



T. C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ MOLEKÜLER ALT
TİPLERİNİN BELİRLENMESİNDE SHEAR-
WAVE ELASTOGRAFİ REHBERLİĞİNDE
KESİCİ İĞNE BİYOPSİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET PEKER

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. PINAR BALCI

İZMİR, 2019



T. C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ MOLEKÜLER ALT
TİPLERİNİN BELİRLENMESİNDE SHEAR-
WAVE ELASTOGRAFİ REHBERLİĞİNDE
KESİCİ İĞNE BİYOPSİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET PEKER

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. PINAR BALCI

İZMİR, 2019

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP)
Koordinasyon Birimi tarafından 2019.KB.SAG.003 numaralı proje kapsamında yapılmıştır.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalanma olanağı tanıyan, tez çalışmamın hazırlanmasıyla yakından ilgilenen, her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli hocam tez ve akademik danışmanım **Prof. Dr. Pınar BALCI**' ya;

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesinde fikir ve katkılarıyla yardımlarını esirgemeyen **Doç. Dr. Işıl BAŞARA AKIN**' a, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren **Doç. Dr. Duygu GÜREL**'e, klinik desteklerinden dolayı **Uzm. Dr. Süleyman Özkan AKSOY**'a, yardımlarını esirgemeyen tüm mamografi ünitesi çalışanlarımıza;

İyi bir eğitim alabilmemiz için uygun ortamı sağlamada hoşgörü ve desteğini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam **Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ** olmak üzere tüm DEUTF Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım ve bölümümüz çalışanlarına,

Hayatımın her anında ve tüm eğitim sürecimde karşılıksız sonsuz sevgi ve sabırlarını benden esirgemeyen, bütün başarılarımda en büyük katkıya sahip olan ve daima varlıkları ve sevgileriyle bana güç veren aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet PEKER
Haziran 2019, İzmir

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Meme Dokusu	1
1.1.1 Meme Embriyolojisi.....	1
1.1.2. Meme Anatomisi	1
1.1.3. Memenin Fizyolojisi	3
1.1.4. Kan Dolaşımı.....	4
1.1.5. Memenin Lenfatik Direnaji	4
1.1.6. Memenin İnnervasyonu.....	5
1.2. Meme Lezyonları	5
1.2.1. Benign Meme Lezyonları.....	5
1.2.2. Malign Meme Lezyonları.....	9
1.3.Meme Kanseri Evreleme Sistemi	12
1.4. Meme Lezyonlarında BIRADS Skorlama Sistemi.....	14
1.5. Meme Kanserinin İmmunohistokimyasal Sınıflaması	15
1.6. Meme Hastalıklarında Temel Görüntüleme Yöntemleri.....	16
1.7. Sonoelastografi	18
1.7.1. Sonoelastografinin Temel Prensipleri	18
1.7.2. Sonoelastografi Yöntemleri.....	19
1.7.2.1. Statik Yöntemler	20
1.7.2.2. Dinamik Yöntemler.....	21
1.7.2.2.1. Transient Elastografi	21
1.7.2.2.2. Shear Wave Elastografi.....	22
1.7.2.2.3. Acoustic Radiation Force Impulse	22
1.7.2.2.3.1. Virtual Touch Tissue Imaging.....	22
1.7.2.2.3.2. Virtual Touch Tissue Quantification.....	22
1.7.2.2.3.3. Virtual Touch Tissue Imaging Quantification.....	23

1.8.Memede Biyopsi Yöntemleri	23
1.8.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	23
1.8.2. Kesici İğne Biyopsisi	24
1.8.2. Vakum Biyopsi.....	24
2. GİRİŞ VE AMAÇ.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	32
4.1. OLGU ÖRNEKLERİ.....	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	43
5.1. Çalışmanın Farklı Yönleri ve Kısıtlılıkları.....	46
5.2. Sonuç	47
6. KAYNAKLAR.....	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Meme Kanserlerinde TNM evrelemesi	14
Tablo 2. BI-RADS ® sınıflaması	14
Tablo 3. Meme kanseri immunohistokimyasal alt tipleri	16
Tablo 4. Hasta yaşlarının ve lezyon boyutlarının gruplara göre dağılımı	32
Tablo 5: Lezyonların gruplara göre BIRADS dağılımı.....	33
Tablo 6: Biyopsi materyallerinin histopatolojik sonuçları	35
Tablo 7: Biyopsi gruplarının cerrahi sonucuyla karşılaştırılması.....	35
Tablo 8: ER, PR, HER2 ve KI67 indeksi doğruluğunun gruplar arası dağılımı	37
Tablo 9: ER ve PR boyanma oranlarının doğruluğunun gruplar arası dağılımı.....	37
Tablo 10: Biyopsi gruplarının immunohistokimyasal alt tip doğruluğunun dağılımı	38
Tablo 11: Biyopsi B ve C' nin sonuçlarının karşılaştırılması	38
Tablo 12: Grup 2' de biyopsi alanlarının ve iki alan arasındaki farkın elastisiteleri	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Memenin Anatomisi	2
Şekil 2. Dokuların Elastikiyetini Gösteren Katsayılar	19
Şekil 3. Günümüzde mevcut olan ultrason elastografi yöntemleri kullandığı fiziksel prensibe göre de gruplandırılması.....	20
Şekil 4. Tsuba Skorlama sistemi	21
Şekil 5: Çalışma tasarımı	27
Şekil 6: Randomizasyon şeması	27
Şekil 7: Grup ve biyopsilerin şematik gösterimi	28
Şekil 8: Elastografi kılavuzluğunda biyopsi lokalizasyonlarının belirlenmesi (örnek 1) ...	29
Şekil 9: Elastografi kılavuzluğunda biyopsi lokalizasyonlarının belirlenmesi (örnek 2) ...	29
Şekil 10: Grup 1 (rutin B-Mod USG kılavuzluğunda) biyopsi	30
Şekil 11: Grup 2' de (elastografi rehberliğinde) biyopsi	30
Şekil 12: Grup 1 ve grup 2 arasında lezyonların boyutlarının karşılaştırılması	34
Şekil 13: Grup 2' de farklı sertlikteki alanlardan yapılan biyopsi örneği (olgu 1).....	40
Şekil 14: Grup 2' de farklı sertlikteki alanlardan yapılan biyopsi örneği (olgu 2).....	41
Şekil 15: Grup 2' de farklı sertlikteki alanlardan yapılan biyopsi örneği (olgu 3).....	42

KISALTMALAR

USG	Ultrasonografi
MG	Mamografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
İDK	İnvaziv Duktal Kanser
İLK	İnvaziv Lobuler Kanser
LKİS	Lobüler Karsinoma in Situ
DKİS	Duktal Karsinoma in Situ
MLO	Mediolateral Oblik
CC	Kraniokaudal
BIRADS	Breast Imaging Reporting Data System
SE	Sonoelastografi
SWE	Shear Wave Elastografi
ROI	Region of Interest
ER	Estrogen receptor
PR	Progesteron receptor
HER 2/neu	Human epidermal growth factor receptor
RF	Radyofrekans dalgaları
TDLÜ	Terminal duktal lobüler ünite
ARC	Amerikan Radyoloji Koleji
ACS	Amerikan Kanser Topluluğu
AJCC	AMERICAN JOINT COMISSION ON CANCER
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
VTI	Virtual Touch Tissue Imaging
VTQ	Virtual Touch Tissue Quantification
VTIQ	Virtual Touch Tissue Imaging Quantification
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

ÖZET

Meme Kanseri Moleküler Alt Tiplerinin Belirlenmesinde Shear-Wave Elastografi
Rehberliğinde Kesici İğne Biyopsisi

Giriş ve Amaç

Meme kitlelerinin kesici iğne biyopsisinde shear-wave elastografi (SWE) rehberliğinin meme kanseri immunohistokimyasal alt tiplerinin doğru saptanmasında rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen kontrollü randomize prospektif kohort çalışmamıza, kesici iğne biyopsisi yapılması amacıyla yönlendirilen ve lezyon boyutu 1 cm'den büyük olan erişkin hastalar dahil edildi. Hastalar blok randomizasyon ile iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu (grup 1) olarak otuz lezyona B-Mod ultrasonografi, otuz lezyona SWE kılavuzluğunda (grup 2) biyopsi yapıldı. Kontrol grubuna yapılan biyopsi A, SWE rehberliğinde lezyonun görece sert alanından yapılan biyopsi B ve görece daha az sert alanından yapılan biyopsi C olarak kaydedildi. Lezyonların tanısı ve immunohistokimyasal sonuçları kaydedilerek cerrahi sonrası sonuçlarla karşılaştırıldı.

Bulgular

Hastaların yaş ortalamaları grup 1'de $57,7 \pm 18,5$, grup 2'de $56 \pm 13,7$; biyopsi yapılan lezyon boyutları grup 1'de $33,2 \text{ mm} \pm 22,6$, grup 2'de $27,8 \text{ mm} \pm 11,9$ olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Duyarlılık biyopsi A'da %96,7, biyopsi B ve C'de %100'dür. Benign-malign doğruluk biyopsi A, B ve C'de sırasıyla %94,7, %100 ve %90; tanısal doğruluk ise %89,5, %100 ve %90'dı. Immunohistokimyasal belirteçler değerlendirildiğinde; biyopsi A'da 1 hastada (%14,3) Her2 reseptör durumu yanlıştı. ER, PR ve Ki67 oranlarındaki %10'luk farklılık anlamlı kabul edilerek karşılaştırıldığında ER oranında doğruluk %77,8 ile

biyopsi B’de en yüksekti ($p= 0,04$). İmmunohistokimyasal alt tiplendirmede doğruluk biyopsi B’de %100, biyopsi A ve C’de %71,4’t ($p = 0,08$).

Sonuç

Meme lezyonlarında kesici iğne biyopsisinde SWE kullanılması duyarlılık, tanısal doğruluk ve immunohistokimyasal alt tiplendirmede doğruluğu %100’e ıkartmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, shear-wave elastografi, kesici iğne biyopsisi, immunohistokimyasal belirteçler



ABSTRACT

Shear-Wave Elastography Guided Core Needle Biopsy For The Determination of Breast Cancer Molecular Subtypes

Purpose

The aim of this study was to investigate the role of shear-wave elastography (SWE) guided-core needle biopsy of breast masses for the accurate determination of breast cancer immunohistochemical subtypes.

Material and Method

This controlled randomized prospective cohort study, which was carried out in the Dokuz Eylül University Medical Faculty Department of Radiology between May 2018 and April 2019, included adult patients who had a breast lesion larger than 1 cm and were referred for a core needle biopsy. Patients were divided into two groups by block randomization. B-Mode ultrasonography (USG)-guided biopsy was performed in thirty lesions as a control group (group 1) and SWE guided biopsy was performed in thirty lesions (group 2). The biopsy in control group was recorded as biopsy A, SWE guided biopsy from the relatively rigid area of the lesion was recorded as biopsy B and biopsy from the relatively less rigid area of the lesion was recorded as biopsy C. Diagnosis and immunohistochemical results of the lesions were recorded and compared with the surgical results.

Results

The mean age of the patients was 57.7 ± 18.5 in group 1 and 56 ± 13.7 in group 2; lesion sizes were 33.2 ± 22.6 mm in group 1, 27.8 ± 11.9 mm in group 2 and there was no significant difference between groups ($p > 0.05$). Sensitivity was 96.7% in biopsy A and 100% in biopsy B and C. Benign-malignant accuracy was 94.7%, 100% and 90% and diagnostic accuracy was 89.5%, 100% and 90% in biopsy A, B and C, respectively. When immunohistochemical markers were evaluated; in one patient (14.3%) at biopsy A, Her2 receptor status was wrong. When the 10% difference in ER, PR and Ki67 rates were considered significant, the accuracy of ER was highest in biopsy B as 77.8% ($p = 0.04$).

Accuracy in immunohistochemical subtyping was 100% in biopsy B, 71.4% in biopsy A and C ($p = 0.08$).

Conclusion

SWE-guided core needle biopsy of breast lesions increased sensitivity, diagnostic accuracy and accuracy in immunohistochemical subtyping to 100%.

Keywords: Breast cancer, shear-wave elastography, core needle biopsy, immunohistochemical markers



1. GENEL BİLGİLER

1.1. Meme Dokusu

1.1.1 Meme Embriyolojisi

Meme ektodermal orjinli cilt apokrin bezidir. Memenin embriyolojik gelişimi fetal ve puberte dönemlerinde iki aşamadan oluşmaktadır. Fetal dönem 5. gestasyonel haftada embriyoda gelişen ve orta hattın her iki yanında aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanan ektodermal katlantılar primitif süt bantlarına karşılık gelir. 7-8. haftalarda göğüs duvarı mezenkimine doğru bir invajinasyon oluşur. 16.haftada epitelyal tomurcuklar gelişir ve dallanır. Bilateral meme tomurcukları 5. ayda primitif süt bantlarının üst 1/3 kısımlarının ortasında mezenşimal proliferasyon ile oluşur. Süt bantları bölümleri meme dokusunun geliştiği dördüncü interkostal boşluk alanı dışında atrofiye olur. Eğer süt bantlarında doğru kesimlerde atrofi meydana gelmezse aksesuar meme dokusu ya da aksesuar meme başları ortaya çıkar (1,2). 20-32. haftalarda fetal dolaşıma giren plasental seks hormonları, meme kanalllarını oluşturmak için epitelyal tomurcukların kanalizasyonunu indükler. Bunun sonucunda maternal orijinli sekretuar stimulasyona cevap verebilen basit dallanmış duktuslardan oluşan rudimenter bir organ meydana gelir (3-7).

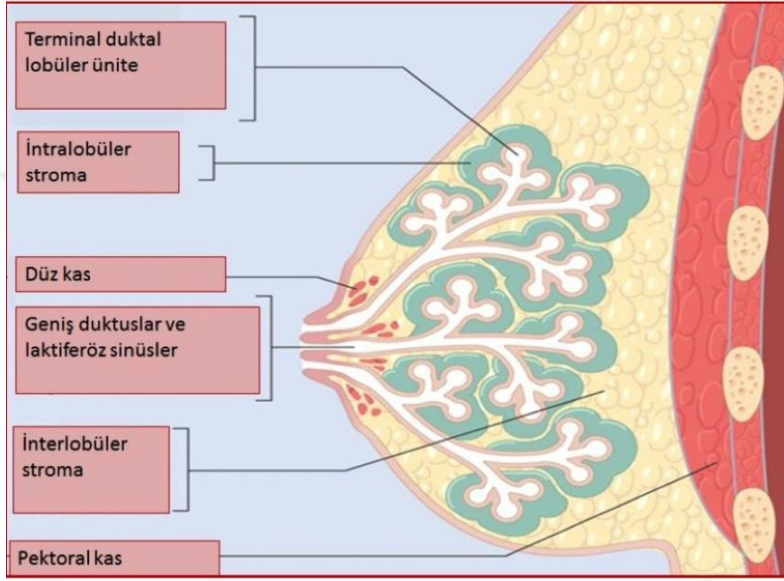
Gelişimin ikinci evresi ise pubertede olur. Pubertede hipofizer FSH ve LH hormonları overlerden östrojen salgısını uyarır. Östrojen uyarısı ile memeler büyür ve olgunlaşır. Erken adolesan dönemde overlerin östrojen sentezi progesteron sentezinden fazladır. Gelişmekte olan memeye östrojenin etkisi longitudinal duktal büyümeyi ve terminal duktal tomurcuklarının oluşumunu stimule etmektir. Periduktal bağ dokusu ve yağ depolanması artar. Pubertede mamografik olarak meme çok dens ve homojen görülür. Erişkin memesinde progesterona yanıt olarak lobüllerin oluşumu ile karakterize olan glandüler gelişimin ikinci evresi oluşur (8, 9).

1.1.2. Meme Anatomisi

Toraks duvarı anteriorunda yer alan meme dokusu erişkin bir kadında 2. ve 3. kosta düzeyinden başlayıp 6. ve 7. kosta düzeyine kadar uzanır. Medialde sternum kenarı, lateralde göğüs ön duvarı çizgisi arasındadır. Meme pektoralis majör, serratus anterior ve eksternal oblik abdominal kasların fasyası ve rektus kılıfı üzerinde bulunur. Cooper'ın suspensuar

bağları olarak adlandırılan, bağ dokusunun fibröz bantları memeyi baştan sona sarar, vertikal olarak dermise girer ve yapısal destek sağlar (10). Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz bantlar kısalmakta ve meme derisinde retraksiyona sebep olmaktadır. Memenin bu görünümüne “portakal kabuğu görünümü” (peau d’orange) adı verilir (4, 11).

Meme boyutları ve ağırlığı bireyden bireye, hatta aynı kişide sağ ile sol arasında ve hayatın değişik dönemlerinde farklılık gösterebilir. Memenin santral bölgedeki kalınlığı ortalama 5-7 cm olup yaklaşık 10-12 cm çaptadır. Normal bir memenin ağırlığı 150-200 gram iken laktasyonda 400-500 grama ulaşmaktadır (2, 3, 4, 12).



