

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU'DA BI-RADS
TANIMLAYICILARI İLE MOLEKÜLER
PROGNOSTİK FAKTÖRLER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. AYDAN AVDAN ASLAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. SERAP GÜLTEKİN**

**ANKARA
KASIM 2013**

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU'DA BI-RADS
TANIMLAYICILARI İLE MOLEKÜLER
PROGNOSTİK FAKTÖRLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. AYDAN AVDAN ASLAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. SERAP GÜLTEKİN

ANKARA
KASIM 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Sedat Işık, Prof. Dr. Erhan T. Ilgıt, Prof. Dr. E. Turgut Talı, Prof. Dr. Mehmet Araç, Prof. Dr. Öznur L. Boyunağa, Prof. Dr. Baran Önal, Prof. Dr. Suna Özhan Oktar, Prof. Dr. Nil Tokgöz, Doç. Dr. Yusuf Öner, Doç. Dr. Serap Gültekin, Doç. Dr. Gonca Erbaş, Yrd. Doç. Dr. Murat Uçar, Yrd. Doç. Dr. Koray Kılıç, Yrd. Doç. Dr. Koray Akkan ve Uzm. Dr. Hatice Tuna'ya; birlikte çalıştığım tüm değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve başta mamografi birimi olmak üzere tüm Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına; tezimin patoloji ile ilgili bölümlerinin değerlendirilmesinde bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Güldal Yılmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve tez hazırlama döneminde beni en iyi şekilde yönlendirerek tezimi tamamlamamı sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Serap Gültekin'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan ve yetişmemde büyük fedakarlıklar gösteren canım aileme ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aydan Avdan Aslan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	iv
ŞEKİLLER	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER:	4
2.1. Memenin Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi	4
2.2. Memenin Anatomisi	6
2.3. Memenin Radyolojik Anatomisi	10
2.3.1. Memenin Mamografik Anatomisi	10
2.4. Meme Kanseri	12
2.4.1. Meme Kanserinin Etiyolojisi	12
2.4.2. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	16
2.4.3. Duktal Karsinoma İn situ	29
2.4.4. Meme kanserinde görüntüleme yöntemleri	35
2.4.5. Meme Kanserinde Tanı Yöntemleri	47
3. GEREÇ ve YÖNTEM	54
3.1. Çalışma Popülasyonu	54
3.2. Çalışma Metodu	54
3.2.1. Mamografik Değerlendirme	54
3.2.2. Histopatolojik Değerlendirme	55
3.2.3. İstatistik Değerlendirme	55

4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	74
7. KAYNAKLAR	82
8. ÖZET	98
10. SUMMARY	99
11. ÖZGEÇMİŞ	100

TABLÖLAR

Tablo 1.	Bloom Richardson Skorlama Sistemi	18
Tablo 2.	Meme Kanserinde TNM evrelemesi	21
Tablo 3.	2003 yılı WHO meme tümörleri sınıflandırması	28
Tablo-4.	University of Southern California/Van Nuys Prognostik İndeks	34
Tablo-5:	Meme görüntülemesinde yeni teknolojiler	35
Tablo-6.	Olguların yaşları ile semptomlarının dağılımı	57
Tablo-8.	Mikrokalsifikasyonların morfolojik özelliklerinin dağılımı	59
Tablo-9.	Histopatolojik özelliklerin dağılımı	60
Tablo-10.	Lezyonların reseptör pozitifliklerine göre dağılımı	61
Tablo-11.	Reseptör pozitiflikleri ile klinik ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması	63
Tablo-12.	Reseptör pozitifliklerine göre mamografik bulgular	64
Tablo-13.	Mikrokalsifikasyonların morfolojisine göre hastalarının klinik ve patolojik özelliklerinin dağılımı	65
Tablo-14.	Mikrokalsifikasyonların dağılımlarına göre ile klinik ve patolojik özellikler	66
Tablo-15.	BI-RADS kategorilerine göre klinik ve patolojik özelliklerin dağılımı	67

ŞEKİLLER

Şekil-1. Benign mikrokalsifikasyonların morfolojik görünüşleri 37

Şekil-2. Şüpheli ve yüksek olasılıkla malign mikrokalsifikasyonların morfolojik
görünüşleri 38

KISALTMALAR

ACR	Amerikan Radyoloji Koleji
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System/ Meme görüntüleme, raporlandırma ve veri sistemi
ER	Östrojen reseptörü
PR	Progesteron reseptörü
HER2/neu (c-erb B2)	İnsan epidermal büyüme hormonu reseptörü
FSH	Folikül uyarıcı hormon
LH	Luteinize edici hormon
TDLÜ	Terminal duktüler lobüler ünite
BRCA	Meme kanser antijeni
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
OK	Oral kontraseptif
HRT	Hormon replasman tedavisi
AJCC	Amerikan Kanser Komitesi
TNM	Tümör- lenf nodu- metastaz
DCIS/ DKİS	Duktal karsinoma in situ
LCIS	Lobüler karsinoma in situ
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
HR	Hormon reseptörü
GnRH	Gonadotropin serbestleştirici hormon
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
USG	Ultrasonografi
CAD	Bilgisayar destekli tanı
MLO	Mediolateral oblik
CC	Kraniokaudal
MG	Mamografi
EFM	Ekran-film mamografisi

DM	Dijital mamografi
DQE	Detective Quantum Efficiency (Deteksiyon kuantum etkinliği)
KİB	Kor iğne biyopsi
ADH	Atipik duktal hiperplazi
İDK	İnvaziv duktal kanser
VDB	Vakum destekli biyopsi

1. GİRİŞ

Meme kanseri %23 oran ile kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır [1]. Meme kanseri tanısında pek çok görüntüleme yöntemi kullanılmakla birlikte, mamografi halen en etkin tarama amaçlı görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Mamografinin meme kanseri taramasında kullanılması ile birlikte meme kanserine bağlı ölümlerin %25-30 oranında azaldığı kanıtlanmıştır. Özellikle şikayeti olmayan kadınlarda, mamografi sayesinde saptanan erken evre meme kanserlerinde sağkalım oranları oldukça yüksektir.

Histolojik olarak meme kanseri, in situ ve invaziv meme kanseri olarak ikiye ayrılmaktadır. İn situ kanserlerde malign epitelyal hücreler bazal membran ile sınırlı iken, invaziv(infiltratif) kanserlerde neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromaya invazyon göstermektedir [2]. Son yıllarda, rutin mamografi taramaları sayesinde tüm yeni tanı kanser olgularının %20-30'unu, asemptomatik kadınlarda saptanan in situ kanserler oluşturmaktadır [3]. İn situ kanserlerin yaklaşık %80'i duktal karsinoma in situ olgularıdır. Mamografi invaziv olmayan meme kanserlerinin tespit edilmesinde en duyarlı yöntemdir [4]. İn situ duktal kanser invaziv kanserlerin öncü lezyonudur[5]. Duktal karsinoma in situ'nun en sık görülen mamografik bulgusu mikrokalsifikasyondur [6]. İn situ karsinomların %70'i sadece mikrokalsifikasyonlar ile bulgu vermektedir.

Mikrokalsifikasyonların boyutları, sayıları, morfolojik özellikleri, dağılımları benign ve malign ayırımında yardımcı olmaktadır. Mikrokalsifikasyonların mümkün olduğunca standart bir şekilde

değerlendirilebilmesi ve radyologlar arasında ortak bir terminoloji sağlanması amacıyla ‘The American College of Radiology’(ACR) tarafından ‘Breast Imaging Reporting and Data System’ (BI-RADS) adlı standart bir raporlama sistemi geliştirilmiştir.

Meme kanserleri klinik, morfoloji ve tedaviye yanıt açısından oldukça farklı tiplere sahip tümörlerdir. Benzer morfolojik özelliklerdeki kanserler genetik profil ve biyolojik özelliklerindeki çeşitliklerinden dolayı tedaviye yanıt ve prognozlarında farklılık göstermektedirler. Prognostik faktörler arasında yaş, cinsiyet, tümör boyutu, evresi, histolojik alt tipi, lenf nodu pozitifliği yanında son dönemde büyük önem kazanan hormon reseptör durumu bulunmaktadır. Hormon reseptör durumunun belirlenmesi daha etkin tedavi yöntemlerinin kullanılmasına olanak sağlayarak sağ kalım oranlarını arttırmaktadır [7]. Meme kanserli olguların yönetiminde hormon reseptör durumu özellikle östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 (c-erb B2) amplifikasyonu önemli yer tutar. HER2 aşırı ekspresyonu, daha agresif tümör fenotipi, daha kötü prognoz ve daha kısa sürede relaps ile ilişkilidir [8]. Yapılan bazı çalışmalarda duktus boyunca uzanan lineer morfolojide “yüksek olasılıkla malign” mikrokalsifikasyonların HER2 reseptör pozitifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [2], [5]. Ayrıca HER2 pozitif ve negatif olan olgularda görülen mikrokalsifikasyonlar farklı morfolojik özelliklere sahip oldukları görülmüştür. Ancak BI-RADS tanımlıyıcılarına dayanan mamografik bulgular ile immünohistokimyasal çalışma ile belirlenen reseptör pozitiflikleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar oldukça az sayıdadır. Bu çalışmada mikrokalsifikasyon ile seyreden in situ duktal

kanserlerde, mamografik bulgular ile immünohistokimyasal prognostik faktörler arasındaki ilişki değerlendirilecektir. İn situ duktal kanserlerin tedavisinde fikir birliği sağlanamamıştır [9]. Çalışmamızda tümör prognozuna etki eden moleküler ve genetik faktörler belirlenerek, mamografik bulgular ile ilişkilendirildiğinde tedavi seçeneklerine karar vermede yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

Memeler ektoderm orijinli apokrin bezlerdir. Embriyonik dönemin 5-6. gestasyonel haftasında orta hattın her iki yanında, aksilladan inguinal bölgeye uzanan ektodermal- kütanöz kalınlaşmalara süt çizgisi adı verilir. Süt çizgisinin üst 1/3'lük parçasının orta kesiminde meme tomurcuğu oluşur. Kalan 2/3'lük kısım hızla silinir. Primitif süt çizgisinin pektoral bölge dışında yetersiz silinmesi %2-6 oranında aksesuar meme dokusunun gelişmesine yol açar. 7-8. haftalarda pektoral ektodermal kalınlaşmanın göğüs duvarı mezenkimine invajinasyonu gerçekleşir. 16. haftada epitelyal tomurcuklar gelişir ve derine doğru dallanır. Üçüncü trimester döneminde fetal dolaşıma giren plasental seks hormonları, meme kanallarını oluşturmak için epitelyal tomurcukların kanalizasyonunu indükler. Böylece zamanla küçük duktus ve asinileri oluşturacak ana duktal sistem meydana gelir. Fetal gelişimin 32-40. haftalarında meme dokusunda lobüloalveolar yapılar gelişirken meme başı ortaya çıkar ve pigmente olur. 8. gestasyonel ayda epitelyal kordonlar içerisinde lümen gelişir. Yeni doğanda anneden geçen hormonların etkisiyle primordiyal süt kanallarından geçici olarak süt salgılanabilir. Bu salgı hormonların ortadan kalkması ve memenin involüsyonu ile sona erer[10], [11]

Gelişimsel meme anomalileri arasında meme hipoplazisi veya hiperplazisi, polimasti (süt çizgisi boyunca aksesuar memenin olması), politeli (aksesuar meme

başı olması), amasti (meme başı yokluğu), amazi (meme parankiminin yokluğu) bulunur.

Doğumda ve çocukluk döneminde memede yalnızca rudimenter duktuslar bulunur. Puberte döneminde hipofiz bezinden salgılanan FSH ve LH overlerde follikül gelişimine neden olarak östrojen salgılanmasını uyarır. Östrojen salgısı memede longitudinal duktal büyümeye ve terminal duktal tomurcuklarının oluşmasına neden olur. Memelerde volüm ve kanlanma artışı gözlenir. Periduktal yağ ve bağ dokularda artış görülür. Mensturasyon ile birlikte cinsiyet hormonlarının azalmasıyla memedeki sekretuar aktivite ve doku ödemi geriler. Erişkin dönemde progesteron etkisi ile lobüllerin gelişimi ile karakterize glandüler gelişimin ikinci evresi oluşur. Gebelik durumunda epitelyal proliferasyon, kolostrum ile alveollerin dolması, myoepitelyal bağ ve yağ doku hipertrofisi ile duktus, lobül ve alveol yapılarında belirgin büyüme olur[12].

Meme; asini, asini ve duktusları destekleyen parankim, onlara destek oluşturan musküler ve fasyal elemanlar, farklı miktarda yağ, vasküler yapı, sinirler ve lenfatik kanallar içeren modifiye bir apokrin ter bezidir. Her meme tübüloalveolar yapıda 15-20 lobdan oluşur. Loblar, meme ucundan çevreye radyer olarak yerleşmişlerdir ve birbirlerinden yağ ve sıkı bağ dokusu ile ayrılırlar. Her meme lobu ise 20-40 lobülden oluşur. Her lobül ise laktasyon döneminde ‘asinüs’ olarak adlandırılan 10-100 adet alveol ya da tübüler sakküler sekresyon ünitesinden oluşur. Asinüsler birleşerek intralobüler ve ekstralobüler segmentlerden oluşan ve memenin en küçük bölümü olan terminal duktüler lobüler üniteyi (TDLÜ) oluştururlar . TDLÜ memedeki en önemli yapı olup çoğu

kanserin terminal duktustan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çoğu meme patolojisi TDLÜ'den köken alırken, daha büyük santral duktuslardan genellikle sadece intraduktal papillomlar ya da duktal ektazi, periduktal mastit gibi patolojiler gelişir[13].

Asinüsler intralobüler kanallara drene olurlar ve intralobüler kanallar birleşerek terminal interlobüler kanalları oluştururlar. Segmentleri boşaltan toplayıcı duktuslar 1-2 mm çapında olup 2-5 mm çapındaki subareolar süt sinuslarına ve meme başına açılırlar. Memenin işlevsel bölümünü oluşturan kanal sistemi meme hacminin büyük bölümünü oluşturan fibroadipöz doku ile çevrelenmektedir. Toplayıcı kanalın meme başına açıldığı kesimde çok katlı yassı epitel ile döşeli olup dışta myoepitel tabakası ile kaplıdır[14], [15].

2.2. Memenin Anatomisi

Erişkin kadınlarda meme üstte 2. kosta üst sınırında başlar ve altta 6. kosta alt sınırında biter. İç sınırı sternum kenarında, dış sınırı orta aksiller hattadır. Meme üst dış ucunda pektoralis major kasının alt kenarı boyunca aksillaya doğru uzanır. Bu uzantıya 'Spence'in aksiller kuyruğu' denir. Bu uzantı bazen ele gelen ya da gözle görülebilen bir kitle oluşturabilir. Memenin üst dış kadranı diğer kadrana göre daha fazla glandüler yapı içerdiğinden benign ve malign lezyonlar bu alanda daha sık görülür. Pektoral fasyanın yüzeysel ve derin tabakaları memeyi çevrelerler. Yüzeysel pektoral fasyanın yüzeysel tabakasından deriye ve meme başına fibröz lifler uzanır. Bu liflere Cooper'ın suspansuar ligamanları denir. Cooper ligamanlarının malign tümörler tarafından infiltre olması sonucu fibröz

ligamanlarda kısıalma olur ve bu durum meme derisinde çekintilere yol açar. Meme dokusu ile derin pektoral fasya arasında retromamarian boşluk adı verilen gevşek bağ doku bulunur. Bu bağ dokunun tümöral infiltrasyonunda meme dokusu pektoral kasa fikse olur. Meme dokusu normalde bilateral simetrik görünümündedir. Simetrinin bozulması meme kanserinin işareti olabilir[13], [16]

Memenin Arterleri, Venleri ve Lenfatik Sistemi:

Meme birçok damardan beslenen ve iyi kanlanan bir organdır. Memenin santral ve medial bölümlerini internal torasik arterin ikinci, üçüncü ve dördüncü anterior perforan dalları besler. Bunlar memenin en büyük damarlarıdır ve laktasyon sırasında büyük oranda genişlerler. Memenin üst dış kesimini aksiller arterin dalı olan lateral torasik arter, superior torasik arter ve torakoakromial arterin pektoral dalı besler. Torasik aortadan çıkan iki, üç, dört ve beşinci posterior interkostal arterlerin perforan dalları göğüs kafesi yanında kasları deldikten sonra ikiye ayrılırlar. Ön dallar meme derisi ve parankiminin lateralini beslerken, arka dallar da kaslara gider[16], [17].

Memenin süperfisiyal subkutanöz venleri süperfisiyel fasiyanın hemen altında bulunur. Bunlar iki ayrı biçimde dizilme gösterir. Transvers biçimde dizilenler sternumun kenarında birbirlerine yaklaşıp birleşerek vena torasika internaya boşalır. Longitudinal biçimde dizilenler ise sternal çentiğe doğru birbirlerine yaklaşıp birleşirler ve boyun alt bölümündeki süperfisiyal venlere boşalır. Memenin derin venleri üç ana gruba ayrılır. Birincisi, memeden kanı taşıyan en büyük venler vena torasika internanın 1., 2., 3. interkostal aralıklardaki

perforan dallarıdır. Bu venöz yolla akciğere venöz metastatik emboliler olur. İkincisi, memenin arterlerine eşlik eden venler aksiller vene boşalır. Üçüncüsü ise vertebra metastazlarına yolak oluşturabilen, arkada vertebral venöz pleksustan arka uç dallarını alan üst interkostal venlerine onlar da vena kava süperiora boşalırlar[15].

Meme derisinin lenfatikleri yüzeysel lenfatikler olarak adlandırılır ve meme derisinin hemen altında bulunur. Yüzeysel lenfatikler, derin venler vasıtasıyla aksiller lenf nodlarına drene olurlar. Meme lenf akımının %75'i aksillaya, %25'i de internal mammariyal lenf bezlerine olur. Ancak memenin her bölgesinden hem aksillaya hem de internal mammariyal lenf akımı olabilir. Memenin arka yüzünde retromammariyan aralığa oradan da pektoralis major fasyası ve lifleri arasından aksillaya uzanan vertikal lenfatikler de bulunur.

Aksiller lenf nodları yaklaşık 30-50 adet olup çoğu mikroskobik boyuttadır. Aksiller lenf nodları altı gruba ayrılmaktadır;

- 1) Mamaria eksterna lenf nodları: Pektoralis major kasının lateral kenarı alt kesiminde bulunan 1-2 adet lenf nodülüdür.
- 2) Skapular lenf nodları: Lateral göğüs duvarında yerleşmekte olup, subskapular venin aksiller trunkustan çıktığı noktadan latissimus dorsi kası ile birleştiği yerde bulunan 1-2 adet lenf nodülüdür.
- 3) Santral nodüller: Aksillanın ortasını oluşturan yağ dokusu içerisinde yaklaşık 18-20 adet lenf nodülüdür. Aksillada en kolay palpe edilen lenf nodları bunlardır. Diğer grupların lenfatik drenajı genelde bu gruba olduğundan, metastaz en sık bu nodüllerde izlenmektedir.

- 4) İnterpektoral lenf nodülleri (Rotter) : Pektoralis major ve minör kasları arasında bulunan 1-4 adet lenf nodülüdür.
- 5) Aksiller ven nodülleri: Aksiller venin lateral kısmı boyunca yerleşen 10-15 adet lenf nodülüdür.
- 6) Subklaviküler lenf nodları: Aksillanın apeksinde ve en medialde bulunan 4-5 adet lenf nodülleridir.

İnternal mamarian lenf nodları ise diyafragma anterosuperiorundaki preperikardiyal lenf nodüllerinden kaynaklanarak sternumun her iki yanında yukarı doğru seyretmektedirler. Memenin derin yüzünden ve iç kısmından başlayan lenfatikler, interkostal aralıkların medialinde internal mamarian lenf nodüllerine drene olurlar[15].

Metastatik yayılım ve anatomopatolojik yapıyı belirlemek için kullanılan bir diğer yöntemde lenf nodları üçe ayrılır. Lenf nodları, pektoralis minör kası ve aksiller ven ile olan ilişkilerine göre üç gruba ayrılırlar.

Düzey I lenf nodları: Pektoralis minör kasının dış yanında ve aksiller venin inferiorunda bulunurlar.

Düzey II lenf nodları: Pektoralis minör kasının arkasında, aksiller venin iç tarafında yer alırlar.

Düzey III lenf nodları: Pektoralis minör kasının iç tarafı ile 1. Kosta arasında bulunan apikal lenf nodlarını içerir [15].

Memenin Sinirsel Uyarımı:

Meme başı ve areolanın dermisinde çok sayıda çok dallı serbest sinir uçları bulunur. Memenin üst bölümü, servikal pleksusun 3 ve 4. dallarından innerve olur. Memenin alt bölümünü de interkostal sinirlerin lateral ve anterior dalları innerve ederler [15].

2.3. Memenin Radyolojik Anatomisi

2.3.1. Memenin Mamografik Anatomisi

Memenin primer inceleme yöntemi mamografidir. Memenin temel radyografik dansitelerini yağ dokusu, yumuşak dokular ve kalsiyum oluşturmaktadır. Mamografik olarak meme; kütanöz yapılar (deri, areola, meme başı), cilt altı yağ tabakası ve glandüler tabaka olmak üzere üç bölümde izlenir.

