



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**40 YAŞ ALTI MEME KANSERLİ OLGULARDA
GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ PATOLOJİK
PARAMETRELER VE KLİNİK SEYİRLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat Tabar

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hüseyin Toprak

Prof. Dr. Şeyma Yıldız

Mayıs 2024



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**40 YAŞ ALTI MEME KANSERLİ OLGULARDA
GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ PATOLOJİK
PARAMETRELER VE KLİNİK SEYİRLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat Tabar

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hüseyin Toprak

Prof. Dr. Şeyma Yıldız

Mayıs 2024

BEYAN

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “40 Yaş Altı Meme Kanseri Olgularda Görüntüleme Bulgularının Patolojik Parametreler Ve Klinik Seyirle İlişkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanlarım Prof. Dr. Hüseyin Toprak ve Prof. Dr. şeyma Yıldız sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Murat Tabar

ÖNSÖZ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Meme kanseri ileri yaşlarda daha sık görülmekle birlikte genç kadınlarda da görülme sıklığı artmaktadır. Genç kadın hastalarda, hormonal etki nedeniyle dens meme yapısı daha sık görülmekte, Ultrasonografi (USG) ve Mamografi (MG) ile tanıda zorluklar yaşanmaktadır. Bu nedenle, genç yaş hastalarda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), tanıda sorun çözücü olarak öne çıkmaktadır. 40 yaş altı kadın hastalar tarama programlarına dahil edilmemektedir. Genç kadın hastalarda, gerek meme kanserinin biyolojik özellikleri gerekse bu yaş grubunun tarama programlarına dahil olmamasından kaynaklı tanısal gecikmeler hastalığın daha agresif seyir göstermesine sebebiyet verebilmektedir. Meme kanserinin radyolojik özelliklerinin iyi bilinmesi erken tanıya olanak sağlayacaktır. Radyolojik ve patolojik özelliklerin prognoz üzerindeki etkilerinin ortaya konulması neticesinde, hasta bazlı kişiselleştirilmiş tedaviler uygulanabilir ve sağkalım oranlarında iyileşme gözlenebilir. Çalışmamız ile bu konularda literatüre katkıda bulunmayı umut ediyoruz.

Asistanlığım süresince eğitimim için her türlü çabayı gösteren ve kliniğimizin gelişimine büyük katkıları bulunan değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Alpay Alkan'a teşekkürlerimi sunarım. Tez süresince desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez hocalarım Prof. Dr. Hüseyin Toprak ile birlikte Prof. Dr. Şeyma Yıldız'a, kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Hüseyin Özdemir'e, Prof. Dr. Mehmet Bilgin'e, Doç. Dr. Mehmet Ali Gültekin'e, Doç. Dr. Temel Fatih Yılmaz'a, Uzm. Dr. Fatma Çelik Yabul'a, beraber çalışmaktan büyük bir mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Abdusselim Adil Peker başta olmak üzere kliniğimizdeki tüm uzman ağabey ve ablalarım, tüm asistan arkadaşlarıma ve çalışmamıza değerli katkılarda bulunan medikal onkoloji anabilim dalında görevli Prof. Dr. Mesut Şeker'e ve Uzm. Dr. Lamia Şeker Can'a içtenlikle teşekkür ederim. İyi ve kötü gün fark etmeksizin her zaman yanımda olan değerli eşime, eğitim hayatımda desteklerini esirgemeyen ve verdikleri emekler sayesinde bugünlere geldiğim değerli annem ve ablalarım minnettarım.

Dr. Murat Tabar

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Risk Faktörleri	3
2.1.2.1. Cinsiyet	3
2.1.2.2. Yaş	3
2.1.2.3. Sosyoekonomik Faktörler	4
2.1.2.4. Hormonal Etkiler.....	4
2.1.2.5. Genetik Faktörler ve Aile Öyküsü	4
2.1.2.6. Nonkanseroz Meme Hastalıkları.....	5
2.1.2.7. Alkol ve Sigara Kullanımı	5
2.1.2.8. Diyet ve Obezite.....	5
2.1.2.9. İyonizan Radyasyon	6
2.1.3. Tarama	6
2.1.3.1. Normal Risk Düzeyi.....	6
2.1.3.2. Yüksek Risk Düzeyi.....	6

2.1.4. Prognostik ve Prediktif Faktörler.....	7
2.1.4.1. Tnm Evrelemesi	7
2.1.4.2. Histolojik Özellikler.....	7
2.1.4.3. Hormonal Reseptörler	7
2.1.4.4. Her2 Reseptör.....	7
2.1.4.5. Ki-67 Proliferasyonu	8
2.1.4.6. Poligenik Prognostik Faktörler	8
2.1.5. Evreleme	8
2.1.6. Meme Kanseri Histopatoloji	9
2.1.6.1. Grade	9
2.1.6.2. Meme Kanseri Histolojik Sınıflama.....	10
2.1.6.3. Meme Kanseri Moleküler Sınıflama	12
2.1.7. 40 Yaş Altı Kadınlarda Meme Kanseri.....	13
2.1.8. Meme Kanseri Görüntüleme	14
2.1.8.1. Mamografi.....	14
2.1.8.2. Dijital Tomosentez	15
2.1.8.3. Kontrastlı Mamografi.....	15
2.1.8.4. Ultrasonografi	15
2.1.8.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	15
2.1.8.6. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Endikasyonları	16
2.1.8.7. Meme Manyetik Rezonans Görüntülemesinde Çekim Protokolü	17
2.1.8.8. Meme Manyetik Rezonans Görüntülemesinde B1-Rads.....	18
2.1.8.9. Meme Kanseri Tanısında Görüntüleme Eşliğinde Biyopsi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Örneklem	23
3.2. Veri Toplama Ve Toplanan Verilerin Değerlendirilmesi.....	23
3.3. MRG Görüntüleme.....	24
3.4. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	46

6. SONUÇ ve ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER	66
9. ÖZGEÇMİŞ	67



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: AJCC 8.baskıya göre meme kanserinde TNM sınıflaması.....	8
Tablo 2.2: Bloom–Richardson–Scarff klasifikasyonunun Elston–Ellis modifikasyonu	10
Tablo 2.3: Meme kanserinde moleküler alt tipler	13
Tablo 2.4: ACR BI-RADS atlası 5.versiyona göre MRG raporlama.....	19
Tablo 2.5: BI-RADS Kategorileri	21
Tablo 4.1: Hastaların tanımlayıcı bilgilerinin incelenmesi	27
Tablo 4.2: Hastaların genel sağkalım oranları	27
Tablo 4.3: Hastaların hastalıksız sağkalım oranları	28
Tablo 4.4: Hastalara ait radyolojik özelliklerin incelenmesi.....	30
Tablo 4.5: Hastalara ait patolojik özelliklerin incelenmesi.....	31
Tablo 4.6: Hastaların radyolojik verileri ile kanserin moleküler alt tipi arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	32
Tablo 4.7: Hastaların radyolojik verileri ile kanserin moleküler alt tipi arasındaki ilişkinin incelenmesi (devam)	33
Tablo 4.8: Hastaların radyolojik verileri ile aksiller Lenf nodu pozitifliği arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	35
Tablo 4.9: Hastaların bilinen risk durumlarına göre sağkalım durumlarının incelenmesi.....	36
Tablo 4.10: Hastaların radyolojik verileri ile sağkalım düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	37
Tablo 4.11: Hastaların patolojik verileri ile sağkalım düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	38
Tablo 4.12: Hastaların radyolojik verileri ile nüks gelişim oranları arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	39
Tablo 4.13: Hastaların patolojik verileri ile nüks gelişim oranları arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	40

Tablo 4.14: Genel sağkalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizi ile incelenmesi.....	40
Tablo 4.15: Hastalıksız sağkalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizi ile incelenmesi.....	41
Tablo 4.16: Aksiller lenf nodu pozitifliğini belirleyen faktörlerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	42



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1: 31 yaşında kadın hastaya ait meme MRG görüntüleri	26
Şekil 4.2: 37 yaşında kadın hastaya ait meme MRG görüntüleri	29
Şekil 4.3: Meme MRG’de KOKT izlenen hastalara örnekler	29
Şekil 4.4: 33 yaşında kadın hastaya ait meme MRG görüntüleri.	34
Şekil 4.5: 36 yaşında kadın hastaya ait meme MRG görüntüleri.	34
Şekil 4.6: Aksiller lenf nodu pozitifliği varlığına göre genel sağkalım sürelerinin incelenmesi.....	42
Şekil 4.7: Ödem varlığına göre genel sağkalım sürelerinin incelenmesi.....	43
Şekil 4.8: Ödem varlığına göre hastalıksız sağkalım sürelerinin incelenmesi	43
Şekil 4.9: Kanserin moleküler alt tipine göre hastalıksız sağkalım sürelerinin incelenmesi.....	44
Şekil 4.10: Aksiller lenf nodu pozitifliğine göre hastalıksız sağkalım sürelerinin incelenmesi.....	44
Şekil 4.11: Sağkalım durumuna göre kitle boyutunun incelenmesi	45
Şekil 4.12: Nüks varlığına göre kitle boyutunun incelenmesi	45
Şekil 5.1: 34 yaşında kadın hastaya ait meme MRG görüntüleri	50
Şekil 5.2: 35 ve 38 yaşında kadın hastalara ait meme MRG görüntüleri	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	: Apparent diffusion coefficient- Görünen Difüzyon Katsayısı
ADH	: Atipik Duktal Hiperplazi
AJCC	: American Joint Committee On Cancer
ALH	: Atipik Lobüler Hiperplazi
ATM	: Ataksia Telangiectasia Mutated (Gen İsmi)
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting And Data Systems / Meme Görüntüleme Raporlama Ve Veri Sistemi
BRCA	: Breast Cancer Geni (Gen İsmi)
BRIP1	: Brca1 Interacting Protein 1
CHEK2	: Checkpoint Kinase 2 (Gen İsmi)
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DKIS	: Duktal Karsinoma İn Situ
DNA	: Deoksiriboz Nükleik Asit
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
İDK	: İnvaziv Duktal Karsinoma
İLK	: İnvaziv Lobuler Karsinoma
LKIS	: Lobuler Karsinoma İn Situ
MG	: Mamografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NST	: Nonspesifik Tip
ÖR	: Östrojen Reseptörü
PALB2	: Partner And Localizer Of Brca2 (Gen İsmi)
PR	: Progesteron Reseptörü
PTEN	: Phosphatase And Tensin Homolog (Gen İsmi)
T-DM1	: Trastuzumab Emtansine
TNM	: Tümör Evreleme Sistemi / (Tümörün Özellikleri (T), Lenf Nodu (N) Ve Metastaz (M))
TP53	: Tümör Protein 53 (Gen İsmi)
USG	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

40 YAŞ ALTI MEME KANSERLİ OLGULARDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ PATOLOJİK PARAMETRELER VE KLİNİK SEYİRLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Genç kadın hastalarda meme kanserinin radyolojik ve histopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi, radyolojik ve histopatolojik özellikler arasındaki ilişkinin incelenmesi ve bu özelliklerin klinik seyir üzerindeki etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 40 yaş altı 149 meme kanserli hasta ile tek merkezli ve retrospektif olarak tasarlanmıştır. Hastalara ait MRG görüntüleri, patoloji raporları ve takip bilgileri hastanemizin sisteminden elde olunmuş, takipleri hastanemizde yapılmayan hastalara telefon yoluyla ulaşılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda, ödem ile kanserin moleküler alt tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p:0,038$). Ödem, aksiller lenf nodu tutulumu açısından bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir ($p: 0,011$). Genel sağkalımı belirleyen faktörler incelendiğinde; yaş, ödem varlığı, kitlenin boyutu ve aksiller lenf nodu pozitifliği bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (sırasıyla $p: 0,046$, $p:0,045$, $p:0,007$, $p:0,043$). Hastalısız sağkalımı belirleyen faktörler incelendiğinde ise; ödem varlığı ve aksiller lenf nodu pozitifliği bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (sırasıyla $p:0,003$ ve $p<0,001$).

Sonuç: Meme MRG’ de ödem, Luminal A kanserlerde diğer moleküler alt tiplere göre daha nadir görülmektedir. Genel ve hastalısız sağkalımı belirleyen faktörler incelendiğinde, meme MRG’ de ödem tespit edilen olgularda sağkalım oranları daha kötü bulunmuştur. Ayrıca yaş, tümör boyutu ve aksiller lenf nodu tutulumu genel sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Ödem; tümör boyutu ve aksiller lenf nodu tutulumu gibi geleneksel prognostik faktörlerle birlikte hastalık seyrini öngörmede kullanılabilir. Meme MRG’ de ödem tespit edilen olgularda hastalığın daha kötü seyredebileceğinin akılda bulundurulması ve gerekirse tedavi protokolünün buna uygun olarak modifiye edilmesi sağkalım oranlarında iyileşme sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme, MRG, genç yaş, sağkalım, nüks, ödem, aksiller lenf nodu.

ASSESSMENT OF IMAGING, AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS, AND THEIR CORRELATION WITH CLINICAL OUTCOMES IN BREAST CANCER PATIENTS UNDER THE AGE OF 40

SUMMARY

Objective: This retrospective, single-center study aimed to evaluate the radiologic and histopathologic features of breast cancer in patients younger than 40 years, to examine the correlation between these features, and to investigate their impact on clinical outcomes.

Materials and Methods: Data from 149 breast cancer patients under 40 years of age were analyzed, including MRI images, pathology reports, and follow-up information obtained from our hospital system. Patients who were not followed up in our hospital were contacted by telephone.

Results: A significant correlation was observed between edema and cancer molecular subtype ($p=0.038$), with edema independently predicting axillary lymph node involvement ($p=0.011$). Age, presence of edema, mass size, and axillary node positivity were identified as independent risk factors for overall survival ($p=0.046$, $p=0.045$, $p=0.007$, $p=0.043$, respectively). The presence of edema and axillary node positivity were also independent risk factors for recurrence ($p=0.003$ and $p<0.001$, respectively).

Conclusion: Edema on breast MRI is less common in luminal A cancers compared to other molecular subtypes. When the determinants of overall and disease-free survival were analyzed, survival rates were found to be worse in patients with edema on breast MRI. In addition, age, tumor size and axillary lymph node involvement were found to be independent risk factors for overall survival. Edema may be used in combination with traditional prognostic factors such as tumor size and axillary lymph node involvement to predict disease prognosis. Keeping in mind that the disease may have a worse prognosis in patients with edema detected on breast MRI and modifying the treatment protocol accordingly, if necessary, may improve survival rates.

Keywords: Breast, MRI, young age, survival, recurrence, edema, axillary lymph nodes.

1. GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir. Kadınlarda ölüme en sık sebebiyet veren kanser tipi de yine meme kanseridir. Meme kanserinin moleküler özellikleri incelendiğinde oldukça heterojen bir hastalık olduğu anlaşılmaktadır. Son yıllarda bu moleküler heterojeniteyi hedef alan çok sayıda biyolojik tedavi geliştirilmiş ve mortalite oranları gelişmiş ülkelerde azalmaya başlamıştır. Mortalite oranlarındaki azalışa rağmen, meme kanseri insidansı tüm dünyada artış gösterme eğilimindedir [1].

Meme kanseri en sık 50-69 yaş arasında görülmekte olup 40 yaş altı vakalar tüm vakaların sadece %2-7'sini oluşturmaktadır [2]. Meme kanseri postmenapozal dönemde daha sık görülmekle birlikte, genç hasta grubunda da görülme sıklığı artmaktadır.

Meme kanserinde tarama, diğer kanser tiplerinde olduğu gibi hastalıkla mücadelede oldukça önemlidir. Meme kanserinde taramanın kimlere, ne zaman ve nasıl yapılması gerektiği ile ilgili çeşitli kılavuzlar bulunmaktadır. Bu kılavuzlar incelendiğinde risk faktörü bulunmayan 40 yaş altı hastaların tarama programlarına dahil edilmediği görülmektedir. Bu nedenle 40 yaş altı hastalar erken dönemde tanı alamamaktadır. Genç meme kanserli olgularda doktora temel başvuru şikayeti ele gelen kitledir. Tanı anında kitle büyük boyutlara ulaşabilmekte, aksiller lenf nodu tutulumu ve hatta uzak metastaz yapabilmektedir. Tüm bu nedenlerden ötürü meme kanseri 40 yaş altı vakalarda daha agresif seyirlidir ve bu yaş grubunda sağkalım oranları daha düşüktür [3].

40 yaş altı hastalarda meme patolojilerinin tespitinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (USG). Gereklik halinde mamografi (MG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. USG; hasta başında yapılabilmesi, ucuz ve güvenilir olması ile ön plana çıkmaktadır. Ayrıca USG, kistik-solid lezyon ayrımında mükemmel yakın sonuçlar vermektedir. MG ise tarama programlarında rutin yer almaktadır. Mamografi, tarama programlarında mortalitede

azalmaya sebep olduğu gösterilen tek görüntüleme yöntemidir [4]. MG özellikle mikrokalsifikasyonların gösterilmesinde oldukça başarılıdır. MRG ise diğer yöntemlere göre daha pahalıdır ve daha fazla vakit alır. Ancak genç yaş grubunda meme daha dens yapıdadır, dens meme parankimi sebebiyle radyolojik olarak tanı koymak daha zor olabilmektedir. Bu nedenle genç kadın hastalarda meme MRG sorun çözücü olarak ön plana çıkmaktadır [5].

Genç kadın hastalarda hormonal etki nedeniyle dens meme parankiminin daha sık görüldüğü ve meme MRG'nin sorun çözücü olarak kullanıldığı dikkate alındığında; meme MRG bulgularının iyi bilinmesinin tanı aşamasında oldukça önemli olduğu net bir şekilde anlaşılmaktadır. Çalışmamızda genç yaş meme kanserlerinin MRG özelliklerini ortaya koymaya çalıştık. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların MRG görüntüleri BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System, Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi) Atlası referans alınarak değerlendirildi.

Mevcut çalışmamızda 40 yaş altı meme kanserli olgularda, meme MRG ve histopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi, meme MRG ve histopatolojik özellikler arasındaki ilişkinin analiz edilmesi ve bu özelliklerin hastalığın klinik seyri üzerindeki etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Meme MRG ve histopatolojik özelliklerin klinik seyirle olan ilişkilerinin ortaya konulması, daha etkin tedavilere olanak sağlayabilir. Bu çalışmamız ile literatüre katkıda bulunmayı ve yeni çalışmalara ön ayak olmayı umut ediyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malign tümör tipidir. Kadın hastalarda kansere bağlı ölümlerde de meme kanseri ilk sırayı almaktadır [1]. 2020 yılında, yeni tanı alan meme kanserli hasta sayısının tüm dünyada tahminen 2.3 milyona ulaştığı, bu oranın tüm yeni kanser vakalarının yaklaşık %11,7'sine denk geldiği ve 684.996 kişinin meme kanserine bağlı olarak hayatını kaybettiği bildirilmektedir [4].

Meme kanseri insidansı tüm dünyada artış göstermekle birlikte gelişmiş ülkelerde meme kanseri insidansı, gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir. Bunun temel sebebi olarak gelişmiş ülkelerdeki beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite azlığı ve psikolojik stres öne sürülmektedir [5]. Mortalite oranları ise çoğu Batı ülkesinde erken tanı ve modern tedavi yöntemleri ile son yıllarda düşüş göstermektedir [6, 7].

2.1.2. Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde rol oynayan pek çok risk faktörü bulunmaktadır.

2.1.2.1. Cinsiyet

Meme kanseri kadınlarda çok daha sık görülmektedir. Meme kanserli olguların yaklaşık %99'u kadın sadece %1'i erkektir [8].

2.1.2.2. Yaş

Yaş meme kanseri gelişiminde önemli risk faktörlerinden biridir. Meme kanseri insidansı 50 yaş altı kadınlarda daha belirgin olmak üzere tüm yaş gruplarında artış göstermektedir [9]. Premenapozal kadınlarda meme kanseri sıklığı son 30 yılda yaklaşık 2 kat artış göstermiştir [10].

2.1.2.3. Sosyoekonomik Faktörler

Meme kanseri insidansı gelişmiş Batı ülkelerinde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir. Gelişmiş Batı ülkelerinde daha geç yaşlarda ilk doğum öyküsü, daha az sayıda doğum yapma, hormon replasman tedavisi kullanımı, fiziksel aktivite azlığı ve obezite gibi faktörlerin insidansın yükselmesine sebep olduğu belirtilmektedir. Gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere kıyasla insidans daha yüksek olmasına rağmen; gelişen tanı ve tedavi yöntemleri ve bunlara ulaşımın kolaylığı nedeniyle mortalite oranları ise daha düşüktür [11, 12].