Şekil 1. Memenin Anatomisi (13)

Meme, 15-20 lobtan ve her bir lobu oluşturan 20-40 lobulustan oluşur. Her bir lobulusta da 10-100 adet asinus (duktül) vardır. Asinuslar birleşerek terminal duktusa açılırlar. Terminal duktusun intralobüler ve ekstralobüler segment olmak üzere iki bölümü vardır. Bir terminal duktusun intralobüler segmenti ile buna açılan asinuslar lobulusu oluşturur. Bu yapı terminal duktolobüler ünedir (TDLÜ). Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesi ile laktifer duktus oluşur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşıp meme başına doğru ilerler ve meme başının altında laktifer sinüs olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Laktifer sinüs, laktasyonda sütün toplandığı yer olup, laktifer sinüsler ampulla adı verilen çok katlı yassı epitel ile örtülü son kısım ile meme başından dışarı açılırlar. Herbir lobu drene eden laktifer duktuslarının çapı 2-4 mm ve subareolar bölgedeki laktifer sinüslerin çapı da 5-8 mm’dir (4,11, 14).

1.1.3. Memenin Fizyolojisi

Östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, büyüme hormonu, tiroid hormonları ve kortizol memenin gelişimi ve fonksiyonları üzerinde etkili başlıca hormonlardır. Östrojen, progesteron ve prolaktin memede trofik etki gösterir. Östrojen duktus gelişimini hızlandırırken, progesteron ise epitelyum farklılaşmasına ve lobüllerin gelişimini sağlar. Prolaktin gestasyonun terminal döneminde ve doğum sonrasında süt üretiminden sorumlu ana hormondur. Prolaktin östrojen reseptörlerinin sayısını artırır ve hem duktus hem de lobüloalveolar gelişimi arttıracak şekilde epitelyum hücrelerini uyarır (16).

Prepubertal dönemde, süt bezleri laktiferöz sinüslerden ve bu sinüslerin dalı olan birkaç adet laktiferöz duktustan meydana gelir. Puberte döneminde, kadınlarda süt bezlerinin gelişimi sekonder cinsiyet karakterlerinden biri olup bu periyot sırasında çıkıntılı bir meme başı ile beraber memelerde büyüme görülür. Pubertedeki bu meme büyümesi kollajenöz bağ dokusu ile yağ dokusunun ve laktiferöz kanalların gelişmesi ve dallanmalarının kümeleşmesi neticesinde meydana gelir. Over kaynaklı östrojenlerin miktarındaki artış pubertede laktiferöz kanalların çoğalmasını ve yağın toplanmasını sağlar. Memenin karakteristik lobüler gelişimi menarştan sonraki 12-18. aylarda tamamlanır (16).

Memede kanal sistemi gebelik boyunca yüksek seviyede seyreden östrojen stimülasyonu ile gelişir. Gebelikte memelerde, epitelyal proliferasyon, alveollerin kolostrum ile gerilmesi, miyoepitelyal hücrelerin yağ ve bağ dokularının hipertrofisi sebebiyle büyüme meydana gelir. Prolaktin süt üretimini uyarırken, oksitosin alveoller etrafındaki miyoepitelyal hücreleri kasarak sütün boşalmasına yol açar. Doğumdan sonraki ani progesteron ve östrojen düşüşü laktasyonu başlatır. Yetişkin bir kadında meme boyutları menstrual sıklusa bağlı olarak değişiklik gösterir. Östrojenlerin proliferatif fazda parankim proliferasyonunu uyarması uç tomurcukların sayıca artmasını ve gelişmesini sağlar. Sekretuar fazda ise progesteronun da etkisi ile epitel bazal membranında kalınlaşma, lobüler ödem ve alveoller lümende sekretuar madde oluşur. Memenin kan akımı artar. Kadınlar bu gelişmeleri memelerde dolgunluk ve büyüme olarak hisseder. İnterlobüler ödem ve kanalcık-alveollerdeki ödeme bağlı, meme dokusunda nodülerite artışı görülür. Menstruasyon ile sekretuar fazda gelişen uç tomurcukların, alveollerin dejenere olması ve ödemin kaybolmasıyla, sekretuar fazda 15-20 cm³ artan meme hacmi tekrar eski haline geri gelir Meme hacmi menstruasyonun 5-7. günlerinde minimum seviyededir. Menopozda seks hormonlarının azalmasından dolayı glandlarda ve duktuslarda atrofi oluşurken meme dokusunun büyük bir kısmının yerini yağ dokusu alır (involüsyon) (17-19).

1.1.4. Kan Dolaşımı

Memenin medial kısmı arteria mamaria interna'dan kanlanmaktadır. Lateral kısmın beslenmesine ise aksillar arterin dalı olan lateral torasik arter katılır. Ayrıca; arteria subskapularis, arteria thoraco dorsalis ve 3, 4, 5. interkostal arterlerin lateral dalları da memeyi beslerler (20).

Meme dokusunun venöz drenajını sağlayan en büyük venler v. thoracica interna'nın 1, 2, ve 3. interkostal aralıklardaki perforan dallarıdır. Memenin arterlerine eşlik eden venler aksiller vene drene olur. Üçüncü venöz yol ise vena azygos'a açılan interkostal venlerdir. Üst interkostal venler ise vena cava superior'a drene olur. İnterkostal venlerin önemli bir özelliği de arkada vertebral venlerle irtibatlı olmalarıdır. Vertebral venlerle anastomoz Batson tarafından bulunmuş ve meme kanserinin akciğere metastaz olmaksızın, kranial kemiklere, vertebra korpuslarına, sakruma, pelvise ve femur cisimlerinin yukarı bölümlerine metastazlarını açıklamakta kullanılmıştır. Vertebral venlerde basınç düşük olup venöz kapakçıklar yoktur. İkınma ve öksürme ile toraks boşluğunda oluşan basınç dalgalanmalarının yol açtığı akım değişiklikleri ile memeden kalkan tümör embolilerinin, vertebral ven sistemi ile yukarıda sayılan kemiklere yerleştiği düşünülmektedir (21).

1.1.5. Memenin Lenfatik Drenajı

Memenin lenfatikleri 2 grup altında incelenebilir:

1.1.5.1.Yüzeyel Lenfatikler

Subepitelyal pleksus, papiller pleksus olarak da isimlendirilir. Areola altında subareolar pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Lenf sıvısını areola ve meme başından alır ve diğer pleksuslar ile bağlantı halindedir (22, 23).

1.1.5.2.Derin Lenfatikler (Parankimal Lenfatikler)

Memenin derin lenfatik drenajı genellikle üç yoldan olur;

- I. Mamaria interna yolu: Meme medialinin drenajını sağlar. Toplam meme lenfatik drenajının %3-25' inden sorumludur.
- II. Transpektoral yol: Pectoralis majör kasını delerek supraklavikuler nodlara ulaşır

III. Aksiller yol: Meme lenfatik direnainın en büyük kısmını oluşturur (%75-97).

Memenin lenfatik drenaj sisteminin izlediği primer yol aksiller lenf gangliyon- larından geçer. Aksiller lenf gangliyonları altı grupta incelenir (24).

1. Aksiller ven grubu (Lateral grup)
2. Eksternal mammaryan grup (Anterior ya da pektoral grup)
3. Skapular grup (Posterior ya da Subskapular grup)
4. Santral grup
5. Subklavikuler grup (apikal grup)
6. İnterpektoral grup (Rotter grubu)

Aksiller lenf nodları pektoral minör kasiyla komşuluguna göre aşağıdan yukarıya doğru: a) alt grup lenf nodları (Level I), pektoral minör kasının laterali ve aşağısında; b) Orta grup lenf nodları (Level II), pektoral minör kasının arkasında ve c) üst grup lenf nodları (Level III), pektoral minör kasının üst kenarının yukarısındaki lenf nodlarını kapsamaktadır (22).

1.1.6. Memenin İnnervasyonu

Meme ikinci-altıncı interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları ile innerve olur. Sensoriel ve sempatik lifler içerirler (25).

1.2. Meme Lezyonları

1.2.1. Benign Meme Lezyonları

1.2.1.1. Fibrokistik Hastalık

En sık görülen meme hastalığı olan fibrokistik hastalık asemptomatik olabileceği gibi meme bölgesinde ağrı, hassasiyet veya değişik boyutlarda kitle şikayetine de sebep olabilmektedir. Meme kistleri 35- 50 yaş arasında perimenapozal dönemde oldukça sık görülen lezyonlardır. Fibrokistik hastalıkta fibröz bağ dokusunda aşırı bir proliferasyon, duktus epitelinde ve lobüllerde hiperplazi gibi değişiklikler görülebilir. Kistlerin ön planda olduğu formlarda; kistler radyolojik olarak düzgün, yuvarlak, ovoid şekilli ve keskin

konturludur. Multiloküle kistler ise lobüle konturludur. Çok sayıda küçük kist, epitelial ve fibröz proliferasyonla birlikte olduğu zaman mamografilerde nodüler bir pattern oluştururlar. USG’ de basit kistler, keskin konturlu, tümüyle anekoik, ince duvarlı, internal eko veya septa içermeyen, posterior akustik şiddetlenme izlenen lezyonlardır. Kist içinde eko partiküllerin görülmesi komplike kist olduğunu düşündüren bir bulgudur. Bu görünüm proteinöz materyale, enfeksiyona veya kanamaya bağlı olabilir. Kist içerisinde solid komponent olması intrakistik papillom, papiller karsinom veya hemorajik kisti düşündürür (26-28).

1.2.1.2. Fibroadenom

Fibroadenom, stromal ve epithelial dokulardan oluşan, memenin en sık görülen solid benign lezyonudur. En sık 20-30 yaşları arasında görülmekte olup insidansı 40 yaşından sonra azalmaktadır. Her iki memede görülebilir, %10-15 oranında multiplerdir. Hormonal duyarlılığına bağlı genellikle hamilelik döneminde büyüyüp, postmenapozal dönemde ise involusyona uğrarlar. Adölesanlarda, hızlı büyüyen kitle görüldüğünde sonografik bulguları fibroadenoma benzeyen filloides tümör akla gelmelidir (29).

MG’de fibroadenomlar keskin sınırlı, oval, yuvarlak ya da lobüle şekilli dansiteler olarak izlenirler. Fibroadenomlarda kalsifikasyonlar genellikle kaba, patlamış mısır benzeri ya da 2 mm’den büyük biçimsiz dağınık şekildedir. Fibroadenomların genellikle transvers çapları ön arka boyutlarından büyüktür (30). Genellikle homojendirler, büyüdüklerinde nekrotik alanlara bağlı heterojen görünümde izlenebilirler. Eğer hiyalin matriks ya da kalsifikasyon derecesi fazlaysa USG incelemede ses dalgalarını absorbe etmesi nedeniyle akustik gölgelenme gösterebilir. Bu tip vakalarda malignite olasılığını dışlamak zordur. Fibroadenomlardan malignite gelişmesi nadirdir, gelişen en sık kanser lobüler karsinomdur (31).

1.2.1.3. İntraduktal Papillom

Çoğunlukla meme başına yakın laktiferöz duktuslar içerisinde, subareolar bölgede gelişir. Duktal epitelin hiperplastik proliferasyonu olup duktal sistem içinde her yerde ve çok sayıda görülebilirler. Benign ya da malign olabilirler. Seröz ya da kanlı meme başı akıntısının en sık nedenidir. Malign papiller lezyonlar papiller duktal karsinoma in situ ve invaziv papiller karsinomdur. İntraduktal papillom her yaşta görülebilmeye rağmen en sık geç reproduktif ve postmenapozal dönemde görülür (32, 33).

1.2.1.4. Fibroadenolipom (Hamartom)

Genellikle orta yaş grubu kadınlarda görülen ağrısız, hareketli, yavaş büyüyen lezyonlardır. Lipomatöz dokunun içerisinde fibröz ve adenomatöz doku proliferasyonları olarak izlenirler. Mamografik olarak yuvarlak veya ovoid, keskin sınırlı ve düzgün konturlu, nonhomojen, iç yapısı salam dilimine benzer, stromal meme lezyonlarıdır. MG’de fibröz ve yağ dokunun birbirinden ayırt edilmesi sonucu patognomonik bir görüntüsü vardır. Ultrasonografide konturları düzgün, içerdiği yağ ve glandüler komponentlere bağlı olarak heterojen eko patterninde kitleler olarak izlenirler (26,28).

1.2.1.5. Sklerozan Adenozis

Terminal duktal lobüler ünite içerisinde bağ dokusunun ve epitelyal-myoepitelyal komponentlerin proliferasyonu sonucu oluşur. Lobülde distorsiyon ve ekspansiyon meydana gelir. Mikrokalsifikasyonlar epitelyal komponentlere eşlik edebilir. Mamografide mikrokalsifikasyon barındıran parankimal distorsiyon ya da kötü sınırlı kitle şeklinde izlenir. Kalsifikasyonlar punktate, pleomorfik ya da kombine olabilir. Kalsifikasyonların dansiteleri çeşitlidir. Yuvarlak, küme ya da multilobüle dağılımlı olabilir (34).

1.2.1.6. Radyal Skar

Sklerozan adenozisin bir varyantıdır. Skleroz, epitelyal proliferasyon, apokrin metaplazi ve papillom oluşumları içerir. 1 cm’ den büyük ise kompleks sklerozan lezyon olarak adlandırılır. MG’de tipik görünümü santral radyolüsen alan ile asimetrik dansite veya parankimal distorsiyondur ve ayrı bir kitle görünümü oluşturmazlar. Radyolojik olarak tubuler meme kanserine benzerlik gösterir. Diğer spiküle malign lezyonlardan farkı santral radyolüsen alana sahip olması ve meme başlarında retraksiyona sebep olmamasıdır (35).

1.2.1.7. Sistosarkoma Filloides

Malign potansiyel taşıyan, büyük, lobüle konturlu, keskin sınırlı, homojen-heterojen eko yapısında solid kitle şeklindedir. Genellikle soliter ve tek taraflıdır. Fibroadenomdan farkı boyut ve hücre sayısıdır. Sistosarkoma filloides büyük kavernöz yapılar şeklinde kistik

alanlar, dejenerasyon ve kanama odakları içerir. Çoğu benign karakterde olup %5'den az oranda malign transformasyon gelişebilir. Ayırıcı tanıda boyut dışında belirgin bir radyolojik kriter yoktur. Fibroadenoma benzer bir tümörün boyutu 6-8 cm'yi aşıyorsa sistosarkoma filloides düşünülmelidir (21,36).

1.2.1.8. Yağ Nekrozu

Memede operasyon geçirmiş memelerde sık görülen yağ nekrozu genellikle travmaya sekonder gelişir. Hücrelerden lipidin salınımına bağlı gelişen yağ içeren bir kavite ve etrafında fibröz doku oluşur. Yağ nekrozunun mamografik görünümü düzgün konturlu yağ kistinden düzensiz konturlu kitleye kadar değişiklik göstermektedir. Yağ nekrozunun neden olduğu düzensiz konturlu lezyon ciltte kalınlaşma, retraksiyon ve parankimal distorsiyona sebebiyet vererek meme kanserini taklit edebilir. Yağ nekrozu USG'de düzensiz sınırlı posterior akustik gölge ve şiddetlenme gösteren, heterojen yapıda, yağ ile eş ekojenitede fokal lezyon şeklinde görülür (26).

1.2.1.9. Galaktosel

İçerisi süt dolu meme kistleridir. Süt veren veya hamile kadınlarda ele gelen kitle şeklinde izlenir, laktasyondan sonra yıllarca görülebilir. MM'de değişik dansitede düzgün yuvarlak kitleler şeklinde izlenir. Tipik bulgu 90° mediolateral mammogramda yağ-sıvı seviyesinin izlenmesidir. USG'de iyi sınırlı anekoik kist görünümündedir. Posteriorunda akustik kuvvetlenme veya süt içeriğine göre gölgelenme olabilir (26).

1.2.1.10. Hematom

Hematomlar memeye yapılan cerrahi müdahale, biyopsi veya travmaya bağlı görülür. Hematomlar genellikle birkaç hafta içinde yerinde skar dokusu veya distorsiyon bırakarak kaybolurlar. Mamografide düzensiz konturlu bir kitle ile çevresindeki stromal dokuda yoğunluk artışı olarak izlenir. Daha ileri aşamalarında ise düzgün konturlu kitleye veya hemorajik kiste dönüşür. USG'de görünüm hematomun evresine göre değişir. Erken dönemde belirgin kontur çizmeyen hiperekojen alan olarak izlenirken geç dönemde ise düzgün konturlu posterior akustik şiddetlenme gösteren eko yapısı homojen olan ve seviyelenme gösteren anekoik bir lezyon olarak izlenir (27, 28).

1.2.1.11. Mastit ve Abse

Akut mastit genellikle laktasyonda görülen memenin enfeksiyonudur. Mamografide yaygın parankimal yoğunluk artışı, cilt kalınlaşması ve aksiller lenfadenopati izlenir. Enfeksiyonun sınırlanmış hali abse olarak izlenir. Mamografik olarak abse düzensiz konturlu kitle çevresinde distorsiyon ve cilt kalınlaşması şeklindedir. USG’de abse düzensiz konturlu, solid ve kistik komponentler içeren posterior akustik gölgelenme veren, heterojen yapıda, ekojen ve anekojen alanlar içeren bir lezyondur (26).

Kronik mastit memenin aseptik inflamasyonudur, plazma hücreli mastit olarak da isimlendirilir. Duktuslar içerisindeki sekresyonun, periduktal bağ dokusuna sızması sonrası ortaya çıkar. Mamografide subareolar bölgede yoğunluk artışı, tipik kaba, lineer, yuvarlak ve oval kalsifikasyonlar görülür (26).

Granümatöz mastit etyolojisi bilinmeyen, memenin nadir görülen inflamatuvar bir hastalığıdır. Çoğunlukla genç kadınlarda ve hamilelikten sonra görülür. Klinik ve radyolojik olarak meme kanserini taklit eder (38).