Areola, meme başı, cilt ve meme parankiminin tümü yumuşak doku dansitesindedir. Cilt altı ve destek yağ dokuları, yağ dansitesini oluşturur. Arterler cilt altı dokuda 2-4 mm çapında uzun körvilineer dansitelerdir ve yağlı memelerde daha iyi görülebilir. Genellikle her iki memede simetrik olup, her hastada farklıdır. Kıvrımlı olmaları ve aterosklerotik kalsifikasyon içermeleri nedeni ile arterler yaşlı veya orta yaşlı kadınların mamografilerinde izlenebilir. Mamografilerde lenfatik damarlar görülemez. Areola, meme başı, cilt ve meme parankiminin tümü yumuşak doku dansitesindedir. Cilt altı ve destek yağ dokuları, yağ dansitesini oluşturur. Arterler cilt altı dokuda 2-4 mm çapında uzun körvilineer dansitelerdir ve yağlı memelerde daha iyi görülebilir. Genellikle her iki memede simetrik olup, her hastada farklıdır. Kıvrımlı olmaları ve

aterosklerotik kalsifikasyon içermeleri nedeni ile arterler yaşlı veya orta yaşlı kadınların mamografilerinde izlenebilir. Mamografilerde lenfatik damarlar görülemez. Meme başı ve areola, uygun teknikle elde olunan mamografilerde öne doğru projekte olan yumuşak doku dansitesi olarak görülür. Areola normalde santralde ve önde izlenir. Ancak çoğu kadında mamografilerde areola seçilmeyebilir. Bazı kadınlarda ise varyasyonel olarak çökük, retrakte veya içe çekiktir. Yetişkin bir kadında akut olarak gelişen meme başı inversiyonu daima fizik muayene ve mamografi ile değerlendirilmelidir.

Cilt, mamogramlarda ince bir çizgi şeklinde, kalınlığı 0,7-2,7 mm arasındadır. Meme cildinin en kalın kısımları memenin medial ve inferior kesimlerindedir. Normal memede cilt altında parankimi çepeçevre kuşatan yağ dokusu bulunur. Bunun dansitesi boylu boyunca uniform olmalıdır. Yağ lobülleri arasında, meme parankiminden cildin iç yüzüne doğru uzanan ve eğimli seyir gösteren fibröz septalar (Cooper ligamanları) bulunur. Bunların eğimli olmaları önemlidir, çünkü düzleşmeleri ya da kalınlaşmaları altta yatan bir patolojinin bulgusu olabilir.

Mamografik olarak memenin yapısının değerlendirilmesinde glandüler dokunun miktarına göre meme parankimi yağ dokusundan zengin (tip 1), yağ ve fibroglandüler doku içeren (tip 2), heterojen dens (tip 3) ve çok dens (tip 4) olmak üzere dört paterne ayrılır [18], [19].

2.4. Meme Kanseri

2.4.1. Meme Kanserinin Etiyolojisi

Günümüzde meme kanserinin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan çalışmalarda çok sayıda risk faktörü belirlenmiştir. Meme kanseri risk faktörleri arasında yaş, kadın cinsiyet, genetik faktörler, reproduktif yaşam tarzı, çevresel faktörler, diyet, vücut-kitle endeksi, fiziksel aktivite, alkol veya sigara kullanımı, endojen veya ekzojen hormonal faktörler bulunmaktadır [20].

Yaş:

Meme kanseri risk faktörleri arasında en iyi tanımlanmış olan risk faktörlerinden biri yaştır. Meme kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. 30 yaş altında meme kanseri görülme sıklığı oldukça azdır. 65 yaş üzerinde meme kanseri görülme riski 65 yaş altı ile karşılaştırıldığında yaklaşık 5.8 kat fazladır. Meme kanserinin yaşa özel insidans hızlarına bakıldığında 50 yaş üzerinde meme kanserinin, 50 yaş altı ile kıyaslandığında azalan hızda artmaya devam ettiği dikkati çekmektedir. Bu durumun erkeklerde görülmemesi, postmenapozal dönem ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [21], [22].

Cinsiyet:

Kadın cinsiyet meme kanseri için en önemli risk faktörüdür. Meme kanseri kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 100 kat fazla görülmektedir.

Genetik faktörler:

Meme kanserlerinde genetik faktörler diğer kanserlere oranla daha etkin rol oynamaktadır. Özellikle birinci derece akrabasında meme kanseri olanlarda risk yaklaşık iki kat artmaktadır. 50 yaş üzerinde genetik faktörlerin yol açtığı yüksek risk ortadan kalmaktadır. Spesifik herediter mutasyonlara bağlı meme kanserleri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır. Ailesel meme kanserlerinin büyük çoğunluğunu BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarının yol açtığı ailesel meme ve over kanser olguları oluşturmaktadır. BRCA geni tümör baskılayıcı gen ailesinden olup bu gen mutasyonları başta meme ve over olmak üzere birçok farklı kanser türüne zemin hazırlamaktadır. BRCA gen mutasyonları toplumda yaklaşık 1/800-1/400 oranında görülmektedir. Herediter meme kanseri olgularının yarısında BRCA1, üçte birinde ise BRCA2 mutasyonu saptanmaktadır. BRCA mutasyonuna sahip kadınların yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski yaklaşık %80 oranındadır [23–25].

Li –Fraumeni sendromu herediter meme ve over kanserlerine göre daha az sıklıkla görülen herediter meme kanserlerinden biridir. P53 genindeki mutasyonun yol açtığı Li-Fraumeni sendromu tüm meme kanserlerinin %1'den azını oluşturmaktadır. P53 gen mutasyonu meme kanseri dışında birçok kanser türü için risk faktörü oluşturmaktadır. P53 gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserleri genel popülasyona göre daha genç yaşlarda tanı almaktadır. Son dönem çalışmalarda ve güncellenen Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) rehberinde 35 yaş altında meme kanseri tanısı alan, BRCA mutasyonu negatif olgularda p53 gen analizi yapılması önerilmektedir [25].

Cowden sendromu, Herediter diffüz gastrik kanser ve Peutz-Jeghers sendromu oldukça nadir görülen hastalıklar olup hereditör meme kanserleri grubunda yer almaktadır.

Reproduktif yaşam tarzı ve Endojen Hormonal Faktörler:

Erken menarş, geç menapoz, nulliparite, geç ya da az sayıda çocuk doğurmak, infertilite meme kanseri riskini arttırmaktadır. Tüm bu faktörler ovaryan hormonlara uzun süreli maruziyetin meme kanseri riskini arttırmasına dayanmaktadır. Steroid hormonları (östrojen, progesteron) DNA transkripsiyonu üzerine etki ederek hücrelerinin çoğalmasına yol açmaktadırlar. Östrojen hormonu hücre proliferasyonunu arttırırken, apoptozisi inhibe etmektedir. Östradiol seviyesi yüksek postmenapozal kadınlarda, meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir [26]. Laktasyon ise ovulasyonun başlamasını geciktirmesi ve meme hücrelerinin diferansiyasyonunun tamamlanmasına neden olduğu için meme kanserinden koruyucu bir etki oluşturmaktadır [27], [28].

Ekzojen Hormonal Faktörler:

Oral kontraseptiflerin (OK) meme kanseriyle doğrudan ilişkisi tam olarak tespit edilememiştir. Ancak uzun süreli ve genç yaşlarda kullanımda meme kanseri riskini düşük oranda arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çok merkezli bir meta-analiz çalışmasında, OK kullanmaya devam eden kadınlarda meme kanseri riskinin 1.2 oranında arttığı gösterilmiştir. Bu risk oranının, OK kullanımının bırakılmasından on yıl sonra hiç OK kullanmayanların

seviyesine indiği belirtilmiştir. OK kullanım süresi meme kanseri riskini arttırmamaktadır [29], [30].

Hormon replasman tedavisi (HRT), günümüzde kullanımı giderek yaygınlaşan bir diğer ekzojen hormon kaynağıdır. Postmenapozal kadınlarda, her bir yıllık hormon tedavisi kullanımında risk artışı %2.3 olarak bildirilmiştir. Kullanım süresi arttıkça meme kanseri görölme riski de doğru orantılı olarak artmaktadır [31].

Beslenme ve Vücut-kitle endeksi :

Hayvansal yağ ve kırmızı et tüketimi, meme kanseri riskini arttırmaktadır. Meyve ve sebze tüketimi ise aksine meme kanserine karşı koruyucu etki oluşturmaktadır [32].

Postmenapozal kadınlarda obezite meme kanseri için risk faktörü oluşturunken, premenapozal kadınlarda obezite koruyucu etki sağlamaktadır [33].

Radyasyon maruziyeti:

Özellikle 40 yaşından önce nükleer patlama, medikal tanı veya tedavi amaçlı iyonize radyasyon maruziyeti meme kanseri riskini arttırmaktadır. Ayrıca 10-14 yaş grubunda Hodgkin lenfoma nedeniyle göğüs bölgesine radyoterapi almış çocuklarda, ileri yaşta meme kanseri gelişme riski artmaktadır [34].

2.4.2. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Meme kanseri farklı klinik ve biyolojik davranış gösteren alt tiplere sahip kanserlerdir. Meme kanserinin seyri hasta grupları arasında farklılık göstermektedir. Hastalığın progresyonunu ve tedavi yanıtını öngörmek, uygun tedavi planlamasını yapabilmek için prognostik faktörler kullanılmaktadır.

2.4.2.1. Yaş

35 yaş altında olmak meme kanseri için kötü prognostik faktör olup, sağkalım oranları da ileri yaşlar ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Bunun nedeni genç hastalarda lenfovasküler invazyon, yüksek histolojik grade, HER2 amplifikasyonu, düşük ER/PR ekspresyonu daha sıklıkla görülmektedir [35].

2.4.2.2. Aksiller lenf nodu metastazı

Aksiller lenf nodu metastazı varlığı meme kanserinde prognozu etkileyen en önemli prognostik faktördür. Aksiller lenf nodu pozitif olgularda metastatik lenf bezlerinin sayısı ve lokalizasyonu önem kazanmaktadır. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Lenf nodu negatif olgularda nüks oranı, lenf nodu pozitif olan olgulara göre daha nadir görülmektedir. Ekstranodal yayılım varlığı bir diğer negatif prognostik faktördür.

Aksiller lenf bezi tutulumunun değerlendirilmesinde cerrahi diseksiyon ve sentinel lenf nodu biyopsisi kullanılmaktadır [36], [37].

2.4.2.3. Tümör Çapı

Evreleme sisteminde kullanılan ve bağımsız bir prognostik faktör olan tümör çapı, tedavi seçimi nüks riski açısından da önemlidir. Tümör çapı büyüdükçe lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı artmaktadır. Tümör çapı büyüdükçe sağ kalım oranları da azalmaktadır [38].

2.4.2.4 Histolojik Grade (Diferansiasyon)

Günümüzde morfolojik tipine bakılmaksızın tüm invaziv kanserlerin histolojik grade'lerine bakılması önerilmektedir ve en sık kullanılan grade'leme sistemi 'Bloom Richardson' skarlama sistemidir. İnvaziv tümörler mikroskopik olarak incelenerek tübül formasyonu oluşturma oranları, hücre çeşitliliğini gösteren nükleer pleomorfizm ve mitoz sayıları ayrı ayrı skorlanarak elde edilen toplam skora göre grade belirlenmektedir. Tübül formasyonu ne kadar çoksa, hücrelerin şekil ve boyutları ne kadar az değişmişse ve mitoz sayısı ne kadar az ise yani grade ne kadar düşükse prognoz o kadar iyi olmaktadır. Bu parametreler kullanılarak semikantitatif bir skarlama olan, 3 ile 9 puan arasındaki 'Bloom Richardson Skoru' elde edilir. 3 puan ile 5 puan arası grade 1 (iyi diferansiye), 6 ve 7 puan grade 2 (orta derecede diferansiye), 8 ve 9 puan grade 3 (kötü diferansiye) tümörü ifade etmektedir. On yıllık sağ kalım oranları grade 1 için %85, grade 2 için %60, grade 3 için %15'dir [39].

Tablo 1. Bloom Richardson Skorlama Sistemi [40]

	Skor (puan)
Tubulus yapımı Tümörün büyük kısmında (>75) Orta derecede (% 10-75) Minimal veya hiç yok (<10)	1 2 3
Nukleus özellikleri Küçük, uniform hücreler Orta derecede boyut ve şekil farkı, nukleol varlığı Belirgin boyut ve şekil farkı, sıklıkla çok sayıda nukleol	1 2 3
Mitöz sayısı (x25, alan çapı 0.59 mm-10 alan) 0-9 10-19 >20	1 2 3

Toplam skor; 3-5: Grade I, 6-7: Grade II, 8-9: Grade III

2.4.2.5. Evre

Evreleme, hastaları hastalıklarının yayılma derecesine göre gruplara ayırmakta olup önemli bir prognostik faktördür. Evreleme aynı zamanda uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde kullanılarak tedavi başarısının artmasına yardımcı olmaktadır. Günümüzde en çok AJCC (American Joint Committee on Cancer)'nin biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümör T, koltukaltı lenf bezleri N, ve uzak metastazı M temsil etmektedir.

T- Primer tümör

Tx : Saptanamayan primer tümör

T0 : Primer tümöre ait bulgu yok

Tis : İn situ karsinom

Tis(DCIS) : Duktal karsinoma in situ

Tis(LCIS) : Lobüler karsinoma in situ

TİS(Paget) : Meme başında Paget hastalığı (primer başka tümör yok)

Not : Primer tümör varlığında tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.

T1 : En büyük çapı ≤ 2 cm tümör

T1mic : En büyük çapı $\leq 0,1$ cm (mikroinvaziv tümör)

T1a : Tümör çapı $> 0,1$ cm ancak $\leq 0,5$ cm

T1b : Tümör çapı $> 0,5$ cm ancak ≤ 1 cm

T1c : Tümör çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm

T2 : Tümör çapı > 2 cm ancak ≤ 5 cm

T3 : Tümör çapı > 5 cm

T4 : Boyutu ne olursa olsun, göğüs duvarı veya cilde direkt yayılan tümör

T4a : Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım

T4b : Ödem, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri, portakal kabuğu görünümü

T4c : T4a ve T4b'nin birlikte bulunması

T4d : İnflamatuvar karsinom

N- Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları elde edilemiyor (örn: Daha önceden çıkartılmış).

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1: Aynı tarafta fiks olmayan düzey 1-2 aksiller lenf nodları metastazı

N2: Aynı tarafta fiks düzey 1-2 aksiller lenf nodlarında metastaz veya aksiller lenf nodlarında metastaz olmadığı durumlarda aynı taraf

internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak tespit edilebilen* metastaz.

N2a: Aynı tarafta fiks düzey 1-2 aksiller lenf nodlarında metastaz

N2b: Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen aynı tarafta internal mamarian lenf nodlarında metastaz.

N3: Aynı tarafta infraklaviküler lenf nodu metastazı (düzey 3), düzey 1-2 aksiller lenf nodu metastazı olarak veya olmaksızın, klinik veya radyolojik olarak tespit edilebilen aynı taraf düzey 1-2 aksiller lenf nodları ve internal mammarial lenf nodu metastazı veya aynı taraf supraklaviküler lenf nodu metastazı, aksiller ve internal mamarian lenf nodlarında tutulum olarak veya olmaksızın

N3a: Aynı taraf infraklaviküler lenf nodu metastazı.

N3b: İnternal mamarian ve aksiller lenf nodu metastazları.

N3c: Supraklaviküler lenf nodu metastazı.

* ‘Klinik olarak tespit edilen’ lenfosintigrafi dışındaki görüntüleme yöntemleri, klinik ve ince iğne aspirasyonu (İİAB) gibi yöntemlerde yüksek malignite şüphesi olmasıdır.

M- Uzak metastaz

Mx : Değerlendirilemeyen uzak metastaz

M0 : Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz yok.

cM0(i+) : Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz yok ancak semptom veya metastaz bulgusu olmayan hastada kanda,

kemik iliğinde veya bölgesel olmayan nodlarda 0.2 mm'den küçük moleküler ya da mikroskobik depozitler.

M1 : Klinik ve radyolojik olarak saptanmış, histolojik olarak 0.2 mm'den büyük metastaz var. TNM sisteminde M0, M0(i+)'yı da içermektedir.

Tablo 2. Meme Kanserinde TNM evrelemesi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1*	N0	M0
Evre 1B	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Evre 2A	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	T herhangi	N3	M0
Evre 4	T herhangi	N herhangi	M1

* T1 T1mi'yi kapsamaktadır.

** Sadece nodal mikrometastaz içeren T0 ve T1 tümörler evre 2A'dan ayrılarak 1B'ye girerler.

2.4.2.5.1. Meme Kanserinde Tedavi Yöntemleri

Evre I Meme Kanserinde Tedavi Yöntemleri

Evre I meme kanserinde günümüzde daha çok kullanılan cerrahi yöntem meme koruyucu cerrahi ve aksiller diseksiyon ile birlikte radyoterapi tedavisidir. Kemoterapi ve hormon tedavisi aksiller lenf nodu tutulumu ve ER pozitifliğine göre belirlenir.

Evre II Meme Kanserinde Tedavi Yöntemleri

Genellikle kombine tedavi uygulanmaktadır. Tedavi olarak; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve reseptör pozitifliğine göre hormon tedavisi uygulanmaktadır.

Evre III Meme Kanserinde Tedavi Yöntemleri

Bu evreden itibaren meme kanserinin tedavisinde cerrahinin etkinliği azalmaktadır. Tedavinin temelini radyoterapi, kemoterapi ve hormon tedavisi oluşturmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan olgularda %60-80 oranında tümörde gerileme izlenir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası önemli ölçüde küçülen ve sağlam cerrahi sınır elde edilebilecek olgularda cerrahi uygulanabilir.

Evre IV Meme Kanserinde Tedavi Yöntemleri

Bu hastalarda esas olarak sistemik tedavi uygulanmaktadır. Kemoterapide çoklu ajanlar kullanılmaktadır.

2.4.2.6. Hormon Reseptörleri

Meme kanseri prognozunda ve tedavi planlamasında hormon reseptör durumu oldukça önemlidir. Hormon reseptör (HR) pozitif hastalar hormon tedavilerine daha iyi yanıt verirler ve HR negatif hastalara göre sağ kalım oranları daha yüksektir [41].

Primer meme kanserlerinin %50-80'inde ER pozitif olup bu oran büyük ölçüde hastanın yaşına bağlıdır. 35 yaş altı meme kanserlerinde, ER pozitifliği ileri yaş meme kanserlerine oranla daha az rastlanmaktadır [42]. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %65'inde PR pozitifdir.

Östrojen ve progesteron dolaşımından hücre içine girerek sitozol ve nukleustaki östrojen ve progesteron reseptörlerine bağlanarak hormon reseptör kompleksini oluşturur. Bu kompleks dimerize olan kısa DNA sekanslarındaki hedef noktalara bağlanarak fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirir. Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki oluşturmaktadır.

Primer meme kanserlerinin yaklaşık %55-65'i, meme kanseri metastazlarının %45-55'i ER pozitifdir. Primer ve metastatik meme kanserlerinin %45-60'ı PR pozitifdir. ER ve PR pozitifliği postmenapozal dönemde premenapozal dönemden daha fazladır. ER, evre I ve II meme kanserlerinde sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilgili bulunmuş, PR'nin ise sağkalım konusunda ER'den daha belirleyici olduğu belirtilmiştir.

ER pozitif meme kanserlerinde tedavi yanıtı %55-60 iken bu oran ER negatif olanlarda %8 oranındadır. ER ve PR birlikte pozitif olduğunda ise bu oran

%75-80'lere çıkmaktadır. Hormon tedavisine etki eden faktörler arasında ileri yaş, yumuşak doku ve kemik metastazı varlığı, histolojik grade bulunmaktadır.

Hormon reseptör pozitif olgularda uygulanabilecek hormon tedavisi seçenekleri arasında seçici ER modülatörü (tamoksifen), GnRH analogları, aromataz inhibitörleri ve ER antagonistleri (fulvestant) bulunmaktadır [43].

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin dokularda varlığı belirlemek için immunohistokimyasal, histokimyasal, biyokimyasal, otoradyografi gibi yöntemler bulunmaktadır. İmmunohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerin reseptör durumunu saptamada benzer sonuçlar verdiği, ancak immunohistokimyasal yöntemin seçici ve topografik üstünlüğünün bulunduğu ve prognoz yönünden daha yol gösterici olduğu belirtilmiştir.

İmmunohistokimyasal yöntemlerde, rutin olarak östradiol antikoru kullanılır. ER ve PR nükleer boyanma yapar.

2.4.2.7. Tümör proliferasyon hızı ve moleküler faktörler

Proliferasyon hızı meme kanserlerinde sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörlerden biridir. Hücre proliferasyonu; mitotik indeks, S-faz reaksiyonu, timidin işaretleme indeksi, genomik grade indeksi, immunohistokimyasal proliferasyon işaretleyicileri olan Siklin-A ve Ki-67 gibi parametreler ile değerlendirilir [44].

Ki-67, hücre siklusunun istirahat fazı dışında tüm fazlarında bulunan nükleer bir proteindir. İmmunohistokimyasal çalışma ile pozitif nükleer boyanma gösteren hücre yüzdesi proliferatif fraksiyonu gösterir. Agresif tümörlerde bu oran

daha yüksektir. Başta meme kanseri, prostat kanseri ve glial kitleler olmak üzere birçok tümörde yüksek Ki-67 oranı saptanmaktadır [45]

p53 geni 17. kromozomun kısa kolunda yer alan bir tümör supressör geni olup genomda mutasyon olmasını önleyerek genom stabilitesini korur. Bu gende mutasyon varlığında bu fonksiyon durur. Birçok kanser türü gibi meme kanseri ile p53 gen mutasyonu arasında da ilişki tanımlanmıştır. Primer meme kanserlerinin %18-25'inde p53 gen mutasyonuna rastlanmaktadır. P53 gen mutasyonu varlığında hastalıksız sağ kalım ve total sağ kalım oranları düşmektedir [46].