2.1.2.4. Hormonal Etkiler

Meme kanseri gelişme riski, östrojene maruziyet süresi uzadıkça artış göstermektedir. Bu nedenle erken menarş, geç menopoz, ilk doğum öyküsünün daha geç yaşlarda olması, daha az sayıda doğum öyküsü meme kanseri gelişme riskini arttırmaktadır [11, 14].

Hormonal kontraseptif kullanımının da meme kanseri gelişme riskini arttırdığı bildirilmektedir. Bu hormonal kontraseptiflerin düşük dozlarda kullanımında bile riskin anlamlı bir şekilde arttığını gösteren araştırmalar mevcuttur [15, 16].

2.1.2.5. Genetik Faktörler ve Aile Öyküsü

Meme kanserlerinin yaklaşık %10'unda altta yatan genetik bir faktör mevcuttur [17]. Meme kanseri gelişiminde rol oynayan ve en iyi bilinen mutasyonlar BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonlarıdır [18].

BRCA-1 ve BRCA-2 sırasıyla kromozom 17 ve kromozom 13'te lokalize olan tümör süpresör genlerdir. Bu genler kodladıkları nükleer proteinlerle genomik stabiliteyi sağlarlar [19]. BRCA-1 ve BRCA-2 genlerindeki mutasyon meme kanserli olguların yaklaşık %3-5'inde tespit edilmektedir. Bu genlerdeki mutasyonlar meme kanseri gelişme riskini yaklaşık 10 kat artırmaktadır [20]. BRCA-1 mutasyonu Triple Negatif meme kanseri, BRCA-2 mutasyonu ise östrojen reseptör pozitif meme kanseri gelişimi ile ilişkilidir [21, 23].

Meme kanseri gelişiminde TP53 ve PTEN tümör süpresör genlerindeki mutasyonlarda rol almaktadır. TP53 gen mutasyonunda Li-Fraumeni sendromu, PTEN gen mutasyonunda ise Cowden sendromu görülmektedir. Bu sendromlar çok nadir görülmekle birlikte Li-Fraumeni sendromunda 70 yaşına kadar meme kanseri gelişme riski %54, Cowden sendromunda ise yaşam boyu risk %25-50'dir [24, 25]. ATM,

BRIP1, CHEK2 ve PALB2 gen mutasyonlarında ise meme kanseri gelişme riski 2-3 kat artmaktadır [25].

Anne veya kız kardeşinde meme kanseri öyküsü olan kişilerde de bu kanserin gelişme riski 2-6 kat artmaktadır [1].

2.1.2.6. Nonkanseroz Meme Hastalıkları

Bazı benign meme lezyonları meme kanseri gelişme riskini arttırmaktadır. Atipik duktal hiperplazi (ADH) ve atipik lobuler hiperplazi (ALH) kanser gelişme riskini 4-5 kat arttırırken, atipisiz proliferatif lezyonlar (radial skar, fibroadenom) 2 kat arttırmaktadır. Ayrıca bu benign lezyonlar ne kadar erken yaşta tespit edildiyse kanser gelişme riskinin de o kadar yüksek olduğu bildirilmektedir [26].

2.1.2.7. Alkol ve Sigara Kullanımı

Alkol kullanımının meme kanseri riskini arttırdığı ile ilgili çeşitli araştırmalar mevcuttur. Alkol metabolitleri vücut için kanserojen etki göstermektedir [27]. Günlük 10 gram saf alkole denk gelecek miktardaki günlük düzenli tüketim, meme kanseri gelişme riskini %9 arttırmaktadır [1].

Sigaranın meme kanseri gelişiminde risk faktörü olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Adolesan dönemde sigara kullanımının riski arttırdığı belirtilmektedir. Aile öyküsü olan kişilerde bu risk daha fazladır [28].

2.1.2.8. Diyet ve Obezite

Beslenme alışkanlıklarının meme kanseri gelişme riskini arttırdığı ile ilgili net bir konsensüs bulunmamaktadır. Yapay şeker, kırmızı et, işlenmiş gıdalar, doymuş yağlar ve yapay tatlandırıcı içeren ürünlerin riski arttırdığı bildirilmektedir [29]. Sebze, meyve, balık, bitkisel yağlar, baklagiller ise meme kanseri gelişme riskini azaltmaktadır [30].

Obezite meme kanseri gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca obezite, kanser rekürrens oranlarını da arttırmaktadır. Obez hastalarda kanser tedavisine alınan yanıt daha düşük olmakla birlikte cerrahi komplikasyon gelişme riski de daha yüksektir [31].

Obezite kanser gelişme riskini pek çok farklı mekanizma ile artırır. Yağ dokusu, çeşitli sitokinler ve endokrin faktörlerin salgılanmasında rol alır. Özellikle salgılanan proanjiogenik ve promitojenik leptin immünolojik süreçleri etkiler [32].

2.1.2.9. İyonizan Radyasyon

İyonizan radyasyon maruziyeti meme kanseri gelişme riskini arttırmaktadır. Bu risk erken yaşlarda ve pek çok kez radyasyona maruz kalan kişilerde daha yüksektir [33]. Henderson ve arkadaşları, Hodgkin lenfoma tedavisi için radyoterapi alan olgularda bu riskin en yüksek olduğunu belirtmiştir [34].

İyonizan radyasyon direkt ve indirekt DNA hasarına neden olmakta, reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin üretimini arttırmaktadır. Açığa çıkan bu ürünler inflamatuvar mediatörleri tetiklemekte ve kanser hücreleri çoğalmak için daha uygun ortam bulmaktadır [35].

2.1.3. Tarama

Popülasyon taramalarının temel amacı, erken dönemde hastalığın tespitini sağlamaktır. Bu sayede hastalara erken dönemde daha etkili tedaviler uygulanabilir. Tarama programları noninvaziv olmalı, doğru sonuçlara ulaşabilmeli ve kullanım kolaylığı sağlamalıdır.

Meme kanseri için pek çok farklı tarama programı mevcuttur. ‘Amerikan Collage of Radiology’ (ACR) ‘nin yayınladığı kılavuzlar ülkemizde sık kullanılmaktadır. Bu kılavuz, hastaları düşük ve yüksek risk grubu olarak ikiye ayırır.

2.1.3.1. Normal Risk Düzeyi

40 yaş ve üzeri tüm kadınlara senelik mamografik görüntüleme yapılmalıdır. Mamografi, tarama programlarında mortalitede azalmaya sebep olduğu gösterilen tek görüntüleme yöntemidir [36]. Mamografi etkinliği yaş ile ilişkilidir. 50-69 yaş arasında oldukça efektifken diğer yaş aralıklarında etkinliği azalır [37].

2.1.3.2. Yüksek Risk Düzeyi

Yüksek risk düzeyindeki kadınlarda tarama programı daha erken yaşlarda başlamalıdır. ACR ’ye göre 25 yaşından önce risk analizi yapılmalı ve yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %20 ve üzerinde olanlar yüksek riskli kabul edilmelidir.

Genetik açıdan riskli kadınlara ve birinci derece yakınlarına, ayrıca yaşam boyu kanser geliştirme riski %20 ve üzerinde olanlara 30 yaşından itibaren yıllık mamografik görüntüleme yapılmalıdır.

30 yaşından önce göğüs bölgesine radyoterapi uygulanan kadınlarda, 25 yaşından veya radyoterapi öyküsünden 8 yıl sonra (hangisi geç ise) yıllık mamografik görüntüleme yapılmalıdır.

Genetik açıdan riskli kadınlar ve birinci derece yakınları, göğüs bölgesine 30 yaşından önce kümülatif olarak 10 Gy ve üzerinde radyasyon alan kadınlar, yaşam boyu riski %20 ve üzerinde olan kadınlar 25-30 yaş arasında başlayarak yıllık MRG ile taranmalıdır.

Meme kanseri öyküsü bulunan ve dens meme yapısına sahip veya 50 yaşından önce meme kanseri tanısı konulan kadınlarda tanı anından itibaren mamografiye ek olarak yıllık MRG önerilmektedir.

Dens meme yapısına sahip ve ek görüntüleme gereken hastalarda da meme MRG görüntülemeye eklenmelidir. ADH, ALH ve lobuler karsinoma in situ(LKIS) öyküsü bulunan kadınlarda da mamografiye ek olarak MRG önerilmektedir [38].

2.1.4. Prognostik ve Prediktif Faktörler

2.1.4.1. Tnm Evrelemesi

Meme kanserinde en önemli prognostik belirteç hastalığın evresidir. TNM sınıflamasında yer alan tüm özellikler prognostik öneme sahiptir [39].

2.1.4.2. Histolojik Özellikler

Meme kanserinde histolojik alt tip sağkalımı etkilemektedir. Daha az sıklıkla görülen tübüler, papiller ve medüller kanserler daha iyi prognoza sahiptir. Bu tümör tiplerinde uzun dönem takipte rekürrens riski yaklaşık %10 bulunmuştur [40].

2.1.4.3. Hormonal Reseptörler

Steroid reseptör ekspresyonu (östrojen ve progesteron) iyi prognoz göstergesidir. Bu steroid reseptörleri hedef alan çeşitli tedavi alternatifleri mevcuttur [41].

2.1.4.4. Her2 Reseptör

Human Epidermal Growth Factor-2 (HER2) ekspresyonu kötü prognostik göstergedir. HER2 reseptör blokajı yapan çeşitli ilaçlar (trastuzumab, T-DM1, pertuzumab, lapatinib) geliştirilmiş olup bu ilaçların kullanımıyla prognozda anlamlı iyileşme gözlenmiştir [42].

2.1.4.5. Ki-67 Proliferasyonu

Ki-67 proteini nükleer bir proteindir ve hücre bölünmesi esnasında G0 (dinlenme) fazı hariç tüm evrelerde görev almaktadır. Ki-67 yüksek proliferasyon indeksi, kötü prognoz göstergesi olmakla birlikte bağımsız prognostik faktördür [43].

2.1.4.6. Poligenik Prognostik Faktörler

Moleküler biyoloji ve genetik biliminin gelişimiyle birlikte çoğunlukla genleri temel alan yeni prognostik göstergeler tanımlanmaktadır. Bunlardan en iyi bilinenleri Oncotype DX ve Mammaprint'tir. Oncotype DX, TNM sınıflamasının 8.versiyonuna dahil edilmiştir [44].

2.1.5. Evreleme

Meme kanseri evrelemesinde 'American Joint Committee on Cancer' (AJCC) 8.baskısında tanımlanan evreleme sistemi sıklıkla kullanılmaktadır. Bu klasifikasyona göre primer tümörün boyutu (T), lenf nodu tutulumu(N) ve metastaz (M) değerlendirilmelidir. Bu evreleme sistemi invaziv karsinomlar ve duktal karsinoma in situ (DKIS) için tanımlanmıştır [45].

Tablo 2.1: AJCC 8.baskıya göre meme kanserinde TNM sınıflaması

Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör izlenmedi
Tis	İn situ kanser
Tis (DKIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	Paget kanser (memede invaziv veya in situ kanser yok)
T1	≤ 20 mm tümör
T1mi	≤ 1 mm tümör
T1a	> 1 mm , ≤ 5 mm tümör
T1b	> 5 mm , ≤ 10 mm tümör
T1c	> 10 mm , ≤ 20 mm tümör
T2	> 20 mm , ≤ 50 mm tümör
T3	> 50 mm tümör
T4	Göğüs duvarı ve cildi invaze eden herhangi bir boyuttaki tümör (ülser veya satellit nodüller); sadece dermis invazyonu T4 evreyi karşılamaz

T4a	Göğüs duvarı invazyonu (pektoral kas invazyonu dahil değil)
T4b	İnflamatuvar kanser kriterlerini karşılamayan ülser, satellit nodüller, cilt ödemi
T4c	T4a + T4b
T4d	İnflamatur kanser
Klinik olarak lenf nodu değerlendirmesi (cN)	
cNX	Lenf nodu değerlendirilemedi
cN0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
cN1	İpsilateral seviye 1-2 aksiller lenf nodu metastazı (fikse değil)
cN2	İpsilateral seviye 1-2 aksiller lenf nodunda fikse metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı
cN2a	İpsilateral seviye 1-2 aksiller lenf nodunda fikse metastaz
cN2b	Aksiller metastaz olmaksızın ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı
cN3	İpsilateral infraklavikuler (seviye 3) lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı ile birlikte aksiller seviye 1-2 lenf nodu metastazı veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı
cN3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı
cN3b	İpsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı ve ipsilateral aksiller seviye 1-2 lenf nodu metastazı
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
Uzak metastaz(M)	
MO	Klinik veya radyolojik uzak metastaz bulgusu yok
cM0(i+)	Klinik veya radyolojik uzak metastaz bulgusu yok ama mikroskopik veya moleküler olarak kanda, kemik iliğinde tespit edilen tümör hücreleri veya diğer non-rejyonel nodal bölgelerde tespit edilen <0.2 mm boyutlu metastaz
cM1	Klinik veya radyolojik olarak tespit edilen uzak metastaz
pM1	Histolojik olarak kanıtlanmış uzak metastaz veya >0.2 mm boyutlu non-rejyonel nodal metastaz

2.1.6. Meme Kanserinde Histopatoloji

2.1.6.1. Grade

Meme kanserinde histopatolojik gradeleme yapılırken tümör dokusundaki tübül ve gland formasyonları, nükleer pleomorfizm ve mitotik indeks değerlendirilir.

Gradelemede Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Bloom–Richardson–Scarff klasifikasyonunun Elston–Ellis modifikasyonunu önermektedir. İlk olarak bu klasifikasyon nonspesifik tip invaziv kanserler için kullanılmaktayken günümüzde medüller ve mikroinvaziv kanser haricindeki tüm infiltran kanser tipleri için kullanılmaktadır [46, 47].

Tablo 2.2: Bloom–Richardson–Scarff klasifikasyonunun Elston–Ellis modifikasyonu

ÖZELLİK	SKOR
Tübül ve gland formasyonu	
>75%	1
%10-75	2
<%10	3
Nükleer pleomorfizm	
Küçük, düzenli, homojen	1
Orta dereceli genişleme, heterojenite	2
Belirgin pleomorfizm	3
Mitoz (mikroskopik inceleme sonucu 1,2,3 olarak skorlanır)	1-3
Yukarıdaki skorların toplanması sonucunda;	
Grade 1	3-5
Grade 2	6-7
Grade 3	8-9

2.1.6.2. Meme Kanserinde Histolojik Sınıflama

Yeni tanı alan meme kanserlerinin %50-%80 kadarını invaziv duktal karsinomlar (İDK) oluştururken geri kalanını invaziv lobuler karsinomlar (İLK) oluşturur. İDK'ler spesifik histopatolojik özellik bulunup bulunmadığına göre 'nonspesifik tip (NST)' ve 'spesifik tip' olarak sınıflandırılabilir. En sık görülen spesifik tip meme kanserleri şunlardır: medüller karsinoma, metaplastik karsinoma, apokrin karsinoma, müsinöz karsinoma, kribriform karsinoma, tubuler karsinoma, nöroendokrin karsinoma, klasik lobuler karsinoma, pleomorfik lobuler karsinoma [48, 49].

İnvaziv Duktal Karsinom, Nonspesifik Tip

En sık görülen invaziv meme karsinomu tipidir. Değişik morfolojik ve klinik özelliklere sahip olabilir. Nekroz ve kalsifikasyon izlenebilir [49].

Medüller Karsinoma

Tüm vakaların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Aksiller lenf nodu tutulumu daha az sıklıkla görülür ve daha iyi klinik seyre sahiptir [50]. 30-40 yaş kadınlarda daha sıktır ve BRCA-1 mutasyonu ile ilişkili olabilmektedir [49].

Metaplastik Karsinoma

Tüm vakaların yaklaşık %1'ini oluşturur ve genellikle postmenapozal kadınlarda görülür. Zayıf diferansiyasyon gösteren agresif tümörlerdir [51].

Kribriform Karsinoma

Tüm meme kanserlerinin %1-3,5'ni oluşturur. İyi prognozludur. Genellikle 50 yaş kadınlarda görülür [52].

Apokrin Karsinoma

Postmenapozal kadınlarda daha sık görülür, yüksek histolojik grade'e sahiptir ve kötü prognozludur [53].

Müsinöz Karsinoma

Tüm meme kanserlerinin %2'sini oluşturur, 60 yaş üstü hastalarda daha sıktır ve iyi prognoz gösterme eğilimindedir [54].

Nöroendokrin Karsinoma

Tüm meme kanserlerinin %0,5-5'ni oluşturmakla birlikte ileri yaşlarda görülme eğilimindedir [49]. Tümör hücrelerinin >%50'sinde kromogranin A ve sinaptofizin eksprese eder [55].

Tübüler Karsinoma

Tüm meme kanserlerinin %2'sine tekabül eden iyi diferansiyasyon gösteren bir alt tiptir. Genellikle 50-60 yaş arası kadınlarda görülür [50].

İnvaziv Lobüler Karsinoma

Tüm meme kanserlerinin %5-15'ni oluşturmakta olup görülme sıklığı olarak ikinci sıradadır. İleri yaş kadınlarda daha sık görülür [50].

2.1.6.3. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama

Meme kanserinde 4 moleküler alt tip tanımlanmıştır: luminal A, luminal B, HER2+ ve Triple Negatif. Bu moleküler alt tipler östrojen reseptörü (ÖR), progesteron reseptörü (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) ve ki-67 özelliklerine göre oluşturulmuştur [56].

Luminal A

Meme kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluşturan ve en sık görülen moleküler alt tiptir [57]. İmmünohistokimyasal olarak ER+ ($\geq$ %1), yüksek PR ekspresyonu ($\geq$ %20), HER2- ($\leq$ %10), düşük Ki-67 ($<$ %14) özelliklerine sahiptir [58]. İyi prognozludur. Reseptör pozitif olduğundan endokrin tedaviler kullanılır [59].

Luminal B

Meme kanserlerinin yaklaşık %20-30'unu oluşturur [60]. Kendi içerisinde HER2- ve HER2+ olarak sınıflandırılır.

- Luminal B (HER2-): ER+ ($\geq$ %1), PR- veya $<$ %20, HER2- ($\leq$ %10) ve yüksek Ki-67 ($\geq$ %20)
- Luminal B (HER2+): ER+ ($\geq$ %1), HER2+ ($>$ %10) ve herhangi bir PR ve Ki-67 değeri [58].

İnvaziv duktal karsinoma nonspesif tiplerin (IDK-NST) çoğu bu moleküler alt tiplerle ilişkilidir. Luminal B kanserlerin prognozu orta derecelidir [59].

Her2+

Meme kanserlerinin %15-20'sini oluşturur [61]. İmmünohistokimyasal olarak yüksek HER2 ekspresyonu ($>$ %10), ER negatifliği ($<$ %1), PR ($<$ %20) ve yüksek Ki-67 ekspresyonu ($>$ %20) gösterir [58]. HER2 aktivitesini inhibe eden trastuzumab ve lapatinib tedavide kullanılabilir [62].

Triple Negatif

Tüm meme kanserleri içerisinde %10-20 sıklıkla görülür [63]. İmmünohistokimyasal olarak reseptör negatiftir (ER $<$ %1 ve PR $<$ %20) ve HER2 ($\leq$ %10). Yüksek proliferasyona sahiptirler (Ki-67 $>$ %30) [58]. Bu alt tip daha yüksek histolojik grade ile ilişkili olup kötü prognozludur [64].

Tablo 2.3: Meme kanserinde moleküler alt tipler

Luminal A	ER+ ($\geq$ %1), yüksek PR ekspresyonu ($\geq$ %20), HER2- ($\leq$ %10), düşük Ki-67 ($<$ %14)
Luminal B (HER2-)	ER+ ($\geq$ %1), PR- veya $<$ %20, HER2- ($\leq$ %10) ve yüksek Ki-67 ($\geq$ %20)
Luminal B (HER2+)	ER+ ($\geq$ %1), HER2+ ($>$ %10) ve herhangi bir PR ve Ki-67 değeri
HER2+	Yüksek HER2 ekspresyonu ($>$ %10), ER negatifliği ($<$ %1), PR ($<$ %20) ve yüksek Ki-67 ekspresyonu ($>$ %20)
Triple negatif	Reseptör negatif (ER $<$ %1 ve PR $<$ %20) ve HER2 ($\leq$ %10), yüksek proliferasyona sahip (Ki-67 $>$ %30)

2.1.7. 40 Yaş Altı Kadınlarda Meme Kanseri

Meme kanseri postmenapozal dönemde daha sık görülmektedir. 40 yaş altı vakalar, tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %2-7'sini oluşturur [2]. Meme kanserinin görülme sıklığı hem genç yaş hem de postmenapozal hasta grubunda artış göstermektedir [65].