1.2.2. Malign Meme Lezyonları

1.2.2.1. Duktal Karsinoma İn Sitü (DKİS)

En sık olarak 40-60 yaşlar arasında izlenen duktal karsinoma in situ tüm meme kanserlerinin %0,85’ini oluşturur. Sıklıkla multifokal ve multisentriktir. DKİS invaziv kanserlerden farklı olarak bazal membrana invazyon olmadan duktal epitel hücrelerin malign proliferasyonudur. İnvaziv duktal kansere ilerleme riski yaklaşık 8-10 kat artmıştır. Histopatolojik olarak mikroskopik yapılarına göre komedo ve non-komedo olmak üzere başlıca iki ana gruba; non-komedo DKİS de kendi arasında solid, kribriform, mikropapiller ve papiller olmak üzere gruplara ayrılmaktadır. Duktal karsinoma in situ genellikle asemptomatiktir ve MG’de saptanan kalsifikasyonlarla saptanır. Sıklıkla ‘v’ veya ‘y’ şeklinde bir duktus boyunca uzanan ve dallanma gösteren ince lineer mikrokalsifikasyonlar olarak izlenir. USG’de mikrokalsifikasyon varlığı gösterilemez ancak solid lezyon varsa ortaya konabilir. MRG lezyon sınırlarının ve uzanımının belirlenmesinde, ek odakların gösterilmesinde kullanılmaktadır (39, 40).

1.2.2.2. Lobuler Karsinoma İn Sitü (LKİS)

Terminal duktus lobüler birimlerinden köken alır ve bu nedenle sadece kadın memesinde gelişir. Genellikle 40-50 yaş arası ve premenopozal dönemde kadınlarda saptanır. LKİS lezyonlar genelde bilateral ve multifokal olarak yerleşirler. Klinik ve radyolojik olarak bulgu vermezler, genellikle başka bir nedenle yapılan biyopside saptanırlar. LKİS tanısı konan hastaların klinik radyolojik izlemi gerekmektedir (41, 42).

1.2.2.3. İnvaziv Duktal Kanser (İDK)

Terminal duktal lobüler segmentten köken alan İDK genellikle 50 yaş civarında görülür. İnvazif meme karsinomlarının yaklaşık %60-80'ini oluşturur. İDK'ların çoğunluğu desmoplastik reaksiyon oluşturur. Spiküle kontür İDK'da klasik MG görüntüsüdür; ancak düzgün ya da lobule sınırlı bir kitle olarak da karşımıza çıkabilir. MG'de lezyon içerisinde mikrokalsifikasyonlar gözlenebilir. USG'de arkasında akustik gölgelenme oluşturan, etrafında hiperekojen halo gözlenen (desmoplastik reaksiyon), düzensiz sınırlı lezyon olarak saptanırlar. Meme MRG'de İDK genellikle ya spiküler ya da düzensiz sınırlı fokal kontrast tutan kitle olarak görülür. İDK prognozu en kötü meme kanseridir (13, 43).

1.2.2.4. İnvaziv Lobuler Kanser (İLK)

En sık görülen invaziv meme kanserlerinde ikinci sırada yer almakta olup, tüm meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturur. Sıklıkla multisentrik olup, bilateral olma olasılığı %20 kadardır. Diffüz infiltratif büyüme paterni özelliği ve dansitesi meme dokusuna benzer ya da daha düşük olması MG' de tanıyı güçleştirmektedir. İLK'de mikrokalsifikasyon çok beklenmez. İnvazif lobuler kanser için duyarlılığı en yüksek olan görüntüleme yöntemi MRG'dir. MRG İLK tanısında, karşı memenin değerlendirilmesinde ve ek lezyonların saptanmasında önemlidir. MRG'de fokal düzensiz kitle, kitlesel olmayan bölgesel, lineer, duktal dağılım gösteren multipl küçük odaklar veya diffüz parankimal kontrastlanma şeklinde görülebilir (44, 45).

1.2.2.4. Meduller Kanser

Tüm meme kanserlerinin %5-7'sini oluşturan medüller kanser düşük dereceli ve iyi prognozludur. Diğer invaziv meme kanserlerine göre daha erken yaşta görülürler, hastaların ortalama yaşı 50 olup, 35 yaşından genç kadınlarda görülen meme tümörlerinin %11'i medüller kanserlerdir. MG'de meme parankime göre daha dens, kısmen düzgün sınırlı, oval ya da yuvarlak lezyonlar olarak saptanırlar. USG'de lobule-mikrolobule konturlu, hipoeoik, cilde paralel, akustik güçlenme gösteren oval lezyonlar olarak saptanırlar (46, 47).

1.2.2.5. Müsinöz Kanser

İleri yaş kadınlarda görülen müsinöz kanser müsin üreten bezlerle karakterizedir. Tüm meme kanserlerinin %1-7'sini oluşturur. MG'de sıklıkla iyi sınırlı, yüksek dansiteli kitleler olarak görülürler. USG'de hipoeoik, posterior akustik güçlenme veren kitlelerdir. Lezyonun kontur özellikleri mikrolobülasyon gösterebilir. Metastaz hemen hemen hiç görülmez, çok iyi prognozlu tümörlerdir (48).

1.2.2.6. Papiller Kanser

Meme kanserinin nadir görülen alt tipi olup tüm meme kanserlerinin %1- 2'sini oluşturur. Duktus içerisinde lümene doğru zanan ya da intrakistik olarak ortaya çıkabilir. MG incelemede medüller ve müsinöz tip karsinomlara benzer şekilde düzgün sınırlı yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenirler; ancak bu tümörlerden farklı olarak mikrokalsifikasyon içerebilmektedir. Ultrasonografik olarak duktus veya kist içerisine doğru büyüme gösteren nodüler lezyonlar olarak izlenirler (49).

1.2.2.7. Tübüler Kanser

Tümör dokusunun %75'ini tübüler yapıların oluşturduğu tübüler kanser meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Genellikle radyal skar zemininden gelişirler ve radyal skardan ayrımları güçtür. Tübüler kanserler sıklıkla mammografi ve MRG'de spiküle kitleler olarak izlenir. Mikrokalsifikasyon %60 oranında mevcuttur. Genellikle yavaş büyür ve metastazları diğer invazif kanser formlarından daha az sıklıktadır. Prognoz oldukça iyidir (50, 51).

1.2.2.8. İnflamatuvar Kanser

İnflamatuvar meme kanseri meme kanserinin az görülen bir formu olup sıklığı %1-4 olarak bildirilmektedir. Patolojik olarak meme cilt lenfatiklerinin tutuluşu ile karakterizedir ve malign lezyon herhangi bir histolojik alt tipte olabilir. Klinik olarak diffüz meme ödemi, eritem ve cilt kalınlaşması izlenir, aksillar lenfadenopati sıklıkla eşlik eder. Bu bulgularla mastiti taklit edebilir. Tanı histopatolojik örneklemeye konur. Mamografide meme büyümesi, cilt kalınlaşması, meme başı çekilmesi ve dansite artışı izlenir. İnflamatuvar meme kanserinin meme MRG bulguları, MG ve fizik muayene bulgularıyla benzerdir. (52, 53).

1.2.2.9. Lenfoma ve Lösemi

Memenin primer lenfoması çok nadir olup memenin malign lezyonlarının %0,1-0,5'ini oluşturur. Genellikle dissemine hastalığın tutulumu şeklindedir. Radyolojik görünümüleri nonspesifiktir. MG'de diffüz dansite artışı, ciltte kalınlaşma, parankimal nodüler kitleler ve aksiller lenfadenomegali izlenir (54).

1.2.2.10. Sarkomlar ve Metastatik Meme Lezyonları

En sık primer meme sarkomları fibrosarkomlar olup çok nadirdir. Memeye metastazlar, tüm meme malignitelerinin %1-2'sini oluşturur. Memeye en sık karşı memeden olmak üzere lenfoma, malign melanom, yumuşak doku sarkomları, granülositik sarkom, akciğer karsinomu, mide, prostat, over ve serviks malignitelerinin metastazları da görülebilir. Metastazlar en sık soliter ve düzensiz konturlu kitleler şeklindedir (54).

1.3.Meme Kanseri Evreleme Sistemi

AJCC (AMERICAN JOINT COMMISSION ON CANCER) KANSER EVRELEME SİSTEMİ
PRIMER TÜMÖR BOYUTU (T):

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümöre ait bulgular yok

Tis: İn situ karsinom, intraduktal karsinom, LKİS ya da tümörsüz meme başının Paget Hastalığı

T1: Tümör çapı 0-2 cm arasında

T1mic: Mikroinvazyon, tümör 0, 1 cm'den küçük

T1a: Tümör 0, 1-0, 5 cm arasında

T1b: Tümör 0, 5-1cm arasında

T1c: Tümör 1-2 cm arasında

T2: Tümör 2-5 cm arasında

T3: Tümör 5cm'den büyük

T4: Herhangi bir boyuttaki tümörde;

T4a: Göğüs duvarına yayılım

T4b: Meme derisinde ödem (Peud'orange dâhil), cilt ülserasyonu ya da ipsilateral memede sınırlı satellit cilt nodülleri

T4c: T4a+T4b

T4d: İnflamatuvar meme kanseri

BÖLGESEL LENF NODLARI (KLİNİK) (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemeyen

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral aksiller lenf nodunda metastaz varlığı, lenf nodları fiks değil

N2: İpsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz, lenf nodları birbirlerine ve diğer yapılara yapışık veya klinik olarak aşikâr aksiller lenf nodu metastazı yokken ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı

N2a: İpsilateral aksiller lenf nodu metastazı, lenf nodları birbirlerine ve diğer yapılara yapışık.

N2b: Klinik olarak aşikâr lenf nodu metastazı yokken, ipsilateral aşikâr internal mammarian lenf nodu metastazı.

N3: Aksiller lenf nodu tutulumu ile veya yalnız ipsilateral infraklavikuler lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belli olan ipsilateral internal mammarian lenf nodları ve belirgin aksiller lenf nodu metastazı;

Veya internal mammarian lenf nodu tutulumu veya aksiller lenf nodu tutulumu ile ipsilateral supraklavikular lenf nodu tutulumu veya tek başına supraklavikular lenf nodu tutulumu.

UZAK METASTAZ (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemeyen

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo 1. Meme Kanserlerinde TNM evrelemesi (55)

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2A	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0-3	N2	M0
	T3	N1-2	M0
Evre 3B	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

1.4. Meme Lezyonlarında BIRADS Skorlama Sistemi

Meme görüntülemeye bulguların tanımlanmasında ve raporlanmasında standartizasyon gereklidir. Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından 1993 yılında mamografi bulgularının raporlanmasında kullanılan terminolojiyi standardize etmek amacıyla “Breast Imaging Reporting and Data System” (BI- RADS) (Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi) adı altında oluşturulmuştur. BIRADS’ ın 5. ve son baskısı Şubat 2014’ de yayınlanmıştır. Bu sistem MG yanısıra USG ve MRG’de de saptanan lezyonlar için değerlendirme kriterlerini ve izlenecek yolu tanımlamakta da standardizasyon sunmaktadır (56, 57).

Tablo 2. BI-RADS ® sınıflaması

BI-RADS sınıflaması	
Kategori 0	İlave Görüntüleme yöntemine ihtiyaç vardır
Kategori 1	Normal meme görüntüleme bulguları
Kategori 2	Benign bulgular
Kategori 3	Olası benign bulgular
Kategori 4	Şüpheli bulgular 4A hafif derecede kuşkulu 4B orta derecede kuşkulu 4C ileri derecede kuşkulu
Kategori 5	Yüksek olasılıkla malign bulgular
Kategori 6	Malign olduğu bilinen ancak tedavi uygulanmamış olgular

1.5. Meme Kanserinin İmmunohistokimyasal Sınıflaması

Meme kanseri değişik sınıflamalara göre gruplandırılrsa da bunlar arasında 2011 yılında St. Gallen konsensusunda da önerilen, klinikopatolojik karar açısından diğer gruplamalardan daha iyi olduğu bildirilen immunohistokimyasal sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre meme kanseri gen ekspresyonuna göre, tedavi yaklaşımı ve prognozu birbirinden farklı dört subtipte ayrılmıştır (58, 59). Meme kanserinin immunohistokimyasal sınıflaması Tablo 3’ te özetlenmiştir.

- 1.LuminalA/ Normal Benzeri
- 2.LuminalB
3. HER-2/neu + grup
 - a) Luminal HER2
 - b) HER2 Zengin
4. Triple negatif (bazal) tipi

Luminal A:

İnvaziv meme kanserlerinin %30-40’ ını oluşturmaktadır. ER ve PR ekspresyonu yüksektir, HER2 negatiftir. Luminal A ve Luminal B ayrımı Ki67 indeksine göre yapılır, tümörde Ki67 indeksi %15’ ten küçükse tümör Lüminal A grubuna girer. İyi differansiye tümörlerdir. Tedavide hormonoterapi kullanılabildiği için en iyi prognoza sahip gruptur (60).

Luminal B:

İnvaziv meme kanserlerinin %20-30’ unu oluşturmaktadır. Luminal A gruba göre daha düşük ER pozitifliği gösterirler. HER2 negatif veya pozitif olabilir, Ki67 indeksi %15’ den büyüktür ve PR %20’ nin altındadır. Hormonal tedaviye daha az yanıt verirler. Luminal A druba göre saha sık rekürrens ve kemik metastazı yaparlar. Radyoterapiye yanıtları iyidir. Orta derecede prognoza sahiptir (61, 62). HER2 pozitif olanlar, morfolojik olarak grade 2-3 tümörlerdir. Erken relaps ve lenf nodu metastazı yaparlar. Hormonal tedaviye cevap kötüdür (63).

HER2 (+):

İnvaziv meme kanserlerinin %12-20' sini oluşturmaktadır. HER2 zengin subtip; hormon reseptörleri negatiftir. Kemoterapiye yanıt iyidir ancak prognoz kötüdür (64,65).

Triple negatif (bazal) tipi:

ER, PR, HER2 negatif tümörlerdir. Genç yaş hasta grubunda görülen, yüksek gradeli tümörlerdir. Lokal rekürens sık olup prognoz kötüdür (66).

Tablo 3. Meme kanseri immunohistokimyasal alt tipleri

TİP	BELİRTEÇ
LUMİNAL A/ NORMAL BENZERİ	HR (+), HER2 (-), Ki67<%15
LUMİNAL B	HR (+), HER2 (+) veya (-), Ki67 ≥ %15
TRİPLE NEGATİF (BAZAL BENZERİ)	HR (-), HER2 (-)
HER2	HR (-), HER2 (+)

1.6. Meme Hastalıklarında Temel Görüntüleme Yöntemleri

1.6.1. Mamografi

Meme kanseri tanısında standart referans yöntem olan mamografi, memenin kas, yağ ve glandular yapılarını incelemek için kullanılan yumuşak doku radyografisidir. Asemptomatik kadınlarda taramada, semptomatik hastalarda tanıda kullanılmaktadır. Amerikan Kanser Topluluğu (American Cancer Society; ACS) tarafından 40 yaş ve üzerindeki kadınlara önerilen yıllık tarama mamografisi ile meme kanseri kaynaklı ölümlerin %50 oranında azaldığı bildirilmiştir (67).

Mamografide malignitenin sebep olabileceği asimetrik dansite, parankimal kontur değişikliği, yapısal distorsiyon ve mikrokalsifikasyonların tespit edilmesi amaçlanır. Standart MG projeksiyonları mediolateral oblik (MLO) ve kraniokaudaldir (CC); gereklilik halinde düz lateral, aksillar kuyruk, vadi, spot kompresyonlu magnifiye ve yuvarlanmış görüntüler alınabilir (67).

Mamografinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek oranda meme parankiminin kompozisyonu ile ilişkilidir. Artan yaş ile birlikte memede yağ replasmanına bağlı patolojilerin görülebilirliği artmaktadır. Farklı çalışmalarda mamografinin meme kanseri tanısında duyarlılığı %70-75 ve özgüllüğü %53-97 aralığında bildirilmiştir (68).

1.6.2.Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi, ses dalgaları kullanılarak görüntü elde edilen yöntemdir. Ucuz olması, kolay erişilebilir olması ve radyasyon içermemesi temel avantajlarıdır. Mikrokalsifikasyonların saptanmasında duyarlılığının düşük olması ve operatöre bağımlı olması meme kanseri tanısında dezavantajdır. Genç hastalarda primer inceleme yöntemi olmakla birlikte özellikle yoğun meme dokusu olanlarda mamografiyi tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Mamografide saptanan lezyonların kistik-solid ayrımında ve benign-malign ayrımında faydalıdır. Ayrıca abse tanısında, aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde ve girişimsel işlemlerde kılavuz olarak kullanılmaktadır (69, 70).

1.6.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG yüksek yumuşak doku kontrast rezolüsyonuna sahip olması, multiplanar ve kesitsel görüntü alabilme yeteneği, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak tanınması ve kullanılan kontrast maddelerin iyotlu kontrast maddelere oranla güvenilir olması nedeniyle memenin incelenmesinde, konvansiyonel meme inceleme yöntemlerine (mamografi ve USG) ek olarak, özellikle seçilmiş olgularda kullanılmaktadır. American Cancer Society ve European Society of Breast Imaging tarafından mamografinin duyarlılığını düşüren dens memelerde, BRCA gen mutasyonu olan hastalarda, hayatı boyunca %20 ve üzerinde meme kanserine yakalanma riski olan kadınlarda MRG kullanımı önerilmektedir. Meme MRG' nin duyarlılığı ve negatif prediktif değeri yüksek olup özgüllüğü mamografiye göre düşüktür. MRG' nin pahalı olması, mikrokalsifikasyonları değerlendirmede yetersiz oluşu, kullanımının henüz standardize edilememesi, klostrofobik ve metal implantı olan hastalarda kullanılamaması başlıca dezavantajlarıdır (71, 72).