Onkogenler, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını kontrol eden protoonkogen türevleridir. Meme kanseri gelişmesine etki eden en önemli onkogenlerden biri HER2'dir. C-erb B2, neu ve CD340 olarak da bilinen HER2, insan epidermal büyüme faktörü reseptör ailesindendir. HER2 gen amplifikasyonuna bağlı, HER2 aşırı ekspresyonu meydana gelir. Bunun sonucunda hücrelerde malign transformasyon meydana gelir ve agresif meme kanserlerinin patogenezinde rol oynar. Meme kanserlerinin %12-21'inde HER2 amplifikasyonu görülmektedir. HER2 aşırı ekspresyonu kötü prognostik faktör olup, genellikle yüksek gradeli, lenf nodu metastazı pozitif, hormon reseptörü negatif olgularda görülmektedir. Ayrıca HER2 pozitifliği kısa sürede nüks ile ilişkilidir. HER2 pozitif olgularda genellikle ER ve PR negatif olduğundan tedavide hormon tedavisi kullanılmamaktadır. HER2 pozitif olgularda, bu onkogene yüksek bağlanma kapasitesine sahip, rekombinant monoklonal antikor olan Transtuzumab (Herceptin®) kullanılır. HER2 pozitif olgularda hedefe yönelik tedavilerin kullanılmaya başlamasıyla yüz güldürücü sonuçlar elde

edilmiştir [47], [48]. HER2 aşırı ekspresyonu, immunohistokimyasal çalışmada HER2 proteini için 3+ boyanma ya da floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniği ile HER2 geninin amplifikasyonunu ile saptanır.

DNA hasarlarının tamirinde rol alan BRCA1 ve BRCA2 genlerinin mutasyonu sonucu DNA hasar birikimleri kanser oluşumuna yol açmaktadır. BRCA gen mutasyonu olan kadınlarda yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski %80'e ulaşmaktadır.

Ayrıca hücre apoptozisinde rol oynayan bcl-2 genindeki mutasyonlar meme kanseri gibi birçok kanser türünün patogeneğinde rol oynamaktadır. Yine hücrelerin S fazına geçmelerini stimüle eden Siklin-E yüksekliği kötü prognostik faktörlerden biridir.

Son dönem çalışmalarda tedavi gereksinimlerini daha net saptayabilen, mevcut tedavi seçeneklerine yanıtı daha net öngören, hedefe yönelik tedaviler için yeni sınıflama şemalarına ihtiyaç duyuldu. Son yıllarda oligonukleotid ve cDNA mikroarray yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak prognostik açıdan anlamlı genetik sınıflamalar oluşturulmaya başlandı. Gen ekspresyon profillerine göre; birbirinden farklı patolojik ve klinik özellikler gösteren ve yaşam süreleri açısından da farklı olan dört ana grup tanımlanmıştır [49–51]. Luminal A tipi HR pozitif HER2 negatif olup en sık görülen tiptir. Rekürrens oranı düşük olup tedavide hormonoterapi yeterlidir. Luminal B tipi daha nadir görülür. HR daha düşük oranda pozitif ve HER2 de pozitif olup rekürrens oranı yüksektir. Tedavide hormonoterapi ve kemoterapi kullanılır. Proliferasyon ile ilişkili genler eksprese edilir. HER2 aşırı ekspresyonun görüldüğü tipte HR negatif olup HER2 pozitifdir.

Yüksek grade'li tümör morfolojisi gösterirler. Daha sıklıkla lenf nodu invazyonu görülür. %40-80 oranında p53 mutasyonu görülür. Üçlü negatif olgularda HR ve HER2 negatiftir. Kötü prognozlu olup çoğunlukla interval kanser olarak tanı alırlar. BRCA1 mutasyonu sıktır. %80'i bazal hücre benzeri moleküler karakter gösterir. Bazal hücre benzeri alt grupta CK 5/6 pozitifliği görülür.

2.4.2.8. Histolojik tümör tipi

Meme kanseri histolojik tip sınıflamasında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından hazırlanan sınıflama kullanılmaktadır.

Tübüler karsinom, invaziv kribriform karsinom, müsinöz karsinom, papiller karsinom, sekretuar karsinom ve adenoid kistik karsinom iyi prognozlu meme kanserlerine örnek olurken, taşlı yüzük hücreli karsinom, metaplastik karsinom kötü prognozlu türlerdir.

Tablo 3. 2003 yılı WHO meme tümörleri sınıflandırması [52]

İntraduktal proliferatif lezyonlar -Duktal hiperplazi -Düz epitelyal atipi -Atipik duktal hiperplazi -Duktal karsinoma in situ	İntraduktal papiller neoplaziler -Santral papillom -Periferal papillom -Atipik papillom -İntraduktal papiller karsinom, -İntrakistik papiller karsinom
İnvaziv karsinomlar -İnvaziv duktal karsinom -İnvaziv lobüler karsinom -Tübüler karsinom edüller karsinom -Müsinöz karsinom -Nöroendokrin tümörler -İnvaziv papiller karsinom -İnvaziv mikropapiller karsinom -İnvaziv kribriform karsinom -Apokrin karsinom -Metaplastik karsinom -Lipidden zengin karsinom -Sekretuar karsinom -Onkositik karsinom -Adenoid kistik karsinom Meme başı adenomu, sringomatöz adenom, Paget hastalığı -Asinik hücreli karsinom -Sebase karsinom -İnflammatuar karsinom	Lobüler neoplazi -Lobüler karsinoma in situ Mikroinvaziv karsinom Benign epitelyal lezyonlar Adenozis ve çeşitleri (sklerozan adenozis, apokrin adenozis, kör kanal adenozis, mikroglandüler adenozis, adenomiyoepitelyal adenozis), radyal skar– kompleks sklerozan lezyon, adenomlar (tübüler adenom, laktasyonel adenom, apokrin adenom, pleomorfik adenom, duktal adenom) Miyoeptelyal lezyonlar Miyoeptelyozis, adenomiyoepitelyal adenozis, adenomiyoepitelyom, malign miyoeptelyom Fibroepitelyal tümörler Fibroadenom, filloides tümör (benign, borderline, malign), periduktal stromal sarkom (düşük grade), hamartom Meme başı tümörleri Meme başı adenomu, sringomatöz adenom, Paget hastalığı Erkek memesinde tümörler Jinekomasti, karsinom (in situ, invaziv)
Mezenkimal tümörler Hemanjiom, anjiomatozis, hemanjioperisitom, psödoanjiomatozis stromal hiperplazi, miyofibroblastom, fibromatozis (agresif), inflammatuar miyofibroblastik tümör, lipom (anjiolipom), granüler hücreli tümör, nörofibrom, schwannom, anjiosarkom, liposarkom, rabdomiyosarkom, osteosarkom, leyimiyom, leyimiyosarkom	
Malign lenfoma	Metastaz

2.4.3. Duktal Karsinoma İn situ

Duktal karsinoma in situ (DKİS), bazal membranı aşmayan, intraduktal malign hücre proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır. Mamografinin tarama testi olarak kullanılmasının yaygınlaşması ile birlikte DKİS insidansı belirgin ölçüde artmıştır. Günümüzde yeni tanı meme kanserlerin yaklaşık % 25'ini DKİS olguları oluşturmaktadır [53]. DKİS klinik bulgular, moleküler ve genetik belirteçler, histopatolojik özellikler ve klinik seyir açısından oldukça farklı tipte hasta grupları içermektedir [54]. Duktal karsinoma in situ, invaziv kanserlerin öncü lezyonu olup, tedavi edilmeyen DKİS olgularının yaklaşık %50'si invaziv kansere ilerlemektedir [55].

Rutin mamografik taramanın yaygınlaşmadığı dönemde DKİS hastaları genellikle palpabl kitle, meme başı akıntısı ya da Paget's hastalığı gibi semptomlarla başvururken, son yıllarda asemptomatik olarak tanı konulan hasta oranında belirgin artış gözlenmiştir.

Histopatolojik olarak DKİS, yapısal özelliklerine göre beş ana alt grupta değerlendirilir. Bunlar komedo, kribriform, papiller, solid ve mikropapiller tiptir. Sıklıkla bu alt grupların tek tek ifade edilmesi yerine komedo ve non-komedo tip olarak iki alt gruba ayrılabilirler. Komedo alt grubu yaygın santral nekrozlu geniş alanlar içeren yüksek nükleer gradeli hücreler ile karakterizedir. Komedo ismi, makroskobik olarak enine kesilmiş bir duktustan dışarı fışkıran kremsi kalsifiye nekrotik dokudan gelmektedir [56], [57]. Komedo karsinomlarda non-komedo karsinoma göre tümör boyutları daha büyük olmaktadır. Bu duruma muhtemelen yüksek nükleer gradeleri sebep olmaktadır. Komedo karsinomlar

daha fazla mikroinvazyon gösterme eğilimindedirler ve daha fazla lokal nüks oluştururlar. DKİS’larda nadir görülen lenf nodu metastazları bu grupta görülür. Bu alt gruplar prognoz hakkında fikir vermekle birlikte günümüzde daha çok nükleer grade (düşük, orta, yüksek) ve nekroz varlığı üzerinde durulmaktadır.

DKİS’da en önemli prognostik faktörler nükleer grade ve nekroz varlığıdır. Bunların dışında tümör boyutu, cerrahi sınır durumu, multifokalite ve yaş diğer önemli prognostik faktörlerdendir . Hastalığın doğal seyrinin heterojen olması ve prognozu etkileyen pek çok faktörün olması nedeniyle prognoz tayininde kullanılmak üzere çeşitli skrolama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılan Silverstein ve ark. tarafından geliştirilen Van Nuys Prognostik İndekstir. Tümör boyutu, cerrahi sınır, grade ve nekrozdan oluşan bu skrolama sistemine daha sonra yaş da eklenerek son şeklini almıştır [58]. Bu prognostik indekse göre lokal nüks açısından üç ayrı grup tanımlanmıştır. Skoru 4-6 olanlar düşük, 7-9 olanlar orta ve 10-12 olanlar da yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Bu grupların on yıllık hastalıksız sağ kalım oranları sırasıyla %97, %73 ve %34 olarak belirtilmiştir [58].

Mikroinvazyon, 1 mm veya daha küçük boyutta fokal invazyonu tanımlamakta olup DKİS olgularının %5-10’unda görülmektedir. Mikroinvazyon komedo tipteki büyük lezyonlarda, ele gelen kitle ile bulgu veren hastalarda ve multisentrik olgularda daha sıklıkla saptanmaktadır [59].

DKİS moleküler belirteçlerin ekspresyonu ve prognostik önemi bakımından invaziv meme kanserine benzerlik göstermektedir. DKİS’da ER ekspresyonu %50-60 oranında olup invaziv meme kanserleri ile benzer orandadır.

Zafrani ve ark. yaptığı çalışmada iyi differansiye DKİS'da %83 oranında ER ekspresyonu bildirilirken bu oran kötü differansiye olgularda %74 olarak rapor edilmiştir [60]. DKİS olgularında PR ekspresyonunun da ER ile benzerlik göstermektedir. İnvaziv meme kanserlerinde %30 oranında eksprese edilen HER2, DKİS olgularında %40 oranı ile daha fazla eksprese edilmektedir. İnvaziv meme kanserlerinde kötü prognostik faktörlerden olan HER2 ekspresyonunun, non-invaziv DKİS olgularında daha sık görülmesinin nedeni halen netlik kazanmamıştır. Bunun açıklaması olarak HER2 pozitif olan ve invaziv kansere ilerleyen DKİS olgularında HER2 reseptörlerinin aşağı regülasyona uğradığı, HER2 negatif DKİS olgularının HER2 pozitif olanlardan daha fazla invaziv kansere ilerlediği, HER2 pozitif DKİS olgularının daha sık oranlarda mamografi ile saptanabildiği iddia edilmektedir [61]. Komedo tip yüksek gradeli olgularda ER ve PR pozitifliği non-komodo tip düşük gradeli olgulara göre daha az oranda görülmekle birlikte HER2 pozitifliği bu olgularda daha sık saptanmaktadır [62]. Yüksek gradeli DKİS olgularının üçte ikisinde HER2 pozitifliği ve p53 mutasyonu görülmektedir. Düşük gradeli DKİS olgularında HER2 pozitifliği %20'den az oranda saptanmaktadır [63]. ER negatif ve HER2 pozitif olan olgularda rekürrens daha sıklıkla görülmektedir [5].

DKİS tanısında temel yaklaşım mamografidir. %70-80 oranında lezyonlar ele gelmemekte olup, sadece mikrokalsifikasyon ile bulgu vermektedir. Mamografide saptanan mikrokalsifikasyonların morfolojileri ve dağılım paternleri DKİS tipleri konusunda belirleyici olabilmektedir. Segmental dağılım gösteren ve çizgisel dallanan mikrokalsifikasyonlar çoğunlukla az differansiye DKİS

olgularında görülürken, kaba heterojen kalsifikasyonlar iyi differansiye olgularda görülmektedir [64]. Mamografi kalitesi mikrokalsifikasyonların tipleri ve uzanımlarının doğru değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Alınan ek kompresyon ve magnifikasyon grafileri mikrokalsifikasyonların daha doğru değerlendirilmesine olanak sağlar. Ancak mikrokalsifikasyon içermeyen yada kısmen içeren DKİS olgularının mamografik olarak saptanması oldukça güçtür. Mikrokalsifikasyon çapı, histolojik tümör boyutunu yansıtmada yetersiz kalmaktadır [64].

DKİS olgularında, nüks açısından en önemli risk faktörü rezidü tümör varlığıdır. Operasyon öncesinde lezyon boyutunun doğru olarak saptanmaması, lezyonun yeterli oranda eksizyonuna engel olmaktadır. Nükslerin %50'si invaziv meme kanseri olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle operasyon öncesinde lezyonun yaygınlığı kesin olarak saptanmalıdır. Mamografi mikrokalsifikasyon içermeyen DKİS olgularının tanısında yetersiz kalabilmektedir [65]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek duyarlılık ve üç boyutlu incelemeye olanak sağlaması açısından son yıllarda meme incelemesinde kullanımı artmıştır. Benzer şekilde MRG rezidü tümör varlığı, okkült invazyon ve multisentrisitenin ortaya konmasındaki üstünlükleri nedeniyle tanıya yardımcı olmaktadır. MRG'nin DKİS için tanısal duyarlılığı %73-100 olarak belirtilmiştir. DKİS, prekontrast T1 ve yağ baskılı T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens ya da izointens olabilir. Duktal, lineer, segmental veya bölgesel dağılım gösteren kitlesel olmayan kümeleşmiş morfolojide kontrast tutulum odakları DKİS'nun en önemli MRG bulgusudur [66]. DKİS olgularında %59 oranında kitlesel olmayan kontrast tutulumu ,%14

oranında kontrastlanan kitle ve %12 oranında kontrastlanan fokus görülürken %14 oranında kontrastlanma görülmez. Yüksek gradeli DKİS olgularında, orta ve düşük gradeli olanlara göre daha sık kontrastlanan kitle görülmektedir. DKİS ve invaziv meme kanserinin birlikte olduğu olgularda ise %76 oranında kontrastlanan kitle görülmektedir. DKİS’da en sık görülen kontrastlanma dağılımı segmental olup, onu sırasıyla fokal, diffüz, lineer-duktal ve bölgesel dağılım izlenmektedir [66]. Kontrastlanma kinetiği DKİS tanısında güvenilir bir bulgu değildir. DKİS olgularının sadece %70’inde erken fazda hızlı kontrastlanma görülür ve geç faz incelemede ise eğriler değişkendir [67]. Lezyon boyutunun belirlenmesinde MRG, mamografi ile karşılaştırıldığında çok daha güvenilirdir. Boetes ve ark. yaptığı çalışmada MRG’nin %8 deviasyon ile histopatolojik tümör boyutunu belirleyebilmektedir. Bu oran mamografide ise %29 olarak belirtilmiştir [68]. Ancak memenin benign proliferatif durumlarda da kontrastlanma göstermesinden dolayı lezyon boyutu olduğundan büyük ölçülebilmektedir.

DKİS olgularının büyük çoğunluğunda mikrokalsifikasyon görüldüğü için ultrasonografinin (USG) tanısallık duyarlılığı düşüktür. Ancak DKİS olgularının yaklaşık %16’sında mamografik bulgu saptanmaz. DKİS’nin USG bulguları arasında yapısal distorsiyon, duktal uzanım gösteren ve kanlanan hipoekoik alan ve akustik güçlenme yada gölge oluşturmeyen mikrolobüle kitle bulunmaktadır. Duyarlılığı MG ile karşılaştırıldığında düşük olmakla birlikte, özellikle hipoekoik alan görülen olgularda USG ile de mikrokalsifikasyonlar saptanabilmektedir. Mikrokalsifikasyonların USG ile saptanması tanısallık biyopsi açısından kolaylık sağlamaktadır [69].

DKİS kesin tanısında eskiden sıklıkla eksizyonel biyopsi kullanılmasına karşın günümüzde artan sıklıkta non-invaziv bir yöntem olan sterotaktik vakumlu biyopsi kullanılmaktadır. Kor iğne biyopsi yetersiz doku örneği elde etmesi ve alınan örneğin lezyonun tümünü temsil etmemesi nedeniyle, mikrokalsifikasyonların tanısında yanlış negatif sonuca neden olabilmektedir. Kor iğne biyopsi ile atipik duktal hiperplazi tanısı alan olgularda cerrahi sonrası DKİS saptanabilmektedir. Bu nedenle geliştirilen vakumlu biyopsi yöntemleri sayesinde mikrokalsifikasyon çevresindeki dokunun büyük parçalar halinde ardışık olarak toplanmasıyla bu sorun büyük oranda çözülmüştür [70].

DKİS olgularında tedavi yöntemleri tartışmalıdır. Meme koruyucu cerrahi tüm tümörün çıkarılabildiği olgularda yeterli olarak kabul edilmektedir. Sağlam cerrahi sınır lokal rekürrensi önlemek açısından oldukça önemlidir. Meme koruyucu cerrahiye radyoterapi eklenmesi rekürrensi %50 oranına kadar azaltmaktadır. Sentinel lenf nodu invazyonu DKİS oldukça nadir görülmektedir. Ancak genç hastalarda, az differensiye olgularda ve tümör boyutu büyük olan hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmektedir [64].

Tablo-4. University of Southern California/Van Nuys Prognostik İndeks [58]

Parametre	Skor		
	1	2	3
Boyut (mm)	<15	15.1-40	>40
Cerrahi sınır (mm)	≥10	2-9	<1
Patoloji	YG - N -	YG - N -	YG+ N
Yaş	>60	40-60	<40

YG: Yüksek grade; N: Nekroz

2.4.4. Meme kanserinde görüntüleme yöntemleri

Meme kanserinin tanısında ve tedavisinin takibinde kullanılan radyolojik yöntemler mamografi, USG ve MRG'dir.

Meme görüntülenmesinde yeni teknolojiler ise Tablo-4'de belirtilmiştir.

Tablo-5: Meme görüntülemesinde yeni teknolojiler

Mamografi	-Dijital mamografi, Tomosentez, Kontrastlı dijital mamografi, MG CAD (bilgisayar destekli tanı), Dual enerji çıkarılması, Kontrastlı mamografi
-Ultrasonografi	-Harmonik görüntüleme, Bileşik (compound) görüntüleme, Benekleme azaltıcı görüntüleme (SRI), 3 boyutlu US, Kontrastlı US, US elastografi, Renkli ve Power Doppler US, US CAD
-Manyetik Rezonans Görüntüme	-MR spektroskopi, Diffüzyon MR, Perfüzyon MR, MR elastografi, MR anjiyografi, MR duktografi, MR CAD

2.4.4.1. Mamografi (MG)

Memenin temel inceleme yöntemi mamografidir. Meme görüntülenmesinde mamografi tarama ve tanısal olarak ikiye ayrılır.

Mamografinin tarama yöntemi olarak kullanılmasıyla 50 yaş üzeri meme kanseri olgularında mortalite oranlarında %30 azalma elde edilmesine karşın, 50 yaş altı meme kanseri hastalarında mortalitede anlamlı bir azalma saptanamamıştır. Premenapozal kadınlarda sıklıkla görülen yoğun meme dokusu mamografinin duyarlılığını önemli ölçüde azaltmaktadır [71]. Dens memelerde

kanser gelişme riski aynı yaş grubundaki düşük meme dansitesine sahip kadınlara göre 2.2-5 kat artmaktadır. Bu nedenle dens memelerde MG'ye ultrasonografinin eklenmesi, tanısal duyarlılığı arttırmada etkili olmaktadır [72].

Standart mamografi pozisyonları mediolateral oblik (MLO) ve kranio-kaudaldir (CC). Şüpheli bölgenin daha ayrıntılı incelenmesi için başka projeksiyonlar da eklenebilir.

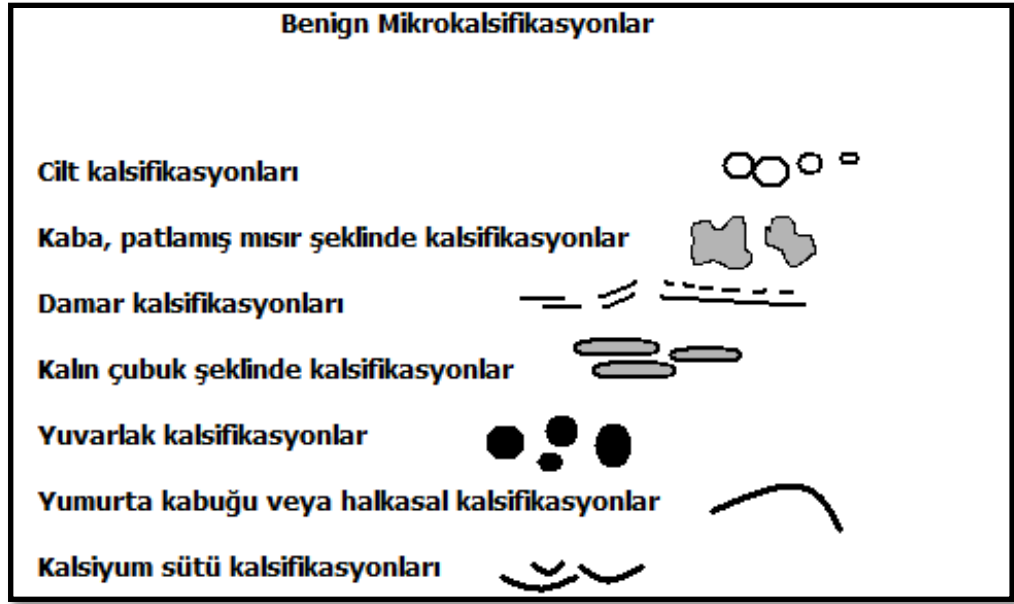
Mamografide görülen elementer lezyonlar arasında kitle, mikrokalsifikasyon, yapısal distorsiyon, deri meme başı ve trabeküler değişiklikler, lenf nodu anormallikleri ve meme dokusunda asimetri bulunur.