40 yaş altı meme kanserinde tanıda üç aşamadan bahsedilebilir: fizik muayene, radyolojik görüntüleme ve histopatolojik inceleme. Bu yaş grubu tarama programlarına dahil edilmediğinden fizik muayene önem kazanmaktadır. Radyolojik görüntülemede USG ilk basamak olmakla birlikte şüphe halinde MG ve MRG kullanılabilir. USG inceleme menstrüel siklusun herhangi bir fazında yapılabilirken, mamografi için siklusun ilk 2 haftası, MRG için ise siklusun 2.haftası en ideal zaman olarak belirtilmektedir. Malignite şüphesi mevcut ise, tanıda gecikmeye sebebiyet vermeden mümkün olan en kısa sürede görüntüleme yapılmalıdır. Oral kontraseptif kullanımı ise görüntüleme bulgularında anlamlı bir değişikliğe sebep olmamaktadır [66, 67].

40 yaş altı hastalarda görülen meme kanserinde, ileri yaş hasta grubuna göre kötü prognostik bulgular daha sık görülmektedir. Tanı anında tümör daha büyük boyutlu olma eğilimi gösterir. Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği daha nadirken, HER2 pozitifliği ve vasküler invazyon daha sıktır [3].

Copson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, 40 yaş altı hastalarda görülen meme kanserlerinde %86,5 ile en sık invaziv duktal karsinomlar görülmektedir. Yine aynı çalışmaya göre tümörlerin %58,9'unda Grade 3 tümör mevcuttu. Hastaların %50'si aksiller lenf nodu metastazı ile tanı aldı. Hastaların %27'sinde ise multifokal tümör izlenmekteydi. HER2 aşırı ekspresyonu hasta grubunun %24'ünde, östrojen reseptör pozitifliği %66'sında ve Triple Negatif tümörler ise hasta grubunun %19,9'unda izlenmekteydi [68].

Hasta yaşından bağımsız erken evre meme kanserlerinde kabul gören temel tedavi yaklaşımı radikal mastektomi veya meme koruyucu cerrahi ve sonrasında radyoterapidir [69]. Adjuvan radyoterapi, meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda her zaman önerilmektedir. Ayrıca radikal mastektomi yapılan ama tümör boyutu ≥ 5 cm olan veya ≥ 4 lenf nodunda metastaz tespit edilen olgularda da tedaviye adjuvan radyoterapi eklenmelidir. Kötü prognoz beklenen meme kanseri alt tiplerinde 1-3 lenf nodunda metastaz tespit edildiğinde de adjuvan radyoterapi önerilmektedir. 40 yaş altı hastalarda, ileri yaş hasta grubuna göre hem meme koruyucu hem de radikal mastektomi sonrasında lokal rekürrens oranları daha sıktır. Bu nedenle 40 yaş altı hastaların radyoterapiden fayda görebileceği akılda bulundurulmalıdır [70].

Daha önceleri genç yaş, meme kanseri için bağımsız kötü prognostik faktör olarak kabul edilmekte ve <35 yaş meme kanserli tüm hastalara adjuvan kemoterapi uygulanmaktaydı. Günümüzde ise yaş, adjuvan kemoterapi kararı vermede kriter olarak kullanılmamakta ve yaştan bağımsız olarak tümörün özellikleri baz alınarak adjuvan kemoterapi kararı verilmektedir [70].

2.1.8. Meme Kanserinde Görüntüleme

2.1.8.1. Mamografi

Meme kanserinde tanı ve taramada en sık kullanılan görüntüleme yöntemi MG'dir. MG, X ışınlarının kullanıldığı iki boyutlu bir görüntüleme yöntemidir ve meme dokusunda meydana gelebilecek kitle, kalsifikasyon, asimetri ve yapısal distorsiyonları ortaya çıkarır. Standart bir mamografik görüntülemede, mediolateral oblik (MLO) ve kraniokaudal (CC) görüntüler her iki meme içinde elde olunur [71].

Mamografik tarama, meme kanseri mortalitesinde %30 oranında azalmaya sebep olmuştur [71]. MG sensitivitesi %70'lerde olmakla birlikte çeşitli

limitasyonlarda mevcuttur. Özellikle dens meme yapısına sahip hastalarda yanlış sonuçlar elde edilebilmekte ve malign lezyonlar atlanabilmektedir [72].

2.1.8.2. Dijital Tomosentez

MG 'de tek doz X ışını ile görüntü elde edilirken, dijital tomosentezde daha düşük enerjili çok sayıda X ışını kullanılır ve bu X ışınları farklı açılardan memeye uygulanarak tipik olarak 0.5 mm kalınlıkta görüntüler elde olunur. Dijital tomosentez görüntülemeye, radyasyon dozunun ortalama %20, kanser tespit oranının ise %15-30 artış gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur [73].

2.1.8.3. Kontrastlı Mamografi

Kontrastlı mamografide, intravenöz iyotlu kontrast madde kullanılır. Düşük ve yüksek kV değerlerinde görüntüler elde olunur. Kontrast madde kullanıldığından ötürü, tümöral lezyonun vasküleritesi de değerlendirilebilir. Kontrastlı mamografi tekniğiyle meme kanserlerinin tespit oranları artmaktadır. Mamografide duyarlılık %71,5-%93 iken kontrastlı mamografide %93-100'dür. Yine mamografide özgüllük %42 iken kontrastlı mamografide %87,7'dir [74].

2.1.8.4. Ultrasonografi

USG, MG ve MRG ile birlikte kistik-solid meme lezyonlarının tespitinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca doppler USG tümör kan akımı ve vaskülarizasyonu göstermekte faydalıdır. USG, gerçek zamanlı görüntüleme imkanı sağladığından girişimsel işlemlerde de sıklıkla tercih edilir. USG ile meme lezyonlarının iç yapısı, morfolojisi, oryantasyonu ve marjini değerlendirilebilir, aksiller lenf nodları tespit edilebilir. USG dens memede lezyon tespitinde de önemli rol oynar. Meme kanserinde konvansiyonel tarama yöntemlerine (fizik muayene ve MG), USG eklenmesi ile duyarlılık %97,3'e özgüllük ise %76,1'e yükselmektedir [75]. Son yıllarda otomatize USG cihazları da geliştirilmiştir.

2.1.8.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Son yıllarda gelişen görüntüleme teknolojileri ile MRG, meme görüntülemeye sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen MRG, rutin görüntülemeye kullanılmamakta yüksek riskli hasta grubuna önerilmektedir. Amerikan Kanser Topluluğu yüksek risk grubundaki hastalara yıllık MRG önermektedir [76].

Meme görüntülemesinde MRG, MG ve USG ile kıyaslandığında duyarlılığı daha yüksek bir görüntüleme tekniğidir. MRG, MG ve USG 'ye ek olarak kullanıldığında her 1000 kişide 14.7 yeni meme kanseri vakasının tespitine olanak sağlamaktadır [76]. 2017 yılında geçmiş yıllarda yapılan 11 çalışmanın meta-analizi yapılmış ve meme görüntülemesinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla MG 'de %75-%70, MRG 'de ise %92-%71 olarak bulunmuştur [77].

2.1.8.6. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Endikasyonları

Hastalık yaygınlığının belirlenmesi

Meme görüntülemesinde MRG, MG ve USG ile kıyaslandığında hastalık yaygınlığının değerlendirilmesinde daha üstündür. DKIS tanısı almış hastalarda MRG, MG ve USG ile kıyaslandığında daha doğru sonuçlar vermekte ve bu sayede doğru evreleme yapılabilmesinde önemli rol oynamaktadır. İLK 'li vakalarda preoperatif meme MRG görüntüleme yapılması re-eksizyon oranlarını %27'den %9'a düşürmektedir [78].

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Meme kanserinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde MRG, MG ve USG 'ye göre daha üstün bir görüntüleme yöntemidir. Adjuvan kemoterapi veya cerrahi sonrası takip sürecinde, rekürrens gelişmişse saptamada ve tedavi sonrası gelişen fibrozis ile rekürrens ayırımında MRG tercih edilmelidir [79].

Tarama

Amerikan Kanser Topluluğu, yaşam boyu meme kanseri geliştirme riski >%20 olan kişileri yüksek risk grubu, %15-20 olan kişileri ise orta risk grubu olarak kabul etmekte ve MG ve MRG ile yıllık tarama önermektedir. Ayrıca meme kanseri öyküsü bulunan veya dens meme yapısına sahip veya biyopsi sonucunda yüksek riskli lezyon (ADH, ALH, LKIS) saptanan kişilerde de taramada MRG kullanımı önerilmektedir [80].

Net karar verilemeyen vakalarda sorun çözmek amacıyla

MG ve USG incelemede net karar verilemeyen lezyonların karakterizasyonunda meme MRG önemli rol oynamaktadır. Meme MRG 'de elde olunan dinamik kontrastlanma paternleri problem çözmede oldukça fayda sağlamaktadır. Uzak metastaz veya aksiller lenf nodu ile prezante olan ve MG ile USG

'de tespit edilemeyen okült meme kanserlerinin tespitinde de meme MRG oldukça önemlidir [81].

2.1.8.7. Meme Manyetik Rezonans Görüntülemeye Çekim Protokolü

Meme görüntülemeye en az 1.5 T alan gücü olan MRG cihazı kullanılmalıdır. Görüntülemeye meme koilleri kullanılmalı ve görüntüler pron pozisyonda elde edilmelidir. Meme koillerinin en az 4 kanallı olması gerekmeyle birlikte günümüzde 16 kanal ve üzerinde kanala sahip koiller mevcuttur [82].

Günümüzde meme görüntülemeye multiparametrik MRG tercih edilmektedir. Multiparametrik MRG'de T2 ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) sekansı rutin olarak alınmaktadır. Multiparametrik MRG'de ayrıca T1 ağırlıklı sekanslarda elde edilen dinamik kontrastlı görüntüler de elde olunur ve görüntülemenin temel dayanak noktası bu dinamik kontrastlı görüntülerdir.

T1 ağırlıklı görüntüleme ve dinamik inceleme

Meme MRG'de T1 ağırlıklı görüntüler yağ baskısız veya yağ baskılı elde edilebilir. Görüntüleme genellikle aksiyel planda yapılır. Aksiyel planda görüntüleme sagittal plana göre daha hızlı yapılabilir ve her iki meme daha iyi görüntülenebilir. Kontrast madde öncesinde ve sonrasında görüntüler alınmalıdır. Kontrast madde kilogram başına maksimum 0,1 mmol ve 2ml/sn hızda verilmelidir. Daha yüksek dozda kontrast madde kullanımının görüntüleme performansını arttırdığı ile ilgili kanıt bulunmamaktadır [83].

Meme MRG'de kontrast madde verildikten sonra 60-90.saniyede görüntüler alınmalıdır. Meme kanserlerinin çoğu bu evrede maksimum kontrastlanmayı göstermekte ve bu sayede lezyon tespit oranı artmaktadır. Lezyon tespitinde, kontrast sonrası elde olunan görüntüler en önemli rolü oynamaktadır. Yine kontrast öncesi ve sonrası görüntüler arasında çıkarma yapılması da kontrast öncesi T1 ağırlıklı görüntülemeye hiperintens olan lezyonların kontrast sonrası T1 ağırlıklı görüntülemeye kontrastlanma gösterip göstermediğini ortaya koyacak ve lezyonların daha doğru tespitine olanak sağlayacaktır [84].

Dinamik kontrastlı MRG ile ≥ 5 mm boyutunda, kontrastlanan meme kanserleri tespit edilebilmektedir. Bu nedenle T1 ağırlıklı görüntülemeye kesit kalınlığı maksimum 2,5 mm olmalıdır. Morfolojik değerlendirmenin daha iyi yapılabilmesi için

daha iyi ve daha net detayların görülebilmesi gerekmekte olup bundan ötürü piksel boyutu 1x1 mm veya altında olmalıdır [67].

Dinamik kontrastlı görüntüler referans alınarak zaman-sinyal intensite eğrileri oluşturulmaktadır. Zaman-sinyal intensite eğrileri aracılığıyla lezyonun kontrastlanma özellikleri ve bu sayede vaskülarizasyonu değerlendirilebilmektedir. 3 temel zaman-sinyal intensite eğrisi mevcuttur. Persistan sinyal intensite eğrisi benign lezyonlarda daha sık görülmektedir. Malign lezyonların büyük çoğunluğu washout yapmaktadır. Bazı malign lezyonlarda zaman-sinyal intensite eğrisi plato çizebilmektedir. Malignite açısından zaman-sinyal intensite eğrileri en şüpheli olandan en az şüpheli olana doğru şu şekilde sınıflandırılabilir: washout, plato, persistan [85].

T2 ağırlıklı inceleme

T2 ağırlıklı görüntüleme, standart meme MRG protokollerinde yer almaktadır. Yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüleme kistlerin daha iyi görüntülenmesine olanak sağlarken, yağ baskısız T2 ağırlıklı görüntüleme ise lezyon morfolojisinin daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Apokrin metaplazi, kist, miksoid fibroadenoma, yağ nekrozu gibi çoğu benign lezyon T2 ağırlıklı görüntülemelerde yüksek sinyal özelliğindedir [86]. Meme kanserlerinin çoğunda ise yüksek selülerite ve düşük sıvı içeriği nedeniyle T2 ağırlıklı görüntülemelerde düşük sinyal izlenmektedir. Yine de müsinöz karsinom, metaplastik karsinom ve nekrotik kanserlerde T2 ağırlıklı görüntülemelerde yüksek sinyal izlenebilmektedir [67]. Ayrıca peritümöral ödem malign tümörlerde daha sık görülür ve kötü prognoza işaret eder [87].

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), dokuda su moleküllerinin hareketlerini temel almaktadır. Su moleküllerinin bu hareketi dokunun yapısal özelliklerinden ve hücre dansitesinden etkilenmektedir. Malign tümörlerde, yüksek hücre dansitesi nedeniyle su moleküllerinin difüzyonu azalmakta ve DAG sinyali artmaktadır. DAG'de kontrast madde gerekmez ve çekim kısa sürede tamamlanmaktadır [88]. Görünür difüzyon katsayısı (Apparent diffusion coefficient, ADC), DAG'den türetilen kantitatif bir ölçümdür ve malign tümörlerde daha düşüktür [89].

2.1.8.8. Meme Manyetik Rezonans Görüntülemelerde Bı-Rads

American College of Radiology (ACR), radyologlar arasında ortak terminoloji oluşturmak ve standart bir rapor formatı meydana getirebilmek amacıyla BI-RADS

(Breast Imaging Reporting and Data System, Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi) atlasını yayınlamıştır. Bu atlasta MG, USG ve MRG için lezyonun çeşitli özellikleri değerlendirilmektedir. Bu özellikler değerlendirildikten sonra inceleme sonuçlandırılırken BI-RADS kategorisi belirtilmelidir [90].

Tablo 2.4: ACR BI-RADS atlası 5.versiyona göre MRG raporlama

Fibroglandular doku	a. Neredeyse tamamen yağlı	
	b. Dağınık fibroglandüler doku	
	c. Heterojen fibroglandüler doku	
	d. Belirgin fibroglandüler doku	
Arka plan kontrastlanması	Düzy	Minimal
		Hafif
		Orta
		Belirgin
	Simetrik veya asimetrik	Simetrik
		Asimetrik
Foküs		
Kitle	Şekil	Oval
		Yuvarlak
		İrregüler
	Marjin	Sınırları düzgün
		Sınırları düzensiz
		İrregüler
		Spüküle
	İnternal kontrastlanma	Homojen
		Heterojen
		Rim kontrastlanma
		İnternal septal kontrastlanma
Kitlesel olmayan kontrastlanma	Dağılım	Fokal
		Lineer
		Segmental
		Rejyonel
		Multiple bölge
		Diffüz
	İnternal kontrastlanma özelliği	Homojen
		Heterojen
		Kümelenmiş
		Halkasal kümelenmiş
İntramammarian lenf nodu		
Cilt lezyonu		
Duktuslarda prekontrast T1AG'de yüksek sinyal		

Kontrastlanma dışı bulgular	Kist	
	Postoperatif koleksiyon(hematoma/seroma)	
	Tedavi sonrası cilt veya trabeküler kalınlaşma	
	Kontrastlanmayan kitle	
	Yapısal distorsiyon	
	Yabancı cisim kaynaklı sinyal void	
İlişkili bulgular	Meme başında retraksiyon	
	Meme başında invazyon	
	Ciltte retraksiyon	
	Ciltte kalınlaşma	
	Ciltte invazyon	
	Direkt invazyon	
	inflatuar kanser	
	Pektoral kas invazyonu	
	Göğüs duvarı invazyonu	
	Yapısal distorsiyon	
Yağ içeren lezyonlar	Lenf nodları	
	normal	
	anormal	
	Yağ nekrozu	
	Hamartoma	
	Yağ içeren postoperatif seroma/hematoma	
Lezyon lokalizasyonu	Lokalizasyon	
	Derinlik	
Sinyal-zaman kinetik eğrisi	Başlangıç fazı	Yavaş
		Orta
		Hızlı
	Geç faz	Persistan
		Plato
		Washout
İmplantlar	İmplant materyali ve lümpen tipi	Salin
		Silikon (intakt, rüptüre)
		Diğer implant materyalleri
		Lümen tipi (tek, çift, diğer)
	İmplant lokasyonu	Retroglandüler
		Retropektoral
	Anormal implant konturu	Fokal taşma
	İntrakapsüler silikon bulguları	Radyal katlantılar
		Subkapsüler çizgi
		Anahtar deliği bulgusu
		Linguine bulgusu
	Ekstrakapsüler silikon	Meme
		Lenf nodları
	Sıvı damlacığı	
	Peri-implant sıvı	

Tablo 2.5: BI-RADS Kategorileri

KATEGORİ	ÖNERİLEN	KANSER RİSKİ
Kategori 0: Tamamlanmamış	Ek görüntüleme	-
Kategori 1: Negatif	Rutin taramalara devam	0
Kategori 2: Benign	Rutin taramalara devam	0
Kategori 3: Muhtemelen benign	Kısa aralıklarla (6 ay) takip	<%2
Kategori 4: Malignite açısından şüpheli	Biyopsi	4A: Malignite açısından düşük şüphe (%2-9) 4B: Malignite açısından orta derece şüphe(%10-49) 4C: Malignite açısından yüksek şüphe(%50-94)
Kategori 5: Malignite açısından yüksek şüphe	Biyopsi	≥%95
Kategori 6: Biyopsi ile doğrulanmış malignite	Tedavi planlaması	Kanıtlanmış malignite

2.1.8.9. Meme Kanseri Tanısında Görüntüleme Eşliğinde Biyopsi

Meme biyopsisi, BI-RADS kategeori 4 (şüpheli) ve kategori 5 (yüksek şüpheli) hastalara uygulanmaktadır. Tümörün lokalizasyonuna ve hangi görüntüleme tekniğinde daha iyi vizualize edilebildiğine göre uygulanacak biyopsi tekniği belirlenmelidir. USG, MG ve MRG eşliğinde biyopsi yapılabilir.

Meme biyopsisinde en çok tercih edilen yöntem USG eşliğinde biyopsidir. Şüpheli bir lezyon USG ile vizualize edilebiliyorsa, USG eşliğinde biyopsi tercih edilmelidir. USG gerçek zamanlı görüntülemeye olanak sağlar, daha kolay ulaşılabilir ve daha ucuzdur. USG eşliğinde meme biyopsisinde kalın iğne tercih edilir (12-16 gauge).

Mikrokalsifikasyon, yapısal distorsiyon veya asimetri ile MG 'de prezante olan ama USG 'de vizualize edilemeyen lezyonların tanısında MG ile biyopsi tercih

edilebilmektedir. Özellikle şüpheli mikrokalsifikasyonları görüntülemeye USG yetersiz kalmakta ve MG eşliğinde biyopsi gerekebilmektedir.

MRG eşliğinde meme biyopsisi ise diğer tekniklere göre daha maliyetlidir, her merkezde mevcut değildir ve uzmanlık gerektirir. Şüpheli bir meme lezyonu diğer görüntüleme tekniklerinde tespit edilemiyorsa, MRG eşliğinde vakum biyopsi uygulanabilmektedir. 7-12 gauge iğnelerle MRG eşliğinde daha geniş bir alan örneklenir. Bu nedenle yalancı negatiflik oranları düşüktür [91].