1.7. Sonoelastografi

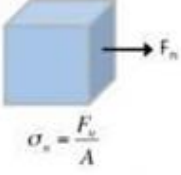
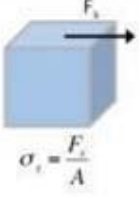
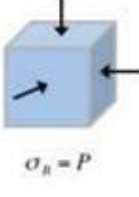
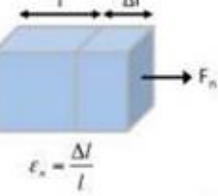
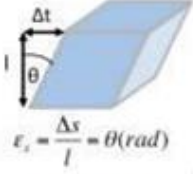
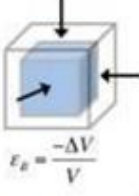
1.7. 1. Sonoelastografinin Temel Prensipleri

1980' li yıllarda araştırılmaya başlanan ve günümüzde popüler olan elastografide amaç dokunun sertliğini belirlemektir. Dokuya uygulanan kuvvete karşı dokudaki deformasyonun yani dokunun elastikiyetinin ölçülmesi elastografi olarak adlandırılmaktadır. Gerinim (strain), dokunun uygulanan kuvvete karşı gösterdiği yer değişikliği miktarıdır. Gerilim (stress, σ) ise dokuda birim başına düşen kuvvet miktarını göstermektedir. 'Hooke yasası' na göre gerinim uygulanan basınçla doğru orantılıdır ve uygulanan basınç ile gerinimin oranı dokuların esneklik katsayısını gösterir. 'Hooke yasası'; 'Young modülü' ve 'Poisson oranı' ile tanımlanan mekanik temelli bir esneklik fiziği yasasıdır. Dokunun elastisite katsayısı ne kadar fazla ise doku uygulanan basınca karşı o kadar az şekil değişikliği gösterir. Elastisite katsayısı düşük olanlarda ise ters orantılı olarak basınca karşı daha fazla şekil değişikliği meydana gelecektir (73, 74).

Dokuların elastikiyetini gösteren üç katsayı tanımlanmıştır.

- Young katsayısı
- Makaslama veya torsiyon katsayısı
- Volüm katsayısı

Dokunun elastikiyetini gösteren ve daha sık kullanılan klasik parametre, uygulanan stresin (σ) gerinime (ϵ) oranını ifade eden elastisite katsayısıdır. Elastisite katsayısı yerine esneklik katsayısı, Young modülü gibi tanımlamalarda kullanılmaktadır. Elastisite katsayısı dokunun yüzeyine dik olarak uygulanan stres (σ) ile oluşan, uzunluktaki azalma miktarıdır. Makaslama katsayısı ya da "Shear Modülü", uygulanan transvers stresin meydana gelen transvers gerinime oranıdır. Basitçe dokunun yüzeyine paralel olarak uygulanan kuvvete cevap olarak oluşan deformite ile ilişkilidir. Volüm katsayısı ya da "Bulk Modülü" ise dokuya uygulanan eksternal stres sonrası meydana gelen hacim değişikliğini tarif etmektedir (74, 75).

Stres σ			
Gerinim ϵ			
Elastik Modül	Young Modülü = $E = \frac{\sigma_n}{\epsilon_n}$	Shear Modülü = $G = \frac{\sigma_s}{\epsilon_s}$	Bulk Modülü = $K = \frac{\sigma_h}{\epsilon_h}$

Şekil 2. Dokuların Elastikiyetini Gösteren Katsayılar (74)

Doku bir doğrultuda uzatılırken, uygulanan kuvvete dik doğrultuda sıkışarak, eni daralır. Bu durum “Poisson oranı” olarak aşağıdaki formül ile tanımlanır.

$$\text{Poisson Oranı} = \frac{\text{Her bir enine ünite için lateral kontraksiyon}}{\text{Her bir uzunlamasına ünite için longitudinal genişleme}}$$

Yumuşak dokular için “Poisson oranı” 0, 49 ile 0, 499 arasında değişen, her doku için sabit bir değerdir. Her doku için bu sabit değerden faydalanılarak Young katsayısı ve makaslama katsayısı ile ilgili formül tanımlanmıştır. Makaslama katsayısı Young katsayısı ile orantılı olduğundan, makaslama katsayısı da dokunun elastisitesini göstermek adına alternatif bir ölçümdür (75).

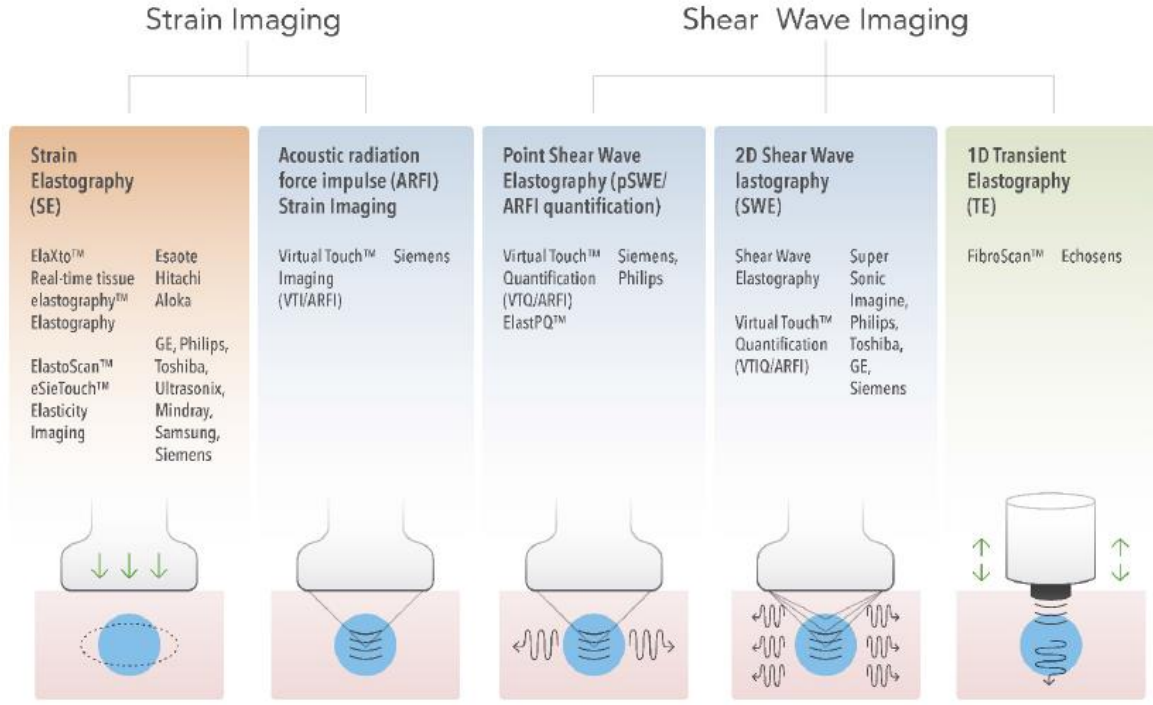
$$G = \frac{E}{(2(1 + \text{poisson oranı}))}$$

$$E \sim 3G$$

1.7. 2. Sonoelastografi Yöntemleri

Elastografik yöntemlerin farklı gruplandırmaları mevcuttur. En yaygın kullanımda uygulanan dış kuvvetin ve akustik pulsun farkına bağlı olarak elastografinin yarı statik ve dinamik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Yarı statik yöntemlerde dokuya bir prob yardımıyla mekanik olarak bir dış kuvvet uygulanır. Dinamik yöntemlerde ise probdan çıkan

akustik dalgalarla kuvvet uygulanır. Günümüzde kullanılan sonoelastografi teknikleri strain elastografi, ARFI, SWE ve transient elastografidir. Bu yöntemlerden strain elastografi yarı-statik, diğerleri ise dinamik elastografi yöntemleridir. Bir diğer grupta ise kullanılan fiziksel prensibe göre strain ve shearwave görüntüleme olarak iki gruba ayrılabilir (74, 76).

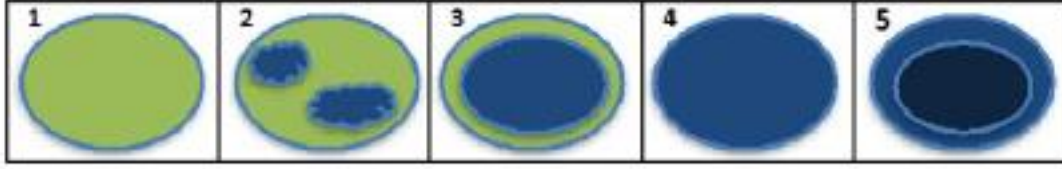


Şekil 3. Günümüzde mevcut olan ultrason elastografi yöntemleri kullandığı fiziksel prensibe göre de gruplandırılması (74).

1.7. 2.1. Statik Yöntemler

Strain elastografide dokulara prob yardımıyla kompresyon uygulanır ve kompresyon-dekompresyon tekrarlanır. Geri dönen radyofrekans (RF) dalgaları görüntüye dönüştürülmeden önce kaydedilir. Kompresyondan önce ve sonra elde edilen RF serileri çapraz korelasyon tekniğiyle eşleştirilir. Eşleşen bölmeler arasındaki yer değiştirme miktarı, dokudaki yer değiştirme miktarına; RF dalgalarındaki değişiklikte yer değiştiren dokunun miktarına karşılık gelmektedir. Dokunun belirlenen yer değişim hızı ve deformasyon derecesi yani strain değeri belirlenir. Yumuşak dokular sert dokulara göre daha fazla deforme olarak, yer değiştirirler (75).

Statik elastografide lezyonlar sertlik derecelerini gösteren renkli haritalar şeklinde gösterilebilir (elastogram). Bu haritaların objektif olarak değerlendirilebilmesi için farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerden en yaygın kullanılanı meme lezyonları için geliştirilen Tsukuba skorlama sistemidir (Şekil 4) (74).



Şekil 4. Tsuba Skorlama sistemi. (1 benign 5 malign)

Strain elastografide değerlendirilen bir diğer nicelik de Elastografi Ratio (E-Ratio) değeridir. Bu değer lezyonun çevresinde bulunan normal dokunun strain değerinin, incelenecek olan lezyonun strain değerine oranını gösterir. E-Ratio farklı lezyonların elastisitesinin karşılaştırılabilmesinde de kullanılmaktadır. Sert dokular çevre dokulara göre daha az komprese edilebilir ve daha az deforme oldukları için E-Ratio değerleri yüksektir. E-Ratio değeri belirlenirken referans olarak alınan dokunun da lezyonla aynı derinlikte olmasına dikkat etmek gerekmektedir. Uygulanan kompresyonun standardize edilememesi, pulsasyon gibi fizyolojik hareketlerden etkilenmesi, ilgilenilen doku prob arasına farklı dokuların girmemesi gerekliliği ve derinlikten etkilenmesi dezavantajlarıdır (74).

1.7.2.2. Dinamik Yöntemler

1.7.2.2.1. Transient Elastografi

Klinisyenler tarafından ofis şartlarında karaciğer fibrozisini ölçmek için kullanılmaktadır. Diğer yöntemlerden farklı olarak eş zamanlı B-mode görüntü mevcut değildir. Bu yöntemde deri yüzeyinde piston gibi hareket eden ultrason probu dokuya eksternal mekanik impuls uygulayarak shear dalgalarının oluşumuna neden olur. Oluşan shear dalgalarının hızı M-Mod'dakine benzer bir şekilde belirlenerek Young modülü ile dokunun elastikiyeti belirlenmektedir (77, 78).

1.7.2.2.2. Shear Wave Elastografi (SWE)

Dokuya prob aracılığıyla mekanik itici dalgalar sonrasında dokuda bu dalgalara dik oluşan makaslama (shear wave) dalgalarının hızını ölçerek dokunun elastikiyetini belirleyen yöntemdir. Oluşan makaslama dalgaları, çok hızlı görüntüleme sekansları aracılığı ile kantitatif elastikiyet haritası oluşturulmak üzere aynı transducer tarafından algılanmaktadır. Doku elastikiyetinin kantitatif değerlendirilmesi kilopascal (kPa) ya da m/s birimleri ile ifade edilebilmekte, doku sertliğinin uzaysal heterojenitesi değerlendirilebilmekte ve doku lezyon elastikiyet oranı saptanabilmektedir (74, 79).

1.7.2.2.3. Acoustic Radiation Force Impulse

Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) teknolojisinde kompresyona gerek duyulmadan gerekli kuvveti prob aracılığıyla sağlanmaktadır. Dokuya dışarıdan prob aracılığıyla kısa süreli (0,1-0,5 ms) yüksek intensiteli (ortalama = 1400 W/cm²) akustik itici pulse gönderilerek dokuda yer değişikliğine (~ 10-20 µm) sebep olunmaktadır. Dokuda gönderilen puls ile aynı düzlemde meydana gelen yer değişikliğini ölçen yöntem ARFI Strain görüntülemesidir. Bu teknik Virtual touch tissue imaging (VTI/ARFI) olarak da bilinmektedir. Uygulanan kompresyonun standart olması strain elastografiye üstünlüğüdür. Benzer şekilde ARFI dalgaları kullanılarak dokudaki oluşan makaslanma dalgalarının hızları ölçülerek Shear Wave görüntüleme de yapılabilmektedir (80, 81).

1.7.2.2.3.1. Virtual Touch Tissue Imaging (VTI/ARFI)

Bu yöntem dokunun sertliğine (elastisitesine) göre ROI'de kantitatif bir gri skala haritası oluşturmaktadır. Bu görüntü dokuya gönderilen akustik itiş pulsunun neden olduğu yer değişikliği ölçülerek oluşturulmaktadır. Kullandığı fiziksel prensip olarak strain görüntüleme yöntemidir (74, 79).

1.7.2.2.3.2. Virtual Touch Tissue Quantification (VTQ/ARFI)

Nokta (Point) Shear wave elastografi (SWE) olarak da bilinen bu yöntemde kantitatif görüntülemeye ek olarak shear wave hız değerleri sayısal olarak ölçülmektedir. Genellikle shear wave hızları sert yani daha az elastik dokularda daha hızlıdır. Shear wave akustik itiş

pulsu tarafından indüklenen dokudaki değişikliğe dik bir şekilde oluşmaktadır. Bu olay tıpkı göle düşen taşın etrafında oluşturduğu dalgalara benzetilebilir. Konvansiyonel ultrason dalgalarının aksine shear wave direkt transduser tarafından algılanmaz. Ek olarak, shear wave konvansiyonel ultrason dalgalarına nazaran 10.000 kat daha hızlı bir şekilde attenüasyona uğramaktadır. Bu durum ölçümü daha duyarlı hale getirmektedir. Doku içerisinde yayılan shear wave gönderilen ultrasonografik ses demeti ile ölçülebilir. Ölçüm yapılacak ROI konvansiyonel ultrasonografik görüntüleme ile belirlenir (80).

1.7.2.2.3.3. Virtual Touch Tissue Imaging Quantification (VTIQ/ARFI)

İki boyutlu (2D) SWE olarak da bilinen, en son kullanıma giren ARFI tabanlı görüntüleme ve kuantifikasyonun kombine edilmesiyle oluşturulan yöntemdir. Kullanıcıya kantitatif ve nicel sertlik görüntüleme haritasını tek bir ekranda sunmaktadır. Bu sistemde ARFI strain görüntüleme ve nokta SWE' nin aksine multiple fokal alan hızlı bir biçimde uyarılmaktadır. Shear wave dalgalarından daha hızlı uyarımları kullanılmakta ve silindirik koniye benzer shear wave dalgaları oluşturulmaktadır. Bu sebeplerle iki boyutlu görüntüleme ve gerçek zamanlı elastisite ölçümü yapılabilmektedir. Eş zamanlı B-Mod görüntünün üzerine oluşturulan sertlik haritası üzerinden multiple sayıda quantitative ölçüm yapılabilmesi doğruluk oranlarını artırmaktadır (79, 82, 83).

1.8. Memede Biyopsi Yöntemleri

1.8.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

İİAB 18-25G boyutunda iğnelerle gerçekleştirilen basit ve hızlı bir yöntemdir. Sitolojik değerlendirme için aspirasyonla sitolojik inceleme için hücre toplanır. Yüksek yetersiz örnekleme ve yanlış negatif oranları, benign tanıları spesifiğe edememesi, malign tanılarda invazyonu ve hormon reseptör durumlarını belirleyememesi dezavantajlarıdır. Komplikasyon oranı düşüktür (84).

1.8.2. Kesici İğne Biyopsisi (Kor Biyopsi, Tru-cut)

Dokudan kullanılan iğnenin boyutuna göre farklı büyüklüklerde parça örnekleme sağlanır. Alınan dokudan malign benign ayrımı dışında tedaviyi yönlendirebilecek histolojik

grade, immunohistokimyasal alt tip, hormon ve reseptör durumu da belirlenebilmektedir. Genellikle 14G veya 16G iğneler kullanılır. Sıklıkla ultrasonografi kılavuzluğunda lokal anestezi eşliğinde yapılırsa da palpe edilen büyük lezyonlarda cerrahlar tarafından görüntüleme olamadan da kullanılmaktadır. Kullanılan iğne tam otomatik ya da yarı otomataik olabilmektedir. En sık komplikasyonu kanamadır, enfeksiyon riski oldukça düşüktür. Genellikle hastalar işlem sonrası günlük hayatlarına devam edebilmektedir. Lezyonun heterojen olmasına bağlı alınan örnek lezyonun tamamını temsil etmeyebilir. Bu durum yüksek riskli durumlarda ve tedavinin belirlenmesinde önem kazanmaktadır. Komplikasyon nadirdir. En sık görülen komplikasyonlar hematom (%3), vasovagal reaksiyon, enfeksiyon ve pnomotorakstır. (84, 85).