Mamografide kalsifikasyonlar boyutlarına göre ikiye ayrılırlar. Makrokalsifikasyonlar; tek bir kalsifikasyon boyutunun 0,8 mm'den büyük olduğu kalsifikasyonlardır. Benign meme hastalıklarında görülürler. Oluşmaya ilk başladıklarında mikrokalsifikasyonlar ile karışabilirler. Mikrokalsifikasyonlar; kısa eksen 0,8 mm'den küçük olan kalsifikasyonlardır. Hem benign hem malign meme hastalıklarında görülmektedirler. Meme kanserinde tanımlanan kalsifikasyonlar genellikle çok küçük oldukları için (150-200 µm) mikrokalsifikasyon olarak tanımlanırlar.

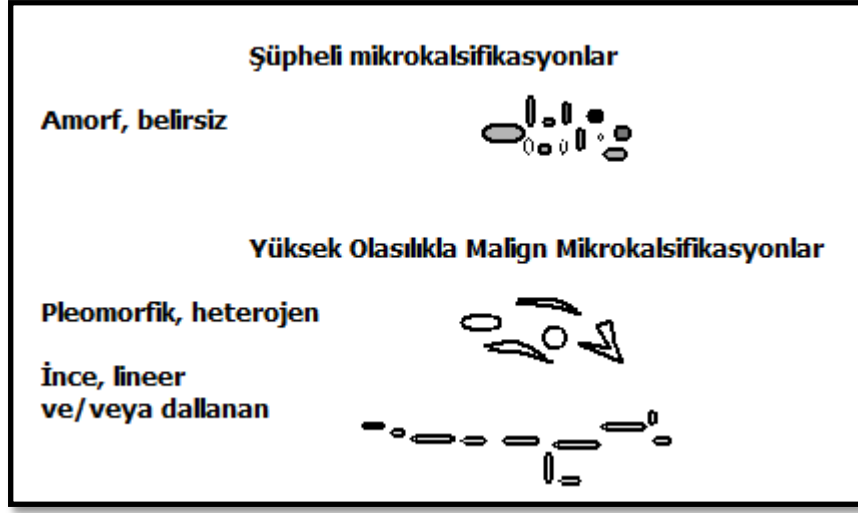
Malign mikrokalsifikasyonlar genellikle ikiden fazla sayıda, boyutları 1 mm'den küçük kümeler şeklindedir. Birçok malign tümörde kalsifikasyon boyutu 0.5 mm'den daha küçüktür. Kümenin içindeki kalsifikasyonların boyutları ve şekilleri farklılık gösterir (pleomorfizm). Malign mikrokalsifikasyonlar daima duktal yerleşimlidir. Düzensiz şekilli, dallanan ve segmental dağılım gösteren mikrokalsifikasyonlar malign özelliktedir [73].

Kalsifikasyonların değerlendirilmesinde morfoloji, dağılım, yerleşim ve değişim özelliklerine bakılmaktadır. Bu yolla tipik benign veya malign patoloji açısından çok anlamlı olanlar belirlenerek, izlem veya biyopsi kararı verilebilmektedir. Özellikle magnifikasyon grafileleri kalsifikasyonların morfolojisi ve dağılımlarını belirlemeye yardımcı olmaktadır.

Şüpheli mikrokalsifikasyonlar dağılımlarına göre bölgesel, küme, lineer ve segmental; morfolojilerine göre punktat, amorf, kaba heterojen, ince pleomorfik ve ince lineer dallanan olarak gruplandırılmaktadır.



Şekil-1. Benign mikrokalsifikasyonların morfolojik görünümleri



Şekil-2. Şüpheli ve yüksek olasılıkla malign mikrokalsifikasyonların morfolojik görünümleri

Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen meme görüntüleme, raporlandırma ve veri sistemine (BI-RADS) göre meme lezyonları malignite olasılıklarına göre 5 gruba ayrılmıştır [74].

BI-RADS-0: Ek inceleme gerektirenler (ek çekimler ya da ultrasonografi) ya da tekrar edilmesi gerekenler ya da fokal asimetri gibi eski filmlerine ihtiyaç duyulanlar bu gruptadır.

BI-RADS-1: Negatif - Normal meme. Memeler simetriktir ve kitle, çekinti veya şüpheli kalsifikasyonlar yoktur. Bu gruptaki lezyonlarda yıllık mamografik tarama yeterlidir.

BI-RADS-2: Benign bulgular - Kalsifiye fibroadenom, multip salgısal kalsifikasyonlar, yağ kisti, lipom gibi yağ içerikli lezyonlar, galaktosel ya da karışık dansitede hamartomlar gibi benign lezyonlar bu gruba dâhildir.

İmplantlar, damarsal kalsifikasyonlar, meme içi lenf nodları ve ameliyata bağlı yapısal bozulmalar da bu gruba dahil edilebilir. Yaşa göre düzenli yıllık izlem yeterlidir.

BI-RADS-3: Yüksek olasılıkla benign bulgular - Kısa aralıklarla takip gerektirenler: %2'den daha az malignite riski olanlar bu gruptadır. Kalsifiye olmayan iyi sınırlı solid lezyonlar, fokal asimetri, kümelenmiş noktasal kalsifikasyonlar bu gruptadır. Ele gelen lezyonlar tüm çalışmalarda bu sınıftan çıkarılmıştır. İlk saptandıklarından sonraki 6.ayda unilateral mamogram, aynı ise ilk tespitten 12 ay sonra bilateral mamogram, aynı ise 12 ay sonra tekrar bilateral mamogram alınır ve toplam 2 sene sonunda BI-RADS Kategori 2 olarak kabul edilir. Ancak hasta takibe gelemeyecekse veya kişisel stresi çok ise biyopsi uygulanabilir. BI-RADS Kategori 3 lezyonu bulunan bir hastada aynı memede aynı zamanda kanser de mevcut ise ve koruyucu cerrahi düşünülüyorsa biyopsi yapılmalıdır. Hasta ya da klinisyen isterse takibe koymak yerine biyopsi yapılabilir.

BI-RADS-4: Şüpheli bulgular: Malignite için tipik bulgular göstermeyen ancak 3. gruba göre artmış malignite olasılığı olan lezyonlardır. Ele gelmeyen ve biyopsi yapılan lezyonların çoğu bu gruba girmektedir. Bu grup lezyonlarda malignite oranı %35'e ulaşmaktadır. BI-RADS Kategori 4 lezyonlarda biyopsi gerekliliği mevcuttur. Alt gruplara ayrılır.

BI-RADS- 4A: Düşük malignite olasılığı olanları kapsar. Örneğin iyi sınırlı, ele gelen solid kitleler, ele gelen komplike kistler ya da abseler bu gruba dahildir. Biyopsi sonucu benign çıkarsa 6 aylık aralarla takip edilir.

BI-RADS- 4B: Orta derecede şüpheli lezyonları kapsar. Benign çıkan biyopsilerde takibe koyup koymamak kişiye bağlıdır. Örneğin yağ nekrozu ya da fibroadenom takibe uygunken papillom sonucu eksizyonel biyopsiyi gerektirir

BI-RADS- 4C: İlmli yüksek malignite olasılığı olan lezyonları kapsar. Örneğin kötü sınırlı, düzensiz şekilli solid kitleler ya da pleomorfik kümelenmiş kalsifikasyonlar gibi.

BI-RADS-5: Meme kanseri olasılığı yüksek lezyonlardır. Malignite olasılığı %95'den daha fazladır. Işınsal, düzensiz sınırlı ve pleomorfik kalsifikasyonlar içeren ya da yüksek dansiteli, segmental ya da çizgisel kalsifikasyonlar içeren lezyonlar bu sınıftadır. Bu gruptaki lezyonlara cerrahi girişim öncesi biyopsi; eksizyonel veya perkütan biyopsi şeklinde uygulanabilir. Tanı ve/veya tedavi amacı ile ilk aşamada eksizyonel biyopsi tercih edilebilmektedir. Böylece tümörün histolojik tipi, intraduktal bölümünün olup olmadığı belirlenerek cerrahi sınırlar incelenir. Cerrahi sınırda tümör saptanması durumunda tekrar eksizyon yapılır. Bu yöntemle cerrahi tedavi iki basamakta gerçekleşmektedir .

BI-RADS- 6: Malignite biyopsi ile kanıtlanmış lezyonlardır.

2.4.4.1.2. Mamografi Fiziği

Mamografi; yoğunlukları ve atom numaraları birbirine yakın olan, memenin yağ ve glandüler yapılarını incelemek amacıyla kullanılan bir yumuşak doku radyografi tekniğidir. Mamografi, günümüzde yüksek teknolojiye sahip

diğer görüntüleme yöntemlerine rağmen meme kanserinin erken tanısında en etkin modalite olup, hem tarama hem de tanı amacıyla kullanılmaktadır.

Vücudun diğer bölümlerinin radyolojik çalışmaları ile karşılaştırıldığında MG, cihaz ve görüntü kalitesi bakımından bazı farklılıklar ve zorluklar içermektedir. MG'de çok küçük mikrokalsifikasyonlar ve fibrotik çekintiler yüksek kontrast ve düşük görüntü gürültüsü ile keskin ve net görüntülenebilmelidir. Meme dokusunun radyasyon duyarlılığı nedeniyle inceleme mümkün olan en az radyasyon dozu ile yapılmalıdır.

Günümüzde MG, mamografiye dedike olan, özel dizayn edilmiş tüp hedefi, küçük fokal spot ve geliştirilmiş meme kompresyon aleti içeren cihazlar ile yapılmaktadır. Mamografide gerekli olan yüksek doku kontrastının sağlanması için düşük enerjili radyasyon üreten özel tüpler (özel hedef ve filtreler) kullanılır. Küçük fokal spot boyutunun kullanılması ve ekspozür süresinin de kısa tutulması gerektiği için MG tüpleri güçlü olmalıdır.

Yetersiz güç uzun ekspozür zamanları gerektirir ve bu hareket bulanıklığı ile sonuçlanır. Ayrıca yetersiz güç ile orantısız olarak ekspozür süresi ve uygun optik dansite için gereken radyasyon dozu artar.

Mamografide yumuşak doku elemanlarının birbirinden ayrılması çok önemli olduğundan incelemeler düşük kV tekniği gerçekleştirilmektedir. MG cihazlarında 25-50 kV arası voltaj, 25-100 arası mA, 0,1-0,2 sn'lik süreler ve genellikle 0,1 ile 0,6 mm'lik fokal spotlar kullanılmaktadır. Cihazların tüpü ve kaset yerleştirilen kısmı, kraniokaudal, lateral, oblik projeksiyonlarda rahatlıkla görüntüleme sağlayacak şekilde döndürülmelidir. Memenin sıkıştırılarak daha iyi

görüntülenmesini sağlayacak mekanik veya pnömatik olarak kompresyon yapabilen aletleri mevcuttur. Bu tür bir uygulama, tetkik sırasında memenin sıkıştırılarak hareketsiz kalmasını, kenarlarının daha net olarak seçilmesini ve doku kalınlığının her seviyede aynı olmasını sağlar. Doku kalınlığının azalması ile hem saçılan radyasyon azalır hem de daha düşük enerjili radyasyon kullanılabilir [75].

Son yıllarda analog radyoloji teknik gelişmeler nedeniyle yerini dijital radyolojiye bırakmaktadır. Dijital sistemlerin en önemli avantajı görüntünün oluşturulma ve sergilenme aşamaları ayrı ayrı olduğundan her biri tekrar değerlendirilebilir. Veriler başka formatlarda tekrar işlenebilir. Ayrıca görüntülerin dijital olarak transferi ve arşivlenmesi de mümkün olabilmektedir.

Ekran-film mamografisinde (EFM) görüntü elde edilmesi, işlenmesi ve gösterme fonksiyonlarının hepsi film üzerinde gerçekleştirilir ve bu nedenle birbirlerine bağımlıdır. Filmin foton akımına karşı duyarlılığı doğrusal olmadığından dinamik aralık azalır. Bu yüzden çok yüksek ve çok düşük dansiteye sahip lezyonlar optimal görüntülenemez. Film granülaritesinde dens memelerin görüntülenmesinde sorun oluşturmaktadır.

Dijital mamografide (DM) ise X ışını dijital bir dedektör tarafından saptanarak elektrik enerjisine çevrilir. Dijital görüntü sabit boyutlu piksellerden oluşur. Dijital dedektör X ışınını absorbe ederek her bir X ışını için ayrı bir elektrik enerjisi oluşturur. Daha sonra elektrik sinyalleri analog-dijital çeviricide dijital bir değere çevrilerek bilgisayar hafızasında depolanır.

Mamografi sistemlerinin kalitesi X ışınlarının meme dokusu tarafından atenüasyonunun görüntü üzerine ne kadar doğru yansıdığı ile ölçülür. Yüksek kalitede bir mamogramın sahip olması gereken genel özellikler yüksek uzaysal ve kontrast rezolüsyonu ile 'detective quantum efficiency'(DQE) dir. Uzaysal rezolüsyon, birbirine yakın iki çizgiyi ayırtedebilme özelliğidir ve sistemin piksel boyutunun mikro-metre cinsinden değeri ile belirlenir. EFM milimetrede 17-20 çizgi çifti, DM'de ise 10 çizgi çifti çözümlenebilmektedir. Bir sistemin kontrast rezolüsyonu, birbirine çok yakın, minimal X-ışını atenüasyon farklılığı gösteren iki yapıyı ayırt edebilme yeteneğidir. Dinamik aralık kontrast rezolüsyonu belirler. Ölçülebilen maksimum ve minimum sinyal oranı dinamik aralığı vermektedir. Bir mammografi sisteminin dinamik aralığı kalsifikasyon gibi güçlü X ışını absorpsiyonu yapan dokular ile yağ dokusu gibi X ışını az absorbe eden dokuları aynı anda gösterecek kadar geniş olmalıdır. EFM'de dinamik aralık oldukça dar, DM'de ise oldukça geniştir. Bu nedenle dijital mamografi üstün kontrast rezolüsyonu sağlayarak büyük avantaj sağlar [75], [76].

DQE foton başına üretilen elektron miktarı olarak tanımlanır. Çıkan sinyal-gürültü oranının, giren sinyal-gürültü oranına bölümünün karesi olarak hesaplanır. Sinyal-gürültü oranı radyolojik görüntü tarafından taşınan bilginin kalitesinin efektif kantitatif tanımıdır. Sinyal-gürültü oranı görüntüdeki bilgi kalitesinin tanımı olduğuna göre görüntüleme sisteminin performansı da girişteki sinyal-gürültü oranının, sistem çıkışına ne ölçüde transfer edildiğinin sorgulanması ile belirlenir. Bu da DQE olarak tanımlanır [75]. Yüksek DQE'ye

sahip bir görüntüleme sistemi düşük DQE'ye sahip bir görüntüleme yöntemine göre aynı X ışını dozunda daha yüksek kontrast çözümlemesine sahiptir.

Günümüzde hedef, memenin yüksek kalitede görüntüsünü mümkün olan en düşük radyasyon dozu ile elde etmektir. Tarama mamografilerinde her iki yöntemi karşılaştıran en kapsamlı çalışma 2005 yılında Pisano ve ark. Digital Mammographic Imaging Screening Trial (D.M.I.S.T.) çalışmasıdır. Bu çalışmada genel popülasyonda dijital mamografi ve konvansiyonel mamografinin tanısal doğruluğu benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, 50 yaş altı, premenapozal ve perimenapozal kadınlarda, yoğun meme dokusunda sahip olgularda yüksek kontrast rezolüsyonuna sahip dijital mamografinin tanısal üstünlüğü gösterilmiştir [77].

Dijital mamografinin en önemli avantajı bilgisayar destekli tanı (CAD), tomosentez, kontrastlı dijital mamografi, dual enerji subtraksiyon gibi ileri dijital uygulamalara olanak sağlamasıdır [75].

2.4.4.2. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi seçilmiş hastalarda mamografiye ek olarak kullanıldığında yararlı bir görüntüleme yöntemidir, ancak tarama amacıyla etkinliği gösterilememiştir.

Günümüzde yüksek frekanslı probların gelişmesi, organ spesifik yazılım ve bilgisayar donanımındaki ilerlemeler daha iyi kontrast ve uzaysal rezolüsyon sağlamıştır. USG meme kitlelerinde solid-kist ayırımı yapmak, mamografide izlenen patolojileri ve palpasyon bulgularını açıklamak, girişimsel işlemlere

rehberlik etmek gibi geleneksel kullanım endikasyonları dışında dens memelerde meme kanseri taramasında, 30 yaş altı radyasyon duyarlılığı yüksek kadınlarda, laktasyon ve hamilelik döneminde, aksiller lenfadenopatileri değerlendirmek ve abse ön tanısında kullanılmaktadır [78].

2.4.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) manyetik bir alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir.

Meme kanseri tanısında MG ve USG'nin katkılarına karşın, meme kanseri tanısında henüz istenen duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşamamıştır. Çeşitli yayınlarda duyarlılığı % 94-100, özgüllüğü % 37-97 arasında değişmektedir [79].

MRG yüksek kontrast rezolüsyonuna sahip olması, multiplanar görüntü alabilme yeteneği, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak tanınması memenin incelenmesinde konvansiyonel yöntemlere (MG ve USG) ek olarak, özellikle seçilmiş olgularda uygulanabilen tanı koydurucu ve problem çözücü bir yöntem konumuna ulaşmıştır.

MRG'de konvansiyonel sekanslar meme lezyonlarında morfolojik özellikleri belirlerken, kontrastlı dinamik MRG'nin lezyon damarlanmasını yansıttığı bilinmektedir. Bu yöntemin temeli lezyonların kontrast tutulum hızlarına dayanmaktadır. Meme kanserlerinde saptanan hızlı kontrastlanma, tümörde artmış damarlanma ve kapiller geçirgenlik nedeniyledir. MRG'nin meme görüntülemesindeki endikasyonları; yüksek risk taşıyan özellikle dens meme

dokusu olan olguların değerlendirilmesi, implantlı memenin değerlendirilmesi, tümörün preoperatif lokal evrelendirilmesi, meme koruyucu cerrahi sonrası izlem, primer tümörün araştırılması, neoadjuvan kemoterapi gören olguların izlemi, mamografi ve ultrasonografi ile arada kalınan olgularda problem çözücü olarak kullanılması olarak sıralanabilir [78]. 2007 yılında Amerikan Kanser Topluluğu meme kanseri tarama programını yenilemiş olup tarama programında MR'ın alanını genişletmiştir. Hastaların risk düzeylerine göre yüksek riskli hastalarda ve bazı durumlarda orta risk düzeyindeki hastalarda tarama amaçlı MR önerilmektedir. Ancak manyetik rezonans görüntülemenin de pahalı olması, yaygın olarak yapılamaması, değerlendirebilecek yeterli uzmanın olmaması ve yalancı pozitiflik oranlarının yüksek olması gibi sınırlamaları vardır. Bunların dışında en önemli sınırlılığı mikrokalsifikasyonları göstermede yetersiz oluşudur.

Amerikan Radyoloji Koleji tarafından 2003 yılında güncellenen BI-RADS MR sınıflamasına göre kitleler şekillerine (yuvarlak, oval, lobüler, irregüler), sınır özelliklerine (düzgün, düzensiz, spiküle), internal kontrastlanma özelliklerine (homojen, heterojen, rim tarzında, sentral, septal) göre tanımlanmıştır. Kitlesel olmayan lezyonlar dağılımlarına (fokal, multifokal, lineer, duktal, segmental, lokal, multilokal, diffüz), internal kontrastlanmalarına (homojen, heterojen, noktasal veya retiküler) göre karakterize edilmiştir. Kontrast madde tutulumlarına göre lezyonlar ilk dönem (yavaş, orta, hızlı), ve geç dönem (persistan, plato, wash-out) kontrastlanmalarına göre sınıflandırılmıştır [67].

2.4.5. Meme Kanserinde Tanı Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri ile saptanan ve malignite şüphesi bulunan BIRADS Kategori 4 ve 5 meme lezyonlarına biyopsi yapmak gerekir. Biyopsi işlemi lezyonun lokalizasyonu ve özelliğine göre, uygun görüntüleme yöntemi eşliğinde, biyopsi sistemlerinden biri seçilerek yapılır.

2.4.5.1. Preoperatif İğne Lokalizasyonu

Eksizyonel biyopsi planlanan ele gelmeyen şüpheli lezyonlarda, lezyonun doğru çıkarılabilmesi için görüntüleme eşliğinde lokalizasyon yapılması gereklidir. Lokalizasyon işlemi MG ile yapılabileceği gibi, USG ve MRG ile de gerçekleştirilebilir. Bu işlemde yaygın olarak iğne-tel sistemi kullanılmaktadır.

2.4.5.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Meme lezyonlarından sitolojik inceleme için hücre toplanması tekniği ucuz, pratik ve maliyet etkin bir örnekleme yöntemidir. Kistik lezyonları solid tümörlerden ayırması, aynı anda birkaç odaktan veya her iki memeden biyopsi yapabilme imkanı vermesi, malignite saptanan hastalarda tedaviyi önceden planlama olanağı sağlaması ve tümör sınırlarını bozmaması bu yöntemin diğer üstünlükleri olarak sayılabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) bildirilen duyarlılık oranları %75-98, özgüllük oranı ise %60-100 arasında değişmektedir [80].