Özetle; görüntüleme teknikleri ile net olarak benign tanısı konulamayan, malignite açısından şüpheli lezyonlara USG, MG veya MRG eşliğinde biyopsi yapılması gerekmektedir. Hasta ve lezyona en uygun, uygulanabilirliği en kolay ve en ucuz teknik seçilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Mevcut araştırma için Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Hastanesi'nden 22.11.2023 Tarih ve 2023/50 sayılı etik kurul onayı alındı. Hastanemizin dijital arşiv sisteminde (Nucleus), 2012-2023 tarihleri arasındaki patoloji raporları tarandı ve 40 yaş altı invaziv meme karsinomu, invaziv lobuler karsinom, duktal karsinoma in situ, müsinöz karsinom, metaplastik karsinom ve invaziv papiller karsinom tanısı almış olgular çalışmaya dahil edildi. Görüntü Saklama ve İletişim Sistemi'nde (PACS), MRG görüntüleri olmayan hastalar çalışmadan dışlandı. Patolojik olarak yukarıdaki tanıları almış ve sistemimizde MRG 'si bulunan 185 hasta ilk aşamada çalışmaya dahil edildi. Bu 185 hastanın 11'inde tanı anında uzak metastaz mevcuttu. Tanı anında uzak metastazı bulunan olgular çalışmadan dışlandı. Geriye kalan 174 hastanın takip bilgileri sistemimizden taranarak değerlendirildi. Takipleri hastanemizin sisteminde bulunmayan hastalara telefon yoluyla ulaşıldı. 25 hastanın takip bilgilerine sistemimizden veya telefon yoluyla ulaşılamadı ve bu hastalar da çalışmadan dışlandı. Çalışma geriye kalan 149 hasta ile gerçekleştirildi.

Patoloji raporları USG eşliğinde kor biyopsi, mamografi veya MRG eşliğinde vakum biyopsi ve operasyon sonucundan elde olunmuştur.

3.2. Veri Toplama Ve Toplanan Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 149 hastanın MRG görüntüleri >10 yıl tecrübeye sahip Ş.Y. ve tecrübesi bulunmayan 5. yıl radyoloji asistanı M.T. tarafından patoloji sonuçları bilinmeden değerlendirildi. MRG görüntüleri değerlendirilirken American College of Radiology (ACR) tarafından hazırlanan BI-RADS atlasının 5. versiyonu referans alındı. Meme MRG'de kitlesel lezyonların boyutu, konturu, şekli, kontrast tutulum paterni, erken ve geç faz kontrastlanma özellikleri değerlendirildi. Kitlesel olmayan kontrast tutulumu mevcut olan hastalarda ise kitlesel olmayan kontrast

tutululumunun boyutu, kontrastlanma paterni ve dağılımı ile erken ve geç faz kontrastlanma özellikleri değerlendirildi. Ayrıca ödem olup olmadığı yağ baskılı T2 görüntüler referans alınarak değerlendirildi. Peritümoral ödem saptanan olgular ödem pozitif kabul edildi. Postkontrast MRG görüntülerden elde olunan en uzun lezyon çapı boyut olarak kabul edildi.

Hastanın, neoadjuvan tedavi öyküsü mevcut ise tru-cut biyopsi sonucu, neoadjuvan tedavi öyküsü mevcut değil ise postoperatif patoloji raporu değerlendirildi. İmmünohistokimyasal veriler kullanılarak olgular 4 ayrı moleküler alt tipe ayrıldı: luminal A (östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu mevcut ve düşük proliferasyon indeksi), luminal B (östrojen ve/veya progesteron reseptör pozitifliği ile HER2 ekspresyonu veya yüksek proliferasyon indeksi), HER2+ (HER2 ekspresyonu ile negatif hormon reseptörü) ve Triple Negatif (hormon reseptör ve HER2 negatifliği). Ki-67 ekspresyonu için %14 değeri referans kabul edildi. HER2 değerlendirilirken skor 0 ve skor 1 negatif, skor 3 pozitif kabul edildi. HER2 sonucu skor 2 olan hastalarda ise in situ hibridizasyon sonucu baz alınarak değerlendirme yapıldı. 7 hastada in situ hibridizasyon sonuçları elde olunamadı ve bu nedenle HER2 sonucu değerlendirilemedi. Patoloji raporları ayrıca aksiller lenf nodu tutulumu açısından incelendi.

Genel ve hastalıksız sağkalım süresi değerlendirilirken hastanın patolojik olarak malign tanı aldığı tarih, başlangıç tarihi olarak kabul edildi. Olguda exitus geliştirse exitus tarihi, exitus gelişmediyse son takip tarihi kullanılarak genel sağkalım süresi hesaplandı. Hastalıksız sağkalım süresi hesaplanırken, lokorejyonel nüks veya metastaz mevcut hastalarda nüks veya metastazın gerçekleştiği tarih, lokorejyonel nüks veya metastaz mevcut olmayan hastalarda ise son takip tarihi kullanıldı. Kendisinde veya ailesinde meme kanseri gelişimi açısından risk faktörü bulunan olgular risk açısından pozitif, risk faktörü bulunmayan olgular ise negatif kabul edildi.

3.3. MRG Görüntüleme

MRG görüntülemesinde, 1.5 Tesla MRG cihazı (Siemens, Avanto, Erlangen, Germany) kullanılmıştır. Çekimler bilateral 4 kanallı meme koili ile pron pozisyonunda elde olunmuştur. Tüm hastalarda rutin konvansiyonel MRG görüntüleme yapılmıştır. Aksiyel T1A (TR/TE = 571/11 ms; kesit kalınlığı 4 mm, matrix 340x512), aksiyel T2A FS (TR/TE = 4560/59 ms; kesit kalınlığı 4 mm, matrix 340x512), 1 kontrast öncesi, 5

kontrast sonrası 3D T1 TSE (TR/TE =5.16.2.38 ms; flip angle 10°; kesit kalınlığı 1,1 mm; matrix 320×512) ile birlikte DAG (b değerleri; 0-800 s/mm²), ADC haritaları ve MIP, substraksiyon görüntüler alınmıştır.

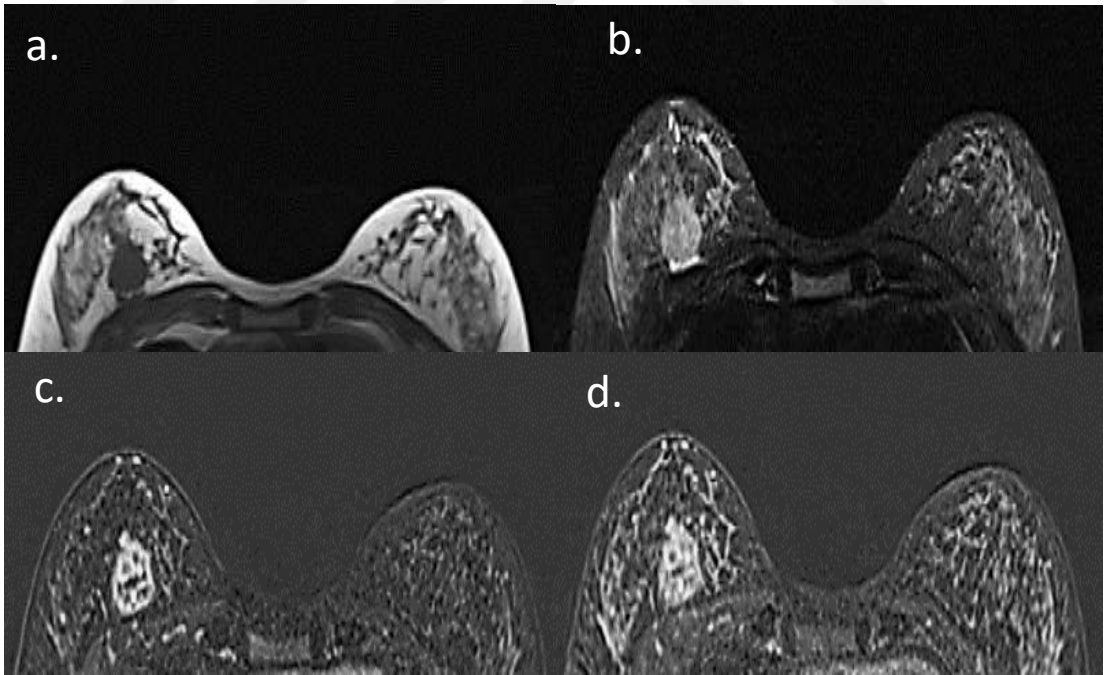
3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde ile ölçümsel veriler ise ortalama (%95 güven aralığı) ve ortanca (minimum-maksimum) değerlerinden uygun olanı ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher testleri kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Ölçümlerin normal dağılım varsayımının incelenmesinde Kolmogorov Smirnow testi ve histogram grafikleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Ölçümlerin birbiri ile olan korelasyonunun incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan Meier sağkalım analizleri ile gerçekleştirilmiş, gruplar arası kıyaslamalar Log Rank testi ile yapılmıştır. Genel ve hastalıksız sağkalımın bağımsız belirleyicilerinin tespiti için Cox Regresyon Analizi kullanılmıştır. Patolojik verilerin radyolojik veriler ile öngörülebilmesi ve bağımsız belirleyicilerinin tespiti için Lojistik Regresyon Analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Post hoc analizler için p değerinde bonferonni düzeltmesi yapılmıştır. Analizler IBM SPSS 20 istatistik programı ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma grubunun ortalama yaşı 35,0 bulunmuştur (Min-Max:23,0-40,0). Hastaların %23,5 'i bir veya daha fazla risk faktörüne sahiptir. Hastaların %24,8 'inde nüks gelişmiş, %6,7 'si ex olmuştur.

Sağkalım süresi için median (orta değer) 63,0 ay olarak belirlenmiştir ve minimum değer 10,0 ay, maksimum değer ise 142,0 aydır. Hastalısız sağkalım süresi için median değer 55,0 aydır. En düşük değer 5,0 ay iken en yüksek değer 139,0 aydır. Kitlenin boyutu için median değer 29,0 mm'dir (Şekil 4.1). Kitlenin boyutunun en küçük değeri 6,0 mm iken en büyük değeri 110,0 mm'dir (Tablo 4.1).



Şekil 4.1: 31 yaşında kadın hasta; (a) T1 ağırlıklı görüntülemeye sağ meme alt-orta kesimde yerleşimli, 24*22 mm boyutlu hipointens lezyon, (b) aynı lezyonun TIRM görüntüsü, (c) ve (d) erken ve geç faza ait postkontrast T1 çıkarma görüntüleri. Lezyon heterojen kontrast tutulumu göstermekte ve kontrastlanma kinetik eğrisinde plato çizmektedir.

Tablo 4.1: Hastaların tanımlayıcı bilgilerinin incelenmesi

		N (%)
Bilinen risk	Yok	114 (76,5)
	Var	35 (23,5)
Sağkalım durumu	Sağ	139 (93,3)
	Ex	10 (6,7)
Nüks varlığı	Yok	112 (75,2)
	Var	37 (24,8)
Sağkalım süresi**		63,0 (10,0-142,0)
Hastaliksız sağkalım süresi**		55,0 (5,0-139,0)
Kitlenin boyutu**		29,0 (6,0-110,0)

* Sütun yüzdesi kullanılmıştır, ** Median (Min-Max) değerler sunulmuştur.

Hastaların kümülatif sağkalım oranları incelendiğinde 1 yıllık sağkalım oranı %100,0, 2 yıllık sağkalım oranı %97,0, 3 yıllık sağkalım oranı %96,2, 5 yıllık sağkalım oranı %92,4 ve 10 yıllık sağkalım oranı %91,1 bulunmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hastaların genel sağkalım oranları

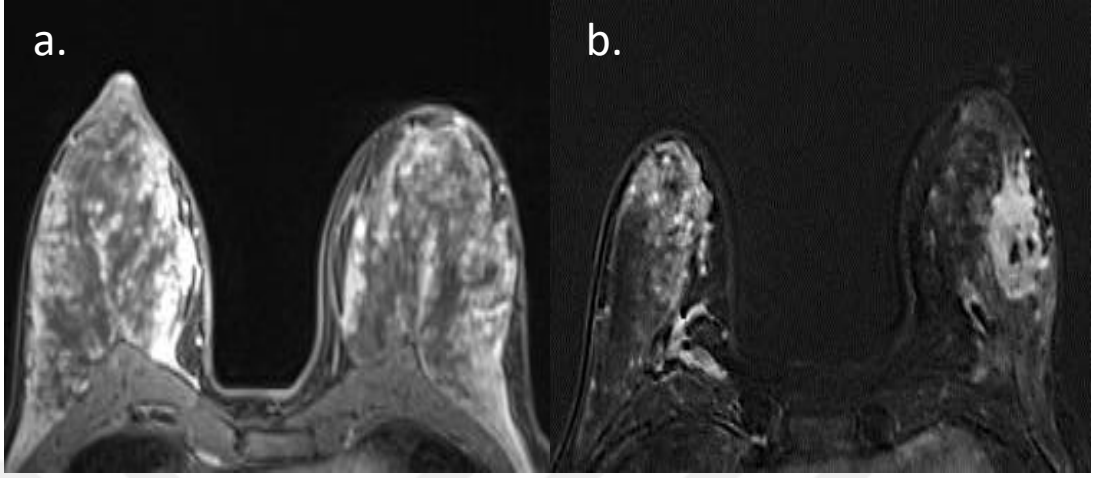
Süre	Kümülatif sağkalım yüzdesi (KSY)	KSY için Standart Hata
1 yıl	%100,0	%0,1
2 yıl	%97,0	%1,5
3 yıl	%96,2	%1,7
5 yıl	%92,4	%2,5
10 yıl	%91,1	%2,8

Hastaların hastaliksız sağkalım oranları incelendiğinde 1 yıllık sağkalım oranı %97,3, 2 yıllık sağkalım oranı %90,8, 3 yıllık sağkalım oranı %82,6, 5 yıllık sağkalım oranı %76,2 ve 10 yıllık sağkalım oranı %64,9 bulunmuştur (Tablo 4.3).

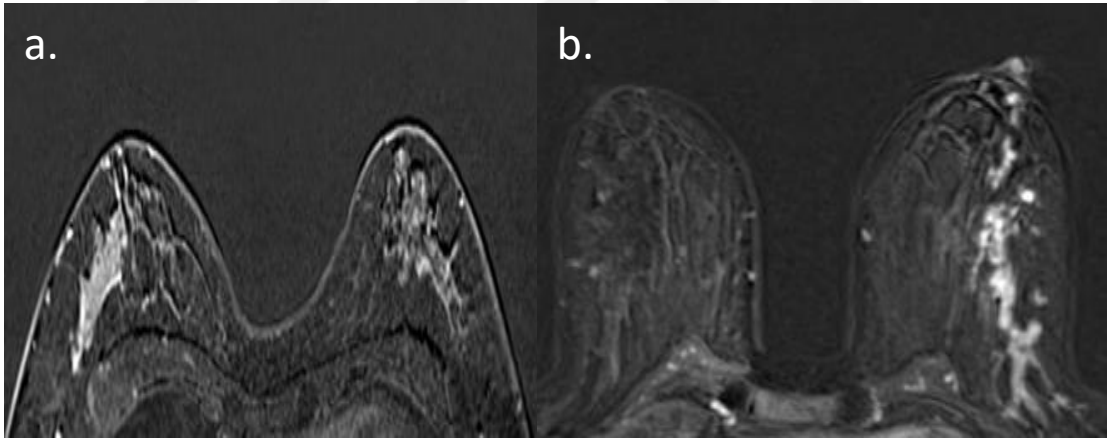
Tablo 4.3: Hastaların hastalıksız sağkalım oranları

Süre	Hastalıksız sağkalım yüzdesi (HSY)	HSY için Standart Hata
1 yıl	%97,3	%0,1
2 yıl	%90,8	%0,2
3 yıl	%82,6	%0,3
5 yıl	%76,2	%0,4
10 yıl	%64,9	%0,7

Hastaların meme MRG değerlendirmesinde; meme arka planının kontrastlanma düzeyi incelendiğinde %30,2 'si minimal, %36,2 'si orta ve %33,6 'sı belirgin olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların %5,9 'u düzgün, %63,0 'u düzensiz-belirsiz ve %31,1 'i spiküle kitlenin konturuna sahiptir (Şekil 4.2). Kitlenin şekli incelendiğinde ise %5,0 'ı oval, %8,4 'ü yuvarlak ve %86,6 'sı irregüler olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların %5,0 'ı homojen, %77,3 'ü heterojen, %14,3 'ü çevresel ve %3,4 'ü kontrast tutan septa kontrastlanma paterni göstermiştir. Erken ve geç faz kontrastlanma özellikleri incelendiğinde %2,7 'si yavaş, %14,1 'i orta ve %83,2 'si hızlı erken faz kontrastlanması, %6,0 'ı persistan, %47,7 'si plato çiziyor ve %46,3 'ü washout geç faz kontrastlanması göstermiştir. Hastaların %30,2 'sinde ödem tespit edilmiştir. Olguların %79,9 'u kitle, %20,1 'i Kitlesel olmayan kontrast tutulumu (KOKT) olan lezyona sahiptir. KOKT 'un kontrastlanma paterni incelendiğinde %6,7 'sinde homojen, %73,3 'ünde heterojen, %10,0 'ında küme, %10,0 'ında clustered ring patern gözlenmiştir (Şekil 4.3). KOKT 'ta kontrastlanma dağılımı incelendiğinde ise %10,0 'ında fokal, %3,3 'ünde lineer, %76,7 'sinde segmental, %3,3 'ünde bölgesel, %3,3 'ünde multiple bölgede, %3,3 'ünde diffüz. kontrastlanma dağılımı gözlenmiştir (Tablo 4.4).



Şekil 4.2: 37 yaşında kadın hasta; (a) postkontrast T1 ağırlıklı görüntülemeye belirgin meme arka plan kontrastlanması izlenmekte, (b) aynı hastaya ait postkontrast T1 çıkarma görüntüsünde sol meme alt-dış kadranda yerleşim gösteren spiküle konturlu kitle formasyonu izlenmektedir.



Şekil 4.3: KOKT izlenen hastalar, (a) 38 yaşında kadın hastada sağ meme üst dış kadranda, (b) 34 yaşında kadın hastada sol meme üst dış kadranda segmental dağılım gösteren heterojen tipte KOKT izlenmektedir.

Tablo 4.4: Hastalara ait radyolojik özelliklerin incelenmesi

		N (%)
Meme arka plan kontrastlanması	Minimal	45 (30,2)
	Orta	54 (36,2)
	Belirgin	50 (33,6)
Kitlenin konturu	Düzgün	7 (5,9)
	Düzensiz-belirsiz	75 (63,0)
	Spiküle	37 (31,1)
Kitlenin şekli	Oval	6 (5,0)
	Yuvarlak	10 (8,4)
	İrregüler	103 (86,6)
Kontrastlanma paterni	Homojen	6 (5,0)
	Heterojen	92 (77,3)
	Çevresel	17 (14,3)
	Kontrast tutan septa	4 (3,4)
Erken faz kontrastlanma özellği	Yavaş	4 (2,7)
	Orta	21 (14,1)
	Hızlı	124 (83,2)
Geç faz kontrastlanma özellği	Persistan	9 (6,0)
	Plato çiziyor	71 (47,7)
	Washout	69 (46,3)
Ödem varlığı	Yok	104 (69,8)
	Var	45 (30,2)
Kitle türü	Kitle	119 (79,9)
	KOKT	30 (20,1)
KOKT kontrastlanma paterni	Homojen	2 (6,7)
	Heterojen	22 (73,3)
	Küme	3 (10,0)
	Clustured ring	3 (10,0)
KOKT'ta kontrastlanma dağılımı	Fokal	3 (10,0)
	Lineer	1 (3,3)
	Segmental	23 (76,7)
	Bölgesel	1 (3,3)
	Multiple bölgede	1 (3,3)
	Diffüz	1 (3,3)

* Sütun yüzdesi kullanılmıştır

Kanserin moleküler alt tipleri incelendiğinde %8,8 oranla Luminal A, %72,1 oranla Luminal B, %9,6 oranla HER2 pozitif ve %9,6 oranla Triple Negatif alt tip varlığı tespit edilmiştir. Hastaların %40,9'unda aksiller lenf nodu pozitifliği mevcuttur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Hastalara ait patolojik özelliklerin incelenmesi

		N (%)
Kanserin moleküler alt tipi	Luminal A	12 (8,8)
	Luminal B	98 (72,1)
	HER2	13 (9,6)
	Triple Negatif	13 (9,6)
Aksiller Lenf nodu pozitifliği	Yok	88 (59,1)
	Var	61 (40,9)

* Sütun yüzdesi kullanılmıştır

Hastaların radyolojik verileri ile kanserin moleküler alt tipi arasındaki ilişki incelendiğinde ödem varlığı ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Post hoc analiz sonuçlarına göre ödem bulunmayan grupta moleküler alt tip olarak Luminal A alt tip görülme oranı, ödem gelişimi bulunan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (p:0,038). Kanserinin moleküler alt tipi ile diğer radyolojik veriler (meme arka plan kontrastlanması, kitlenin konturu, kitlenin şekli, kontrastlanma paterni, erken faz kontrastlanma özelliği, geç faz kontrastlanma özelliği, kitle türü, KOKT kontrastlanma paterni, KOKT'ta kontrastlanma dağılımı) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.6 ve Tablo 4.7), (Şekil 4.4 ve Şekil 4.5).