1.8.2. Vakum Biyopsi

Daha fazla doku örnekleme gerektiren yapısal distorsiyon ya da mikrokalsifikasyon gibi durumlarda kullanılmaktadır. Sterotaktik olarak kullanıma girmiştir, günümüzde MRG kılavuzluğunda da uygulanabilmektedir. 7-14 G kalınlıkla iğneler kullanılarak istenilen doku ve etrafından örnek almaktadır (86).

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada ve Türkiye’ de kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Akciğer kanserinden sonra ikinci en sık ölüme sebep kanserdir. Meme kanseri immünohistokimyasal belirteçlere göre Luminal A, Luminal B, Triple negatif (bazal benzeri) ve HER2 pozitif olarak dört moleküler alt tipe ayrılmaktadır. Belirlenen alt tipe göre tedavi protokolü ve prognoz belirlenmektedir (87, 88). Kesici iğne biyopsisi meme kanserinin preoperatif tanısında ve prognostik- prediktif parametrelerin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan güvenilir bir yöntemdir (89, 90). Biyopsi materyalinden östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör (PR), human epidermal growth faktör reseptör 2 (HER2) durumları ve Ki67 proliferasyon indeksleri çalışılarak meme kanserinin moleküler alt tipi belirlenmektedir. Neoadjuvan yani cerrahi öncesi kemoterapide verilecek ilaçları tek başına biyopsi sonucu belirlemektedir (87,88-96).

Ultrasonografi (USG) meme kitlelerinin saptanması ve karakterizasyonunda önemli bir modalite olmakla birlikte günlük pratikte perkütan biyopsilerde ilk seçilecek kılavuz yöntemdir. Elastografi son yıllarda geliştirilen, yeni ultrasonografi cihazlarında fonksiyon olarak bulunan, dokunun elastikiyetini ses dalgaları kullanılarak ölçen görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem ses dalgaları kullanılarak gerçekleştirilen bir yöntem olup iyonizan radyasyon bulunmamaktadır. Ayrıca shear wave elastografi ile dokunun elastikiyeti renkli harita olarak gösterilerek, bu görüntü üzerinden eş zamanlı dokunun farklı noktalarından elastisite ölçümüne imkân sağlamaktadır (97-101). Meme kanseri alt tipinin doku sertliğini belirleyen faktörlerden biri olduğu yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (102).

Meme kanseri tedavi planlamasında kesici iğne biyopsisi; klinik ve radyoljiyle birleştirildiğinde altın standart yöntemdir. Hastaya uygulanacak tedavi kemoterapi, hormonoterapi, uygulanacak cerrahi seçenekler biyopsi sonucuyla değerlendirilmektedir (102, 103). Kesici iğne biyopsisinin bir çok avantajına rağmen metodolojik ve intratümöral heterojeniteye bağlı her zaman tümörün biyolojik özelliklerini tam ve tutarlı olarak gösterememektedir. Yapılan çalışmalarda biyopsi ile rezeksiyon sonrası tutarlılığın ER için %77,8, PR için %69 ve HER2 için %60’ lara kadar düştüğü gösterilmiştir (90, 91, 93, 94, 95).

Çalışmamızda elastografiyi kesici iğne biyopsisinde rehber olarak kullanarak, lezyonun görece daha sert alanlarının belirlenip bu alanlardan örnek alınarak, kesici iğne biyopsisinin immünohistokimyasal alt tiplerinin saptanmasında doğruluğunun artırılmasının sağlanması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Tasarımı

Kontrollü randomize prospektif kohort türündeki çalışmamız Mayıs 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız "Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından değerlendirilmiş olup 03.05.2018 tarihli ve 2018/11-27 protokol numarasıyla onaylanmıştır. Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından 2019.KB.SAG.003 numaralı proje kapsamında yapılmıştır. Proje kapsamında bölümümüzde yer alan Siemens Acuson S3000 Model Ultrasonografi cihazına uyumlu VTIQ yazılımı satın alınmıştır. Araştırmanın yapılacağı birimlerden Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan ve Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan; koleksiyon ve arşiv materyalleri kullanım izni Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji ve Patoloji Anabilim Dallarından alınmıştır.

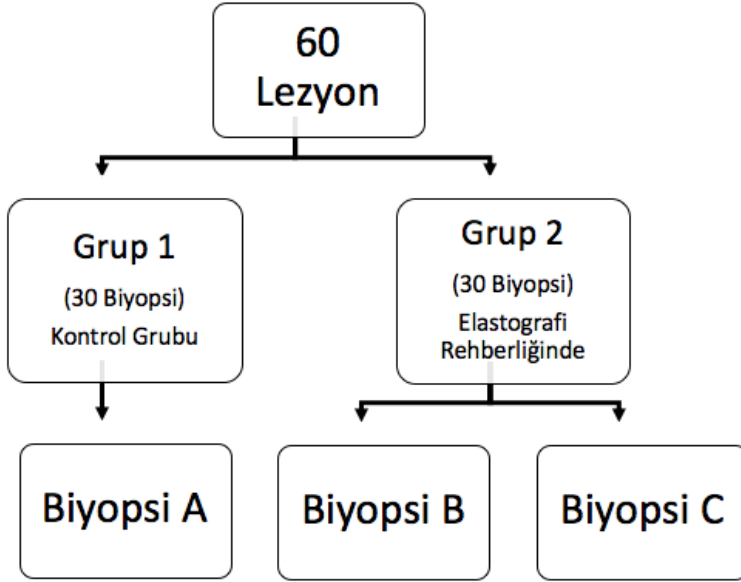
Meme kanseri şüphesiyle kesici iğne biyopsisi yapılması planıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Mamografi Ünitesine yönlendirilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 60 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Kontrol grubu olarak otuz hastaya rutin B-Mod USG kılavuzluğunda kesici iğne biyopsisi yapılmıştır. Otuz hastaya ise elastografi rehberliğinde biyopsi yapılmıştır (Şekil 5). Hastalar blok randomizasyon ile iki gruba ayrılmıştır. Buna göre hastalar üçer ay süreyle randomize edilmiştir. Randomizasyon şeması Şekil 6' de belirtilmiştir. Mayıs-Temmuz 2018 ve Kasım 2018- Ocak 2019 tarihlerinde başvuran hastalar kontrol grubu olarak alınmıştır. Ağustos-Ekim 2018 ve Şubat 2018-Nisan 2018 tarihleri arasında başvuran hastalara ise elastografi rehberliğinde kesici iğne biyopsisi yapılmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

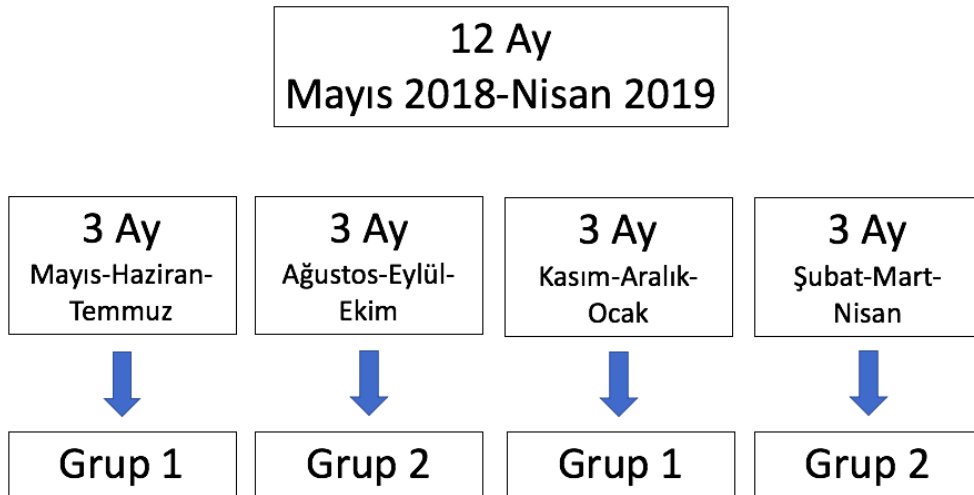
- > 18 yaş erişkin hastalar
- BIRADS 4 veya BIRADS 5 görüntüleme bulguları
- Lezyon boyutu >1 cm
- İşlemin yapılmasına onam veren hastalar
-

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- <18 yaş çocuk hastalar
- Lezyon boyutu <1 cm olan hastalar
- Aynı lezyona yönelik biyopsi ya da cerrahi hikayesi olan hastalar
- Biyopsi yaptırmak istemeyen ve onam vermeyenler çalışma dışı bırakılmıştır.



Şekil 5: Çalışma tasarımı



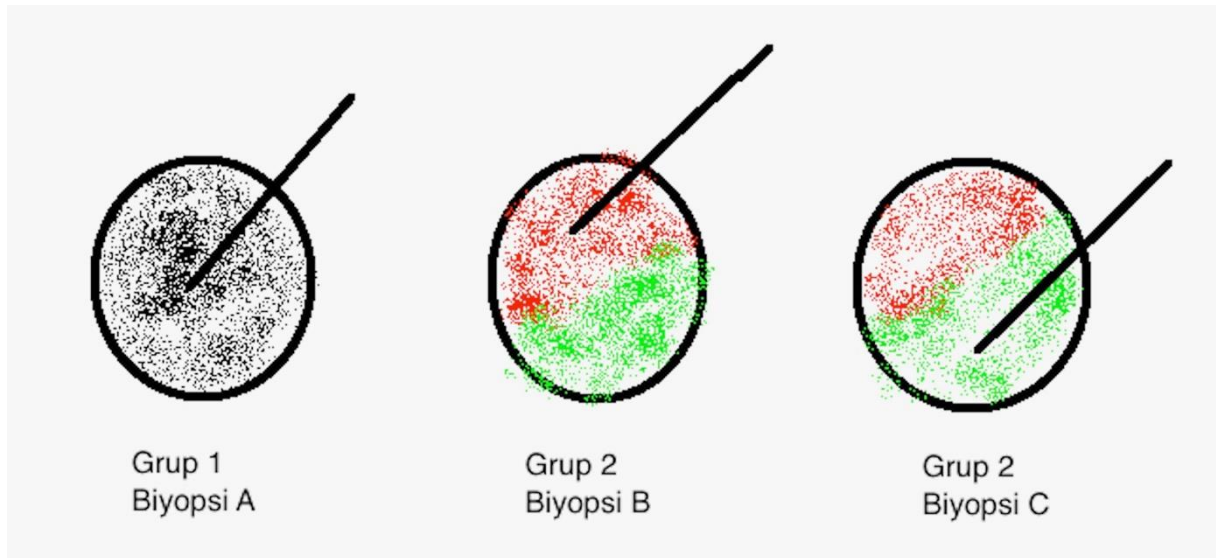
Şekil 6: Randomizasyon şeması

3.2. Çalışma Protokolü

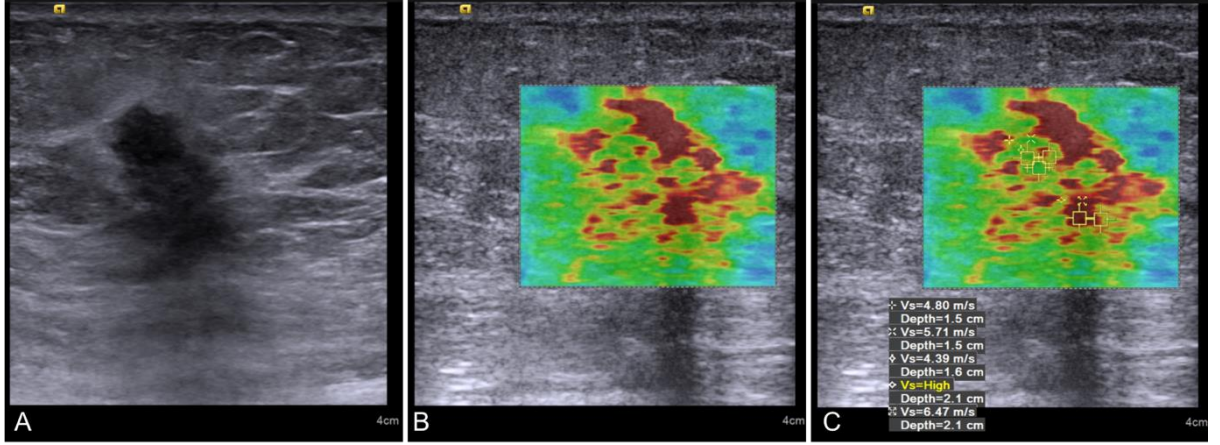
Çalışmaya dahil edilen hastalar Avrupa girişimsel radyoloji derneğinin girişimsel işlemlerden önce değerlendirme ve yönetimi rehberine göre değerlendirilmiş; antikoagulan-antiagregan ilaç kullanımı olanlar ya da kanamaya yatkınlığı olan hastaların işlemi bu rehber gere düzenlenmiştir (104).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara biyopsi işlemi standart steril şartlarda, lokal anestezi eşliğinde gerçekleştirilmiştir. Bütün hastalarda tam otomatik 16G 10 cm kesici iğne biyopsi tabancası kullanılmıştır. İğnenin ateşleme mesafesi 22 mm olup örnek alma uzunluğu ise 17 mm' dir.

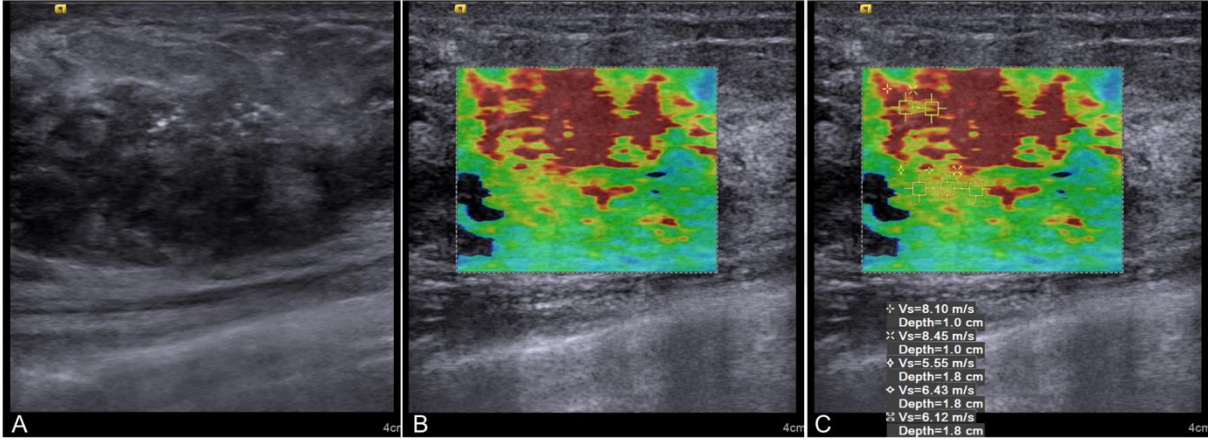
Elastografi grubuna alınan hastalar Siemens Acuson S3000 Model Ultrasonografi cihazında 9L4 lineer prob (4-9 MHz) ile elastogramları elde olunmuştur. Daha sonra VTIQ yazılımı ile elde olunan görüntüler üzerinden lezyonun farklı sertlikteki bölgeler belirlenmiştir. Belirlenen sertliği en farklı iki alandan biyopsi planlanmıştır. Bu alanlardan multiple ROİ' ler ile metre/saniye cinsinden elastisite değerleri ölçülmüştür. Her alan için alınan ölçümlerin ortalaması alınmıştır (Şekil 7,8 ve 9). Daha sonra biyopsi işlemine geçilerek belirlenen bu alanlardan tek insizyon kullanılarak üçer adet örnek elde olunmuştur (Şekil 11). Örnekler iki farklı kutu ile formol içerisinde patoloji bölümüne gönderilmiştir.