Literatürde İİAB ile ilgili verilerin değişken olmasının nedeni farklı merkezlerde farklı tekniklerin kullanılıyor olmasıdır. Radyolog ve sitopatoloğun

tecrübesi, kullanılan rehber yöntem, örneklem sayısı, aspirasyon tekniği ve preparatların hazırlanma şekli İİAB'sinin başarısını etkileyen faktörler arasındadır.

İİAB'si için 20-23 G kalınlığında ince iğneler kullanılır [81]. Yetersiz örneklem en sık karşılaşılan problemlerden birisidir. İşlem sırasında yeterli materyal elde edilmesi örneklem sayısı ile ilişkilidir. En az 2-5 kez giriş ile lezyondan dairesel şekilde örneklem yapılarak örneklem hacmi artırılabilir. İdeali her girişte alınan materyalin kalitesini ve hücre yönünden zenginliğini değerlendirerek yeterli örneklem ve giriş sayısına karar vermektir.

Yöntemin %8,5-46 arasında değişen yetersiz örneklem oranı, %1-36 arasında değişen yanlış negatif oranları mevcuttur. Sayılan nedenlerle kist dışı meme hastalıklarının tanısında olağan kullanım tekniği olarak önerilmemektedir [81]. İİAB'nin benign lezyonlarda özellikli tanı elde edilememesi, malign lezyonlarda ise in situ-invaziv kanser ayrımı ve evreleme yapılamaması, hormon reseptör durumu ve onkogenlerin çoğunlukla belirlenememesi gibi önemli sınırlamaları mevcuttur.

İİAB'sinde komplikasyon oranı düşük olup kanama, enfeksiyon, pnömotoraks ve hücrelerin sağlam dokulara ekimi olası komplikasyonlar arasındadır [82].

2.4.5.3. Kor İğne Biyopsileri (KİB)

Kor iğne biyopsileri meme lezyonlarının doku tanısını elde etmede öncelikle tercih edilen biyopsi yöntemidir. Görüntüleme eşliğinde yapılan kor biyoside iğnenin lezyon içerisinde görüntülenmesi doğru doku örneklemesi yapılabilmesini sağlar [83].

KİB genellikle US ve mamografi (stereotaktik) rehberliğinde yapılmaktadır. Yalnızca MRG ile saptanan lezyonlarda, biyopsi işlemi eklenen stereotaksik sistem ile mümkün olabilmektedir. Lezyonun daha iyi izlendiği görüntüleme yöntemi rehber olarak kullanılmalıdır. Hem US hem de MG ile görüntülenen lezyonlarda radyasyon içermemesi, pratik ve maliyet etkin olması açısından US tercih edilmelidir [84].

Mikrokalsifikasyonlar en iyi mamografide görülmekte olup, bu lezyonlara sıklıkla stereotaktik biyopsi yapılmaktadır. Kor biyopsi ve vakum biyopsi şeklinde uygulanabilen kalın iğne biyopsilerinin duyarlılığı %92-100, özgüllüğü %94-100 arasında bildirilmektedir. Kalın iğne biyopsileri açık cerrahi biyopsiye göre daha az invaziv ve daha ucuz olması, meme dokusunda deformasyona ve skar dokusuna yol açmaması açısından avantajlıdır [85].

KİB işleminde 8 – 18 G kalınlığında iğneler kullanılmaktadır. Her ne kadar artan iğne çapı ile artan tanısal değerler bildirilmişse de, sıklıkla kullanılan 14 G yarı/tam otomatik iğneler tanı için yeterli sonuç vermektedir.

Kor biyopsi işleminde hasta sırtüstü veya yana doğru yatar pozisyonda yatarken, bölgesel anestezi eşliğinde cilde küçük bir kesi yapılarak iğnenin giriş yolu oluşturulur. Lezyonun cilde en yakın olduğu yaklaşım yönü tercih

edilmelidir. Proba yaklaşık 1 cm mesafeden sokulan iğne, pnömotoraks komplikasyonunu engellemek için göğüs duvarına paralel olarak ilerletilerek lezyondan doku örnekleri alınır.

Tanıda yanlış negatifliklerin en büyük sebebi yetersiz doku örneklemesidir. Bu durum; lezyonun yerleşimine, memenin yapısına, hastaya veya doktora ait faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Memenin posterioruna yakın yerleşimli veya hareketli lezyonlar, çok dens veya çok büyük meme yapısı, hastanın işleme uyum göstermemesi ve işlemi yapan radyologun tecrübe yetersizliği yetersiz doku örneklemesinin başlıca sebeplerini oluşturmaktadır. Alınan parça sayısı arttıkça tanısal doğruluk oranı artmaktadır. İlk parçada bu oran %57 iken dördüncü parçada bu oran %100'e yaklaşmaktadır [86]. Kalsifikasyon için yapılan örneklemelede 10 ve üzeri sayılarda örnek alınması önerilmektedir. Kalsifikasyon için yapılan biyopsilerde alınan örnekler mutlaka radyografik olarak incelenmelidir [78]. Alınan örneklerin makroskopik değerlendirilmesi de niteliği açısından fikir verebilmektedir. Solid, dağılmamış formaldehidde batan veya asılı kalan beyaz veya kahverengi parçalar genellikle tanısal olarak yeterli olmaktadır [85].

KİB'de en önemli sorun, alınan örneğin lezyonun tümünü temsil etmemesidir. Bu durum yüksek riskli ve heterojen lezyonlar olan radyal skar, atipik duktal hiperplazi (ADH), lobüler neoplazi, papillom, filloid tümör gibi lezyonlarda ortaya çıkmaktadır. Örneğin KİB'de ADH tanımlanan hastalarda %56'ya kadar çıkan oranlarda eşlik eden DKİS bulunabilmektedir. KİB'de DKİS tanısı, cerrahi biyopsi sonrasında %16-55,5 oranında invaziv duktal kanser (İDK)

tanısına dönüşebilmektedir. Radyoloji patoloji uyumsuzluğu olan olgularda da cerrahi eksizyon uygulanmalıdır [87].

KİB'si detaylı histopatolojik değerlendirmeye olanak sağlaması, hormon reseptörlerinin tayinine izin vermesi, in situ/invaziv kanser ayırımının yapılmasına olanak sağlaması açısından İİAB'sine üstünlük sağlamaktadır.

KİB'lerinde komplikasyon oranı oldukça düşüktür. Diğer perkütan biyopsi işlemleri ile benzer olarak en sık hematom ve enfeksiyon görülmektedir. Nadir görülen diğer komplikasyonlar arasında pnömotoraks, implant hasarı, hücrelerin sağlam dokulara ekimi sayılabilir. Diaz ve ark. yaptığı çalışmada hücrelerin sağlam dokulara ekiminin %37 oranında olduğu bildirilmiştir [88]. Ancak yapılan çalışmalarda perkütan biyopsi ve cerrahi biyopsi yapılan olgularda nüks oranları benzer bulunmuştur [89].

2.4.5.4. Vakum Destekli Biyopsi (VDB)

Bir çeşit kor biyopsi tekniği olmakla birlikte iğnenin doku yakalama yeteneği vakum uygulaması sayesinde ciddi şekilde arttırılmıştır. Böylece doku incelemesi için daha büyük doku örnekleri elde edilir ve tanı güvenliği arttırılır. Yapılan çalışmalarda VDB'nin duyarlılık oranı %87.5, özgüllük oranı ise %100 olarak belirtilmiştir.

Vakumlu biyopside amaç lezyonun tümünü almak değildir ancak küçük lezyonlar bazen tümüyle çıkarılır. Kettritz ve ark. yaptığı çalışmada 11-G kullanılarak yapılan VDB'lerde 10 mm'den küçük mikrokalsifikasyon

kümelerinin %76'sının, 11-20 mm olanların ise %30'unun tümüyle çıkartıldığı belirtilmiştir [90].

VDB, stereotakti ve US rehberliğinde uygulanabilmekte olup tanısal oranı yüksek komplikasyon oranı düşük bir biyopsi yöntemidir. Dokuyu örneklem çentiğinde toplayan ve her girişten sonra dışarı çekilmek zorunda kalınan, ateşleme ile işlev gören kor iğne yerine, VDB'de ateşleme yapılmamakta ve vakum kullanılmaktadır. Bu sistemde biyopsi iğnesi lezyonun kenarına kadar ilerletilir, iğne vakum yaparak komşuluğundaki dokuyu iğnenin içine doğru çeker. Komut verilince, iğnenin kesici bölümü lezyon içinde ilerler, lezyonun içindeyken dönen bir kesici iğne ile örnekleme yapılır. İğne meme içerisinden çıkarılmadan hafifçe saat yönünde döndürülür ve tekrar parça alınır. Bu şekilde tek girişle ardışık pek çok örnekleme yapılabilir. Bu sırada biriken kan, işlem süresince ve işlem sonunda önemli ölçüde vakum ile toplanır. Böylece, biyopsi sonrasında elde edilen mamografik görüntülerde veya sonografik kontrolde lezyon lokalizasyonu çok daha iyi bir şekilde görülebilmekte ve biyopsi sonrasında ekimoz genellikle az miktarda olmaktadır [91].

VDB'nin üstünlükleri; tek girişte çok sayıda parça alınabilmesi, daha büyük parçalar alabilmesi ve vakum yaparak kanamayı önlemesidir. Ardışık parçalar elde edilmesi mikrokalsifikasyon, atipik duktal hiperplazi ve DKİS tanılarında kolaylık sağlamaktadır. Özellikle ADH ve DKİS gibi lezyonların saptanmasında yanlış negatiflik veya histolojik tanı yetersizliği önemli bir sorun oluşturmaktadır. VDB yöntemi ile bu tür lezyonlarda yanlış negatiflik veya tanısal yetersizlik oranı daha az olarak gösterilmiştir. Literatürde VDB ile DKİS tanısı

alıp eksizyonel biyopsi ile invaziv kanser tanısı alan olguların oranı %5-15 arasında değişirken bu oran KİB’de %20-50 arasındadır. VAB ile ADH tanısı alıp eksizyonel biyopsi ile DKİS tanısı alan olguların oranı %11-35 iken bu oran KİB’de %44-56’dır [90].

VDB’lerde 7-11 G kalınlığında iğneler kullanılabilmekte olup sıklıkla 11 G iğneler kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda iğne kalınlığının artmasıyla tanısal doğruluk oranında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır. Ancak dens memelerde kalın iğneler iğne pozisyonun sağlanmasında kolaylık sağlayabildiği bildirilmiştir [92].

VDB işlemi sonrasında radyolojik olarak lezyon kaybolabilmektedir. Bu nedenle küçük lezyonların biyopsisinde, sonradan işaretleme ve çıkartılmasına olanak sağlayacak şekilde, biyopsi alanına metalik işaretleyici materyal yerleştirilmektedir.

VDB’lerde komplikasyon oranları oldukça düşüktür. Hematom, ekimoz, abse formasyonu olası komplikasyonlar arasındadır. Cerrahi girişim gerektiren hematom veya abse formasyonunun %0.1 oranında görüldüğü bildirilmiştir [92].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Çalışma Popülasyonu

Hastanemize 2007-2013 tarihleri arasında başvurarak DKİS tanısı alan 206 hasta patoloji veri tabanı taranarak retrospektif olarak saptandı. Bölümümüzde mamografisi bulunmayan ve mamografilerinde mikrokalsifikasyon saptanmayan 105 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Mikroinvazyon saptanan ve patoloji preparatlarına ulaşılamayan 35 hasta çalışmadan çıkartıldı. Geri kalan 66 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu tez çalışması için Gazi Üniversitesi yerel etik kurulundan onay alınmıştır (23 Ocak 2013, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu 16 numaralı kararı).

3.2.Çalışma Metodu

3.2.1. Mamografik Değerlendirme

Mamografik değerlendirme bölümümüzdeki dijital mamografi (Lorad, Hologic Company, Selenia Mamography System, Danbury, USA) kullanılarak yapıldı. Mikrokalsifikasyonlar Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen meme görüntüleme, raporlandırma ve veri sistemi (BI-RADS) kullanılarak dağılım ve morfolojik özelliklerine göre sınıflandı. Mikrokalsifikasyonlar BI-RADS bulgularına göre "hafif derecede şüpheli" (BI-RADS 4A), "orta derecede şüpheli" (BI-RADS 4B), "ileri derecede şüpheli" (BI-RADS 4C) ve "yüksek olasılıkla malign" (BI-RADS 5) olarak sınıflandı. Olguların 36'sına pron masada

sterotaktik vakumlu biyopsi, 25'i sterotaktik tel lokalizasyonu sonrasında eksizyonel biyopsi, 4'üne ise US eşliğinde kor biyopsi ile tanı koyulmuştur.

3.2.2. Histopatolojik Değerlendirme

Hastanemizde DKİS olgularında rutin hormon reseptörleri ve c-erbB2 (HER2/neu) tayini yapılmamaktadır. Bu nedenle çalışma hastalarının patoloji preparatları yeniden değerlendirildi. ER, PR ve HER2/neu pozitiflikleri immunohistokimyasal analiz ile belirlendi. ER ve PR için $\geq\%10$ nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi. c-erbB2 ekspresyonu için boyanma şiddeti 0 (boyanma yok), 1+ (zayıf yoğunlukta inkomplet (tam olmayan) membranöz boyanma), 2+ (üniform olmayan ya da zayıf yoğunlukta, ancak tümör hücrelerinin en az $\%10$ 'unda aşıkam komplet membranöz boyanma) ve 3+ ($>\%30$ tümör hücresinde üniform, kuvvetli, komplet membranöz boyanma) olarak skorlandı. 3+ boyananlar pozitif olarak kabul edildi.

Tüm olgular immunohistokimyasal bulgulara göre üç gruba ayrıldı: ER pozitif (HER2/neu negatif, PR pozitif veya negatif), HER2/neu pozitif (ER ve PR pozitif veya negatif) ve üçlü negatif (ER, PR ve HER2/neu negatif).

Olgular Modifiye Bloom-Richardson skorumlama sistemi kullanılarak düşük, orta ve yüksek olarak derecelere ayrıldı.

3.2.3. İstatistik Değerlendirme

İstatistik değişkenler SPSS 18.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (yüzde, ortalama, ortanca), gruplu

değişkenlerin karşılaştırılması için Ki kare, gerekli yerlerde Fisher'in Kesin testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırmaları için Kruskal Vallis testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorow Smirnow ve Shapiro Wilk) yöntemler ile yapıldı. Tip-1 hata düzeyinin (p değeri) %5'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 66 olgunun yaşları 24-73 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 53.1 ± 9.3 olarak bulunmuştur. Hastaların %56.1'i 51 yaş ve üzerindedir.

Hastaların %89.4'ünün herhangi bir semptomu bulunmazken, %6.1'i akıntı, %4.5'i ise ele gelen kitle şikayeti ile başvurmuştur (Tablo-6).

Tablo-6. Olguların yaşları ile semptomlarının dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
Yaş (Yıl)		
≤ 50	29	43,9
≥ 51	37	56,1
Ortalama $\pm$ SS: 53,1 $\pm$ 9,3, Ortanca: 52 En Küçük: 24, En Büyük: 73		
Semptom		
Yok	59	89,4
Palpabl Kitle	3	4,5
Akıntı	4	6,1
Toplam	66	100,0

Lezyonların en küçüğü 4 mm, en büyüğü 134 mm olup ortalama lezyon boyutu 26.3 ± 26.0 mm olarak hesaplanmıştır. Lezyonların %50'sinin boyutu 19.5 mm ve üzerindedir (Tablo-7).

Mamografik değerlendirmede hastaların %13.6'sı BI-RADS Kategori 4a, %6.1'i BI-RADS 4b, %37.9'u BI-RADS 4c ve %42.4'ü BI-RADS 5 olarak sınıflandırılmıştır. Mikrokalsifikasyonlar dağılımlarına göre değerlendirildiğinde %3 bölgesel, %48.5 küme, %24.2 lineer, %24.2 segmental dağılım saptanmıştır (Tablo-7).

Tablo-7. Mikrokalsifikasyonların mamografik özelliklerinin dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
Boyut (mm)		
<19,5	33	50,0
$\geq 19,5$	33	50,0
Ortalama $\pm$ SS: $26,3 \pm 26,0$, Ortanca: 19,5 En Küçük: 4, En Büyük: 134		
Dağılım		
Bölgesel	2	3,0
Küme	32	48,5
Lineer	16	24,2
Segmental	16	24,2
BI-RADS		
4a	9	13,6
4b	4	6,1
4c	25	37,9
5	28	42,4
Toplam	66	100,0

Mikrokalsifikasyonlar morfolojilerine göre değerlendirildiğinde punktat morfoloji saptanmazken, %18.2 amorf, %18.2 kaba heterojen, %54.5 ince pleomorfik ve %22.7 ince lineer dallanan morfoloji izlenmiştir. 9 olguda birden fazla morfolojide mikrokalsifikasyon saptanmış olup bu olgularda çapraz tablolarda yüksek skorlu morfoloji kabul edilmiştir (Tablo-8).

Tablo-8. Mikrokalsifikasyonların morfolojik özelliklerinin dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
Punktat		
Yok	66	100,0
Var	0	0,0
Amorf		
Yok	54	81,8
Var	12	18,2
Kaba Heterojen		
Yok	54	81,8
Var	12	18,2
İnce Pleomorfik		
Yok	30	45,5
Var	36	54,5
İnce Pleomorfik Dallanan		
Yok	51	77,3
Var	15	22,7
Toplam	66	100,0

Mikrokalsifikasyonlar histopatolojik özelliklerine göre değerlendirildiğinde olguların %56.1’inde komedonekroz izlendi. Hastaların %13.6’sında düşük, %36.4’ünde orta ve %50’sinde yüksek grade saptandı (Tablo-9).

Tablo-9. Histopatolojik özelliklerin dağılımı

Komedo Nekroz		
Yok	29	43,9
Var	37	56,1
Grade		
Düşük	9	13,6
Orta	24	36,4
Yüksek	33	50,0
Toplam	66	100

Lezyonlar reseptör pozitifliklerine göre değerlendirildiğinde %68,2'si Östrojen Reseptör (ER) Pozitif, %50'si Progesteron Reseptör (PR) Pozitif ve %40,9'u İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2 (HER2) pozitif bulunmuştur. Reseptör pozitifliklerine göre alt gruplama, sadece HER2 pozitif olanlar (%40,9), ER veya PR pozitif olanlar (%53,0) ve Üçlü Negatif olanlar (%6,1) olmak üzere üç gruba ayrılarak yapılmıştır (Tablo-10).

Tablo-10. Lezyonların reseptör pozitifliklerine göre dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
Östrojen Reseptör Pozitif		
Hayır	21	31,8
Evet	45	68,2
Progesteron Reseptör Pozitif		
Hayır	33	50,0
Evet	33	50,0
HER2 Pozitif		
Hayır	39	59,1
Evet	27	40,9
Sınıflama		
HER2 Pozitif	27	40,9
ER veya PR Pozitif, HER2 Negatif	35	53,0
Triple Negatif	4	6,1
Toplam	66	100,0

Araştırmaya alınan hastaların reseptör alt gruplarına göre yaş ortalamaları arasında fark bulunmamıştır ($p=0,303$). Reseptör pozitiflikleri ile semptom arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,776$). HER2 pozitif grubun %66,7'sinde, ER/PR pozitif grubun %54,3'ünde komedonekroz bulunurken üçlü negatif grupta komedonekroz bulunmamaktadır. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmaktadır. Burada üçlü negatif grupta komedonekroz bulunmadığından, HER2 ve ER/PR pozitif grubun değerleri ikili karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,324$). Ortalama tümör boyutları HER2 pozitif grupta 27.5 ± 28.5 , ER/PR pozitif grupta 24.0 ± 23.5 ve üçlü negatif grupta 37.2 ± 34.1 bulunmuş olup gruplar arasında tümör boyutu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,694$). HER2 pozitif olan grupta %70.4 oranında yüksek grade izlenirken bu oran ER/PR pozitif grupta %37.1, üçlü negatif grupta ise %25 olarak hesaplanmıştır. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,069$) (Tablo-11).

Tablo-11. Reseptör pozitiflikleri ile klinik ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	HER2 Pozitif		ER veya PR Pozitif		Üçlü Negatif		p
Yaş (Yıl)	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
≤50	10	37,0	18	51,4	1	25,0	0,554
≥51	17	63,0	17	48,6	3	75,0	
	Ortalama±StdS: 54,1±10,3 Ortanca: 56,0		Ortalama±StdS: 52,3±9,0 Ortanca: 50,0		Ortalama±StdS: 52,5±5,5 Ortanca: 54,0		0,303
Semptom							
Yok	24	88,9	31	88,6	4	100,0	0,776
Var	3	11,1	4	11,4	0	0,0	
Komodo Nekroz							
Yok	9	33,3	16	45,7	4	100,0	0,041
Var	27	66,7	19	54,3	0	0,0	
Boyut							
<19,5	14	51,9	17	48,6	2	50,0	0,968
≥19,5	13	48,1	18	51,4	2	50,0	
	Ortalama±StdS: 27,5±28,5 Ortanca: 16,0		Ortalama±StdS:24,0± 23,5 Ortanca: 20,0		Ortalama±StdS: 37,3±34,1 Ortanca: 27,5		0,694
Grade							
Düşük	1	3,7	7	20,0	1	25,0	0,069
Orta	7	25,9	15	42,9	2	50,0	
Yüksek	19	70,4	13	37,1	1	25,0	

Mikrokalsifikasyon morfolojisi ile reseptör alt grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,026$). Ancak HER2 ve ER/PR pozitif gruplar morfolojilerine göre ikili olarak karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Mikrokalsifikasyonların dağılım özellikleri değerlendirildiğinde HER2 pozitif grupta %55.6 oranında küme, ER/PR pozitif grupta %45.7 oranında küme izlenirken, üçlü negatif grupta bölgesel, küme, lineer ve segmental dağılımda birer olgu saptanmıştır. Mikrokalsifikasyon dağılımları ile reseptör pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.228$). HER2 pozitif hastalarda %48.1 oranında BI-RADS Kategori 5 iken bu oran ER/PR pozitif hastalarda %40.0, üçlü negatif hastalarda %25'tir. BI-RADS kategorisi ile reseptör pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.207$) (Tablo-12).