Tablo 4.6: Hastaların radyolojik verileri ile kanserin moleküler alt tipi arasındaki ilişkinin incelenmesi

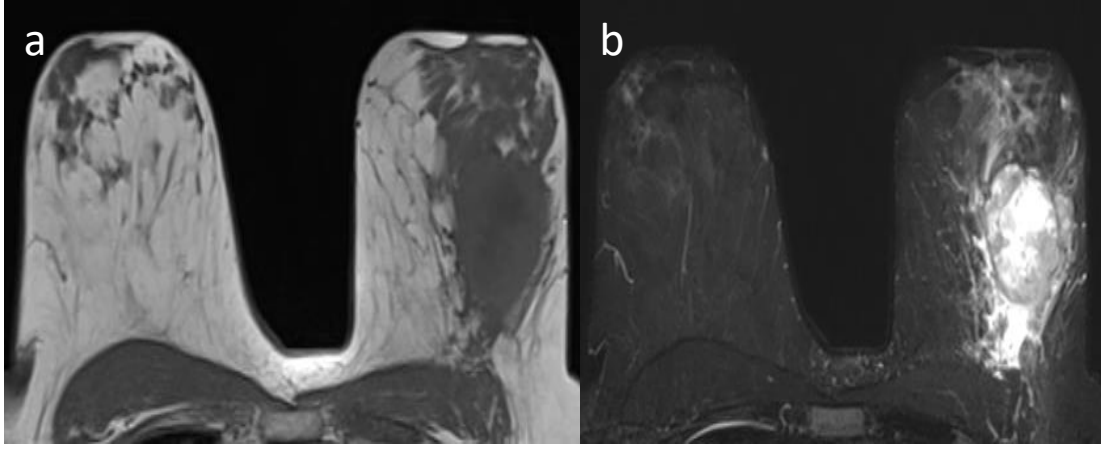
		Kanserin moleküler alt tipi				p
		Luminal A	Luminal B	HER2	Triple Negatif	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Meme arka plan kontrastlanması	Minimal	4 (9,8)	29 (70,7)	7 (17,1)	1 (2,4)	0,138 ^f
	Orta	5 (10,2)	38 (77,6)	2 (4,1)	4 (8,2)	
	Belirgin	3 (6,5)	31 (67,4)	4 (8,7)	8 (17,4)	
Kitlenin konturu	Düzgün	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	0 (0,0)	0,519 ^f
	Düzensiz-belirsiz	5 (7,1)	53 (75,7)	5 (7,1)	7 (10,0)	
	Spiküle	4 (10,8)	26 (70,3)	3 (8,1)	4 (10,8)	
Kitlenin şekli	Oval	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,113 ^f
	Yuvarlak	1 (10,0)	5 (50,0)	1 (10,0)	3 (30,0)	
	İrregüler	8 (8,2)	74 (75,5)	8 (8,2)	8 (8,2)	
Kontrastlanma paterni	Homojen	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,999 ^f
	Heterojen	9 (10,2)	62 (70,5)	8 (9,1)	9 (10,2)	
	Çevresel	2 (11,8)	12 (70,6)	1 (5,9)	2 (11,8)	
	Kontrast tutan septa	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Erken faz kontrastlanma özelliği	Yavaş	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0,299 ^f
	Orta	2 (11,1)	12 (66,7)	2 (11,1)	2 (11,1)	
	Hızlı	10 (8,5)	86 (73,5)	11 (9,4)	10 (8,5)	
Geç faz kontrastlanma özelliği	Persistan	1 (16,7)	4 (66,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,717 ^f
	Plato çiziyor	7 (11,3)	43 (69,4)	6 (9,7)	6 (9,7)	
	Washout	4 (5,9)	51 (75,0)	7 (10,3)	6 (8,8)	

^f Fisher testi

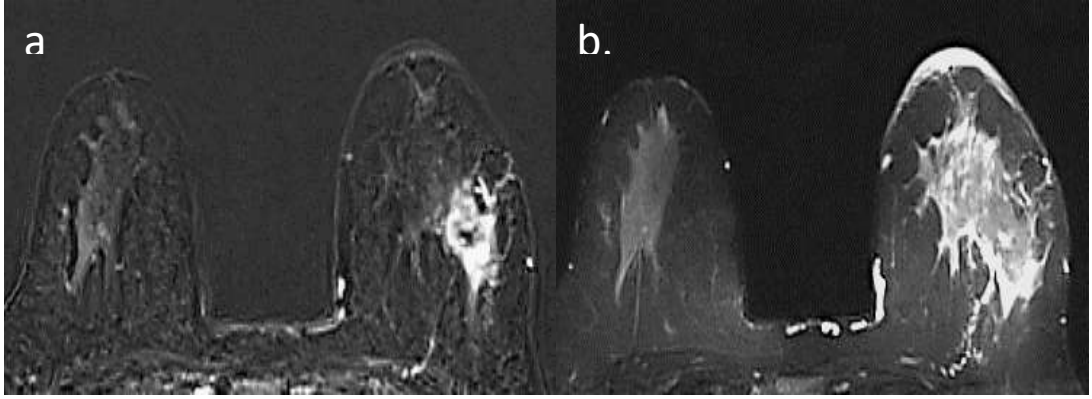
Tablo 4.7: Hastaların radyolojik verileri ile kanserin moleküler alt tipi arasındaki ilişkinin incelenmesi (devam)

		Kanserin moleküler alt tipi				p
		Luminal A	Luminal B	HER2	Triple Negatif	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Ödem varlığı	Yok	11 (12,0)	68 (73,9)	8 (8,7)	5 (5,4)	0,038^f
	Var	1 (2,3)	30 (68,2)	5 (11,4)	8 (18,2)	
Kitle türü	Kitle	11 (9,6)	83 (72,8)	9 (7,9)	11 (9,6)	0,524 ^f
	KOKT	1 (4,5)	15 (68,2)	4 (18,2)	2 (9,1)	
KOKT kontrastlanma paterni	Homojen	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,351 ^f
	Heterojen	1 (6,3)	12 (75,0)	1 (6,3)	2 (12,5)	
	Küme	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	
	Clustured ring	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	
KOKT'ta kontrastlanma dağılımı	Fokal	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0,086 ^f
	Lineer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Segmental	1 (5,6)	14 (77,8)	2 (11,1)	1 (5,6)	
	Bölgesel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	
	Multiple bölgede	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	

^f Fisher testi



Şekil 4.4: 33 yaşında kadın hastada; (a) T1 ağırlıklı görüntülemelerde sol meme üst-dış kadran yerleşimli kitle, (b) TIRM görüntülerde yaygın peritümoral ödem izlenmektedir. Hasta Triple Negatif meme kanseri tanısı almıştır.



Şekil 4.5: 36 yaşında kadın hastada; (a) postkontrast T1 çıkarma görüntülerde heterojen kontrastlanan kitle lezyonu, (b) TIRM görüntülerde lezyona eşlik eden peritümoral ve subkutanöz ödem izlenmektedir. Hasta Luminal B meme kanseri tanısı almıştır.

Hastaların radyolojik verileri ile aksiller lenf nodu pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde KOKT kontrastlanma paterni ve ödem varlığı ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ödemi bulunan hastalarda aksiller lenf nodu pozitifliği oranı ödemi bulunmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur ($p:0,002$). Post hoc analiz sonuçlarına göre homojen ve küme KOKT kontrastlanma paternine sahip grupta aksiller lenf nodu pozitifliği oranı clustered ring grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p:0,034$). Aksiller Lenf nodu pozitifliği ile diğer radyolojik veriler (meme arka plan kontrastlanması, kitlenin konturu, kitlenin şekli, erken faz kontrastlanma özelliği, geç faz kontrastlanma özelliği, kitle türü, KOKT kontrastlanma paterni, KOKT 'ta

kontrastlanma dağılımı) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Hastaların radyolojik verileri ile aksiller Lenf nodu pozitifliği arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Aksiller Lenf nodu pozitifliği		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Meme arka plan kontrastlanması	Minimal	28 (62,2)	17 (37,8)	0,827 ^c
	Orta	32 (59,3)	22 (40,7)	
	Belirgin	28 (56,0)	22 (44,0)	
Kitlenin konturu	Düzgün	5 (71,4)	2 (28,6)	0,497 ^f
	Düzensiz-belirsiz	46 (61,3)	29 (38,7)	
	Spiküle	19 (51,4)	18 (48,6)	
Kitlenin şekli	Oval	5 (83,3)	1 (16,7)	0,587 ^f
	Yuvarlak	6 (60,0)	4 (40,0)	
	İrregüler	59 (57,3)	44 (42,7)	
Kontrastlanma paterni	Homojen	4 (66,7)	2 (33,3)	0,231 ^f
	Heterojen	50 (54,3)	42 (45,7)	
	Çevresel	12 (70,6)	5 (29,4)	
	Kontrast tutan septa	4 (100,0)	0 (,0)	
Erken faz kontrastlanma özelliği	Yavaş	3 (75,0)	1 (25,0)	0,806 ^f
	Orta	13 (61,9)	8 (38,1)	
	Hızlı	72 (58,1)	52 (41,9)	
Geç faz kontrastlanma özelliği	Persistan	5 (55,6)	4 (44,4)	0,235 ^f
	Plato çiziyor	47 (66,2)	24 (33,8)	
	Washout	36 (52,2)	33 (47,8)	
Ödem varlığı	Yok	70 (67,3)	34 (32,7)	0,002 ^c
	Var	18 (40,0)	27 (60,0)	
Kitle türü	Kitle	70 (58,8)	49 (41,2)	0,907 ^f
	KOKT	18 (60,0)	12 (40,0)	
KOKT kontrastlanma paterni	Homojen	2 (100,0)	0 (,0)	0,034 ^f
	Heterojen	13 (59,1)	9 (40,9)	
	Küme	3 (100,0)	0 (,0)	
	Clustered ring	0 (,0)	3 (100,0)	
KOKT'ta kontrastlanma dağılımı	Fokal	1 (33,3)	2 (66,7)	0,755 ^f
	Lineer	1 (100,0)	0 (,0)	
	Segmental	14 (60,9)	9 (39,1)	
	Bölgesel	0 (,0)	1 (100,0)	
	Multiple bölgede	1 (100,0)	0 (,0)	
	Diffüz	1 (100,0)	0 (,0)	

^c Kikare testi, ^f Fisher testi

Hastaların bilinen risk durumlarına göre sağkalım durumları incelendiğinde bilinen risk ile sağkalım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Hastaların bilinen risk durumlarına göre sağkalım durumlarının incelenmesi

		Sağ	Exitus	p
		N (%)	N (%)	
Bilinen risk	Yok	105 (92,1)	9 (7,9)	0,453 ^f
	Var	34 (97,1)	1 (2,9)	

^f Fisher testi,

Hastaların radyolojik verileri ile sağkalım düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ödemi bulunan hastalarda sağkalım oranı, ödemi bulunmayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Ex olan hastalarda ortanca tümör boyutu sağ olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Diğer radyolojik veriler ile (meme arka plan kontrastlanması, kitlenin konturu, kitlenin şekli, kontrastlanma paterni, erken faz kontrastlanma özelliği, geç faz kontrastlanma özelliği, kitle türü, KOKT kontrastlanma paterni, KOKT'ta kontrastlanma dağılımı) ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Hastaların radyolojik verileri ile sağkalım düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Sağ	Exitus	p
		N (%)	N (%)	
Kitlenin boyutu*		27,0 (6,0-110,0)	51,0 (24,0-75,0)	0,001^m
Meme arka plan kontrastlanması	Minimal	43 (95,6)	2 (4,4)	0,227 ^f
	Orta	52 (96,3)	2 (3,7)	
	Belirgin	44 (88,0)	6 (12,0)	
Kitlenin konturu	Düzgün	7 (100,0)	0 (0,0)	>0,999 ^f
	Düzensiz-belirsiz	70 (93,3)	5 (6,7)	
	Spiküle	35 (94,6)	2 (5,4)	
Kitlenin şekli	Oval	5 (83,3)	1 (16,7)	0,238 ^f
	Yuvarlak	9 (90,0)	1 (10,0)	
	İrregüler	98 (95,1)	5 (4,9)	
Kontrastlanma paterni	Homojen	6 (100,0)	0 (0,0)	>0,999 ^f
	Heterojen	86 (93,5)	6 (6,5)	
	Çevresel	16 (94,1)	1 (5,9)	
	Kontrast tutan septa	4 (100,0)	0 (0,0)	
Erken faz kontrastlanma özellliği	Yavaş	4 (100,0)	0 (0,0)	>0,999 ^f
	Orta	20 (95,2)	1 (4,8)	
	Hızlı	115 (92,7)	9 (7,3)	
Geç faz kontrastlanma özellliği	Persistan	8 (88,9)	1 (11,1)	0,553 ^f
	Plato çiziyor	67 (94,4)	4 (5,6)	
	Washout	64 (92,8)	5 (7,2)	
Ödem varlığı	Yok	103 (99,0)	1 (1,0)	<0,001^f
	Var	36 (80,0)	9 (20,0)	
Kitle türü	Kitle	112 (94,1)	7 (5,9)	0,422 ^f
	KOKT	27 (90,0)	3 (10,0)	
KOKT kontrastlanma paterni	Homojen	2 (100,0)	0 (0,0)	0,621 ^f
	Heterojen	20 (90,9)	2 (9,1)	
	Küme	3 (100,0)	0 (0,0)	
	Clustured ring	2 (66,7)	1 (33,3)	
KOKT'ta kontrastlanma dağılımı	Fokal	2 (66,7)	1 (33,3)	0,564 ^f
	Lineer	1 (100,0)	0 (0,0)	
	Segmental	21 (91,3)	2 (8,7)	
	Bölgesel	1 (100,0)	0 (0,0)	
	Multiple bölgede	1 (100,0)	0 (0,0)	
	Diffüz	1 (100,0)	0 (0,0)	

^f Fisher testi, ^m Mann Whitney U testi * Ortanca (min-max) değerler sunulmuştur.

Hastaların patolojik verileri ile sağkalım düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde aksiller lenf nodu pozitifliği bulunan hastalarda (p:0,001) sağkalım oranı bu özelliğin bulunmadığı hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Kanserin moleküler alt tipi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Hastaların patolojik verileri ile sağkalım düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Sağ	Exitus	p
		N (%)	N (%)	
Kanserin moleküler alt tipi	Luminal A	12 (100,0)	0 (0,0)	0,060 ^f
	Luminal B	93 (94,9)	5 (5,1)	
	HER2	11 (84,6)	2 (15,4)	
	Triple Negatif	10 (76,9)	3 (23,1)	
Aksiller Lenf nodu pozitifliği	Yok	87 (98,9)	1 (1,1)	0,001 ^f
	Var	52 (85,2)	9 (14,8)	

^f Fisher testi

Hastaların radyolojik verileri ile nüks gelişim oranları arasındaki ilişki incelendiğinde kitlenin konturu, kitle boyutu ve ödem varlığı ile anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Ödemi bulunan hastalarda nüks gelişim oranı incelendiğinde ödemi bulunmayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Nüks gelişen hastalarda ortanca tümör boyutu nüks gelişmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,019). Post hoc analiz sonuçlarına göre düzensiz-belirsiz kontura sahip hastalarda nüks gelişim oranı spiküle kontura sahip hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,042). Diğer radyolojik veriler ile (meme arka plan kontrastlanması, kitlenin şekli, kontrastlanma paterni, erken faz kontrastlanma özelliği, geç faz kontrastlanma özelliği, kitle türü, KOKT kontrastlanma paterni, KOKT 'ta kontrastlanma dağılımı) ile nüks gelişim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Hastaların radyolojik verileri ile nüks gelişim oranları arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Nüks yok	Nüks var	p
		n (%)	n (%)	
Kitlenin boyutu*		27,0 (6,0-110,0)	36,0 (13,0-75,0)	0,019^m
Meme arka plan kontrastlanması	Minimal	35 (77,8)	10 (22,2)	0,584 ^c
	Orta	42 (77,8)	12 (22,2)	
	Belirgin	35 (70,0)	15 (30,0)	
Kitlenin konturu	Düzgün	7 (100,0)	0 (0,0)	0,042^c
	Düzensiz-belirsiz	52 (69,3)	23 (30,7)	
	Spiküle	32 (86,5)	5 (13,5)	
Kitlenin şekli	Oval	4 (66,7)	2 (33,3)	0,628 ^f
	Yuvarlak	7 (70,0)	3 (30,0)	
	İrregüler	80 (77,7)	23 (22,3)	
Kontrastlanma paterni	Homojen	5 (83,3)	1 (16,7)	0,961 ^f
	Heterojen	69 (75,0)	23 (25,0)	
	Çevresel	14 (82,4)	3 (17,6)	
	Kontrast tutan septa	3 (75,0)	1 (25,0)	
Erken faz kontrastlanma özelliği	Yavaş	4 (100,0)	0 (0,0)	0,682 ^f
	Orta	15 (71,4)	6 (28,6)	
	Hızlı	93 (75,0)	31 (25,0)	
Geç faz kontrastlanma özelliği	Persistan	7 (77,8)	2 (22,2)	0,551 ^c
	Plato çiziyor	56 (78,9)	15 (21,1)	
	Washout	49 (71,0)	20 (29,0)	
Ödem varlığı	Yok	91 (87,5)	13 (12,5)	<0,001^c
	Var	21 (46,7)	24 (53,3)	
Kitle türü	Kitle	91 (76,5)	28 (23,5)	0,463 ^c
	KOKT	21 (70,0)	9 (30,0)	
KOKT kontrastlanma paterni	Homojen	2 (100,0)	0 (0,0)	0,522 ^f
	Heterojen	16 (72,7)	6 (27,3)	
	Küme	2 (66,7)	1 (33,3)	
	Clustured ring	1 (33,3)	2 (66,7)	
KOKT'ta kontrastlanma dağılımı	Fokal	2 (66,7)	1 (33,3)	0,840 ^f
	Lineer	0 (0,0)	1 (100,0)	
	Segmental	16 (69,6)	7 (30,4)	
	Bölgesel	1 (100,0)	0 (0,0)	
	Multiple bölgede	1 (100,0)	0 (0,0)	
	Diffüz	1 (100,0)	0 (0,0)	

^c Kikare testi, ^f Fisher testi, ^m Mann Whitney U testi* Ortanca (min-max) değerler sunulmuştur.

Hastaların patolojik verileri ile nüks gelişim oranları arasındaki ilişki incelendiğinde aksiller lenf nodu pozitifliği bulunan hastalarda nüks gelişim oranı aksiller lenf nodu pozitifliği bulunmayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Kanserin moleküler alt tipi ile nüks gelişim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Hastaların patolojik verileri ile nüks gelişim oranları arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Nüks yok	Nüks var	p
		n (%)	n (%)	
Kanserin moleküler alt tipi	Luminal A	11 (91,7)	1 (8,3)	0,114 ^f
	Luminal B	75 (76,5)	23 (23,5)	
	HER2	7 (53,8)	6 (46,2)	
	Triple Negatif	8 (61,5)	5 (38,5)	
Aksiller Lenf nodu pozitifliği	Yok	79 (89,8)	9 (10,2)	<0,001 ^c
	Var	33 (54,1)	28 (45,9)	

^c Kikare testi, ^f Fisher testi

Genel sağkalımı belirleyen faktörler Cox regresyon analizi ile incelendiğinde; Yaştaki her bir birimlik artış mortalite riskini 1,257 kat artırmaktadır [HR (%95 Güven Aralığı): 1,257 (1,005-1,573), $p = 0,046$]. Ödem varlığı olan bireylerde mortalite riski 8,974 kat artmaktadır [HR (%95 Güven Aralığı): 8,974 (1,051-76,633), $p = 0,045$]. Kitle boyutundaki her bir birimlik artış mortalite riskini 1,064 kat artırmaktadır [HR (%95 Güven Aralığı): 1,064 (1,017-1,113), $p = 0,007$]. Aksiller Lenf nodu pozitifliği olan bireylerde mortalite riski 9,763 kat artmaktadır [HR (%95 Güven Aralığı): 9,763 (1,071-89,029), $p = 0,043$]. Meme arka plan kontrastlanmasının genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Genel sağkalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizi ile incelenmesi

	HR (%95 Güven Aralığı)	p
Yaş	1,257 (1,005-1,573)	0,046
Meme arka plan kontrastlanması (Ref:Minimal)		
Meme arka plan kontrastlanması (Orta)	0,227 (0,026-1,952)	0,177
Meme arka plan kontrastlanması (Belirgin)	1,208 (0,222-6,562)	0,827
Ödem varlığı	8,974 (1,051-76,633)	0,045
Kitlenin boyutu	1,064 (1,017-1,113)	0,007
Aksiller Lenf nodu pozitifliği	9,763 (1,071-89,029)	0,043

Hastaliksız sağkalımı belirleyen faktörler Cox regresyon analizi ile incelendiğinde; Ödem varlığı olan hastalarda nüks gelişimi riski 3,246 kat artmaktadır [HR (%95 Güven Aralığı): 3,246 (1,487-7,083), $p = 0,003$]. Aksiller lenf nodu pozitifliği olan bireylerde nüks gelişimi riski 5,774 kat artmaktadır [HR (%95 Güven Aralığı): 5,774 (2,282-14,608), $p < 0,001$]. İncelenen diğer parametrelerin (yaş, meme arka plan kontrastlanması, kitlenin boyutu, kanserin moleküler alt tipi) hastaliksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır (Tablo 4.15).