Şekil 7: Grup ve biyopsilerin şematik gösterimi

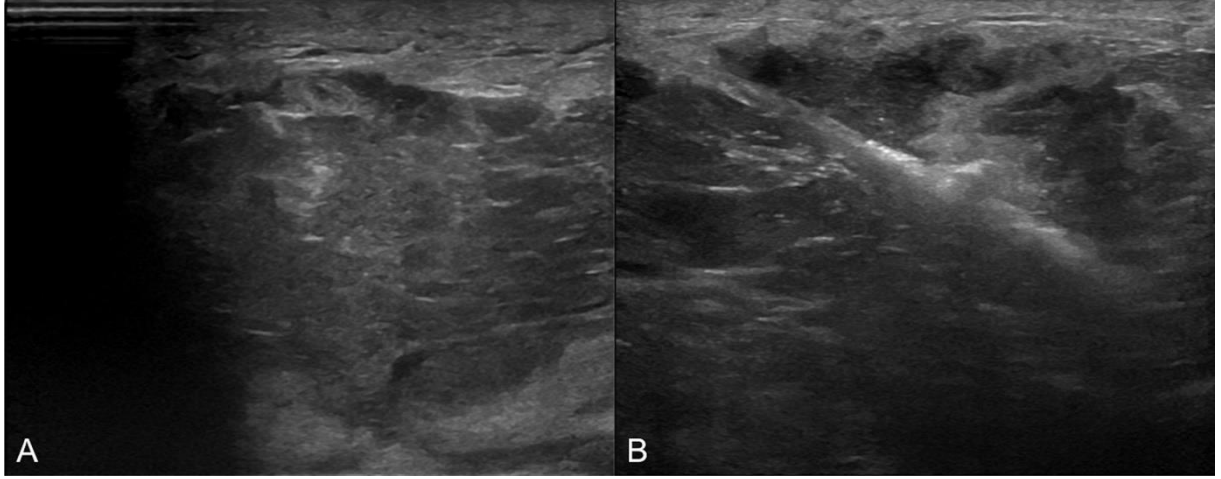


Şekil 8: Elastografi kılavuzluğunda biyopsi lokalizasyonlarının belirlenmesi. A’ da B-Mod USG’ de görülen lezyona B’ de VTIQ ile elastogramı görülmekte. C’ de elastisitesi farklı alanlar belşirlenerek bu alanlardan multiple elastisite ölçümü yapılmış

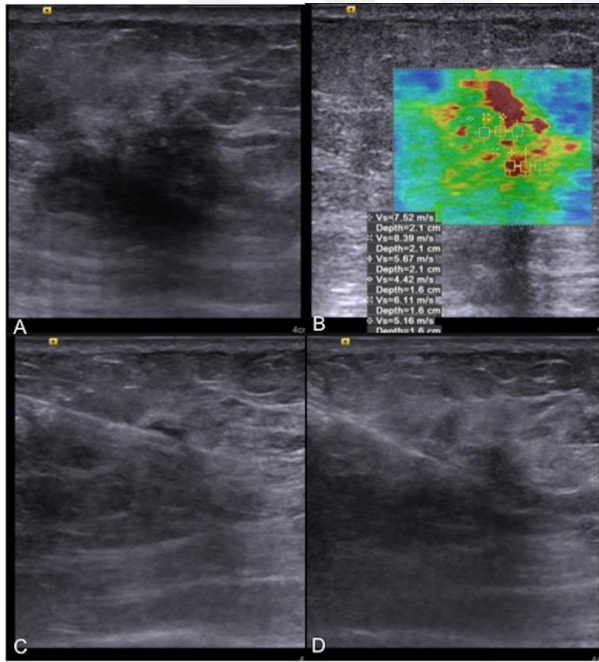


Şekil 9: Elastografi kılavuzluğunda biyopsi lokalizasyonlarının belirlenmesi. A’ da B-Mod USG’ de görülen lezyona B’ de VTIQ ile elastogramı görülmekte. C’ de elastisitesi farklı alanlar belşirlenerek bu alanlardan multiple elastisite ölçümü yapılmış.

Kontrol grubuna alınan hastalar rutin uygulanmakta olan B- mod USG kılavuzluğunda tek insizyondan 4 adet örnek alınma işlemi gerçekleştirilmiştir (Şekil 10). Örnekler formol içerisinde patoloji departmanına gönderilmiştir. Her iki grupta da bütün biyopsiler aynı kişi tarafından gerçekleştirilmiştir.



Şekil 10: Grup 1 (rutin B-Mod USG kılavuzluğunda) biyopsi. Seksen dokuz yaşında kadın hastada sağ meme alt dış kadranda BIRADS 5 lezyon (A). Biyopsi A yani lezyondan rutin B-Mod USG kılavuzluğunda biyopsi alınması sırasında iğnenin görünümü (B).



Şekil 11: Grup 2' de (elastografi rehberliğinde) biyopsi. Yetmiş üç yaşında kadın hastada BIRADS 5 lezyonun B-Mod USG görüntüsü (A). Lezyonun elastografik görüntüleri, görece farklı sertlikteki alanlarının belirlenmesi ve bu alanlardan elastisite ölçümü (B). Biyopsi B yani görece daha sert alandan biyopsi yapılması sırasındaki iğnenin görünümü (C). Biyopsi C yani görece daha az sert alandan biyopsi yapılması sırasındaki iğnenin görünümü (D).

Alınan örnekler Dokuz Eylül Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda meme patolojisi alanında 15 yıllık tecrübesi olan patolog tarafından değerlendirildi. Lezyonların tanısı ve

malign olanların immünohistokimyasal sonuçları (malignite alt tipi, östrojen ve progesteron reseptörlerinin yüzdesi ile Her-2 durumu ve Ki-67 değerleri) kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan kemoterapi ya da radyoterapi almadan opere edilen hastaların patoloji sonuçları takip edildi. Her iki grupta da biyopsi ve cerrahi operasyon sonrası patoloji sonuçları tanının doğruluğu ve immunohistokimyasal sonuçları karşılaştırıldı. Ayrıca elastografi eşliğinde biyopsi yapılan hastaların alınan iki farklı örnekleri de tanı ve immunohistokimyasal sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS versiyon 22.0 programından yararlanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov- Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, dağılım aralığı ve minimum-maximum değerler kullanıldı. Çapraz tablolarda Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırma yapıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi ve Nokta Çift Serili Korelasyon Testleri'nden faydalanıldı. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya kontrol grubunda (grup 1) 30 lezyon 30 hasta, elastografi rehberliğinde biyopsi grubunda (grup 2) 30 lezyon 28 hasta dahil edilmiştir. İki hastada ikişer lezyona biyopsi yapılmıştır. Çalışmadaki hastalardan 1'i erkek 57' si kadındı. Çalışmadaki hastaların ortancası 56 (en düşük:22, en yüksek 94), ortalaması 56.9 (± 16.2) olarak hesaplanmıştır. Tüm hastaların, grup 1 ve grup 2' deki hastaların yaş istatistikleri Tablo 4' de özetlenmiştir. Grup 1 ve grup 2 arasında yaş açısından istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$, Mann-Whitney U testi).

Tablo 4. Hasta yaşlarının ve lezyon boyutlarının gruplara göre dağılımı.

		Sayı	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Dağılım Aralığı	En düşük değer	En yüksek değer
Yaş	Grup 1	30	57.7	18.5	61.5	72	22	94
	Grup 2	28	56.0	13.7	54	43	35	78
	Toplam	58	56.9	16.2	56	72	22	94
Boyut (mm)	Grup 1	30	33.2	22.6	24.5	80	10	90
	Grup 2	30	27.8	11.9	25.5	42	13	55
	Toplam	60	30.5	18.1	25.5	80	10	90

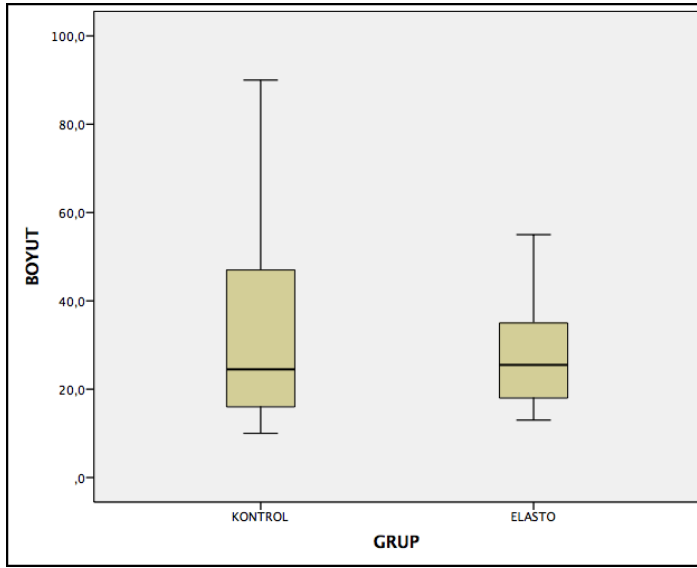
4.2. Lezyon Özellikleri

Lezyonların BIRADS kategorileri MG ve USG görüntüleme sonuçlarından elde olunmuştur. Biyopsi yapılan lezyonların 46'sı BIRADS 5, 6'sı BIRADS 4C, 7' si BIRADS 4B ve 1 tanesi BIRADS 4A kategorisindedir. Gruplara göre lezyonların BIRADS dağılımı Tablo 5' de özetlenmiştir.

Tablo 5: Lezyonların gruplara göre BIRADS dağılımı

	BIRADS	Sayı	%
Grup 1 (Rutin B-Mod USG eşliğinde biyopsi grubu)	4A	1	3.3
	4B	4	13.3
	4C	3	10
	5	22	73.3
	Total	30	100
Grup 2 (Elastografi kılavuzluğunda biyopsi grubu)	4B	3	10
	4C	3	10
	5	24	80
	Total	30	100
Toplam	4A	1	1.7
	4B	7	11.7
	4C	6	10
	5	46	76.7
	Total	60	100

Biyopsi işleminden önce lezyonların boyutları ultrasonografik olarak üç ekseninde ölçülmüş olup en büyük olanı milimetre olarak kaydedilmiştir. Biyopsi yapılan lezyonların ortancası 25.5 mm (en düşük:10, en yüksek 90), ortalaması 30.5 mm ($\pm$ 18.1) olarak hesaplanmıştır. Grup 1 ve grup 2’ deki lezyonların boyut özellikleri Tablo 4’ de özetlenmiştir. Grup 1 ve grup 2 arasında lezyon boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Şekil 12, $p>0,05$, Mann-Whitney U testi).



Şekil 12: Grup 1 ve grup 2 arasında lezyonların boyutlarının karşılaştırılması

4.3. Histopatolojik Bulgular

Biyopsi A, B ve C’ de hiçbir biyopsi yetersiz materyal olarak değerlendirilmemiştir. Grup 1’ de yani rutin B-Mod USG eşliğinde yapılan 30 biyopsiden 1 tanesinde tanı elde olunamadı (‘inconclusive’ sonuçlandırıcı olmayan), 29 tanesinde tanı verilmiştir. Tanısız gelen biyopsi uzun çapı 12 mm ölçülen BIRADS 5 lezyona yönelik yapılmıştır, patolojiye 4 adet toplam 8 cm uzunluğunda beyaz-gri doku gönderilmiştir. Patolojik değerlendirmede doku tanısı konulamamış, malign-benign ayrımı da yapılamayıp ileri inceleme (eksizyonel biyopsi) önerilmiştir. Tel ile işaretleme sonrası yapılan cerrahi sonucu lezyon mikst tip invaziv meme karsinomu tanısı almıştır. Grup 2’ de yani elastografi kılavuzluğunda yapılan biyopsilerden görece sert alandan alınan biyopsi B’ den ve biyopsi C’ den tüm lezyonlarda tanı elde olunmuştur. Duyarlılık biyopsi A’ da %96,7, biyopsi B ve C’ de %100’ dür. Biyopsilerin duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Elde olunan tanıları Tablo 6’ de özetlenmiştir.

Tablo 6: Biyopsi materyallerinin histopatolojik sonuçları

		Biyopsi A		Biyopsi B		Biyopsi C	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tanı	Benign	2	6.7	1	3.3	4	13.3
	Malign	27	90	29	96.7	26	86.7
Malign Alt Tip	DKIS	1	3.3	1	3.3		
	İDK	20	66.7	23	76.7	20	66.7
	İLK	4	13.3	3	10	2	6.7
	Diğer	2	6.7	2	6.7	2	6.7
Benign Alt Tip	Fibrozis					2	6.7
	İntraduktal Papillom	1	3.3				
	Filloid Tümör	1	3.3	1	3.3	1	3.3
	Duktal Epithelial Hiperplazi					1	3.3

Her iki gruptaki 30 lezyondan grup 1’ de 19 tanesi, grup 2’ de 20 tanesi cerrahi olarak çıkartılmıştır. Biyopsi sonuçlarıyla cerrahi materyal sonuçlarının tutarlılıkları benign-malign ayrımı yapıp yapamamasına göre ve tanıya göre ayrı ayrı yapılmıştır. Biyopsi 1, 2 ve 3’ ün cerrahi materyal sonucuyla karşılaştırılması tablo 7’ de özetlenmiştir. Biyopsi 1 grubunda 1 hastada biyopsi sonucu intraduktal papillom gelirken cerrahi sonucu ise invaziv duktal karsinom’ un papiller alt tipi olarak tanı almıştır. Biyopsi 2 grubunda yani elastografi eşliğinde lezyonun görece sert alanından yapılan biyopside benign – malign doğruluk ve tanısal doğruluk en yüksek (%100) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında doğrulukta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.35$, Pearson Ki-Kare).

Tablo 7: Biyopsi gruplarının cerrahi sonucuyla karşılaştırılması.

		Benign-malign Doğruluk		Tanısal Doğruluk		
		Yanlış	Doğru	Yanlış	Doğru	Toplam
Biyopsi A	Sayı	1	18	2	17	19
	%	5.3	94.7	10.5	89.5	100
Biyopsi B	Sayı	0	20	0	20	20
	%	0	100	0	100	100
Biyopsi C	Sayı	2	18	2	18	20
	%	10	90	10	90	100

Grup 2' de aynı lezyonun farklı sertlikteki alanlarından alınan Biyopsi B ve C' de 3 lezyonda (%10) tanı farklı, 27 lezyonda aynı tanı (%90) gelmiştir. Bu lezyonlarda bir tanesinde biyopsi C' de tanı duktal epiteliyel hiperplazi gelirken Biyopsi B' de invaziv lobuler karsinom saptanmıştır. Diğer hastalarda Biyopsi C' fibrotik doku olarak tanı alırken Biyopsi B' de bu lezyonlardan bir tanesi invaziv lobuler karsinom diğeri ise invaziv duktal karsinom tanısı almıştır. Bu iki hastaya cerrahi uygulanmış olup cerrahi patoloji sonuçları Biyopsi B ile uyumludur.

4.4. İmmunohistokimyasal Bulgular

4.4.1. Grup 1 ve Grup 2'nin Karşılaştırılması

Grup 1' de opere olan 19 hastadan 10 tanesi kemoterapi sonrası opere olmuştur, bir tanesi filloid tümör, bir tanesinde de biyopsi tanısı intraduktal papillom iken cerrahi sonrası tanısı invaziv duktal karsinoma gelmiştir. Bu sebeple biyopsi ve cerrahi immunohistokimyasal belirteçler 7 hastada mevcuttur.

Grup 2' de opere olan 20 hastadan 10 tanesi kemoterapi sonrası opere olmuştur, bir tanesi filloid tümör tanısı almıştır. Geriye kalan 9 hastada biyopsi ve cerrahi immunohistokimyasal belirteçler mevcuttur. Bu dokuz hastadan iki tanesinde Biyopsi C' de fibrotik meme dokusu tanısı olduğu için immunohistokimyasal analiz yapılmamıştır.

Biyopsi materyallerinin östrojen reseptör pozitifliği, progesteron reseptör pozitifliği ve Her2 reseptör pozitifliği cerrahi materyalleriyle karşılaştırıldığında 1 biyopside HER2 durumunda tutarsızlık saptanmıştır. ER ve PR pozitiflik durumunda tutarsızlık saptanmamıştır. Kİ67 indeksinde ise %10 ve üzeri fark anlamlı olarak kabul edildiğinde 12 biyopside tutarsızlık izlenmiştir. Bulguların gruplara göre dağılımı tablo 8' de özetlenmiştir. Biyopsi grupları arasında ER, PR, HER2 pozitiflik durumu ve Kİ67 indeksi tutarlılığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (HER2 için $p=0.24$, Ki 67 için $p= 0.83$, Pearson Ki-kare).

Tablo 8: ER, PR, HER2 pozitiflik durumu ve Ki67 indeksi doğruluğunun gruplar arası dağılımı.

		ER pozitiflik durumu		PR pozitiflik durumu		Her2 pozitiflik durumu		Ki67 Tutarlılık	
		Yanlış	Doğru	Yanlış	Doğru	Yanlış	Doğru	Yanlış	Doğru
Biyopsi A	Sayı	0	7	0	7	1	6	4	3
	%	0	100	0	100	14.3	85.7	57.1	42.9
Biyopsi B	Sayı	0	9	0	9	0	9	4	5
	%	0	100	0	100	0	100	44.4	55.6
Biyopsi C	Sayı	0	7	0	7	0	9	4	3
	%	0	100	0	100	0	100	57.1	42.9

ER ve PR' nin pozitiflik yüzdelerine göre değerlendirme yapıldığında %10 ve fazlası farkın anlamlı kabul edildiğinde gruplar arası tutarlılık tablo 9' de özetlenmiştir. ER oranında tutarlılıkta en yüksek tutarlılık %77,8 ile biyopsi B grubundadır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.04$). PR pozitiflik oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 9: ER ve PR boyanma oranlarının doğruluğunun gruplar arası dağılımı.

		ER pozitiflik oranında farklılık		PR pozitiflik oranında farklılık		
		Var	Yok	Var	Yok	Toplam
Biyopsi A	Sayı	6	1	4	3	7
	%	85.7	14.3	57.1	42.9	100
Biyopsi B	Sayı	2	7	6	3	9
	%	22.7	77.8	66.7	33.3	100
Biyopsi C	Sayı	4	3	5	2	7
	%	57.1	42.9	71.4	28.6	100

İmmünohistokimyasal belirteçler arasındaki farklılıkların lezyonun alt tipine etkisi değerlendirildiğinde biyopsi A ve biyopsi C 'de 2' şer lezyonda cerrahi materyal ile alt tip uyumsuzluğu saptanmıştır. Biyopsi B' de ise immünohistokimyasal alt tipte tutarsızlık saptanmamıştır. Biyopsi A' da daha önce bahsedildiği gibi bir biyopside Her2 durumunun değişmesi sonucu alt tip değişmiştir, diğer biyopside ise Luminal A grubu olarak sınıflandırılan bir hasta cerrahi sonrası Luminal B olarak sınıflandırılmıştır. Biyopsi C' de ise Luminal A grubu olarak sınıflandırılan iki hasta cerrahi sonrası Luminal B grubu olarak sınıflandırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.21$, Perason Ki-Kare). En yüksek doğruluğa sahip biyopsi B ile kontrol grubu olan biyopsi A karşılaştırıldığında p değeri 0,08 olarak bulunmuştur (Perason Ki-Kare).