Tablo-12. Reseptör pozitifliklerine göre mamografik bulgular

Özellik	HER2 Pozitif		ER veya PR Pozitif		Üçlü Negatif		p
Morfoloji	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Amorf	3	11,1	5	14,3	3	75,0	0,026
Kaba Heterojen	1	3,7	5	14,3	0	0,0	
İnce Pleomorfik	14	51,9	19	54,3	1	25,0	
İnce Lineer Dallanan	9	33,3	6	17,1	0	0,0	
Dağılım							
Bölgesel	0	0,0	1	2,9	1	25,0	0,228
Küme	15	55,6	16	45,7	1	25,0	
Lineer	6	22,2	9	25,7	1	25,0	
Segmental	6	22,2	9	25,7	1	25,0	
BI-RADS							
4A	3	11,1	4	11,4	2	50,0	0,207
4B	0	0,0	4	11,4	0	0,0	
4C	11	40,7	13	37,1	1	25,0	
5	13	48,1	14	40,0	1	25,0	
Toplam	27	100,0	35	100,0	4	100,0	

Mikrokalsifikasyonların morfolojik özellikleri ile yaş,septom ve lezyon boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.102, p=0.301 ve p=0.083). Amorf grubunun %27,3'ünde komedonekroz mevcut olup bu değerler kaba heterojen, ince pleomorfik ve ince lineer dallanan gruplarda sırasıyla %33,3, %55,9 ve %86,7 olarak bulunmuştur. Komedonekroz varlığı amorf yapıdan ince lineer yapıya doğru geçtikte istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (p=0,014). Yüksek grade, amorf mikrokalsifikasyonlarda %27,3, kaba heterojen grupta %50, ince pleomorfik grupta %55,9 ve ince lineer dallanan grupta %53,3 oranında görülmüştür. Ancak grade ile morfoloji arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.500) (Tablo-13).

Tablo-13. Mikrokalsifikasyonların morfolojisine göre hastalarının klinik ve patolojik özelliklerinin dağılımı

Özellik	Morfoloji*				P
Yaş (Yıl)	Amorf (n:11)	Kaba Heterojen (n:6)	İnce Pleomorfik (n:34)	İnce Lineer Dallanan (n:15)	
≤50	54,5	83,3	41,2	26,7	0,102
≥51	45,5	16,7	58,8	73,3	
Semptom					
Yok	90,9	66,7	91,2	93,3	0,301
Var	9,1	33,3	8,8	6,7	
Komodo Nekroz					
Yok	72,7	66,7	44,1	13,3	0,014
Var	27,3	33,3	55,9	86,7	
Boyut					
<19,5	72,7	33,3	55,9	26,7	0,083
≥19,5	27,3	66,7	44,1	73,3	
Grade					
Düşük	27,3	0,0	14,7	6,7	0,500
Orta	45,5	50,0	29,4	40,0	
Yüksek	27,3	50,0	55,9	53,3	

*Sadece sütun yüzdeleri verilmiştir

Mikrokalsifikasyonların dağılımı ile hastanın yaşı, semptom varlığı ve tümörün grade'i arasında her hangi bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Lineer grubunun %87,5'inde komedonekroz bulunurken bu değerler küme ve segmental grupta sırası ile %46,9 ve %50,0 olarak bulunmuştur. Lineer grupta komedonekroz küme ve segmental gruplarından daha fazla bulunmaktadır ($p=0,021$). Küme grubunun %21,9'unda, lineer grubunun %62,5'inde ve segmental grubunun %87,5'inde tümör boyutu 19,5 mm ve üzerindedir. Küme grubundan segmental grubuna doğru ilerledikçe tümörün boyutu artış göstermiştir ($p<0,001$)(Tablo-14).

Tablo-14. Mikrokalsifikasyonların dağılımlarına göre ile klinik ve patolojik özellikler

Özellik	Dağılım**			
Yaş (Yıl)	Küme (n:32)	Lineer (n:16)	Segmental (n:15)	P
≤50	46,9	25,0	50,0	0,269
≥51	53,1	75,0	50,0	
Semptom				
Yok	90,6	87,5	87,5	0,923
Var	9,4	12,5	12,5	
Komodo Nekroz				
Yok	53,1	12,5	50,0	0,021
Var	46,9	87,5	50,0	
Boyut				
<19,5	78,1	37,5	12,5	<0,001
≥19,5	21,9	62,5	87,5	
Grade				
Düşük	15,6	12,5	0,0	0,488
Orta	34,4	31,3	50,0	
Yüksek	50,0	56,3	50,0	

*Bölgesel grubunda sadece 2 kişi olduğu için analize alınmadı **Sadece sütun yüzdeleri verilmiştir

BI-RADS 4B grubunda dört olgu bulunduğu için 4A grubu ile birleştirilerek istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir. BI-RADS kategorileri ile hastanın yaşı, semptom varlığı ve tümörün grade'i arasında her hangi bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). BI-RADS Kategori 5 grubunun %75,0'ında komedonekroz bulunurken bu değerler Kategori 4A-B ve 4C gruplarında sırası ile %30,8 ve %48 olarak bulunmuştur. BI-RADS Kategori 5 grubunda komedonekroz Kategori 4A-B ve 4C gruplarından daha fazla bulunmaktadır ($p=0,017$). Kategori 5 grubunun %71,4'ünde, Kategori 4A-B grubunun %38,5'inde ve Kategori 4C grubunun %32,0'ında tümör boyutu 19,5 mm ve üzerindedir. Kategori 5 grubunun tümör boyutu Kategori 4A-B ve evre 4C grubundan anlamlı olarak fazladır ($p=0,011$) (Tablo-15).

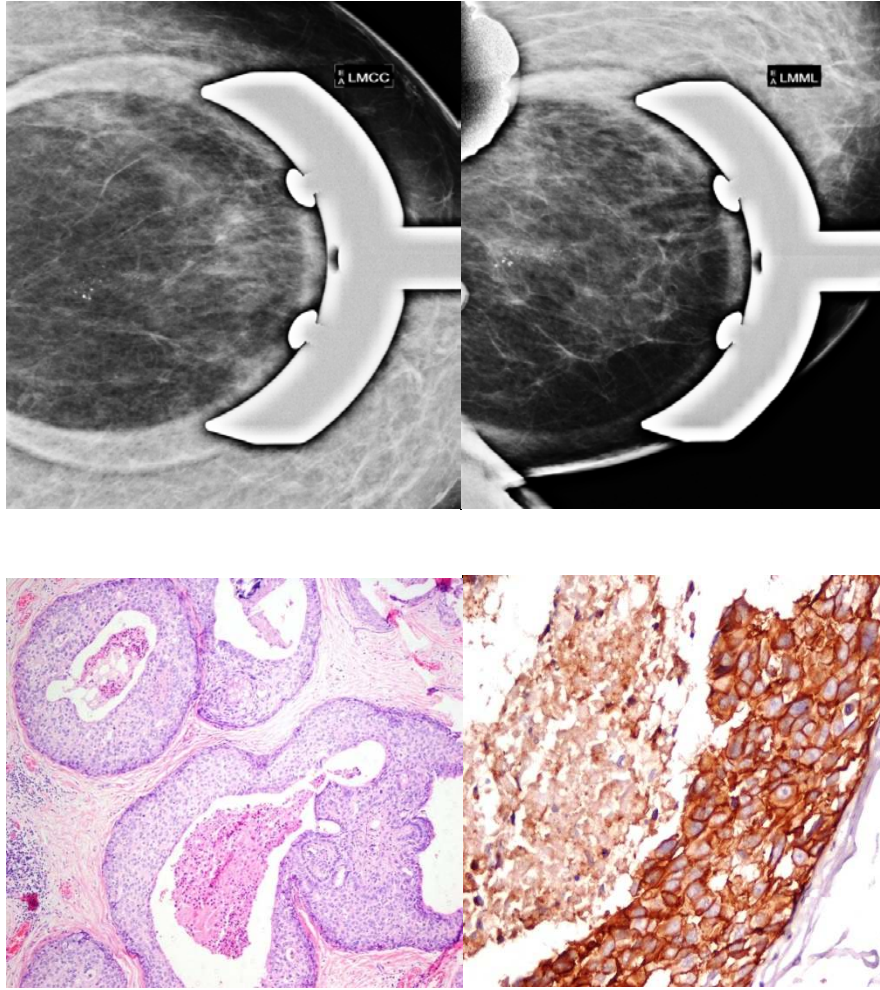
Tablo-15. BI-RADS kategorilerine göre klinik ve patolojik özelliklerin dağılımı

Özellik	BI-RADS*			
Yaş (Yıl)	4A-B (n:13)	4C (n:25)	5 (n:25)	P
≤50	61,5	40,0	39,3	0,361
≥51	38,5	60,0	60,7	
Semptom				
Yok	84,6	92,0	89,3	0,782
Var	15,4	8,0	10,7	
Komodo Nekroz				
Yok	69,2	52,0	25,0	0,017
Var	30,8	48,0	75,0	
Boyut				
<19,5	61,5	68,0	28,6	0,011
≥19,5	38,5	32,0	71,4	
Grade				
Düşük	23,1	16,0	7,1	0,221
Orta	53,8	32,0	32,1	
Yüksek	23,1	52,0	60,7	

*Sadece sütun yüzdeleri verilmiştir

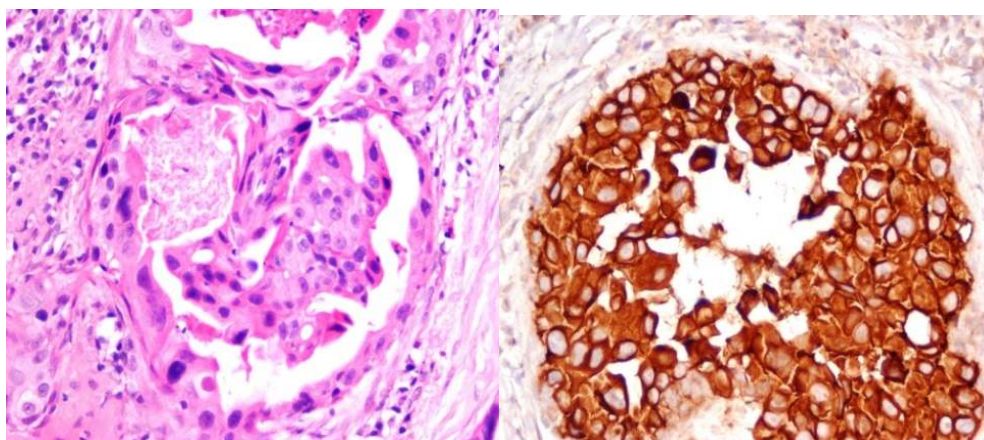
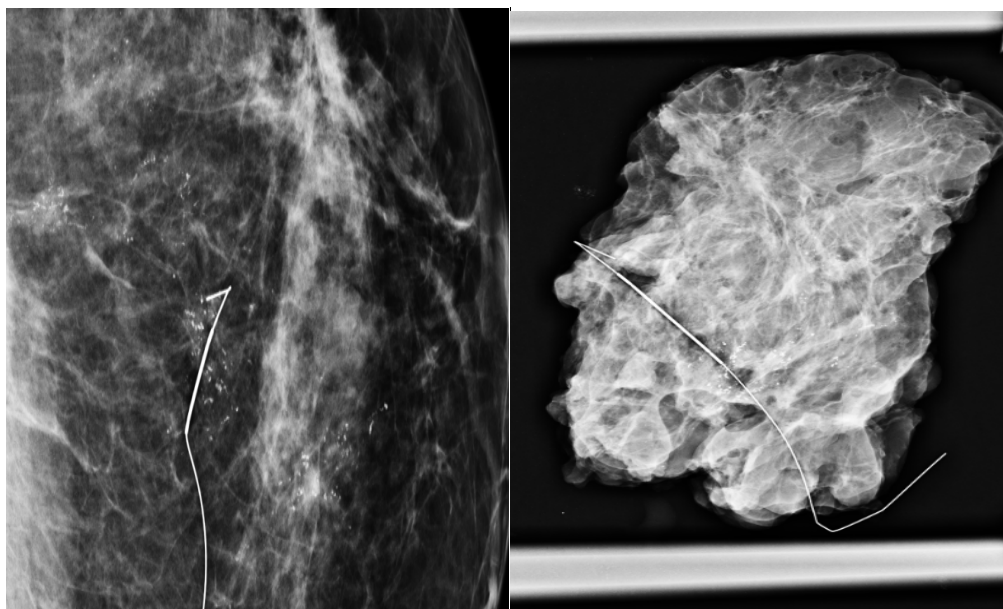
OLGULARDAN ÖRNEKLER

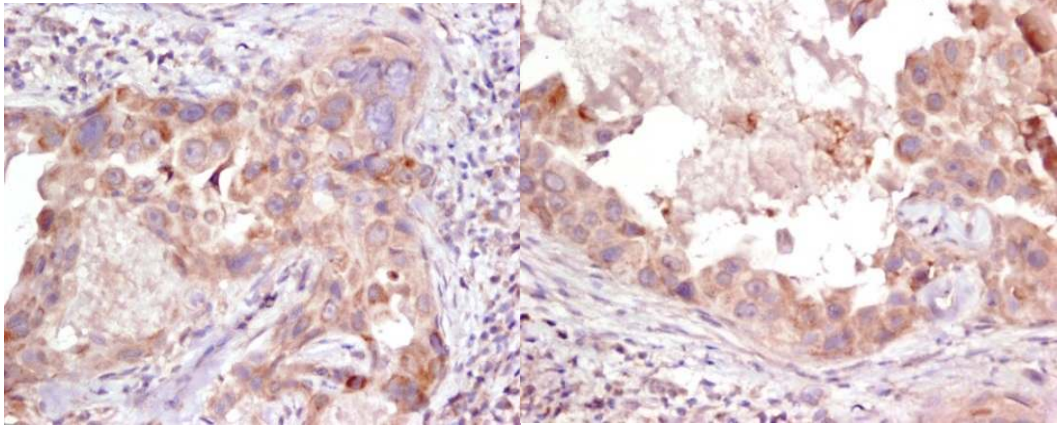
OLGU 1.



44 yaşında kadın olgu. Mamografik değerlendirmede sol memede kaba heterojen ve ince pleomorfik morfolojide, lineer dağılım gösteren mikrokalsifikasyon izlenmiş olup BI-RADS 5 kategorisinde değerlendirilmiştir. Hastanın kesin tanısı sterotaktik tel lokalizasyonu sonrasında cerrahi eksizyon ile konmuştur. Histopatolojik değerlendirmede tanı yüksek grade’li komedonekroz alanları içeren DKİS olarak rapor edilmiştir. Yapılan immunohistokimyasal analizde HER2 3+ olarak belirtilmiştir.

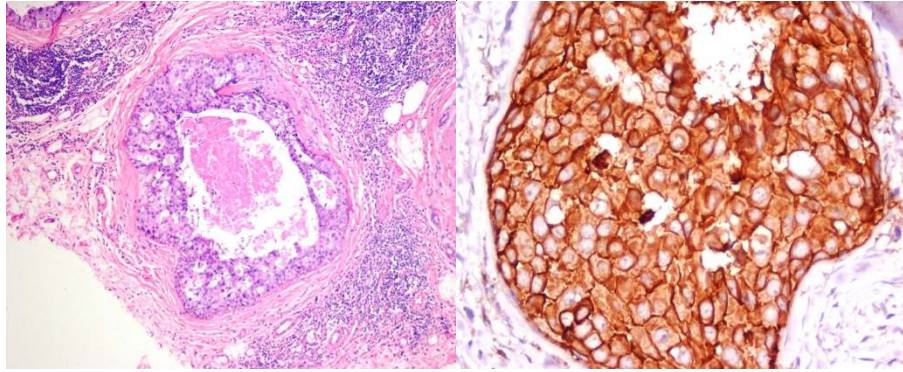
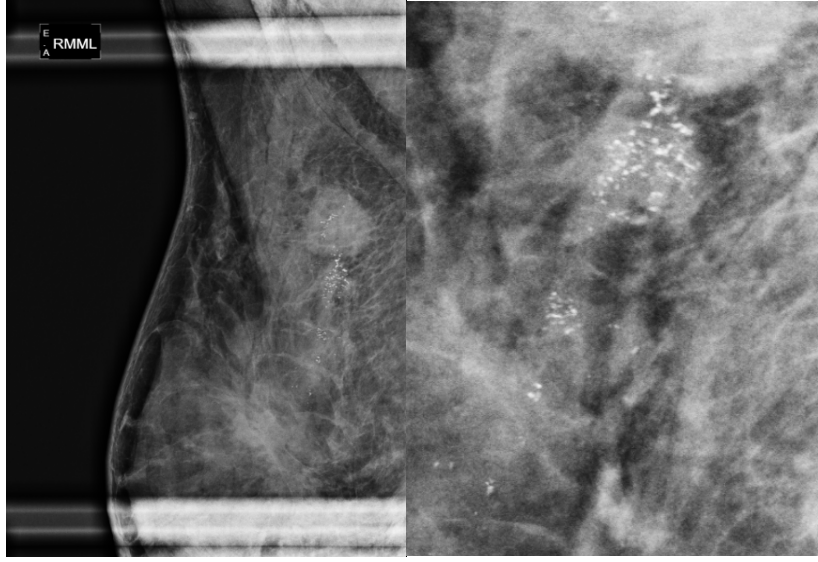
OLGU 2.





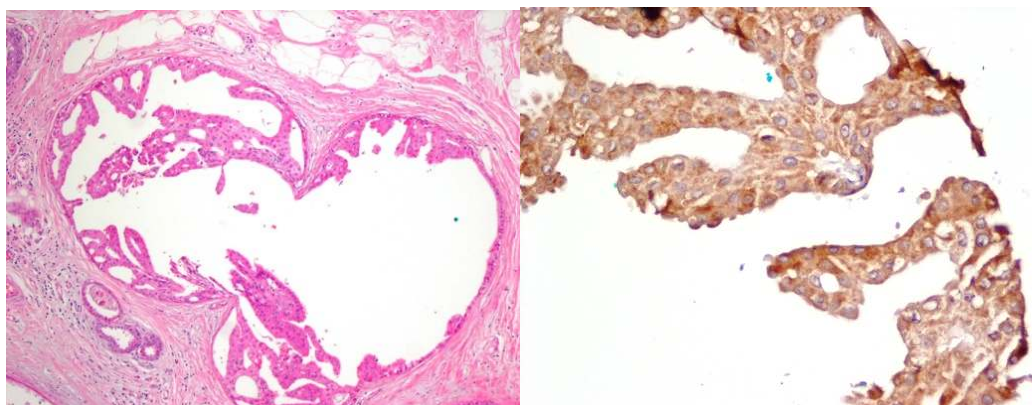
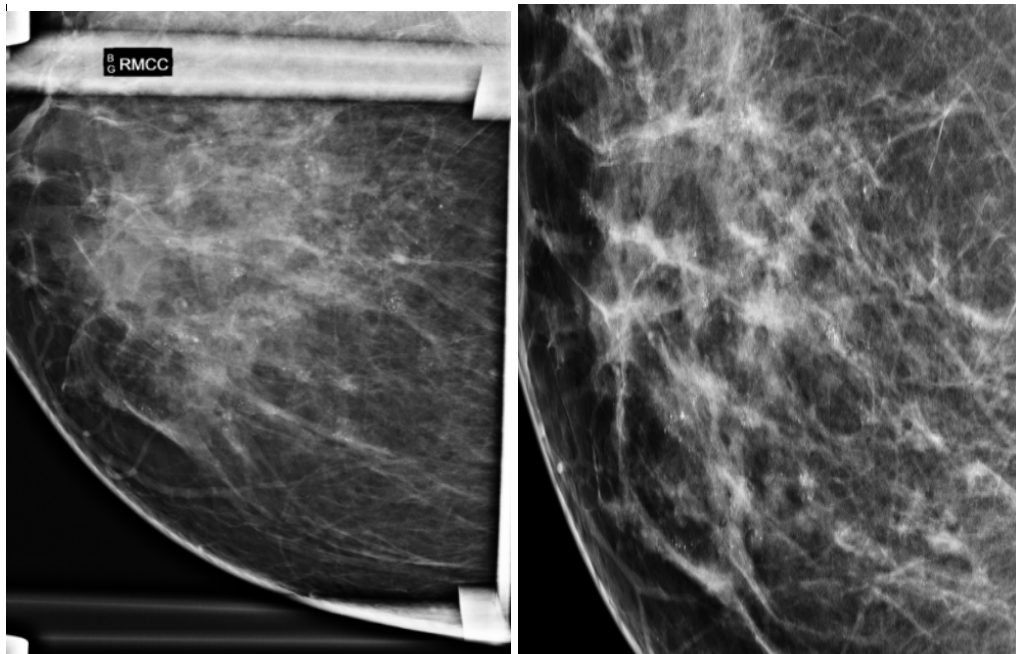
58 yaşında kadın olgu. Mamografik incelemede sol memede segmental dağılım gösteren ince lineer dallanan mikrokalsifikasyonlar izlenmiş olup BI-RADS 5 Kategorisinde değerlendirilmiştir. Tanı sterotaktik tel lokalizasyonu sonrasında eksizyonel biyopsi ile komedo tipte yüksek grade'li DKİS olarak raporlanmıştır. İmmunohistokimyasal analiz sonrasında HER2 3+ izlenmiş olup ER/PR negatif olarak saptanmıştır.