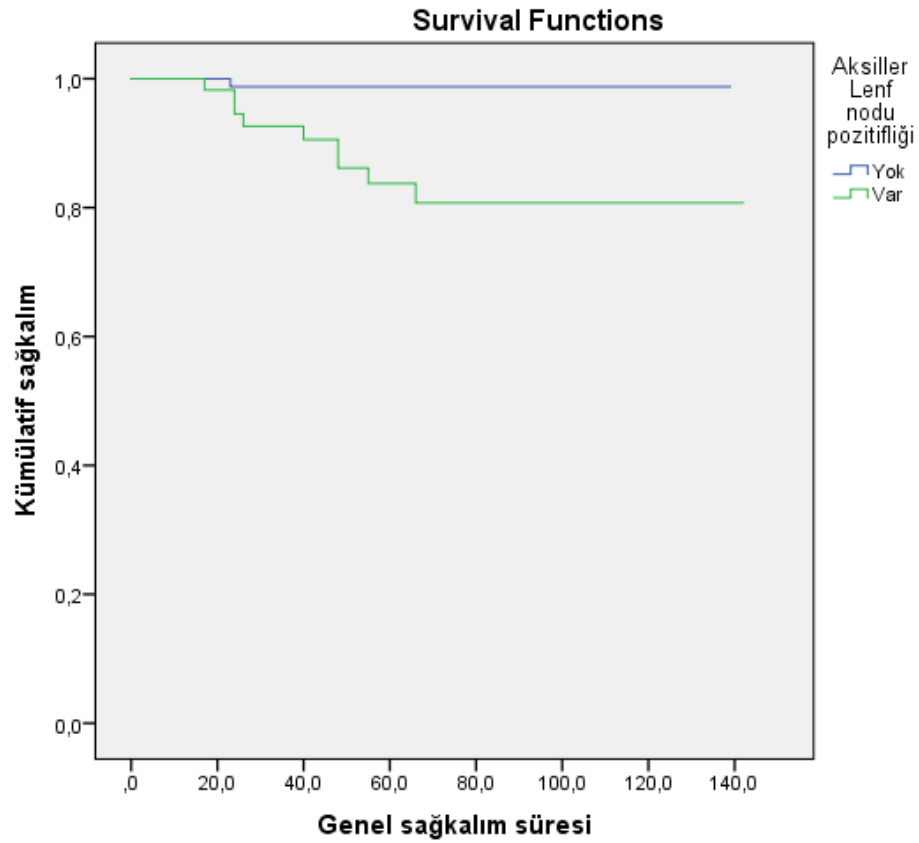
Tablo 4.15: Hastaliksız sağkalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizi ile incelenmesi

	HR (%95 Güven Aralığı)	p
Yaş	1,011 (0,920-1,111)	0,815
Meme arka plan kontrastlanması (Ref:Minimal)		
Meme arka plan kontrastlanması (Orta)	0,780 (0,296-2,058)	0,616
Meme arka plan kontrastlanması (Belirgin)	1,198 (0,471-3,047)	0,705
Ödem varlığı	3,246 (1,487-7,083)	0,003
Kitlenin boyutu	1,012 (0,989-1,037)	0,303
Aksiller lenf nodu pozitifliği	5,774 (2,282-14,608)	<0,001
Kanserin moleküler alt tipi (Ref: Luminal A)		
Kanserin moleküler alt tipi (Luminal B)	1,305 (0,165-10,333)	0,801
Kanserin moleküler alt tipi (HER2)	3,148 (0,340-29,172)	0,313
Kanserin moleküler alt tipi (Triple Negatif)	1,375 (0,140-13,465)	0,784

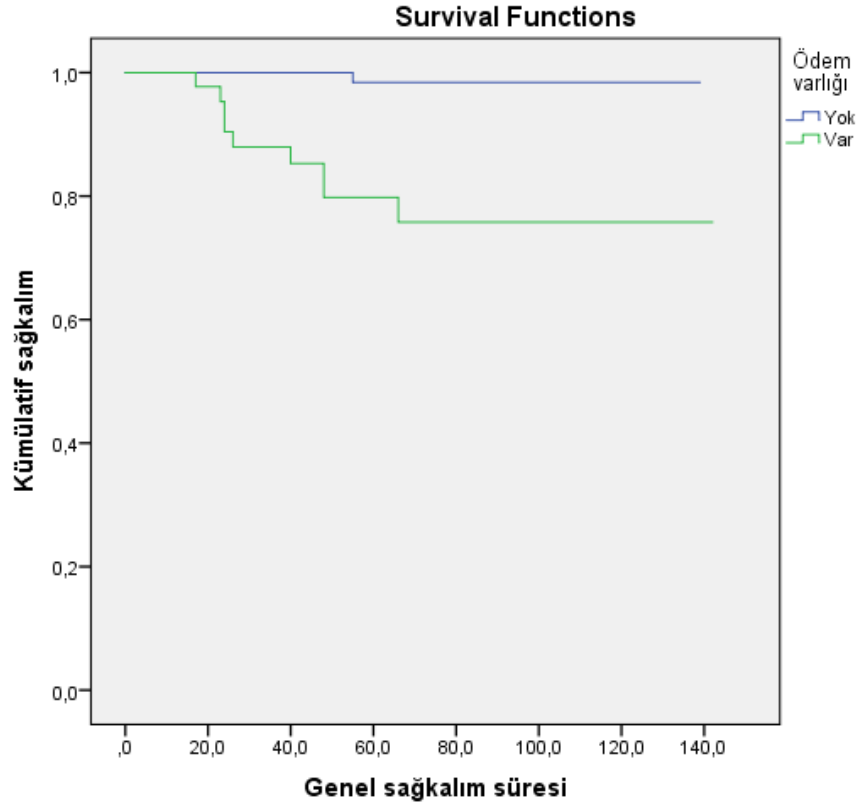
Aksiller lenf nodu pozitifliğini belirleyen faktörler Lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde ödem varlığı olan hastalarda aksiller lenf nodu pozitifliği bulunma olasılığı 3,220 kat artış göstermektedir [OR (%95 Güven Aralığı): 3,220 (1,308-7,926), $p = 0,011$]. İncelenen diğer parametrelerin (yaş, kontrastlanma paterni, geç faz kontrastlanma özelliği, kitlenin boyutu) aksiller lenf nodu pozitifliği üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Aksiller lenf nodu pozitifliğini belirleyen faktörlerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

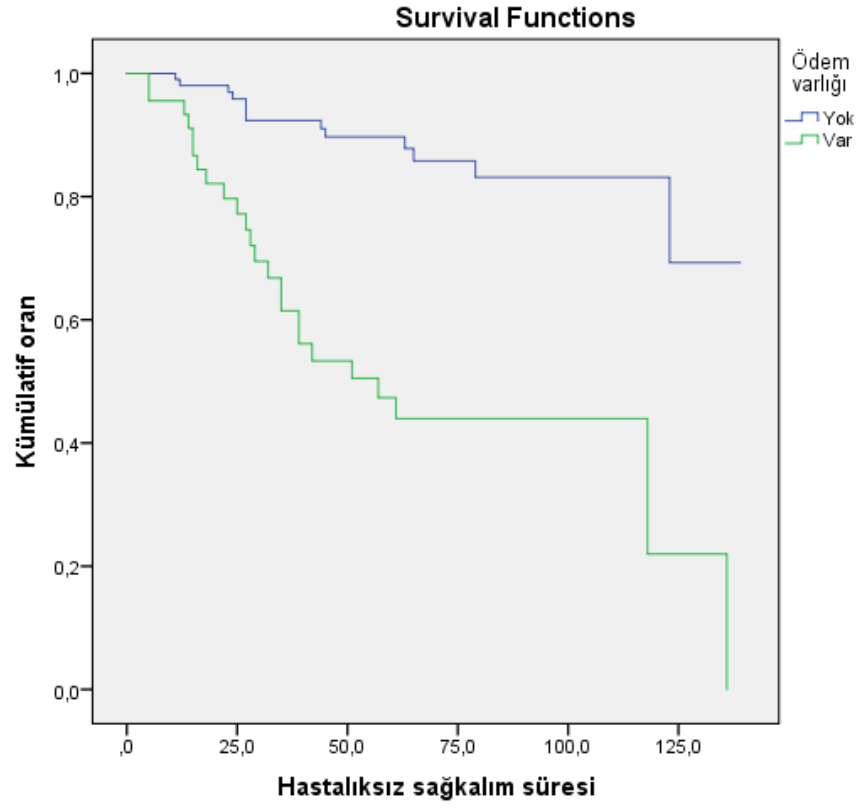
	OR (%95 Güven Aralığı)	p
Yaş	0,940 (0,879-1,007)	0,077
Kontrastlanma paterni (Ref: Homojen)		
Kontrastlanma paterni (Heterojen)	1,125 (0,189-6,714)	0,897
Kontrastlanma paterni (Çevresel)	0,554 (0,069-4,480)	0,580
Kontrastlanma paterni (Kontrast tutan septa)	0,023 (0,000-40,381)	0,321
Geç faz kontrastlanma özelliği (Ref: Persistan)		
Geç faz kontrastlanma özelliği (Plato çiziyor)	11,467 (0,019-6749,914)	0,453
Geç faz kontrastlanma özelliği (Washout)	15,856 (0,029-8740,925)	0,391
Ödem varlığı	3,220 (1,308-7,926)	0,011
Kitlenin boyutu	1,002 (0,976-1,030)	0,865



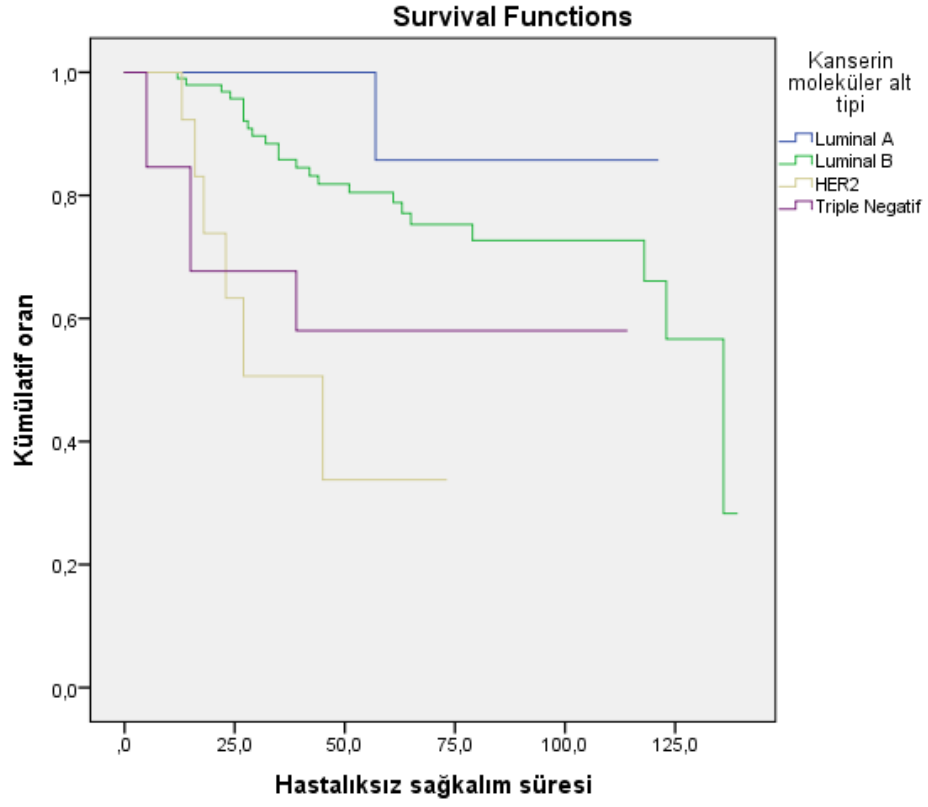
Şekil 4.6: Aksiller lenf nodu pozitifliği varlığına göre genel sağkalım sürelerinin incelenmesi



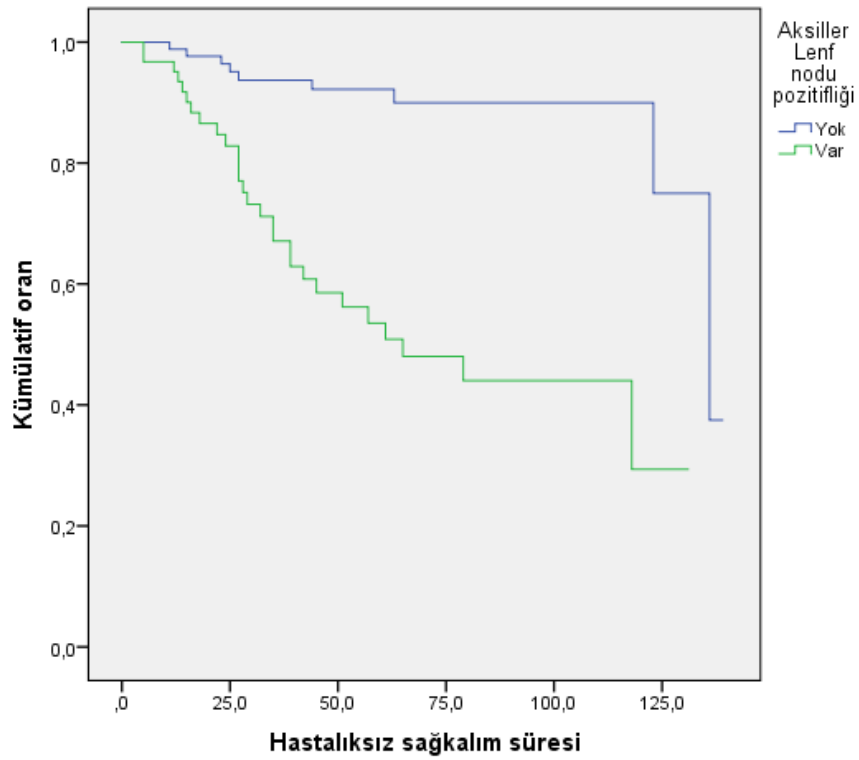
Şekil 4.7: Ödem varlığına göre genel sağkalım sürelerinin incelenmesi



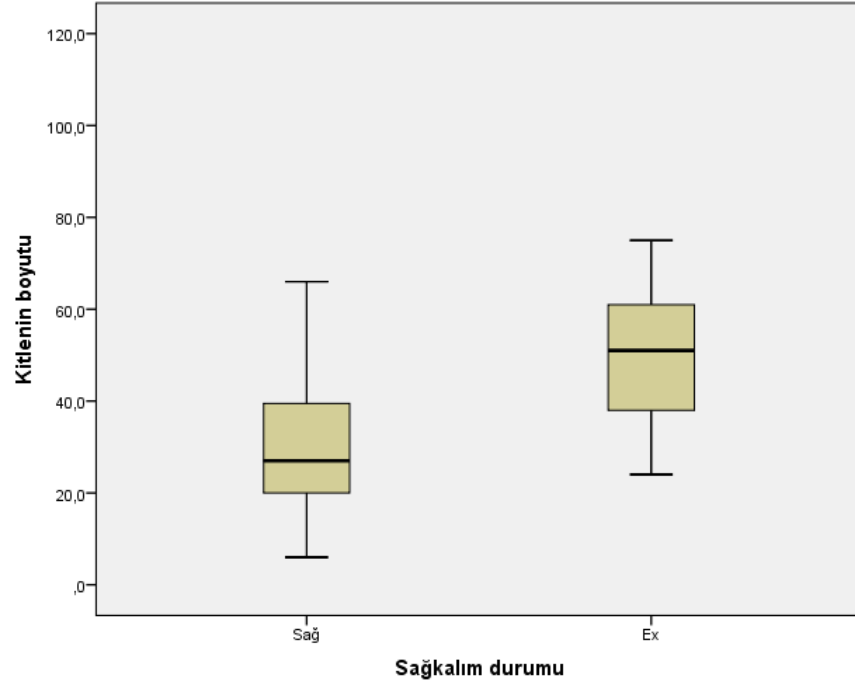
Şekil 4.8: Ödem varlığına göre hastalıksız sağkalım sürelerinin incelenmesi



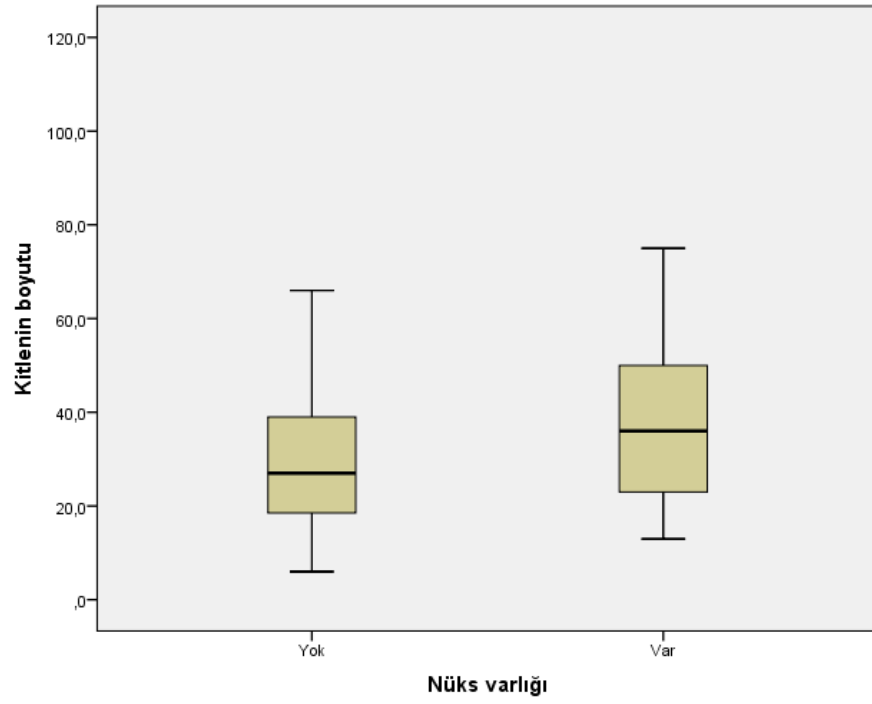
Şekil 4.9: Kanserın moleküler alt tipine göre hastaliksız sağkalım sürelerinin incelenmesi



Şekil 4.10: Aksiller lenf nodu pozitifliğine göre hastalıksız sağkalım sürelerinin incelenmesi



Şekil 4.11: Sağkalım durumuna göre kitle boyutunun incelenmesi



Şekil 4.12: Nüks varlığına göre kitle boyutunun incelenmesi

5. TARTIŞMA

Meme kanseri moleküler düzeyde oldukça heterojen bir hastalıktır. Genç hastalarda bu heterojenite daha belirgin olabilmektedir. Ayrıca genç hastalarda, hormonal etki neticesinde dens meme parankimi daha sık görülmektedir. Dens meme parankimi nedeniyle USG ve MG incelemenin duyarlılığı azalmakta olup Meme MRG, tanıda önemli bir sorun çözücü olarak öne çıkmaktadır. Yine bu yaş grubu hastalar, risk faktörü mevcut değilse tarama programlarına dahil edilmemektedir. Tüm bu nedenlerden ötürü, genç hastalarda tanıda gecikmeler yaşanmakta ve hastalık daha kötü bir seyir gösterebilmektedir. Meme kanserinin radyolojik özelliklerinin iyi bilinmesi erken tanı açısından önemlidir. Radyolojik olarak doğru tanı konulması ve mümkünse hastalık seyrinin öngörülebilmesi daha etkin tedavilerin uygulanmasına olanak sağlayarak sağkalım oranlarını iyileştirebilir. Mevcut çalışmamızda genç yaş kadınlarda meme kanserinin MRG görüntüleme ve histopatolojik özellikleri incelendi. MRG görüntüleme bulguları ve histopatolojik özellikler arasındaki ilişki analiz edildi. Bu özelliklerin klinik seyir üzerindeki etkileri ortaya konulmaya çalışıldı. Literatürde genç yaş kadınlarda meme kanserinin radyolojik ve histopatolojik özelliklerini inceleyen çeşitli yayınlar bulunmasına rağmen; bu radyolojik ve histopatolojik özelliklerin klinik seyirle ilişkisini analiz eden çok az sayıda araştırma bulunmaktadır. Mevcut çalışmamız ile literatüre katkıda bulunmayı ve bu konuda yeni bilimsel araştırmalara ön ayak olmayı umut ediyoruz.

