüland, A. M., Hagemann, F., Reinisch, M., Holtschmidt, J., Kümmel, A., Dittmer-Grabowski, C., ... Kümmel, S. (2018). Using a New Marker Clip System in Breast Cancer: Tumark Vision® Clip - Feasibility Testing in Everyday Clinical Practice.

Breast Care, 13(2), 116–120. doi:10.1159/000486388

- Salvatorelli, L., Puzzo, L., Vecchio, G. M., Caltabiano, R., Virzi, V. ve Magro, G. (2020). Ductal carcinoma in situ of the breast: An update with emphasis on radiological and morphological features as predictive prognostic factors. *Cancers*, 12(3), 1–11. doi:10.3390/cancers12030609
- Shalaby, L. A. S. E. D., Khallaf, E. S. el din ve Moussa, M. M. (2019). Clip and wire localization of locally advanced malignant breast masses in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 50(1). doi:10.1186/s43055-019-0066-z
- Shehata, M., Grimm, L., Ballantyne, N., Lourenco, A., Demello, L. R., Kilgore, M. R. ve Rahbar, H. (2019). Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment. *Journal of Breast Imaging*, 1(3), 166–176. doi:10.1093/jbi/wbz039
- Soliman, A. H. ve Osman, A. M. (2018). Cost-effectiveness of ultrasound-guided surgical clips placement for breast cancer localization prior to neoadjuvant chemotherapy. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 49(4), 1163–1168. doi:10.1016/j.ejrn.2018.06.010
- Stanisławek, A. (2021). Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies— An Updated Review, 1–30.
- Sun, L., Zhu, Y., Qian, Q. ve Tang, L. (2018). Body mass index and prognosis of breast cancer. *Medicine (United States)*, 97(26). doi:10.1097/MD.00000000000011220
- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., ... Zhu, H. P. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), 1387–1397. doi:10.7150/ijbs.21635
- Teichgraeber, D. C., Guirguis, M. S. ve Whitman, G. J. (2021). Breast cancer staging: Updates in the AJCC cancer staging manual, 8th edition, and current challenges for radiologists, from the AJR special series on cancer staging. *American Journal of Roentgenology*, 217(2), 278–290. doi:10.2214/AJR.20.25223
- Türkiye kanser istatistikleri 2018. (2022).

- Turnbull, L. W. (2009). Dynamic contrast-enhanced MRI in the diagnosis and management of breast cancer, (March 2008), 28–39. doi:10.1002/nbm.1273
- van Seijen, M., Lips, E. H., Thompson, A. M., Nik-Zainal, S., Futreal, A., Hwang, E. S., ... Wesseling, J. (2019). Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *British Journal of Cancer*, 121(4), 285–292. doi:10.1038/s41416-019-0478-6
- Villarreal-Garza, C., Lopez-Martinez, E. A., Muñoz-Lozano, J. F. ve Unger-Saldaña, K. (2019). Locally advanced breast cancer in young women in Latin America. *Ecancermedicalscience*, 13. doi:10.3332/ecancer.2019.894
- Villarreal-Garza, C. M., Hoyos, C. M., Meza-Herrera, V., Palacios, V. A., Hernandez-Vega, M. B., Aguila, C., ... Mohar, A. (2013). Abstract P5-12-10: pathological characteristics and patterns of recurrence and mortality among young Mexican breast cancer patients. *Cancer Research*, 73(24_Supplement), P5-12.
- Wang, X., Hui, T. L., Wang, M. Q., Liu, H., Li, R. Y. ve Song, Z. C. (2019). Body Mass Index at Diagnosis as a Prognostic Factor for Early-Stage Invasive Breast Cancer after Surgical Resection. *Oncology Research and Treatment*, 42(4), 190–196. doi:10.1159/000496548
- Whitman, G. J., Iyer, R. B., Reeve, C. J., Patel, P. R., Phelps, M. J. ve Pusztai, L. (2004). Assessment of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Imaging considerations. *Seminars in Breast Disease*, 7(2), 61–74. doi:10.1053/j.sembd.2005.01.005
- Wolmark, N., Wang, J., Mamounas, E., Bryant, J. ve Fisher, B. (2001). Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer : Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 AND, 15212(30).
- Wong, S. M., Santos, J. D. L. ve Basik, M. (2017). Eliminating Surgery in Early-Stage Breast Cancer : Pipe-Dream or Worthy Consideration in Selected Patients ?, 148–155. doi:10.1007/s12609-017-0242-y
- Youn, I., Choi, S. H., Kook, S. H., Choi, Y. J., Park, C. H., Park, Y. L. ve Kim, D. H. (2015). Ultrasonography-guided surgical clip placement for tumor localization in patients

undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Breast Cancer*, 18(1), 44–49. doi:10.4048/jbc.2015.18.1.44

Zhang, X., Wang, D., Liu, Z., Wang, Z., Li, Q., Xu, H., ... Jin, F. (2020). The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in predicting pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in patients with different molecular subtypes of breast cancer. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 10(1), 197–210. doi:10.21037/qims.2019.11.16