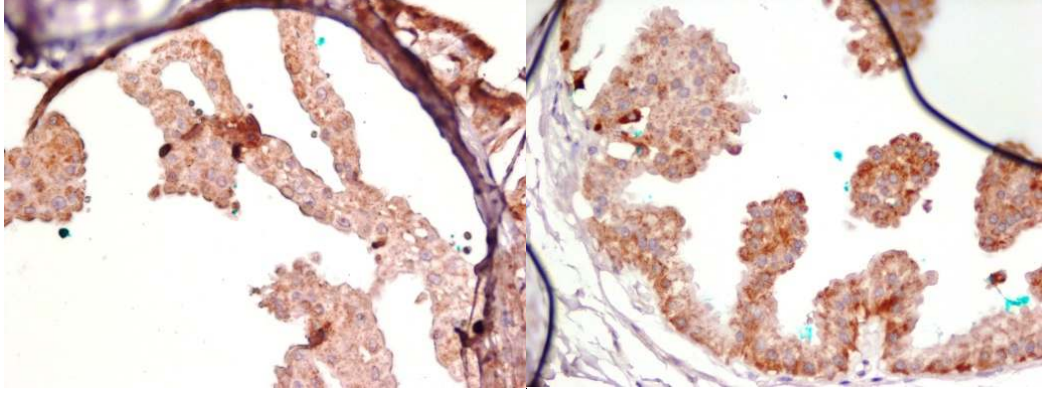
OLGU 3.



41 yaşında kadın olgu. Mamografik incelemede sağ memede segmental dağılım gösteren kaba heterojen, ince pleomorfik ve ince lineer dallanan morfolojide mikrokalsifikasyonlar izlenmiş olup BI-RADS Kategori 5 olarak değerlendirilmiştir. Hastaya kesin tanı için masada sterotaktik vakumlu biyopsi sonrasında konmuştur. Histopatolojik incelemede tanı yüksek grade'li, komedonekroz alanları izlenen DKİS olarak rapor edilmiştir. İmmunohistokimyasal çalışmada HER2 3+ bulunurken ER/PR negatif olarak saptanmıştır.

OLGU 4.





57 yaşında kadın olgu. Mamografik incelemede sağ memede segmental dağılım gösteren ince plemorfik mikrokalsifikasyonlar izlenmiş olup BI-RADS Kategori 5 olarak değerlendirilmiştir. Hastanın kesin tanısı pron masada sterotaktik vakumlu biyopsi sonrasında konmuştur. Histopatolojik incelemede orta grade'li papiller tip DKİS olarak raporlanmıştır. Yapılan immunohistokimyasal analizde HER2 ve ER/PR için negatif olarak saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Mamografinin tarama yöntemi olarak kullanımının sıklaşması ve kor biyopsinin, görüntüleme yöntemleri ile saptanan lezyonlardan kolay ve hızlı bir şekilde örneklem şansı tanınması nedeniyle son yıllarda duktal karsinoma in situ insidansı artmıştır. DKİS yeni tanı tüm meme kanserlerinin %25'inin, mamografi ile saptanan kanserlerin %33'ünü oluşturmaktadır [93]. DKİS histolojik ve klinik olarak oldukça heterojen bir gruptur. Prognoz konusunda fikir vermesi ve uygun tedavinin belirlenebilmesi açısından moleküler faktörler oldukça önemlidir. Literatürde mamografik bulguların, moleküler faktörler konusunda fikir verebileceğini gösteren yayınlar mevcut olup oldukça sınırlı sayıdadır. Biz de çalışmamızda BI-RADS tanımlıyıcıları ile moleküler prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

DKİS 35-39 yaşlarından önce oldukça nadir görülmektedir. Görülme sıklığı 4. dekad ile artmaya başlar ve 65-69 yaşına kadar artmaya devam etmektedir. 65-79 yaşları arasında görülme sıklığı azalmaktadır. Genel olarak bakıldığında DKİS büyük oranda 50 yaş üzeri olgularda görülmektedir [94]. Bizim çalışmamızda hastaların %56.1'i 51 yaş ve üzerinde olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

DKİS, %85-95 oranında şikayeti olmayan olgularda tarama mamografisinde saptanmaktadır. Rauch ve ark. yaptığı geniş hasta grubuna sahip çalışmada olguların sadece %14'ünde klinik semptom bulunmaktadır [95]. Çalışmamızda %10.6 hastada akıntı veya ele gelen kitle şikayeti mevcut olup bu oran literatür ile uyumludur [96].

DKİS olgularının %70'i sadece mikrokalsifikasyon ile bulgu vermektedir. Yapılan çalışmalarda mikrokalsifikasyon morfolojilerinin histolojik tiplere göre farklılık gösterdiği gösterilmiştir. Holland ve ark. yaptığı çalışmada komedo tip kanserlerde lineer dallanan, kribriform tipte ise granüler tip mikrokalsifikasyonların daha sık görüldüğü belirtilmiştir [97]. Evans ve ark. yaptığı çalışmada histolojik tip yerine nekroz varlığının mikrokalsifikasyon morfolojileri konusunda daha belirleyici olduğu gösterilmiştir. Nekroz olan olgularda duktal dağılım gösteren mikrokalsifikasyonlar daha sık görülürken, nekroz görülmeyen olgularda punktat morfolojide mikrokalsifikasyonların sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir [98]. Bizim çalışmamızda da komedonekroz varlığı amorf yapıdan ince lineer yapıya doğru geçtikte artış göstermiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Lineer ya da segmental dağılım gösteren ince pleomorfik ve ince lineer dallanan mikrokalsifikasyonlar malignansi açısından pozitif prediktif değeri en yüksek olan morfoloji ve dağılım özellikleridir [99]. Bu mikrokalsifikasyonlar BI-RADS 5 olarak değerlendirilmelidir [100]. Çalışmamızda BI-RADS 5 grubunda ve lineer dağılım gösteren mikrokalsifikasyonlarda komedonekroz diğer gruplara göre daha fazla bulunmakta olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca kümesel dağılımdan segmental dağılıma ilerledikçe tümör boyutlarında artış izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Benzer şekilde BI-RADS Kategorisi arttıkça tümör boyutlarında artış izlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda nekroz varlığının grade ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Orta ve yüksek grade'li olgularda nekroz sıklıkla görülürken, düşük

grade'li olgularda nekroz varlığı oldukça nadirdir [94]. Barreau ve ark. yaptığı çalışmada ince pleomorfik ve ince lineer dallanan mikrokalsifikasyonların sıklıkla yüksek grade'li, punktat mikrokalsifikasyonların çoğunlukla düşük grade'li olduğu gösterilmiştir [101]. Holland ve ark. yaptığı çalışmada ince pleomorfik ve ince lineer dallanan mikrokalsifikasyonların yüksek grade'li olgularda %42.4 oranında görülürken, düşük grade'li olgularda %28.8 oranında görüldüğü belirtilmiştir [102]. Çalışmamızda grade ile mikrokalsifikasyon morfolojileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun hasta sayısının az olmasından ve hastaların büyük oranda ince pleomorfik ve ince lineer dallanan morfolofiyi sahip olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Lari ve ark. yaptığı derlemede DKİS olgularında ortalama %70 oranında ER pozitifliği saptandığı bildirilmiştir. PR pozitifliği de benzer oranlarda olup ortalama %60 oranında saptanmıştır. HER2 pozitifliği ise ortalama %40 oranında izlenmektedir [103]. Çalışmamızda ER pozitifliği %68.2, PR pozitifliği ise %50 oranında saptanmış olup literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. HER2 pozitifliği ise %40.9 oranında olup literatür ile benzerdir.

Yapılan çalışmalarda DKİS'nun invaziv kansere ilerleyebilmesi için neovaskülarizasyonun gerçekleşmesi gerektiği gösterilmiştir. Neovaskülarizasyon immün hücrelerden ve tümör hücrelerinden salınan büyüme faktörleri ile sağlanmaktadır. Guidi ve ark. yaptığı çalışmada mikrodamar yoğunluğu ile histolojik tip (komedokarsinom için daha yüksek) ve HER2 pozitifliği arasında pozitif ilişki gösterilmiştir [104]. HER2 pozitifliği büyük lezyon boyutu, yüksek grade ve lenf nodu metastazı gibi kötü prognostik faktörler ile ilişkilidir

[61].Yapılan çalışmalarda HER2 pozitifliğinin çoğunlukla komedokarsinomlarda ve yüksek grade'li olgularda saptandığı bildirilmiştir [105]. De Potter ve ark. yaptığı çalışmada HER2 pozitifliği ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [106]. Bunun yanında Claus ve ark. yaptığı çalışmada HER2 pozitifliği ile lezyon boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [105]. Bizim çalışmamızda komedonekroz ile reseptör pozitiflikleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Grade ile reseptör pozitiflikleri karşılaştırıldığında HER2 pozitif olgularda, ER/PR pozitif ve üçlü negatif olgulara göre belirgin fazla oranda yüksek grade saptanmasına karşın bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Hasta sayısının artırılması halinde bu ilişkinin anlamlı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda lezyon boyutu ile reseptör pozitiflikleri arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir.

Yapılan çalışmalarda ER pozitif olan olgularda sıklıkla PR pozitifliğinin eşlik ettiği gösterilmiştir. Buna karşın HER2 pozitif olgularda sıklıkla ER negatif olarak saptanmaktadır [94]. Rauch ve ark. yaptığı çalışmada ER pozitif olguların ER negatif olgulara göre daha ileri yaşta oldukları ve genellikle postmenapozal oldukları belirtilmiştir. ER pozitif olgularda %44 oranında yüksek grade saptanırken bu oran ER negatif olgularda %93 olarak belirtilmiştir. ER negatif olgularda komedonekroz daha yüksek oranlarda saptanmaktadır [95]. Yüksek grade ve komedonekroz varlığının lokal nüks ve invaziv kanser gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir [107]. ER negatif olgularda multifokal-multisentik tümör odakları daha sık saptanmıştır. ER pozitif olgularda ER negatif olgulara göre daha az oranda klinik semptom bulunmuş olsa da istatistiksel olarak anlamlı ilişki

saptanmamıştır [95]. Bizim çalışmamızda ER/PR pozitif olgular ile HER2 pozitif olgular karşılaştırıldığında yaş ortalamasının ER/PR pozitif olgularda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Semptom varlığı ve grade ile reseptör pozitiflikleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durumun hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Komedonekroz ile reseptör pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak bu ilişki üçlü negatif grubundaki dört hastada komedonekroz saptanmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. HER2 ve ER/PR grubu ikili karşılaştırıldığında HER2 grubunda daha yüksek oranda komedonekroz görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

DKİS olgularında üçlü negatif alt grubu az saptanmaktadır. Boissarie-Lacroix ve ark. 73 üçlü negatif meme kanseri ile yapılan çalışmada %12.3 oranında DKİS odakları içeren invaziv duktal kanser saptanmıştır. Üçlü meme kanserlerinin çoğu kitle ile bulgu vermekte olup mikrokalsifikasyon nadir görülmektedir [108]. Çalışmamızda üçlü negatif grubunda az sayıda hasta olmasının bu nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Literatürde üçlü negatif DKİS olgularında komedonekroz oranı ilgili oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Dabbs ve ark. yaptığı çalışmada on üç üçlü negatif DKİS olgusunun hepsinde yüksek grade saptanmış olup sekiz hastada komedonekroz tespit edilmiştir. Bae ve ark. yaptığı çalışmada beş olgunun dördünde komedonekroz saptanmıştır [5]. Bizim çalışmamızda üçlü negatif alt grubunda

dört olgu bulunmakta olup hiçbirinde komedonekroz saptanmamıştır. Ancak olgu sayısı analiz yapmak için yeterli değildir.

Bae ve ark. 101 hasta ile yaptığı çalışmada mikrokalsifikasyon morfoloji ve dağılımları ile reseptör alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. HER2 pozitif DKİS olgularında büyük oranda ince pleomorfik ve ince lineer dallanan morfolojide, segmental dağılım gösteren BI-RADS 5 kategorisinde mikrokalsifikasyonlar izlenirken, punktat ve amorf morfolojide kümesel dağılım gösteren mikrokalsifikasyonların büyük oranda ER/PR pozitif olgularda izlendiği belirtilmiştir [5]. Bizim çalışmamızda reseptör alt grupları ile dağılım özellikleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. BI-RADS kategorileri değerlendirildiğinde HER2 pozitif olgularda BI-RADS 5 oranı ER/PR pozitif olgulara göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır. Morfoloji alt grupları ile reseptör pozitiflikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ancak HER2 ve ER/PR grubu ikili karşılaştırıldığında morfoloji ile gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu fark üçlü negatif grupta %75 oranında amorf morfolojide mikrokalsifikasyon saptanmasından kaynaklanmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bu konuda bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak üçlü negatif alt grubundaki olgu sayısı analiz yapmak için yeterli değildir.

Çalışmamızda mamografik bulguların reseptör pozitiflikleri hakkında fikir verebileceği gösterilmiştir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda daha net sonuçlar elde edildiği takdirde görüntüleme bulgularının prognoz ve uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi konusunda yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki retrospektif olmasından dolayı seçim yanlılığı ihtimali olmasıdır. Çalışmamıza sadece mikrokalsifikasyon saptanan DKİS olguları dahil edilmiştir. Ancak bu grup tüm olguların büyük bölümünü oluşturmaktadır.

Çalışmamıza 2007-2013 tarihleri arasındaki hastaların dahil edilmesi nedeniyle en uzun takip süresi altı yıldır. Takip süresinin az olması ve hasta kayıtlarımızın yetersiz olması nedeniyle sağkalım oranları bu çalışmaya dahil edilememiştir. Daha geniş hasta grubu içeren ve uzun takip süresi olan olası çalışmalarda mamografik ve histopatolojik bulgular ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılabilir.

Çalışmamızda alt gruplar homojen dağılım özelliği göstermeyip, özellikle üçlü negatif alt grubunda az sayıda olgu bulunmaktadır. Olgu sayısının az olması mamografik bulgular ile patolojik bulgular arasındaki ilişki analizini güçleştirmiştir. Ancak mamografinin histopatolojik bulgular konusunda fikir verebileceği gösterilmiştir. Daha geniş hasta grupları ile ek görüntüleme yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilecek çalışmaların bu konuyu daha da aydınlatacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda DKİS tanısı almış ve mikrokalsifikasyon saptanan 66 hastada BI-RADS tanımlıyıcılarına dayanan mamografik bulguların ER, PR ve HER2 pozitiflikleri konusunda fikir verebileceği gösterilmiştir.

Önemli bir prognostik faktör olan komedonekroz varlığı ile mikrokalsifikasyon morfolojileri ve grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Lineer dağılım gösteren mikrokalsifikasyonların izlendiği olgularda komedonekroz daha sıklıkla saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. BI-RADS 5 kategorisinde değerlendirilen mikrokalsifikasyonlarda komedonekroz daha yüksek oranlarda saptanmıştır.

Tümör boyutları ile BI-RADS kategorileri karşılaştırıldığında BIRADS kategorisi arttıkça tümör boyutlarında artış izlenmiştir. BI-RADS kategorileri ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Sonuç olarak mikrokalsifikasyonların dağılım ve morfolojik özellikleri ile komedonekroz, grade ve tümör boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca mamografik bulgular uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli olan reseptör pozitiflikleri hakkında fikir vermektedir. Mikrokalsifikasyonların dağılım ve morfolojik özelliklerinin prognoz tayininde, uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde ve olguların risk analizinin tayininde kullanılabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- [1] A. Jemal, F. Bray, and J. Ferlay, “Global Cancer Statistics,” vol. 61, no. 2, pp. 69–90, 2011.
- [2] C. Concepts and F. Directions, “Ductal Carcinoma In Situ of the Breast,” vol. 137, no. April, 2013.
- [3] M. V. K. Aramouzis, E. L. I. Aratza, P. R. Avazoula, F. A. B. Adra, and D. K. Oukouras, “Short Report Non-palpable Breast Carcinomas : Correlation of Mammographically Detected Malignant-Appearing Microcalcifications and Molecular Prognostic Factors,” vol. 90, pp. 86–90, 2002.
- [4] C. Stomper and R. Margolin, “Review Article Ductal Carcinoma Perspective in Situ : The Mammographer ’ s,” pp. 585–591, 1994.
- [5] M. S. Bae, W. K. Moon, and J. M. Chang, “Mammographic features of calcifications in DCIS : correlation with oestrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status,” pp. 2072–2078, 2013.
- [6] J. H. Kim, E. S. Ko, D. Y. Kim, H. Han, J. Sohn, and D. H. Choe, “Noncalcified Ductal Carcinoma In Situ,” pp. 903–910, 2009.
- [7] L. K. Dunnwald, M. A. Rossing, and C. I. Li, “Research article Hormone receptor status , tumor characteristics , and prognosis : a prospective cohort of breast cancer patients,” vol. 9, no. 1, pp. 1–10, 2007.
- [8] X. Wang, L. Chao, L. Chen, B. Tian, Y. Zang, M. Hua, and J. Sun, “Correlation of Mammographic Calcifications with HER-2/neu

Overexpression in Primary Breast Carcinomas,” vol. 21, no. 2, pp. 170–176, 2008.

- [9] E. R. Woodward, H. V Sleightholme, a M. Considine, S. Williamson, J. M. McHugo, and D. G. Cruger, “Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective.,” *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, vol. 114, no. 12, pp. 1500–9, Dec. 2007.
- [10] K. L. Moore, *The developing human clinically oriented embryology*. 2003, pp. 492–494.
- [11] Sadler T and ., *Langman’s Medical Embryology twelft edition*. 2012, pp. 342–344.
- [12] J. Harris, *Diseases of the Breast*. 2000, pp. 20–25.
- [13] D. B. Kopans, *Breast Imaging*, Third Edit. 2007, pp. 7–12.
- [14] C. L. Junqueira, *Temel Histoloji*. 1998, pp. 444–446.
- [15] İ. Sayek, *Temel Cerrahi*. 2004, pp. 895–897.
- [16] K. L. Moore, *Clinically Oriented Anatomy*, Fourth Edi. 1999, pp. 72–79.
- [17] A. De, P. Torácica, and A. Mama, “Anatomy of the Thoracic Wall , Axilla and Breast,” vol. 24, no. 4, pp. 691–704, 2006.
- [18] S. David, *Textbook of Radiology and Imaging*, Seventh Ed. 2003, pp. 1451–1458.
- [19] Ü. E., *Mamografi Atlası*. Güven-Nobel Tıp Kitabevi, 2000.

- [20] J. L. Kelsey and G. S. Berkowitz, "Breast Cancer Epidemiology Breast Cancer Epidemiology," pp. 5615–5623, 1988.
- [21] S. E. Singletary, "Rating the risk factors for breast cancer.," *Annals of surgery*, vol. 237, no. 4, pp. 474–82, Apr. 2003.
- [22] W. F. Anderson, R. K. Matsuno, M. E. Sherman, J. Lissowska, M. H. Gail, L. a Brinton, X. R. Yang, B. Peplonska, B. E. Chen, P. S. Rosenberg, N. Chatterjee, N. Szeszenia-Dabrowska, A. Bardin-Mikolajczak, W. Zatonski, S. S. Devesa, and M. García-Closas, "Estimating age-specific breast cancer risks: a descriptive tool to identify age interactions.," *Cancer causes & control : CCC*, vol. 18, no. 4, pp. 439–47, May 2007.
- [23] K. M. Shannon and A. Chittenden, "Genetic testing by cancer site: breast.," *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, vol. 18, no. 4, pp. 310–9, 2012.
- [24] U. O. Njiaju and O. I. Olopade, "Genetic determinants of breast cancer risk: a review of current literature and issues pertaining to clinical application.," *The breast journal*, vol. 18, no. 5, pp. 436–42, Sep. 2012.
- [25] A. H. Woodson, J. L. Profato, K. I. Muse, and J. K. Litton, "Breast cancer in the young: role of the geneticist.," *Journal of thoracic disease*, vol. 5, no. Suppl 1, pp. S19–26, Jun. 2013.
- [26] T. E. H. and B. C. C. Group, "Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women : Reanalysis of," vol. 94, no. 8, 2002.
- [27] L. Li, J. Ji, J.-B. Wang, M. Niyazi, Y.-L. Qiao, and P. Boffetta, "Attributable causes of breast cancer and ovarian cancer in china:

reproductive factors, oral contraceptives and hormone replacement therapy.,” *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*, vol. 24, no. 1, pp. 9–17, Mar. 2012.

- [28] A. Msolly, O. Gharbi, and S. Ben Ahmed, “Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Tunisia: a case-control study.,” *Medical oncology (Northwood, London, England)*, vol. 30, no. 1, p. 480, Mar. 2013.
- [29] “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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer,” *Lancet Oncology*, vol. 9017, no. 347, pp. 1713–27, 1996.
- [30] P. Boyle, P. Maisonneuve, and P. Autier, “Update on cancer control in women.,” *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, vol. 70, no. 2, pp. 263–303, Aug. 2000.
- [31] C. Group, H. Factors, and B. Cancer, “Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer,” vol. 350, pp. 1047–1059, 1997.

- [32] J. Kruk and M. Marchlewicz, "Dietary fat and physical activity in relation to breast cancer among Polish women.," *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, vol. 14, no. 4, pp. 2495–502, Jan. 2013.
- [33] S. Suzuki, M. Kojima, S. Tokudome, M. Mori, F. Sakauchi, K. Wakai, Y. Fujino, Y. Lin, S. Kikuchi, K. Tamakoshi, and A. Tamakoshi, "Obesity/Weight Gain and Breast Cancer Risk: Findings From the Japan Collaborative Cohort Study for the Evaluation of Cancer Risk," *Journal of Epidemiology*, vol. 23, no. 2, pp. 139–145, 2013.
- [34] K. Mcpherson, C. M. Steel, and J. M. Dixon, "Breast cancer — epidemiology , risk factors , and genetics Risk factors for breast cancer," vol. 321, no. September, 2000.
- [35] H. a Assi, K. E. Khoury, H. Dbouk, L. E. Khalil, T. H. Mouhieddine, and N. S. El Saghir, "Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women.," *Journal of thoracic disease*, vol. 5, no. Suppl 1, pp. S2–8, Jun. 2013.
- [36] C. Tausch, S. Taucher, P. Dubsky, M. Seifert, R. Reitsamer, W. Kwasny, R. Jakesz, F. Fitzal, L. Filipcic, M. Fridrik, R. Greil, and M. Gnant, "Prognostic value of number of removed lymph nodes, number of involved lymph nodes, and lymph node ratio in 7502 breast cancer patients enrolled onto trials of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG).," *Annals of surgical oncology*, vol. 19, no. 6, pp. 1808–17, Jun. 2012.