Çalışmamızda hasta grubunun ortalanca yaşı 35 'ti. Hastaların %23,5 'inde kişisel veya ailesel risk faktörü bulunmaktaydı. Takip süresince hastaların %24,8 'inde ise nüks gelişmiş, %6,7 'si ex olmuştur. Larson ve arkadaşlarının 40 yaş ve altı 322 meme kanserli hasta ile yaptığı çalışmada nüks ve mortalite oranları %17,4 ve %8 olarak bulunmuştur [92]. Bitencourt ve arkadaşlarının genç yaş 92 hasta ile yaptığı çalışmada ise nüks ve mortalite oranları %22,8 ve %16,3'tür [93]. Mevcut çalışmada nüks ve mortalite oranları bahsedilen araştırmalardaki bulgular ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda meme arka planının kontrastlanma düzeyi incelendiğinde hastaların %30,2 'sinde minimal, %36,2 'sinde orta ve %33,6 'sında belirgin arka plan kontrastlanması mevcuttu. Literatürde genç yaş hastalarda, orta-belirgin arka plan kontrastlanmasının daha sık görüldüğü ile ilgili çalışmalar mevcuttur [94]. Bu yaş grubunda hormonal etki göz önüne alındığında meme arka plan kontrastlanmasının hastaların çoğunda orta veya belirgin olması beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Meme MRG incelemede, lezyonun kontur özellikleri ve şekli benign-malign ayırımında önemli bir rol oynamaktadır. Kitlenin kontur özelliği incelendiğinde, düzensiz-belirsiz ve spiküle kontur sıklıkla malign lezyona işaret etmektedir. Kitlenin kontur özelliği ile birlikte şekli de benign-malign ayırımında oldukça yardımcıdır. Malign lezyonlarda irregüler şekil oldukça sık gözlenmektedir. Bu özelliklerin iyi bilinmesi, Meme MRG incelemede tespit edilen kitlesel lezyonun karakterizasyonunda ve gereksiz biyopsilerin önlenmesinde yardımcı olacaktır [95]. Çalışmamızda kitle konturu incelendiğinde, hastaların %63,0'ında düzensiz-belirsiz ve %31,1'inde spiküle kontur özelliği mevcuttu. Kitle şekli incelendiğinde ise hastaların %86,6 'sında irregüler şekil izlenmekteydi.

Meme MRG incelemede kontrast madde kullanılmakta ve dinamik görüntüler elde olunmaktadır. Elde olunan dinamik kontrastlı görüntüler aracılığıyla lezyonun kontrastlanma paterni ve kontrastlanma kinetik eğrileri değerlendirilebilmektedir. Meme kanserlerinde heterojen tipte kontrastlanmanın diğer kontrastlanma paternlerine göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Erken dönem kontrastlanma özelliği incelendiğinde malign lezyonların erken dönemde kontrastı daha hızlı tutması beklenen bir bulgudur. Geç dönem kontrastlanma özelliği incelendiğinde ise, kontrastlanma eğrilerinin plato çizmesi veya washout yapması malign lezyon tanısında önemlidir [95]. Çalışmamızda hasta grubunun %77,3 'ünde heterojen kontrastlanma mevcuttu. Ayrıca hasta grubunun %83,2 'sinde erken dönemde hızlı kontrastlanma izlenmekteydi. Hasta grubu geç dönem kontrastlanma özelliği açısından incelendiğinde ise hastaların %47,7 'sinde plato ve %46,3 'ünde washout kontrastlanma mevcuttu.

Çalışmamızda hasta grubunun %79,9 'unda kitlesel, %20,1 'inde ise kitlesel olmayan kontrast tutulumu tespit edilmiştir. KOKT kontrastlanma özellikleri

incelendiğinde ise hasta grubunun %73,3 'ünde heterojen kontrastlanma izlenmekte ve hasta grubunun %76,7 'sinde kontrastlanma segmental dağılım göstermekteydi. Literatür incelendiğinde KOKT'ta heterojen kontrastlanma ve segmental dağılımın malign lezyonlarda sıklıkla görülebildiği anlaşılmaktadır [94, 95].

Meme kanserlerinde immünohistokimyasal belirteçler kullanılarak Luminal A, Luminal B, HER2+ ve Triple Negatif olmak üzere 4 farklı moleküler alt tip tanımlanmıştır. Luminal alt tiplerin, diğer tiplere kıyasla daha sık görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızda meme kanserinin moleküler alt tipleri incelendiğinde hastaların %8,8 'inde Luminal A, %72 'sinde luminal B, %9,6 'sında HER2+ ve %9,6 'sında Triple Negatif alt tip izlenmekteydi. Eugênio ve arkadaşlarının 40 yaş altı 120 meme kanserli hasta ile yaptığı çalışmada dominant moleküler alt tip Luminal B bulunmuştur [96]. Bitencourt ve arkadaşlarının 40 yaş altı 92 hasta ile yaptığı çalışmada benzer şekilde, %50,6 ile Luminal B dominant alt tip olarak tespit edilmiştir [93]. Çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda radyolojik veriler ile kanserin moleküler alt tipi arasındaki ilişki incelendiğinde ödem varlığı ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0,038). Post hoc analizi sonucunda ödemin Luminal A kanserlerde, diğer alt tiplere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha nadir görüldüğü tespit edilmiştir. Galati ve arkadaşlarının 122 meme kanserli hasta ile yaptığı çalışmada, Luminal A moleküler alt tipi ile ödem negatifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir [97]. MRG incelemede meme kanserine eşlik eden ödem varlığının daha agresif bir klinik seyre işaret ettiğine dair güncel çalışmalar bulunmaktadır. Meme kanserinde hormon reseptör pozitifliği ise iyi prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir. Tüm bunlar dikkate alındığında Luminal A kanserlerde ödemin daha az sıklıkta görülmesi beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir ve literatür ile uyumluluk göstermektedir [98, 99].

Çalışmamızda hastaların radyolojik verileri ile aksiller lenf nodu pozitifliği arasındaki ilişki incelenmiştir. Lojistik regresyon analizi sonucunda ödem varlığı, aksiller lenf nodu pozitifliği açısından bağımsız risk faktörü olarak bulundu (p:0,011). Meme MRG'nin yaygın kullanılması ile birlikte lezyona eşlik eden ödem varlığı daha sık tespit edilebilmektedir. Güncel literatür incelendiğinde lezyona eşlik eden ödem varlığının, meme kanserindeki kötü prognostik belirteçlerle ilişkili olduğunu belirten

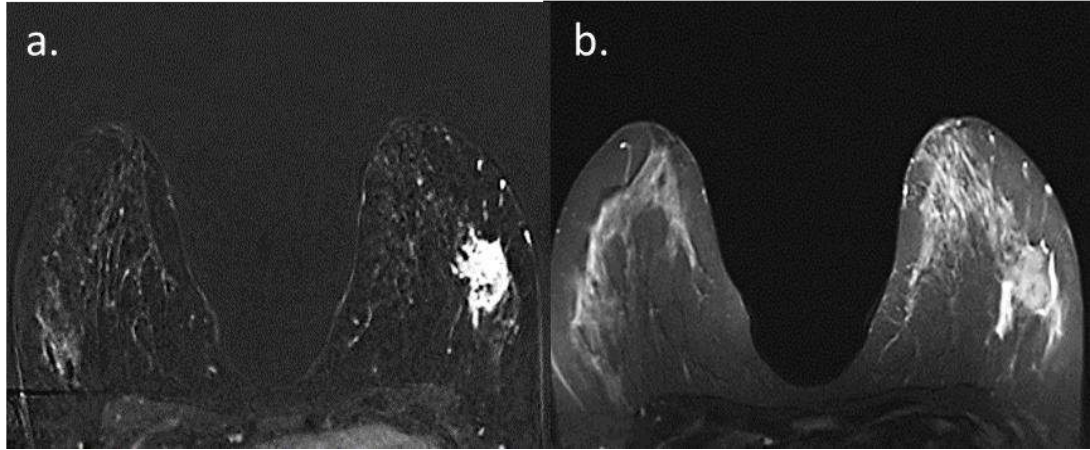
alışmalar dikkati çekmektedir. Aksiller lenf nodu tutulumu ise TNM evrelemede de yer alan önemli bir prognostik göstergedir. Meme kanserinde aksiller lenf nodu tutulumunun daha kötü klinik seyre işaret ettiği bilinmektedir. Sung ve arkadaşlarının 899 hasta ile yaptıkları ve ödem pozitif olgular ile ödem negatif olguları karşılaştırdıkları çalışmada, ödem varlığı ile aksiller lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur [100].

Çalışmamızda genel ve hastalıksız sağkalımı belirleyen faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Kitle boyutu, genel sağkalımı belirleyen bağımsız risk faktörü olarak bulundu ($p:0,007$). Kitle boyutu TNM evrelemede yer alan önemli bir prognostik belirteçtir. Literatürde tümör boyutu ve meme kanserinin klinik seyri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Narod, invaziv meme kanserli 1894 hasta ile yaptığı çalışmada hastaları aksiller lenf nodu pozitif ve negatif diye iki gruba ayırmış ve her iki grupta da tümör boyutu sağkalımı etkileyen önemli bir faktör olarak bulunmuştur [101]. Bitencourt ve arkadaşlarının 40 yaş altı 92 meme kanserli hasta ile yaptığı çalışmada ise kitle boyutu genel sağkalımı belirleyen bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir [93].

Aksiller lenf nodu tutulumu, tümör boyutu gibi meme kanserinin TNM evrelemede yer almakta ve önemli bir prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır. Aksiller lenf nodu tutulumu olan olgularda hastalık seyrinin, aksiller lenf nodu tutulumu olmayan olgulara kıyasla daha kötü olduğu iyi bilinmektedir. Çalışmamızda aksiller lenf nodu tutulumu, genel ve hastalıksız sağkalımı belirleyen bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (sırasıyla $p:0,043$ ve $p<0,001$). Larson ve arkadaşlarının 40 yaş altı 322 meme kanserli hasta ile yaptığı çalışmada, tümör boyutu ve aksiller lenf nodu pozitifliği, hastalıksız sağkalım için kötü prediktif faktörler olarak tespit edilmiştir [92]. Literatür incelendiğinde aksiller lenf nodu tutulumunun kötü klinik seyre işaret ettiği ve aksiller lenf nodu tutulumu olan olgularda genel ve hastalıksız sağkalımın daha kötü olduğu anlaşılmaktadır [93]. Çalışmamız bu yönüyle literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda Cox regresyon analizi sonucunda ödem varlığı, genel ve hastalıksız sağkalımı belirleyen bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (sırasıyla $p: 0,045$ ve $p: 0,003$). Meme MRG incelemede ödem tespit edilen olgularda hastalık daha kötü seyir göstermektedir. Song ve arkadaşlarının 294 meme kanserli hasta ile

yaptıkları çalışmada, peritümoral ödem uzak metastaz gelişimi açısından risk faktörü olarak tespit edilmiştir [102]. Sung ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, ödem bulunan hastalarda genel ve hastalıksız sağkalım oranları daha kötü bulunmuştur [100]. Literatür incelendiğinde, ödemin kötü prognoza işaret ettiğini belirten çok sayıda çalışma mevcuttur [87, 103]. Ödem dokuda aşırı sıvı birikmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Tümör hücreleri hızlı büyür ve bu hızlı büyümenin sürdürülebilmesi için neoangiogeneze gelişir. Yeni gelişen damar yapılarında zayıf baziller membran dolayısıyla vasküler permeabilite artmıştır. Artmış vasküler permeabilite ve tümör hücrelerinde sıklıkla görülen proteolizis sonucunda intrasellüler sıvı ekstrasellüler alana geçiş göstermekte ve sonuç olarak peritümoral ödem gelişmektedir. Ayrıca inflamatuvar sitokinlerin salınımı da vasküler geçirgenliğin artmasına ve sonuç olarak ödem gelişimine katkıda bulunmaktadır [104, 105]. Agresif tümörlerde daha hızlı neoangiogeneze gelişir, yeni gelişen damar duvarları daha frajildir ve bunun sonucu olarak vasküler permeabilite daha fazladır. Ayrıca agresif tümörlerde proteolizis daha belirgindir. Tüm bu faktörler dikkate alındığında, ödemin agresif tümörlerde daha sık görülmesi beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 5.1).

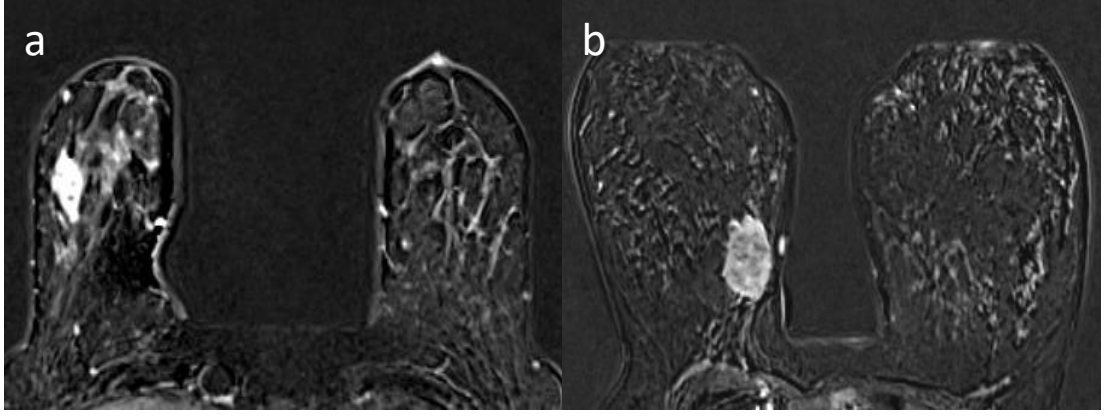


Şekil 5.1: 34 yaşında kadın hastada; (a) sol meme üst-dış kadranda yerleşimli kitle lezyona ait postkontrast T1 çıkarma görüntüsü, (b) TIRM görüntülemeye kitleye eşlik eden peritümoral ödem izlenmektedir. Hastada takip süresi içerisinde nüks gelişmiştir.

Çalışmamızda ödem dışındaki diğer radyolojik veriler ile genel ve hastalıksız sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Meme arka plan kontrastlanması

ile hastalık seyri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu belirten çeşitli araştırmalar mevcuttur. Choi ve arkadaşlarının 93 meme kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada, meme arka plan kontrastlanması belirgin olan hastalarda hastalısız sağkalım süreleri daha kötü bulunmuştur [106]. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, belirgin meme arka plan kontrastlanması bulunan olgularda, takip süresince ikinci bir meme kanseri gelişme riskinin artmış olduğu tespit edilmiştir [107]. Genç kadın hastalarda hormonal etki göz önüne alındığında meme arka plan kontrastlanmasının daha belirgin olması beklenen bir sonuçtur. Çalışmamız 40 yaş altı meme kanserli hastalar ile yapıldığından ve bu yaş grubunda hormonal etki neticesinde daha belirgin arka plan kontrastlanması görüldüğünden ötürü, meme arka plan kontrastlanması ile sağkalım arasında ilişki tespit edilemediği kanaatindeyiz.

Meme MRG incelemede kitlenin konturu, BI-RADS Atlasında belirtildiği üzere düzgün, düzensiz-belirsiz ve spiküle olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadır. Literatür incelendiğinde kitle konturu ile prognostik faktörler arasında ilişki tespit edilen çeşitli yayınların olduğu dikkati çekmektedir. Spiküle konturun iyi, düzensiz konturun ise kötü prognostik faktörler ile ilişkili olduğunu belirten araştırmalar mevcuttur [108, 109]. Çalışmamızda kitle konturu incelendiğinde, Post hoc analiz sonuçlarına göre düzensiz-belirsiz kontura sahip hastalarda nüks gelişim oranı spiküle kontura sahip hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p:0,042$). Cox regresyon analizi sonucunda ise kitle konturu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir (Şekil 5.2).



Şekil 5.2: (a) 35 yaşında kadın hastada sağ meme alt-dış kadranda yerleşimli düzensiz-belirsiz konturlu kitle lezyona ait postkontrast T1 çıkarma görüntüsü, (b) 38 yaşında kadın hastada sağ meme üst-iç kadranda yerleşimli düzensiz-belirsiz konturlu kitle lezyona ait postkontrast T1 çıkarma görüntüsü izlenmektedir. Her iki hastada takip süresi içerisinde nüks gelişmiştir.

Çalışmamızda kanserin moleküler alt tipi ile genel sağkalım arasındaki ilişki analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir sonuç elde olunmuştur ($p:0,060$). Luminal A moleküler alt tipe sahip hastaların hiçbirinde takip süresi içerisinde ex gelişmemiştir. Luminal B moleküler alt tipe sahip hastaların %5,1 'inde, HER2+ moleküler alt tipe sahip hastaların %15,4 'ünde ve Triple Negatif moleküler alt tipe sahip hastaların %23,1 'inde takip süresi içerisinde ex gelişmiştir. Literatür incelendiğinde moleküler alt tip ile hastalık seyri arasında ilişkiyi inceleyen çeşitli yayınlar dikkati çekmektedir. Hennigs ve arkadaşlarının 4102 meme kanserli hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada en iyi sağkalıma sahip moleküler alt tip Luminal A, en kötü sağkalıma sahip moleküler alt tip ise Triple Negatif olarak bulunmuştur [110]. Larson ve arkadaşlarının 322 genç meme kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada ise, tümör boyutu ve aksiller lenf nodu tutulumu hastalıksız sağkalım ile ilişkili bulunurken moleküler alt tip ile hastalıksız sağkalım arasında ilişki tespit edilememiştir. Larson ve arkadaşları, tümör boyutu ve aksiller lenf nodu tutulumu gibi geleneksel prognostik belirteçlerin kanserin histolojik ve moleküler alt tipinden daha önemli olabileceğini öne sürmüşlerdir [92]. Çalışmamızın 149 hasta ile retrospektif olarak tasarlandığı dikkate alındığında daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalarda istatistiksel olarak daha doğru sonuçlar elde edileceği kanaatindeyiz.

Literatür incelendiğinde meme kanserinde klinik seyir ile hasta yaşı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar dikkati çekmektedir. Kataoka ve arkadaşları

25898 meme kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaları genç yaş (<35), orta yaş (35-50) ve ileri yaş (>50) olarak sınıflandırmış ve genç yaş hastalarda meme kanserinin daha agresif seyirli olduğunu tespit etmişlerdir [111]. Çalışmamızda genel sağkalım ile hasta yaşı arasında regresyon analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş ve hasta yaşındaki artış ile genel sağkalımın kötüleştiği tespit edilmiştir (p: 0,046). Elde edilen bu sonucun klinik olarak bir anlamı olmadığı kanaatindeyiz. Çalışmamız 40 yaş altı 149 meme kanserli hasta ile gerçekleştirilmiş ve takip süresi içerisinde 10 hastada ex gelişmiştir. Ex gelişen 10 hastanın 6'sı 35 yaş üzerindedir. Takip süresi içerisinde daha fazla ex gelişen daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalarda daha doğru sonuçlar elde edileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışmamızın bu tek merkezli ve retrospektif tasarımı limitasyonlardan biridir. Hastaların takipleri ile ilgili bilgiler hastanemiz bilgisayar sisteminden edinilmiştir. Sistemimizde takipleri ile ilgili bilgiler bulunmayan hastalara telefon aramasıyla ulaşılmıştır. Bu çalışmamızdaki bir diğer limitasyondur. Çalışmamız 40 yaş altı 149 meme kanserli hasta ile gerçekleştirilmiştir. Takip süreleri içerisinde 10 hasta ex olmuşken 37 hastada ise nüks gelişmiştir. Ex ve nüks gelişen hasta sayılarının daha fazla olduğu daha büyük hasta grupları ile daha doğru sonuçlar elde edileceği kanaatindeyiz. Ayrıca hastaların klinik seyri değerlendirilirken uygulanan tedavi metotları dikkate alınmamıştır. Uygulanan tedavi yönteminin genel ve hastalıksız sağkalıma etki edebileceğini akılda bulundurmak gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri postmenapozal kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, genç yaş kadınlarda da görülme sıklığı artmaktadır. Genç kadın hastalar tarama programlarına dahil edilmemektedir. Ayrıca bu yaş grubunda hormonal etki sonucunda dens meme parankim yapısı daha sık görülmekte ve bu da MG ve USG gibi görüntüleme yöntemleri ile tanı konulmasında zorluklara sebep olmaktadır. Meme MRG bu yaş grubunda sorun çözücü olarak ön plana çıkmaktadır.