Tablo 10: Biyopsi gruplarının immunohistokimyasal alt tip doğruluğunun dağılımı

		İmmunohistokimyasal Alt Tip Doğruluğu		
		Yanlış	Doğru	Toplam
Biyopsi A	Sayı	2	5	7
	%	28.6	71.4	100
Biyopsi B	Sayı	0	9	9
	%	0	100	100
Biyopsi C	Sayı	2	5	7
	%	28.6	71.4	100

4.4.1. Grup 2’ de Biyopsi A ve B’ nin Karşılaştırılması

Grup 2’ de biyopsi yapılan 30 lezyondan bir tanesi benign tanı almıştır, 3 hastada da Biyopsi B ve Biyopsi C’ de tanılar farklıdır. Bu hastalar çıkartıldığında geriye kalan 26 lezyon için immunohistokimyasal belirteçler mevcuttur.

Aynı lezyonun farklı sertlikteki alanlarından yapılan biyopsi B ve C 3 hastada farklı tanıya sebep olmuştur. ER ve HER2 pozitiflik durumları var yok olarak değerlendirildiğinde iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. PR’ de 1 hastada (%3,8) biyopsi B’ de pozitif biyopsi C’ de ise negatif olarak tanı almıştır. Ancak östrojen, progesteron reseptör pozitiflik yüzdeleri ve KI67 indeksi arasındaki farklılık karşılaştırıldığında sırasıyla %11,5, %23 ve %30.8 olguda farklılık saptanmıştır. Bu farklılıklar immunohistokimyasal alt tiplendirilmede %11,5 farklılığa sebep olmuştur. Biyopsi B ve C’ nin sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 11’ de özetlenmiştir.

Tablo 11: Biyopsi B ve C’ nin sonuçlarının karşılaştırılması

	Farklı	%	Benzer	%	Toplam
ER pozitiflik durumu	0	0	26	100	26
PR pozitiflik durumu	1	3.8	25	96.2	26
Her2 pozitiflik durumu	0	0	26	100	26
Ki67 Tutarlılık	8	30.8	18	69.2	26
ER pozitiflik oranında farklılık	3	11.5	23	88.5	26
PR pozitiflik oranında farklılık	6	23	20	77	26
İmmunohistokimyasal alt tip farklılığı	3	11.5	3	88.5	26
Tanı	3	10	27	90	30

4.5. Elastografi Bulguları

Biyopsi B ve C alınan alanların elastisite değerleri (SWE hızları ortalaması) ve iki alan arasındaki elastisite farkına ait bulgular Tablo 12’ de özetlenmiştir. Perdeleme (shielding) artefaktı nedeniyle ölçülemeyen alanlar, farklı açılardan ölçülmeye çalışılmış yine de ölçülememişse maksimum değer kabul edilmiştir.

Tablo 12: Grup 2’ de biyopsi alınan alanların ve iki alan arasındaki farkın elastisiteleri.

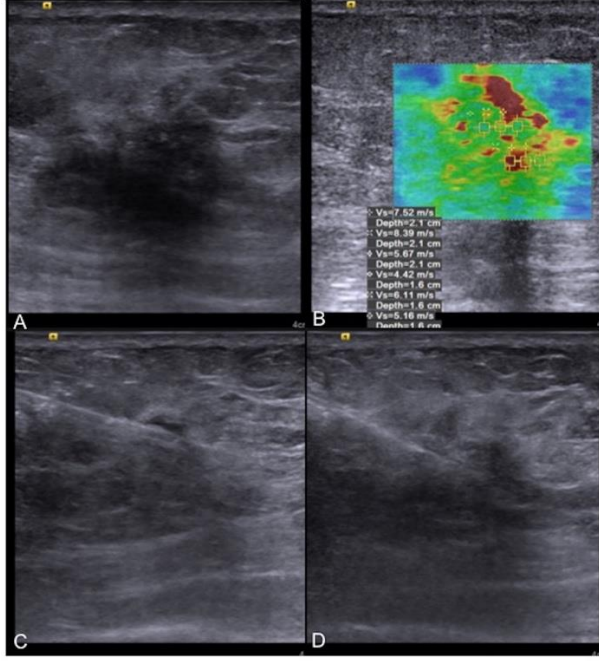
		Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Dağılım Aralığı	En düşük değer	En yüksek değer
Elastisite	Biyopsi B	6.41	1.86	6.50	6.00	3.71	9.71
SWE hızı	Biyopsi C	4.24	0.96	4.14	3.72	2.70	6.42
(m /s)	Fark	2.16	1.36	2.23	4,61	0.27	4.88

Biyopsi alınan alanların elastisite farkı ile immunohistokimyasal tutarsızlıklar arasında istatistiksel olarak anlamı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$, Nokta Çift Serili Korelasyon)

OLGU ÖRNEKLERİ

Olgu 1)

73 yaşında kadın hasta 15x10x0 mm boyutlarında BIRADS 5 lezyon sebebiyle biyopsi için yönlendirilmiş. Şekil 13 B’ de kırmızıyla kodlanan görece daha sert alandan yapılan biyopsi B (SWE hızı 7,1 m/s) ve yeşil ile kodlanan alandan yapılan biyopsi C alınmıştır (SWE hızı 5,7 m/s). İki biyopsinin de tanısı invaziv duktal karsinom olarak gelmiştir. İmmunohistokimyasal alt tiplendirmede ise Biyopsi B ER + (%50), PR + (%40), HER2 – ve Ki67 indeksi %30 olarak gelmiştir. Bu sonuçlara göre Biyopsi B Luminal B alt tipe dahil olmaktadır. Biyopsi C ise ER + (%60), PR + (%60), HER2 – ve Ki67 indeksi %10 olarak gelmiştir. Bu sonuçlara göre Biyopsi C Luminal A alt tipe dahil olmaktadır. İşaretleme sonrası lezyon çıkartılmış olup cerrahi sonucu Luminal B alt tip (ER + (%50), PR + (%30), HER2 – ve Ki67 indeksi %30 invaziv duktal karsinom olarak gelmiştir.

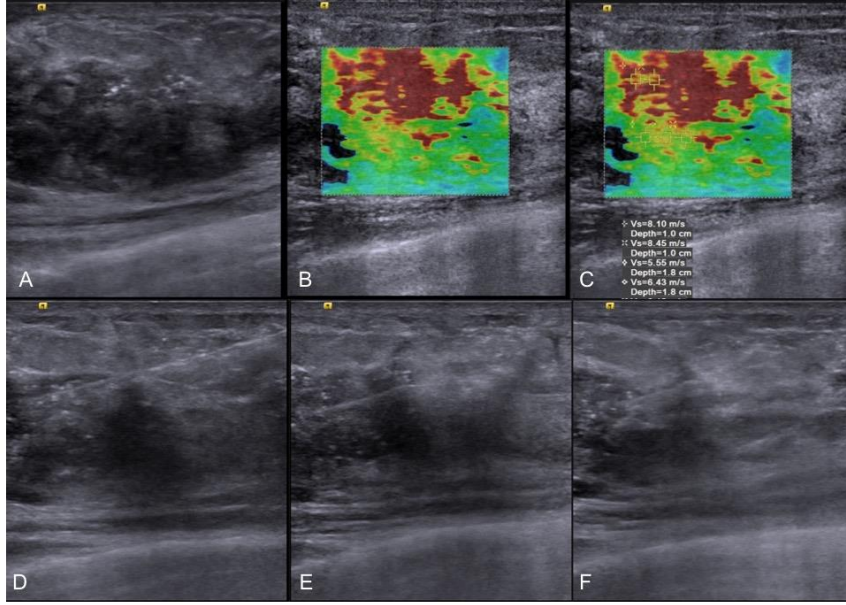


Şekil 13: Grup 2’ de farklı sertlikteki alanlardan yapılan biyopsi örneği. A’ da lezyonun gri mod USG görünümü, B’ de lezyon elastisitesi ve biyopsi planlanan farklı elastisitedeki alanlardan ölçümler. C ve D’ bu alanlardan biyopsi sırasındaki iğnenin görünümü.

OLGU 2)

39 yaşında kadın hasta sağ memesinde 50x40x35 mm boyutlarında BIRADS 5 lezyona yönelik biyopsi istemiyle yönlendirilmiş. Şekil 14 A’ da lezyonun B mod USG görüntüsü izleniyor. B ve C’ de ise lezyonun elastogramı ve biyopsi için belirlenen farklı sertlikteki alanlardan elastisite ölçümlerinin görüntüleri izlenmekte. D’ de lezyonun daha sert (SWE hızı ortalama 8,1 m/s) olan yüzeyel kısmından biyopsi B (şekil 14 D), sertliği daha az olan (SWE hızı ortalama 5,5 m/s) derin kısmından biyopsi C (şekil 14 E ve F) olarak örnek alınmıştır.

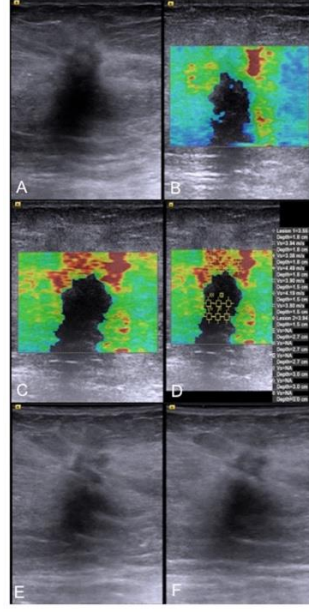
Her iki biyopsiden de invaziv duktal karsinom tanısı gelmiştir. Her iki biyopsi materyalinden çalışılan immunohistokimyasal belirteçler Ki67 indeksi hariç benzerdir. ER-, PR – ve Her2 + (3+) olarak gelmiştir. Ki67 indeksi biyopsi B’ de %90, biyopsi C’ de ise %70 olarak değerlendirilmiştir. İki biyopsi sonucuna göre de tümör HER2 pozitif alt gruba dahil olmaktadır. Hasta ameliyat öncesi kemoterapi tedavisi aldığı için cerrahi sonucuyla karşılaştıramamıştır.



Şekil 14: Grup 2’ de farklı sertlikteki alanlardan yapılan biyopsi örneği. A’ da lezyonun gri mod USG görünümü, B ve C’ de lezyon elastisitesi ve biyopsi planlanan farklı elastisitedeki alanlardan ölçümler. D, E ve F’ de bu alanlardan biyopsi sırasındaki iğnenin görünümü.

Olgu 3)

45 yaşında kadın hasta 14x13x10 mm boyutlarında BIRADS 5 lezyon sebebiyle biyopsi amacıyla tarafımıza yönlendirilmiştir. Şekil 15 A’ da B-mod ultrasonografik görüntüsü izlenen lezyonun B’ de santralinde perdeleme (shielding) artefaktına bağlı elastisite haritasında kodlanma izlenmemektedir. C ve D’ de lezyonun farklı elastisite değerlerindeki santral ve periferik kısımları belirlenmiş ve bu alanlardan ölçümler yapılmıştır. Lezyon santralinden ve periferinden yapılan biyopsilere ait görüntüler E ve F’ de izlenmektedir. Lezyon santralinden yapılan biyopsi B’ de tanı intraduktal karsinom ve periferinden biyopsi C sonuçları ise fibrozis olarak raporlanmıştır.



Şekil 15: Grup 2’ de farklı sertlikteki alanlardan yapılan biyopsi örneği. A’ da lezyonun gri mod USG görünümü, B’ de lezyon elastisitesi ve biyopsi planlanan farklı elastisitedeki alanların belirlenmesi. C ve D’ de santralinde perdeleme artefaktına bağlı ölçüm yapılamayan alan ve bu alan etrafındaki farklı sertlikteki alandan ölçüm. E ve F’ de bu alanlardan biyopsi sırasındaki iğnenin görünümü.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri ülkemizde ve dünyada kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme sebep olan kanserdir. Bu nedenle tanıda doğruluğu tedavide de sağ kalımı artırmak için her geçen gün yeni gelişmeler olmaktadır. Meme koruyucu cerrahi artık daha fazla tercih edilmektedir. Birçok hastada neoadjuvan kemoterapi ile tümör boyutları azaltılması sonrası cerrahi tercih edilmektedir. Hastanın hangi tedaviden fayda göreceğini, tedavi planını ve prognozunu tümörün immunohistokimyasal alt tipi belirlemektedir. Bu nedenle tümörün alt tipinin doğru belirlenmesi önem taşımaktadır (87).

Meme lezyonlarının tanısında ultrason elastografi kullanımı güncel olup çok sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle BIRADS 4 lezyonlarda tanının tutarlılığını artırmak için umut verici olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda elastografinin ultrasonografiye eklenmesiyle malign benign ayırımında duyarlılığın %96, özgüllüğün %95' lere kadar arttığı bildirilmiştir (103, 105-107). Malign tümörlerde tümörün hücrel aktivasyonu, apoptoz, fibroblast miktarı ve fibrozis, ekstrasellüler matriksteki değişiklikler, kollajen yapısının bozulması, integrin, fokal adhezyon kinaz gibi immünhistokimyasal belirteçlerdeki değişiklikler sertliğe neden olmaktadır (96,108).

Kesici iğne biyopsilerinde bildirilen komplikasyonlar hematoma, enfeksiyon, pnömotoraks ve vasovagal reaksiyondur. Bu komplikasyonlar nadir görülmektedir. Bizim çalışmamızda da 60 biyopside komplikasyon saptanmamıştır. Ayrıca kesici iğne biyopsisinde kanser hücrelerinin iğnenin kat ettiği yola yayılımı da görülebilmektedir. Literatürde bu yayılımın %28' lere kadar ulaşabildiği ancak bu durumun klinik olarak önemsiz olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebi olarak da operasyonda tüm biyopsi trasesinin çıkarılması, bağışıklık sisteminin yanıtı, radyoterapi veya kemoterapinin bu hücreleri etkisiz hale getirdiği bu yüzden lokal rekürrens riskinin artmadığı belirlenmiştir (109, 110).

Kesici iğne biyopsisi lokal anestezi altında yapılabilmesi, hasta konforu, yüksek duyarlılığı ve düşük komplikasyon oranıyla günümüzde meme lezyonlarında tercih edilen biyopsi yöntemi haline gelmiştir. Literatürde kesici iğne biyopsisi için sensitivitesinin %85-100 ve spesifitesinin %86-100 aralığında değiştiği bildirilmiştir (111). Literatürde ince iğne aspirasyon biyopsisine (İİAB) göre duyarlılık ve özgüllüğünün daha yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Wang ve arkadaşlarının yakın zamanlı meta analizde

kesici iğne biyopsisi ile İİAB karşılaştırıldığında kesici iğne biyopsisinin duyarlılığı %87 ve özgüllüğü %98 ile belirgin olarak üstündür (112).

Kesici iğne biyopsisinin doğruluğunu etkileyen faktörler literatürde ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Radyoloğun deneyimi, lezyonun büyüklüğü, heterojenitesi, lokalizasyonu, derinliği ve alınan materyal miktarı kesici iğne biyopsisinin doğruluğunu etkilediği bildirilmiştir (113, 114). Fishman J. ve arkadaşları 14 G kesici iğne biyopsisiyle alınan örnek sayısı, örneklerde malign hücreye rastlanma oranı arasında ilişkiyi tanımlamışlardır. Buna göre; 1 örnekte %70, 2 örnekte %92, 3 örnekte %96, 4 örnekte %100 malign hücreye rastlanma oranı saptamışlar ve bu yüzden en az 4 örnek alınmasını önermişlerdir (115). Biz çalışmamızda bu önerileri de dikkate alarak USG eşliğinde yapılan biyopsilerde 4 örnek, elastografi rehberliğinde yapılan biyopsilerde de her lezyondan farklı yerlerinden üçer adet örnek aldık.

Bizim çalışmamızda duyarlılık biyopsi A' da %96,7, biyopsi B ve C' de %100' olarak hesaplanmış olup literatürle uyumudur. Elastografi kullanılmayan grupta düşük olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Makkun S. Ve arkadaşlarının 14G kesici iğne ile yaptıkları çalışmada biyopsisinin tanı doğruluğu %95,65 olarak bulunmuştur (116). Davidson T. Ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı benzer 254 biyopsinin değerlendirildiği retrospektif çalışmada ise kesici iğne biyopsisinin tanı doğruluğu %91,3 olarak hesaplanmıştır (117). Çalışmamızda benign malign ayrımı olarak doğruluğa bakıldığında biyopsi A, B ve C' nin doğrulukları sırasıyla %94,7, %100 ve %90 olarak hesaplanmıştır. Verilen tanı açısından doğruluğa bakıldığında biyopsi A, B ve C' nin doğrulukları sırasıyla %89,5, %100 ve %90 olarak hesaplanmıştır. Biyopsi B' nin yani lezyonun sert alanından yapılan biyopsinin doğruluğu iki durumda da %100 olarak hesaplanmış olup tüm tanımlar cerrahi sonucuyla aynıdır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bunun sebebi hasta sayımızın azlığı olabilir.