- [37] I. Lale Atahan, F. Yildiz, G. Ozyigit, S. Sari, M. Gurkaynak, U. Selek, and M. Hayran, “Percent positive axillary lymph node metastasis predicts survival in patients with non-metastatic breast cancer.,” *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, vol. 47, no. 2, pp. 232–8, Jan. 2008.
- [38] C. L. Carter, C. Allen, and D. E. Henson, “Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases.,” *Cancer*, vol. 63, no. 1, pp. 181–7, Jan. 1989.
- [39] S. E. Pinder, I. Ellis, and C. W. Elston, “Leaders Prognostic factors in primary breast carcinoma,” pp. 981–983, 1995.
- [40] H. J. Bloom and W. W. Richardson, “Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years.,” *British journal of cancer*, vol. 11, no. 3, pp. 359–77, Sep. 1957.
- [41] V. R. Grann, A. B. Troxel, N. J. Zojwalla, J. S. Jacobson, D. Hershman, and A. I. Neugut, “Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma.,” *Cancer*, vol. 103, no. 11, pp. 2241–51, Jun. 2005.
- [42] C. a Clarke, T. H. M. Keegan, J. Yang, D. J. Press, A. W. Kurian, A. H. Patel, and J. V Lacey, “Age-specific incidence of breast cancer subtypes: understanding the black-white crossover.,” *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 104, no. 14, pp. 1094–101, Jul. 2012.

- [43] P. C., “Breast cancer: Current and future endocrine therapies,” *Elsevier Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 7207, no. 13, pp. 324–9, 2013.
- [44] F. Bertucci, P. Finetti, H. Roche, J. M. Le Doussal, L. Marisa, a L. Martin, M. Lacroix-Triki, C. Blanc-Fournier, J. Jacquemier, H. Peyro-Saint-Paul, P. Viens, C. Sotiriou, D. Birnbaum, and F. Penault-Llorca, “Comparison of the prognostic value of genomic grade index, Ki67 expression and mitotic activity index in early node-positive breast cancer patients.,” *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, vol. 24, no. 3, pp. 625–32, Mar. 2013.
- [45] N. Pathmanathan and R. L. Balleine, “Ki67 and proliferation in breast cancer.,” *Journal of clinical pathology*, vol. 66, no. 6, pp. 512–6, Jun. 2013.
- [46] P. Yang, C. W. Du, M. Kwan, S. X. Liang, and G. J. Zhang, “The impact of p53 in predicting clinical outcome of breast cancer patients with visceral metastasis.,” *Scientific reports*, vol. 3, no. 2, p. 2246, Jul. 2013.
- [47] A. G. Rivenbark, S. M. O’Connor, and W. B. Coleman, “Molecular and Cellular Heterogeneity in Breast Cancer,” *The American Journal of Pathology*, no. August, pp. 1–12, Aug. 2013.
- [48] H. Mukai, “Treatment strategy for HER2-positive breast cancer.,” *International journal of clinical oncology*, vol. 15, no. 4, pp. 335–40, Aug. 2010.

- [49] C. M. Perou, T. Sørlie, M. B. Eisen, M. van de Rijn, S. S. Jeffrey, C. a Rees, J. R. Pollack, D. T. Ross, H. Johnsen, L. a Akslen, O. Fluge, a Pergamenschikov, C. Williams, S. X. Zhu, P. E. Lønning, a L. Børresen-Dale, P. O. Brown, and D. Botstein, “Molecular portraits of human breast tumours.,” *Nature*, vol. 406, no. 6797, pp. 747–52, Aug. 2000.
- [50] S. Badve, D. J. Dabbs, S. J. Schnitt, F. L. Baehner, T. Decker, V. Eusebi, S. B. Fox, S. Ichihara, J. Jacquemier, S. R. Lakhani, J. Palacios, E. a Rakha, A. L. Richardson, F. C. Schmitt, P.-H. Tan, G. M. Tse, B. Weigelt, I. O. Ellis, and J. S. Reis-Filho, “Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists.,” *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, vol. 24, no. 2, pp. 157–67, Feb. 2011.
- [51] E. E. Pala, Ü. Bayol, S. Cumurcu, and E. Keskin, “[Immunohistochemical characteristics of triple negative/basal-like breast cancer].,” *Türk patoloji dergisi*, vol. 28, no. 3, pp. 238–44, Jan. 2012.
- [52] *World Health Organization: Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press., 2003.
- [53] B. a Virnig, T. M. Tuttle, T. Shamliyan, and R. L. Kane, “Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes.,” *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 102, no. 3, pp. 170–8, Feb. 2010.

- [54] L. C. Collins, N. Achacoso, R. Haque, L. Nekhlyudov, S. W. Fletcher, C. P. Quesenberry, S. J. Schnitt, and L. a Habel, "Risk factors for non-invasive and invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ.," *Breast cancer research and treatment*, vol. 139, no. 2, pp. 453–60, Jun. 2013.
- [55] A. R. Parikh, C. P. Kaplan, N. J. Burke, J. Livaudais-Toman, E. S. Hwang, and L. S. Karliner, "Ductal carcinoma in situ: knowledge of associated risks and prognosis among Latina and non-Latina white women.," *Breast cancer research and treatment*, Sep. 2013.
- [56] A. Bane, "Ductal carcinoma in situ: what the pathologist needs to know and why.," *International journal of breast cancer*, vol. 2013, p. 914053, Jan. 2013.
- [57] K. V., *Robbins Basic Pathology*, Seventh Ed. 2003, pp. 712–14.
- [58] M. J. Silverstein, "The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast," *The American Journal of Surgery*, vol. 186, no. 4, pp. 337–343, Oct. 2003.
- [59] T. L. Adamovich and R. M. Simmons, "Ductal carcinoma in situ with microinvasion," *The American Journal of Surgery*, vol. 186, no. 2, pp. 112–116, Aug. 2003.
- [60] Z. B., "Mammographically-detected ductal in situ carcinoma of the breast analyzed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erbB-2 proteins, and

proliferative activity,” *Semin Diagn Pathol*, vol. 11, no. 3, pp. 208–14, 1994.

- [61] R. M. Tamimi, H. J. Baer, J. Marotti, M. Galan, L. Galaburda, Y. Fu, A. C. Deitz, J. L. Connolly, S. J. Schnitt, G. a Colditz, and L. C. Collins, “Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer.,” *Breast cancer research : BCR*, vol. 10, no. 4, p. R67, Jan. 2008.
- [62] K. Zaugg and S. Bodis, “Is there a role for molecular prognostic factors in the clinical management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast?,” *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, vol. 55, no. 2, pp. 95–9, May 2000.
- [63] S. C. Lester, D. Ph, and C. M. Kaelin, “Ductal Carcinoma in Situ of the Breast,” pp. 1430–1441, 2013.
- [64] N. Bijker, M. Donker, J. Wesseling, G. J. Den Heeten, and E. J. T. Rutgers, “Is DCIS Breast Cancer , and How Do I Treat it ?,” pp. 75–87, 2013.
- [65] A. P. Schouten van der Velden, M. S. Schlooz-Vries, C. Boetes, and T. Wobbes, “Magnetic resonance imaging of ductal carcinoma in situ: what is its clinical application? A review.,” *American journal of surgery*, vol. 198, no. 2, pp. 262–9, Aug. 2009.
- [66] S. Ali and V. Milan, “Ductal Carcinoma in Situ of the Breast : MR Imaging Findings with Histo- pathologic Correlation 1,” vol. 21201, 2010.

- [67] C. Kuhl, "The Current Status of Breast," vol. 244, no. 2, 2007.
- [68] A. P. Schouten van der Velden, C. Boetes, P. Bult, and T. Wobbes, "The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma.," *American journal of surgery*, vol. 192, no. 2, pp. 172–8, Aug. 2006.
- [69] M. H. Lee, E. Y. Ko, B.-K. Han, J. H. Shin, E. S. Ko, and S. Y. Hahn, "Sonographic findings of pure ductal carcinoma in situ.," *Journal of clinical ultrasound : JCU*, vol. 00, no. 00, pp. 1–7, Aug. 2013.
- [70] M. Friedrich, R. Felberbaum, S. Krämer, R. Axt-Flidner, and K. Diedrich, "Ductal Carcinoma in situ of the Breast: Diagnosis and Management," *Onkologie*, vol. 26, no. 6, pp. 588–595, 2003.
- [71] C. Nickson, K. E. Mason, D. R. English, and A. M. Kavanagh, "Mammographic screening and breast cancer mortality: a case-control study and meta-analysis.," *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, vol. 21, no. 9, pp. 1479–88, Sep. 2012.
- [72] W. a Berg, L. Gutierrez, M. S. NessAiver, W. B. Carter, M. Bhargavan, R. S. Lewis, and O. B. Ioffe, "Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer.," *Radiology*, vol. 233, no. 3, pp. 830–49, Dec. 2004.
- [73] T. E., *Klinik Radyoloji*. 2008, pp. 821–841.

- [74] R. C. of Radiology, “American Collage of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas .,” 2003.
- [75] P. Y. Balcı P., *Temel Radyoloji Fiziği*. 2008.
- [76] G. U. K. O., Oyar, *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. 2003.
- [77] E. D. Pisano, C. Gatsonis, D. Ph, E. Hendrick, M. Yaffe, J. K. Baum, S. Acharyya, E. F. Conant, L. L. Fajardo, L. Bassett, C. D. Orsi, R. Jong, and M. Rebner, “New England Journal,” pp. 1773–1783, 2013.
- [78] T. S., Ed., *Türkiye Klinikleri, Meme Radyolojisi Özel Sayısı*. 2007.
- [79] S. G. Orel and M. D. Schnall, “State of the Art MR Imaging of the Breast for the Detection , Diagnosis , and Staging of Breast Cancer 1,” pp. 13–30, 2001.
- [80] S. Nguansangiam, S. Jesdapatarakul, and S. Tangjitgamol, “Accuracy of fine needle aspiration cytology from breast masses in Thailand.,” *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, vol. 10, no. 4, pp. 623–6, 2009.
- [81] E. D. Pisano, L. L. Fajardo, D. J. Caudry, N. Sneige, W. J. Frable, W. A. Berg, I. Tocino, S. J. Schnitt, J. L. Connolly, C. A. Gatsonis, and B. J. Mcneil, “Breast Imaging Fine-Needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Breast Lesions in a Multicenter Clinical Trial: Results from the Radiologic Diagnostic Oncology Group V 1,” pp. 785–792.
- [82] T. H. E. Value, O. F. Fine, N. Aspiration, B. In, M. Of, and B. Mass, “Memedeki Kitlelerin Tanýsýnda Ýnce Ýðne Aspirasyonu Biyopsisinin

Yeri THE VALUE OF FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN MANAGEMENT OF,” 1998.

- [83] M. Rudas, M. Weber, L. Liberman, and T. H. Helbich, “Breast Biopsy : Results of a Methods : Results : Conclusion :,” vol. 248, no. 2, 2008.
- [84] L. L., “Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy,,” *Radiologic Clinics of North America*, vol. 38, no. 4, pp. 791–807, 2000.
- [85] L. Apesteguía and L. J. Pina, “Ultrasound-guided core-needle biopsy of breast lesions,,” *Insights into imaging*, vol. 2, no. 4, pp. 493–500, Aug. 2011.
- [86] J. E. Fishman, C. Milikowski, R. Ramsinghani, M. V. Velasquez, and G. Aviram, “US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary?,” *Radiology*, vol. 226, no. 3, pp. 779–82, Mar. 2003.
- [87] L. Liberman, L. A. Ernberg, A. Heerdt, M. F. Zakowski, E. A. Morris, L. R. Latrenta, A. F. Abramson, and D. D. Dershaw, “Palpable Breast Masses : Is There a,” no. September, pp. 779–787, 2000.
- [88] L. K. Diaz, E. L. Wiley, and L. A. Venta, “Are Malignant ofthe Breast ? Needle Displaced by Core Biopsy,” no. November, pp. 1303–1313, 1999.
- [89] a. M. Chen, B. G. Haffty, and C. H. Lee, “Local Recurrence of Breast Cancer after Breast Conservation Therapy in Patients Examined by Means of Stereotactic Core-Needle Biopsy,” *Radiology*, vol. 225, no. 3, pp. 707–712, Dec. 2002.

- [90] U. Kettritz, K. Rotter, I. Schreer, M. Murauer, R. Schulz-Wendtland, D. Peter, and S. H. Heywang-Köbrunner, "Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study.," *Cancer*, vol. 100, no. 2, pp. 245–51, Jan. 2004.
- [91] R. F., "Breast cancer diagnosis: The role of stereotactic vacuum-assisted aspiration biopsy," *International Journal of Surgery*, vol. 6, no. 1, pp. 104–108, 2008.
- [92] V. Ames and P. D. Britton, "Stereotactically guided breast biopsy: a review.," *Insights into imaging*, vol. 2, no. 2, pp. 171–176, Apr. 2011.
- [93] D. L. Wickerham and T. B. Julian, "Ductal Carcinoma In Situ: A Rose by Any Other Name.," *Journal of the National Cancer Institute*, Sep. 2013.
- [94] D. S. Ross, Y. H. Wen, and E. Brogi, "Ductal carcinoma in situ: morphology-based knowledge and molecular advances.," *Advances in anatomic pathology*, vol. 20, no. 4, pp. 205–16, Jul. 2013.
- [95] G. M. Rauch, H. M. Kuerer, M. E. Scoggins, P. S. Fox, A. P. Benveniste, Y. M. Park, S. a Lari, B. P. Hobbs, B. E. Adrada, S. Krishnamurthy, and W. T. Yang, "Clinicopathologic, mammographic, and sonographic features in 1,187 patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast by estrogen receptor status.," *Breast cancer research and treatment*, vol. 139, no. 3, pp. 639–47, Jun. 2013.
- [96] W. DP., "The diagnosis and management of ductal carcinoma in-situ of the breast.," *CA Cancer J Clin.*, vol. 50, no. 3, pp. 184–200, 2000.

- [97] H. R., "Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ.," *Lancet*, vol. 335, no. 8688, pp. 519–522, 1990.
- [98] S. Pinder, R. Wilson, M. Sibbering, D. Poller, and I. Ellis, "Ductal Carcinoma Breast : Correlation In Situ of the."
- [99] F. Squires, J. R. Glassman, and A. Morris, "The Breast Imaging Reporting and Data System: Positive Predictive Value of Mammographic Features and Final Assessment Categories," vol. 73, no. July, pp. 35–40, 1998.
- [100] C. K. Bent, L. W. Bassett, C. J. D'Orsi, and J. W. Sayre, "The positive predictive value of BI-RADS microcalcification descriptors and final assessment categories.," *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 194, no. 5, pp. 1378–83, May 2010.
- [101] B. Barreau, I. de Mascarel, C. Feuga, G. MacGrogan, M.-H. Dilhuydy, V. Picot, J.-M. Dilhuydy, C. T. de Lara, E. Bussi eres, and I. Schreer, "Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations.," *European journal of radiology*, vol. 54, no. 1, pp. 55–61, Apr. 2005.
- [102] H. R., "Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation.," *Semin Diagn Pathol*, vol. 11, no. 3, pp. 181–92, 1994.

- [103] S. a Lari and H. M. Kuerer, "Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systematic Review.," *Journal of Cancer*, vol. 2, pp. 232–61, Jan. 2011.
- [104] G. AJ., "Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in patients with ductal carcinoma in situ of the breast.," *Cancer*, vol. 80, no. 10, pp. 1945–53, 1997.
- [105] E. B. Claus, P. Chu, C. L. Howe, T. L. Davison, D. F. Stern, D. Carter, and M. P. Digiovanna, "Pathobiologic Findings in DCIS of the Breast : Morphologic Features , Angiogenesis , HER-2 / neu and Hormone Receptors," vol. 316, pp. 303–316, 2001.
- [106] D. P. CR., "neu overexpression correlates with extent of disease in large cell ductal carcinoma in situ of the breast.," *Human Pathology*, vol. 26, no. 6, pp. 601–6, 1995.
- [107] R. A., "Cell biological factors in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast-relationship to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics," *European journal of cancer*, vol. 37, no. 12, pp. 1514–22, 2001.
- [108] M. Boisserie-lacroix, G. Mac Grogan, M. Debled, S. Ferron, M. Asad-syed, and V. Brouste, "Radiological features of triple-negative breast cancers (73 cases)," *Diagnostic and Interventional Imaging*, vol. 93, no. 3, pp. 183–190, 2012.

8. ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup, kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır. Son yıllarda mamografi taramasının yaygınlaşması ile birlikte duktal karsinoma in situ insidansı belirgin artış göstermiştir. Meme kanserleri gibi in situ duktal kanserlerde prognostik faktörler arasında yaş, aksiller lenf nodu metastazı, tümör boyutu, grade gibi faktörler yanında son yıllarda önem kazanan hormon reseptörleri (ER ve PR) ve HER2 durumudur.

Bu çalışmanın amacı mikrokalsifikasyon izlenen duktal karsinoma in situ olgularında mikrokalsifikasyon dağılım ve morfoloji özellikleri ile reseptör pozitiflikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Çalışmamızda 2007-2013 tarihleri arasında DKİS tanısı alan 66 olguda reseptör pozitiflik durumu, klinik ve histopatolojik özellikler retrospektif olarak belirlenmiştir. Hastaların mamografileri tekrar değerlendirilerek mikrokalsifikasyonların morfolojileri ve dağılımları, BI-RADS kategorileri ve tümör boyutu belirlenmiştir.

Klinik, histopatolojik ve reseptör pozitiflikleri istatistiksel olarak analiz edildiğinde, mamografik bulguların reseptör pozitiflik durumu ve histopatolojik parametreler hakkında fikir verebileceği gösterilmiştir. Lineer ve segmental dağılım gösteren ince lineer dallanan BI-RADS 5 kategorisindeki mikrokalsifikasyonlar ile komedonekroz ve tümör boyutu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, HER2, DKİS, mikrokalsifikasyon

10. SUMMARY

Breast cancer is the most frequent malignancy and the leading cause of cancer death in women. An increased incidence of DCIS has been observed with the widespread use of screening mammography. Prognostic factors include age, axillary nodal status, histopathology, grade, steroid receptors and oncogene amplification especially HER2. Steroid receptor status and HER2 amplification play an important role in the determination of the relevant therapy.

The aim of the study is to investigate the correlation between mammographic features of microcalcifications and histopathological and immunohistochemical prognostic factors. The study included 66 women who were diagnosed with pure DCIS from 2007 to 2013. The status of ER, PR and HER2 was determined using immunohistochemical analysis. The morphology and distribution of microcalcifications were classified according to BI-RADS lexicon.

Clinical, histopathological and receptor status analyzed statistically. Mammographic features correlated with receptor status and histopathological prognostic factors. Fine linear branching microcalcifications with linear or segmental distribution which should be assigned BI-RADS category 5 were more frequently found with comedonecrosis and larger tumour size.

Key words: Breast cancer, HER2, DCIS, microcalcification

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : AYDAN

Soyadı : AVDAN ASLAN

Doğum Yeri ve Tarihi : ADANA / 03.09.1984

Eğitimi :

2008- ... Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı / Ankara

2002-2008 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi / Ankara

1999-2002 Denizli Fen Lisesi / Denizli

1996-1999 Seyhan Anadolu Lisesi / Adana

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Oldugu Bilimsel Kuruluşlar : Türk Radyoloji Derneği

Bilimsel Etkinlikleri :

Giessen Justus Liebig Üniversitesi Nöroradyoloji Departmanı Observer (Temmuz
- Eylül 2012)

Bildiri Özetleri:

- 1) Memede Nadir Bir Kompleks Kitle Nedeni: Malign Melanomun İntramammarian Lenf Nodu Metastazı. Aydan Avdan, Gökalp Kalkan, Emrah Yılmaz, Sevcihan Kesen, Serap Gültekin. 31. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, 2010
- 2) Resimlerle Bir Konu: Meme Sonoelastografisi. G. Ecin, S. Gültekin, A. Avdan, G. Kalkan, E.Yılmaz. 31. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, 2010
- 3) Girişimsel Radyoloji Ünitelerinde Nadir Görülen Fakat Dikkat Edilmesi Gereken Bir Durum: Prilokaine Bağlı Methemoglobinemi Olgusu Ali Murat Koç, Koray Akkan, Aydan Avdan Aslan, Meltem Akçaboy, Baran Önal, Erhan Turgut Ilgıt. 33. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, 2012
- 4) Akut inme tedavisinde emboli önleyici filtre kullanımı Mehmet Koray Akkan, Baran Önal, Erhan Turgut Ilgıt, Jale Bayram, Aydan Avdan Aslan, Ali Murat Koç, Evşen Polattaş Solak. 33. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, 2012
- 5) Kavuşmamış Orta Serebral Arter Varyasyonunun Dört Olgu İle Tartışılması. Koray Akkan, Aydan Avdan Aslan, Murat Uçar, Cemal Yüce, Baran Önal, Erhan Turgut Ilgıt. 33. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, 2012
- 6) Unfused Middle Cerebral Artery. Koray Akkan, Baran Önal, Erhan Turgut Ilgıt, Aydan Avdan Aslan, Murat Uçar, Cemal Yüce. CIRSE 2013, Barcelona, Spain.