Meme kanseri genç yaş kadın hastalarda, ileri yaşa kıyasla daha agresif seyredebilmektedir. Gerek genç kadın hastaların tarama programlarına dahil edilmemesi gerekse bu yaş grubunda kanserin kendi sahip olduğu biyolojik özellikler bu agresif seyre sebebiyet vermektedir.

Mevcut çalışmamızda, ödem varlığı ile kanserin moleküler alt tipi ve aksiller lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca genel ve hastalıksız sağkalımı belirleyen faktörler incelendiğinde; genel sağkalım ile yaş, kitle boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu ve ödem, hastalıksız sağkalım ile aksiller lenf nodu tutulumu ve ödem arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Meme MRG’de ödem; kitle boyutu ve aksiller lenf nodu tutulumu gibi geleneksel prognostik faktörlerle birlikte hastalık seyrinin öngörülmesinde kullanılabilir.

Sonuç olarak; genç kadın hastalarda meme MRG özelliklerinin iyi bilinmesi, erken ve doğru tanı açısından önemlidir. MRG bulguları ve histopatolojik özellikler, prognostik belirteçler olarak kullanılarak, hastalığın seyrini öngörme ve tedaviyi hasta bazında kişiselleştirme yoluyla sağkalım oranlarını iyileştirmeye katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Nardin S, Mora E, Varughese FM, D’Avanzo F, Vachanaram AR, Rossi V, et al.** (2020) Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. *Front Oncol.* 10:864.
2. **Hankey BF.** (1994) State bite age distribution of breast cancer cases. Oxford University Press; Retrieved from <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/86/19/1441/912208>.
3. **Anders CK, Fan C, Parker JS, Carey LA, Blackwell KL, Klauber-DeMore N, et al.** (2011) Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol.* 29(1):e18.
4. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al.** (2021) Global Cancer Statistics: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 71(3):209-49.
5. **Bellanger M, Zeinomar N, Tehranifar P, Terry MB.** (2018) Are Global Breast Cancer Incidence and Mortality Patterns Related to Country-Specific Economic Development and Prevention Strategies? *J Glob Oncol.* 4:1-16.
6. **Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al.** (2015) Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet Lond Engl.* 385(9972):977-1010.
7. **Autier P, Boniol M, LaVecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, et al.** (2010) Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *The BMJ.* 341:c3620.
8. **Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al.** (2019) Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 173(1):37-48.

9. **Lima SM, Kehm RD, Terry MB.** (2021) Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns. *Clinical Medicine*. 38:100985.
10. **Religioni U.** (2020) Cancer incidence and mortality in Poland. *Clin Epidemiol Glob Health*. 8(2):329-34.
11. **Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A.** (2017) Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 26(4):444-57.
12. **Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H.** (2016) Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev*. 17(sup3):43-6.
13. **Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM, et al.** (2020) Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 8(8):e1027-37.
14. **Sisti JS, Collins LC, Beck AH, Tamimi RM, Rosner BA, Eliassen AH, et al.** (2016) Reproductive risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer: Results from the nurses' health studies. *Int J Cancer*. 138(10):2346-56.
15. **Busund M, Bugge NS, Braaten T, Waaseth M, Rylander C, Lund E, et al.** (2018) Progestin-Only and Combined Oral Contraceptives and Receptor-Defined Premenopausal Breast Cancer Risk: the Norwegian Women and Cancer Study. *Int J Cancer*. 142(11):2293-302.
16. **Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, et al.** (2017) Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 377(23):2228-39.
17. **Shiovitz S, Korde LA.** (2015). Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol*. 26(7):1291-9.
18. **Mehrgou A, Akouchekian M.** (2016) The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. *Med J Islam Repub Iran*. 30:369.
19. **Roy R, Chun J, Powell SN.** (2012) BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 12(1):68-78.

20. **Cancer CG on HF in B.** (1996) Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet*. 347(9017):1713-27.
21. **Chen H, Wu J, Zhang Z, Tang Y, Li X, Liu S, et al.** (2018) Association between BRCA status and triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 9:909.
22. **De Talhouet S, Peron J, Vuilleumier A, Friedlaender A, Viassolo V, Ayme A, et al.** (2020) Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Sci Rep*. 10(1):7073.
23. **Abdel-Razeq H, Tamimi F, Abujamous L, Edaily S, Abunasser M, Bater R, et al.** (2021) Patterns and Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations Among Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Regional Perspectives. *Cancer Manag Res*. 9:13:4597-4604.
24. **Angeli D, Salvi S, Tedaldi G.** (2020) Genetic predisposition to breast and ovarian cancers: how many and which genes to test? *Int J Mol Sci*. 21(3):1128.
25. **Chamseddine RS, Wang C, Yin K, Wang J, Singh P, Zhou J, et al.** (2022) Penetrance of male breast cancer susceptibility genes: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 191(1):31-8.
26. **Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al.** (2005) Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 353(3):229-37.
27. **Rojas K, Stuckey A.** (2016) Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. 59(4):651-72.
28. **Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ.** (2017) Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res*. 19(1):118.
29. **Grosso G, Bella F, Godos J, Sciacca S, Del Rio D, Ray S, et al.** (2017) Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev*. 75(6):405-19.

30. **Dandamudi A, Tommie J, Nommsen-Rivers L, Couch S.** (2018) Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review. *Anticancer Res.* 38(6):3209-22.
31. **Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE.** (2019) The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 21(5):41.
32. **Gilbert CA, Slingerland JM.** (2013) Cytokines, Obesity, and Cancer: New Insights on Mechanisms Linking Obesity to Cancer Risk and Progression. *Annu Rev Med.* 64(1):45-57.
33. **John EM, Phipps AI, Knight JA, Milne RL, Dite GS, Hopper JL, et al.** (2007) Medical radiation exposure and breast cancer risk: Findings from the Breast Cancer Family Registry. *Int J Cancer.* 121(2):386-94.
34. **Henderson TO.** (2010) Systematic Review: Surveillance for Breast Cancer in Women Treated With Chest Radiation for Childhood, Adolescent, or Young Adult Cancer. *Ann Intern Med.* 152(7):444.
35. **Helm JS, Rudel RA.** (2020) Adverse outcome pathways for ionizing radiation and breast cancer involve direct and indirect DNA damage, oxidative stress, inflammation, genomic instability, and interaction with hormonal regulation of the breast. *Arch Toxicol.* 94(5):1511-49.
36. **Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al.** (2015) Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *Jama.* 314(15):1599-614.
37. **Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L.** (2016) Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 164(4):244.
38. **Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Lee CS, Destounis SV.** (2023) Breast Cancer Screening for Women at Higher-Than-Average Risk: Updated Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol.* 20(9):902-14.
39. **Hayes DF, Isaacs C, Stearns V.** (2001) Prognostic Factors in Breast Cancer: Current and New Predictors of Metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 6(4):375-92.

40. **de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC.** (2010) Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst.* 102(6):410-25.
41. **Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al.** (2011) Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8·1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 12(12):1101-8.
42. **Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al.** (2012) Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 18;2012(4):CD006243
43. **Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J, Davidson NE, Geyer CE, et al.** (2007) Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 25(18_suppl):512-512.
44. **Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al.** (2018) Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 379(2):111-21.
45. **Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M.** (2018) American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics.* 38(7):1921-33.
46. **Elston CW, Ellis IO.** (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 19(5):403-10.
47. **Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al.** (2017) The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 67(2):93-9.
48. **Henry NL, Cannon-Albright LA.** (2019) Breast cancer histologic subtypes show excess familial clustering. *Cancer.* 125(18):3131-8.

49. **Masood S.** (2016) Breast Cancer Subtypes: Morphologic and Biologic Characterization. *Womens Health*. 12(1):103-19.
50. **Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU.** (2017) Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 50(1):33.
51. **Schwartz TL, Mogal H, Papageorgiou C, Veerapong J, Hsueh EC.** (2013) Metaplastic breast cancer: histologic characteristics, prognostic factors and systemic treatment strategies. *Exp Hematol Oncol*. 2(1):31.
52. **Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR.** (2014) Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch*. 465(1):1-14.
53. **Vranic S, Schmitt F, Sapino A, Costa JL, Reddy S, Castro M, et al.** (2013) Apocrine carcinoma of the breast: a comprehensive review. *Histol Histopathol*. 28(11):1393-409.
54. **Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, et al.** (2020) Mucinous breast cancer: a narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *The Breast*. 49:87-92.
55. **Jurčić P, Krušlin B, Gatalica Z, Sanati S, Vranić S.** (2016) Breast carcinoma with neuroendocrine features: a brief review. *Endo Oncol Metab*. 2:138-45.
56. **Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al.** (2019) Breast Cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 5: 66.
57. **Makki J.** (2015) Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 8:CPath.S31563.
58. **Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al.** (2013) Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 24(9):2206-23.
59. **Hashmi AA, Aijaz S, Khan SM, Mahboob R, Irfan M, Zafar NI, et al.** (2018) Prognostic parameters of luminal A and luminal B intrinsic breast cancer subtypes of Pakistani patients. *World J Surg Oncol*. 16(1):1.

60. **Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al.** (2018) Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 5(2):77-106.
61. **Cho N.** (2016) Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography.* 35(4):281.
62. **Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, Galván P, Bermejo B, Martínez N, et al.** (2017) HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 18(4):545-54.
63. **Tsang JY, Gary MT.** (2020) Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol.* 27(1):27-35.
64. **Kumar P, Aggarwal R.** (2016) An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 293(2):247-69.
65. **Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A.** (2009) Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol.* 36(3):237-49.
66. **Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al.** (2012) The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer.* 48(18):3355-77.
67. **Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al.** (2010) Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 46(8):1296-316.
68. **Copson E, Eccles B, Maishman T, Gerty S, Stanton L, Cutress RI, et al.** (2013) Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18–40 years at diagnosis: the POSH study. *J Natl Cancer Inst.* 105(13):978-88.
69. **Gabriel CA, Domchek SM.** (2010) Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* 12(5):212.
70. **Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, Aebi S, Amant F, Azim Jr HA, et al.** (2014) First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *The breast.* 23(3):209-20.

71. **Tabár L, Vitak B, Chen THH, Yen AMF, Cohen A, Tot T, et al.** (2011) Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology*. 260(3):658-63.
72. **Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al.** (2005) Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. *N Engl J Med*. 353(17):1773-83.
73. **Gilbert FJ, Tucker L, Young KC.** (2016) Digital breast tomosynthesis (DBT): a review of the evidence for use as a screening tool. *Clin Radiol*. 71(2):141-50.
74. **Lobbes MBI, Lalji U, Houwers J, Nijssen EC, Nelemans PJ, Van Roozendaal L, et al.** (2014) Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. *Eur Radiol*. 24(7):1668-76.
75. **Brem RF, Lenihan MJ, Lieberman J, Torrente J.** (2015) Screening Breast Ultrasound: Past, Present, and Future. *Am J Roentgenol*. 204(2):234-40.
76. **Drukteinis JS, Mooney BP, Flowers CI, Gatenby RA.** (2013) Beyond mammography: new frontiers in breast cancer screening. *Am J Med*. 126(6):472-9.
77. **Zhang Y, Ren H.** (2017) Meta-analysis of diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and mammography for breast cancer. *J Cancer Res Ther*. 13(5):862-8.
78. **Mann RM, Loo CE, Wobbes T, Bult P, Barentsz JO, Gilhuijs KG, et al.** (2010) The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 119:415-22.
79. **Cherian S, Vagvala S, Majidi SS, Deitch SG, Dykstra DS, Sullivan JR, et al.** (2022) Enhancing foci on breast MRI: Identifying criteria that increase levels of suspicion. *Clin Imaging*. 84:104-9.
80. **Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al.** (2007) American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin*. 57(2):75-89.
81. **Shahan CL, Layne GP.** (2022) Advances in breast imaging with current screening recommendations and controversies. *Obstet Gynecol Clin*. 49(1):1-33.

82. **Marshall H, Devine PM, Shanmugaratnam N, Fobel R, Siegler P, Piron CA,** et al. (2010) Evaluation of multicoil breast arrays for parallel imaging. *J Magn Reson Imaging*. 31(2):328-38.
83. **Pediconi F, Catalano C, Padula S, Roselli A, Dominelli V, Cagioli S,** et al. (2008) Contrast-Enhanced MR Mammography: Improved Lesion Detection and Differentiation with Gadobenate Dimeglumine. *Am J Roentgenol*. 191(5):1339-46.
84. **Flanagan FL, Murray JG, Gilligan P, Stack JP, Ennis JT.** (1995) Digital subtraction in Gd-DTPA enhanced imaging of the breast. *Clin Radiol*. 50(12):848-54.
85. **Partridge SC, Stone KM, Strigel RM, DeMartini WB, Peacock S, Lehman CD,** et al. (2014) Breast DCE-MRI: influence of postcontrast timing on automated lesion kinetics assessments and discrimination of benign and malignant lesions. *Acad Radiol*. 21(9):1195-203.
86. **Westra C, Dialani V, Mehta TS, Eisenberg RL.** (2014) Using T2-weighted sequences to more accurately characterize breast masses seen on MRI. *Am J Roentgenol*. 202(3):W183-90.
87. **Cheon H, Kim HJ, Kim TH, Ryeom HK, Lee J, Kim GC,** et al. (2018) Invasive Breast Cancer: Prognostic Value of Peritumoral Edema Identified at Preoperative MR Imaging. *Radiolog*. 287(1):68-75.
88. **Partridge SC, McDonald ES.** (2013) Diffusion weighted magnetic resonance imaging of the breast: protocol optimization, interpretation, and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin*. 21(3):601-24.
89. **Le Bihan D, Iima M.** (2015) Diffusion magnetic resonance imaging: what water tells us about biological tissues. *PLoS Biol*. 13(7):e1002203.
90. **Rao AA, Feneis J, Lalonde C, Ojeda-Fournier H.** (2016) A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. *RadioGraphics*. 36(3):623-39.
91. **Dhamija E, Singh R, Mishra S, Hari S.** (2021) Image-Guided Breast Interventions: Biopsy and Beyond. *Indian J Radiol Imaging*. 31(02):391-9.
92. **Larson KE, Grobmyer SR, Valente SA.** (2018) Evaluation of recurrence patterns and survival in modern series of young women with breast cancer. *Breast J*. 24(5):749-54.

93. **Bitencourt AG, Eugênio DS, Souza JA, Souza JO, Makdissi FB, Marques EF,** et al. (2019) Prognostic significance of preoperative MRI findings in young patients with breast cancer. *Sci Rep.* 9(1):3106.
94. **Alhaidary AA, Al-Qudimat AR, Arabi H, Al-Zoubi RM.** (2024) Imaging Patterns in Breast Cancer for Women Under 40 Years: A Descriptive Cohort Study. *J Epidemiol Glob Health.* 14(1):63-71.
95. **An YY, Kim SH, Kang BJ.** (2014) Characteristic features and usefulness of MRI in breast cancer in patients under 40 years old: correlations with conventional imaging and prognostic factors. *Breast Cancer.* 21:302-15.
96. **Eugênio DSG, Souza JA, Chojniak R, Bitencourt AG, Graziano L, Souza EF** et al. (2016) Breast cancer features in women under the age of 40 years. *Rev Assoc Médica Bras.* 62:755-61.
97. **Galati F, Rizzo V, Moffa G, Caramanico C, Kripa E, Cerbelli B,** et al. (2022) Radiologic-pathologic correlation in breast cancer: do MRI biomarkers correlate with pathologic features and molecular subtypes? *Eur Radiol Exp.* 6(1):39.
98. **Panzironi G, Moffa G, Galati F, Marzocca F, Rizzo V, Pediconi F,** et al. (2020) Peritumoral edema as a biomarker of the aggressiveness of breast cancer: results of a retrospective study on a 3 T scanner. *Breast Cancer Res Treat.* 181:53-60.
99. **Costantini M, Belli P, Distefano D, Bufi E, Di Matteo M, Rinaldi P,** et al. (2012) Magnetic resonance imaging features in triple-negative breast cancer: comparison with luminal and HER2-overexpressing tumors. *Clin Breast Cancer.* 12(5):331-9.
100. **Sung P, Lee JY, Cheun JH, Choi IS, Park JH, Park JH,** et al. (2023) Prognostic Implication of Focal Breast Edema on Preoperative Breast Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer.* 26(5):479.
101. **Narod SA.** (2012) Tumour size predicts long-term survival among women with lymph node-positive breast cancer. *Curr Oncol.* 19(5):249-53.
102. **Song SE, Shin SU, Moon HG, Ryu HS, Kim K, Moon WK,** et al. (2017) MR imaging features associated with distant metastasis-free survival of patients with invasive breast cancer: a case–control study. *Breast Cancer Res Treat.* 162:559-69.

103. **Bae MS, Shin SU, Ryu HS, Han W, Im SA, Park IA, et al.** (2016) Pretreatment MR Imaging Features of Triple-Negative Breast Cancer: Association with Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Recurrence-Free Survival. *Radiology*. 281(2):392-400.
104. **Baltzer PAT, Yang F, Dietzel M, Herzog A, Simon A, Vag T, et al.** (2010) Sensitivity and Specificity of Unilateral Edema on T2w-TSE Sequences in MR-Mammography Considering 974 Histologically Verified Lesions: Sensitivity and Specificity of Unilateral Edema on T2w-TSE Sequences in MR-Mammography Considering 974 Histologically Verified Lesions. *Breast J*. 16(3):233-9.
105. **Gemici AA, Ozal ST, Hocaoglu E, Arslan G, Sen E, Altınay S, et al.** (2019) Relation of peritumoral, prepectoral and diffuse edema with histopathologic findings of breast cancer in preoperative 3T magnetic resonance imaging. *J Surg Med*. 3(1):49-53.
106. **Choi JS, Ko ES, Ko EY, Han BK, Nam SJ.** (2016) Background parenchymal enhancement on preoperative magnetic resonance imaging: association with recurrence-free survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 95(9):e3000.
107. **Lee SH, Jang M, Yoen H, Lee Y, Kim YS, Park AR, et al.** (2023) Background Parenchymal Enhancement at Postoperative Surveillance Breast MRI: Association with Future Second Breast Cancer Risk. *Radiology*. 306(1):90-9.
108. **Lee SH, Cho N, Kim SJ, Cha JH, Cho KS, Ko ES, et al.** (2008) Correlation between high resolution dynamic MR features and prognostic factors in breast cancer. *Korean J Radiol*. 9(1):10.
109. **Chang YW, Kwon KH, Choi DL, Lee DW, Lee MH, Lee HK, et al.** (2009) Magnetic resonance imaging of breast cancer and correlation with prognostic factors. *Acta Radiol*. 50(9):990-8.
110. **Hennigs A, Riedel F, Gondos A, Sinn P, Schirmacher P, Marmé F, et al.** (2016) Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. *BMC Cancer*. 16(1):734.
111. **Kataoka A, Iwamoto T, Tokunaga E, Tomotaki A, Kumamaru H, Miyata H, et al.** (2016) Young adult breast cancer patients have a poor prognosis independent of prognostic clinicopathological factors: a study from the Japanese Breast Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 160(1):163-72.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 22.11.2023-130825



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Teknoloji Transfer Ofisi
Etik Kurullar Birimi

Sayı : E-54022451-050.05.04-130825
Konu : 2023/50 Etik Kurul Kararı

22.11.2023

Sayın Prof.Dr. Hüseyin TOPRAK
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

2023/50 numaralı "40 Yaş Altı Meme Kanseri Olgularında Görüntüleme Bulgularının Patolojik Parametreler ve Klinik Seyirle İlişkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı 27.09.2023 tarihli dilekçe başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 08.11.2023 tarihli, 21 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oy birliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Prof.Dr. Hayrettin ÖZTÜRK
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSC4TV706P Pin Kodu :82852 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSC4TV706P&eS=130825>
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi)
Fatih/İstanbul Bilgi için: Zubeyde ÖZDEMİR
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 36 Unvan: Sorumlu
e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialem.edu.tr



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.