Çalışmamızda 1. Gruptaki hastaların yaş ortalaması 57.7 (± 18.5), 2. Gruptaki hastaların yaş ortalaması 56 (± 13.7) ile benzerdir. Biyopsi yapılan lezyonun boyutu duyarlılık ve doğruluğu etkileyebilmektedir. Çalışmamızda 1. grupta biyopsi yapılan lezyonların uzun boyutunun ortalaması 33.2 mm (± 22.6) ve 2. Grupta biyopsi yapılan lezyonların ortalaması 27.8 mm (± 11.9) olarak hesaplanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında lezyon boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmada her iki grupta da biyopsileri

aynı kişi gerçekleştirmiştir. Biyopsi ve cerrahi materyallerin hepsi aynı, tecrübeli patolog tarafından değerlendirilmiştir. Gruplar arasında sonuçları etkileyecek metodolojik olarak farklılık bulunmamaktadır.

Tümörün immunohistokimyasal belirteçlerinin belirlenmesi tedaviyi yönlendirmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Kemoterapinin tümörün immunohistokimyasal belirteçlerini değiştirdiği bilinmektedir (118). Bu sebeple cerrahi öncesi kemoterapi alan hastalar immunohistokimyasal belirteçlerin doğruluğunun değerlendirilmesine alınmamıştır. Literatürde tümörün immunohistokimyasal alt tipi ve tümörün sertliği; hormon reseptör durumları, Ki67 indekslerinin tümörün sertliğini etkilediğini, bu nedenle tümörün sertliğinden immunohistokimyasal alt tip öngörülebileceğini iddia eden güncel çalışmalar mevcuttur (119, 120, 121, 122).

Literatürde kesici iğne biyopsisinin cerrahi materyalle karşılaştırıldığında doğruluğunun ER için %77,8 ile %100, PR için %69 ile %97,1 ve HER2 için %60 ile %98 arasında değiştiği bildirilmektedir (4, 123-125). Bizim alışmamızda var ve yok olarak değerlendirildiğinde ER ve PR’ de biyopsi A, B ve C’ de tutarsızlık saptanmamıştır. Her2 durumu değerlendirildiğinde ise biyopsi A’ da bir hastada tutarsızlık saptanmıştır (%14,3). Bu hastada biyopsi pozitif iken cerrahi materyalde negatif tanı gelmiştir. Ki67 indeksindeki, ER ve PR oranlarındaki %10’ luk fark anlamlı kabul edilerek yapılan değerlendirmede üç grupta da cerrahi materyalle karşılaştırıldığında doğruluklarında %30’ lara kadar düşüş saptanmıştır. ER reseptör pozitifliği oranının karşılaştırılmasında en yüksek tutarlılık %77,8 ile biyopsi B grubunda olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p=0.04$). PR ve Ki67 indeks oranlarının farklılığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu farklılıkların immunohistokimyasal alt tip belirlenmesine etkisine bakıldığında biyopsi A ve biyopsi C gruplarında 2’ şer hastada cerrahi sonrası alt tip ile farklılık saptanmıştır. Biyopsi C’ de ise Luminal A grubu olarak sınıflandırılan iki hasta cerrahi sonrası Luminal B grubu olarak sınıflandırılmıştır. Biyopsi B yani lezyonun görece sert olan kısmından yapılan örneklemede immunohistokimyasal alt gruplandırmada farklılık saptanmamıştır. Cerrahi materyalle karşılaştırmada immunohistokimyasal alt tiplendirmede doğruluk biyopsi A ve C’ de %71,4 iken biyopsi B’ de %100 olarak bulunmuştur. Literatürde benzer çalışma bulunmamaktadır ancak tümöral heterojenitenin biyopsi doğruluğuna etki ettiği bilinmektedir (113, 114). Elastografi kullanımı ile lezyonun özelliklerini doğru olarak temsil eden alandan örnek alınması doğruluğu artırmıştır.

Grup 2' de aynı lezyonun farklı sertlikteki alanlarından yapılan biyopsiler karşılaştırıldığında 3 biyopside (%10) tanı farklıdır. Ayrıca immunohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesinde var yok olarak bakıldığında farklılık saptanmamıştır. Bu biyopsi materyallerinin aynı zamanda aynı patolog tarafından değerlendirilmesine bağlı olabilir. ER, PR, Ki67 oranlarında %10' dan fazla farklılık anlamlı kabul edildiğinde iki grupta malign tanısı alan hastalarda %12,5, %20,8 ve %29,2 farklılık saptanmıştır. Bu farklılıklar immunohistokimyasal alt tiplendirmede 3 hastada (%12,5) farklılığa sebep olmuştur. Literatürde benzer çalışma olmamakla birlikte tümör büyüklüğü ve heterojenitesinin biyopsi doğruluğuna etkisi ve farklı immunohistokimyasal profillerin farklı sertliğe neden olduğu bilinmektedir (113, 114, 121, 122). Biz çalışmamızda biyopsi için gelen hastalar randomize edilmiştir. Boyut olarak büyük ve heterojen lezyonlarda bu oranların daha fazla çıkacağını öngörmekteyiz.

Grup 2' de biyopsi alınan alanların SWE hızları ortalamaları arasındaki fark ile tanı veya immunohistokimyasal alt tiplendirmede farklılığa sebep olma açısından istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Bunun nedeni hasta sayımızın kısıtlılığı olabilir.

5.1. Çalışmanın Farklı Yönleri ve Kısıtlılıkları

Çalışmamız kesici iğne biyopsisinin tanı ve immunohistokimyasal alt tip doğruluğunu artırmak için elastografinin kullanıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmanın güçlü yönleri prospektif olarak dizayn edilmesi, tüm biyopsilerin aynı kişi tarafından aynı protokolle yapılması ve gruplar arasında randomizasyon olmasıdır. Çalışmamız dizayn olarak da özgün niteliktedir, çalışma sonrası ortaya çıkabilecek tüm soru işaretlerini ortadan kaldıracak şekilde planlanmıştır. Çalışmamızda kontrol grubu olarak rutin B-Mod USG eşliğinde biyopsi kullanılmış, bu şekilde elastografi rehberliğinde lezyonun görece sert alanından yapılan biyopsiyle karşılaştırması sağlanmıştır. Elastografi eşliğinde yapılan biyopsiler de görece sert ve görece daha az sert alanlarından iki farklı alandan örnekler alınarak elastografi bulgularının aynı lezyonda bile farklılığa sebep olabileceği test edilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Hasta sayımızın az olması, malign tanı alan her hastanın opere olmaması, bazı hastaların kemoterapi alması hasta sayımızı azaltmıştır. Tüm materyallerin tek patolog tarafından incelenmesi de kısıtlılıklarımız arasındadır. Özellikle grup 2' de aynı lezyondan olduğunu bildiği iki farklı örneği değerlendirmesi arada kaldığı durumlarda diğer materyaldeki bulgulardan etkilenmesine sebep olmuş olabilir.

Lezyonların görece farklı sertlikteki alanlarından örnek almak, iğneyi tam olarak istenen alana yönlendirmek tecrübe gerektirmektedir. Ayrıca kullanılan iğnenin ateşleme mesafesi 22 mm, örnek alma uzunluğu 17 mm' dir. Daha küçük alanlarda etraf dokudan da örneklemeye sebep olabilmektedir. İşlem öncesi verilen lokal anestezi madde ve alınan önceki biyopsilere bağlı kanama lezyonun görüntüsünde değişikliğe sebep olabilmektedir. Bu nedenle işlem öncesi biyopsiyi gerçekleştirecek kişi lezyonun görünüm özelliklerine ve elastografik bulgularına hâkim olmalıdır.

5.2. Sonuç

Çalışmamızda meme lezyonlarında kesici iğne biyopsisinde SWE kullanılmasıyla duyarlılık, tanısal doğruluk ve immunohistokimyasal alt tiplendirmede doğruluğu %100' e çıkartmıştır.

Aynı lezyonun farklı sertlikteki alanlarından yapılan biyopsiler arasında da tanısal ve immunohistokimyasal alt tiplendirmede farklılıklar saptanmıştır. Bu bulgular eşliğinde tanı ve tedavi belirlemede büyük öneme sahip olan kesici iğne biyopsisinin doğruluğunu artırmak için elastografi kullanılmasını önermekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Moore KL, Persaud TVN. Study guide and review manual of human embryology 1st ed. WB Saunders, 1998: 150-80.
2. Ünal G. Meme Hastalıkları 2. basım Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 10-28.
3. Kopans D. Ultrasound and breast evaluation Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998: 409-443.
4. Cooper SA. The anatomy and disease of the breast 1st ed. Philadelphia, Lea & Blanchard, 1999: 56-198.
5. Snell RS. Clinical Anatomy For Medical Students 1st ed. Little, Brown Medical Division, 1995: 34-275.
6. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Clinically oriented anatomy 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 35-769.
7. Friedman AC. Diagnostic Ultrasound, 3rd ed., vols. 1 and 2. American Journal of Roentgenology 2006; 187: W139-W139.
8. Howe LR, Brown AM. Wnt signaling and breast cancer. Cancer Biology & Therapy 2004; 3: 36-41.
9. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne KC. Diseases of the Breast 5th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Health, 1987: 132-159.
10. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. 1993; 71: 1258-1265.
11. D'onegan W, Spratt J. Cancer of the breast 1st ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1995: 16-21.
12. Lewis WH, Gray H. Anatomy of the human body 1st ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1918: 15-169.
13. Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., et al. Robbins and cotran pathologic basis of disease, Professional Edition: Expert Consult-Online. (2014): Elsevier Health Sciences.
14. Mc Carty JK, JA T. Breast 1st ed. New York, Raven Pres., 1992: 893-902.
15. Junqueira, L., J. Carneiro, and R.O. Kelley, Basic histology. 9th. Stamford, Conn.: Appleton & Lange. x, 1998
16. Fraser, I.S., et al., Estrogens and Progestogens in Clinical Practice. 1998: Churchill Livingstone.

17. Bakan, S., Mamografide Malignite Bulgusu Saptanmayan Hastalarda Ultrasonografinin Tanıya Katkısı, in Radyoloji 2011, İstanbul Üniversitesi İstanbul
18. Topal Ü., Solid meme kitlelerinin değerlendirilmesinde doppler ultrasonografinin etkinliğinin araştırılması. 2008, SDÜ Tıp Fakültesi.
19. Lawrence, R.A. and R.M. Lawrence, Breastfeeding E-Book: A Guide for the Medical Professional. 2010: Elsevier Health Sciences.
20. John C. Güncel cerrahi tedavi 1. basım İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2001: 151- 4.
21. Cameron JL, Cameron AM. Current Surgical Therapy 12th ed. Elsevier Health Sciences, 2016: 657-748.
22. Cengiz A. Meme lenfatik sisteminin anatomisi ve fizyolojisi 2. basım İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007: 7-14.
23. Güllüoğlu MG, İplikci A. Meme Anatomisi 1. basım Nobel Tıp Kitabevi, 2003: 1- 12.
24. Spratt JS, Tobin GR. Cancer Of The Breast 1st ed. Saunders Co, 1995: 22-42.
25. Sarhadi, N. S., Shaw-Dunn, J., & Soutar, D. S. (1997). Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists, 10(4), 283-288.
26. Cardenosa G. Breast imaging companion. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997.p.178-291.
27. Topuz E, Aydın A. Memekanseri. Biyoloji, tanı, evrelemede tedavi. 1. basım. İstanbul: Nobel kitabevi; 2000.s.136-8.
28. Helmut M. Teaching Practice of Breast Ultrasound. 3th ed. Newyork: Thieme Medical Publisher Inc; 2000. p.77-188.
29. Pick PW, Lossifides A. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma. Arch Pathol Lab Med 180: 590–94, 198
30. Kaiser WA. Signs in MR-Mammography. 1 st ed. Springer – Verlag Berlin Heidelberg 44-45, 2008.
31. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology 196: 123-34, 1995.
32. Kuzey GM. Temel Patoloji. Birinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007.sy 550- 280
33. Hodorowicz-Zaniewska, D., Siarkiewicz, B., Brzuszkiewicz, K., & Szpor, J. (2019). Underestimation of breast cancer in intraductal papillomas treated with vacuum-assisted core needle biopsy. Ginekologia Polska, 90(3), 122-127.

34. Evans, A., Pinder, S., Wilson, R., Ellis, I., Breast Calcification A diagnostic Manual, Greenwich Medical Media, 2002.
35. Sutton David. Textbook of radiology and Imaging: In the Breast. Michael JM. Seventh Edition. 2002;1451-1488
36. Hideo I, Yoshifumi K, Kazuyoshi M, Hiroki K. Fibroadenoma and phyllodes tumor of the breast. Surgical Therapy 2001;85(2):147-51.
37. Rosen PP. Rosen's breast pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams, Wilkins; 2001:139-63.
38. Hagen SL. Textbook of diagnostic imaging. 4th ed. New York: Mosby;1989. p333- 49
39. Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. Am J Roentgenol 2004; 182:101-110.
40. Liberman L, Morris EA, Dershaw D, Abramson AF, Tan LT. Ductal enhancement on MR Imaging of the breast. Am J Roentgenol 2003; 181:519-525
41. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. Curr Opin Obstet Gynecol 17:55-60,2005.
42. Beute BJ, Kalisher L, Hutter RV. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic and mammographic features. Am J Roentgenol 157:257-265,1991.
43. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, Hochman MG, Langlotz CP, Reynolds CA, et al. Correlation of lesion appearance and histologic findings for the nodes of a breast MR imaging interpretation model. Radiographics 1999; 19: 79-92.
44. Acunaş G, Aktaş EÖ, Altuğ A, Aribal E, Balcı P, Bilgen ID, et al. Meme Hastalıklarında Görüntüleme 1. basım Ankara, Rota Tıp Kitabevi, 2014: 277-379.
45. Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. Journal of Breast Cancer 2008; 107: 1- 14.
46. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Mike V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. Cancer 1977; 40: 1365-85.
47. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. Radiology 1989; 170: 79-82
48. Chopra S, Evans AJ, Pinder SE, Yeoman LJ, Ellis IO, Elston CW, et al. Pure mucinous breast cancer-mammographic and ultrasound findings. Clinical Radiology 1996; 51: 421-424.

49. Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M. Role of mammography, ultrasound and large core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions. *Oncology* 65: 311-5, 2003
50. Cooper HS, Patchefsky AS, Krall RA: Tubular carcinoma of the breast, *Cancer* 42: 2334, 1978.
51. McDivitt RW, Boyce W, Gercell D: Tubular carcinoma of the breast: clinical and Pathological observations concerning 135 cases, *Am J Surg Pathol* 6: 401, 1982
52. Dershaw DD, Moore MP, Liberman L, Deutch BM. Inflammatory breast carcinoma: mammographic findings. *Radiology* 1994; 190: 831-4.
53. Gunhan-Bilgen I, Ustun EE, Memis A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology* 2002; 223: 829-38.
54. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. Diagnostic breast imaging: mammography, sonography, magnetic resonance imaging, and interventional procedures 2nd ed. New York, Thieme, 2001: 252-310.
55. National Cancer Institute. Cancer Staging. 2015. Accessed at www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging on March 20, 2015
56. D'Orsi C, Sickles EA, B. ME, Morris EA. Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS breast imaging atlas 5th ed. Reston, VA, American College of Radiology, 2013: 4-259.
57. Acunaş G, Demir AA. BI-RADS Değerlendirmede Yaşanan Güçlükler. *Türk Radyoloji Seminerleri* 2014; 2: 192-205.
58. A. Goldhirsch et al "Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011 " *Annals of Oncology*, vol. 22, no. 8, pp. 1736–1747.
59. A. M. Gruver et al. "Molecular pathology of breast cancer the journey from traditional practice toward embracing the complexity of a molecular classification" *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, vol. 135, no.5, PP.544-557, 2011.
60. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(10):736–750.
61. Cancelli G, Maisonneuve P, Rotmansz N, et al. Progesterone receptor loss identifies luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relapse. *Ann Oncol.* 2013;24(3):661–668.

62. Fountzilas G, Dafni U, Bobos M, et al. Differential response of immunohistochemically defined breast cancer subtypes to anthracycline-based adjuvant chemotherapy with or without paclitaxel. *PLoS One*. 2012;7(6):e34946.
63. Wu VS, Nanaya N, Lo C, et al. From bench to bedside: what do we know about hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;153:45–53.
64. Staaf J, Ringner M, Vallon-Christersson J, et al. Identification of subtypes in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer reveals a gene signature prognostic of outcome. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1813–1820.
65. Carey L, Winer E, Viale G, et al. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(12):683–692.
66. Feig SA. How reliable is the evidence for screening mammography? *Recent Results Cancer Res*. 163: 129–39, 2003.
67. Weissleder R, Wittenberg J, Harisinghani MG. *Primer of Diagnostic Imaging*. Çeviri editörleri Sarıkaya B, Taşbaş B. 2003 Mosby, Pelikan Yayıncılık, 708, 2003.
68. Poplack SP, Tosteson AN, Groove MR, Wells WA, Carpney PA. Mammography in 53, 803 women from the new hampshire mammography network. *Radiology* 217: 832-840, 2002.
69. Oyar O, Gülsoy U.K, *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. Ankara, Tisamat Basım, 2003.
70. Reinikainen H, Complementary imaging of solid breast lesions. *Acta Univ. Oul. D*. 734, 2003.
71. Saslow D, Boetes C, Burke W. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRG as an adjunct to mammography. *Cancer Journal for Clinicians* 57; 75–89, 2007.
72. Mann R.M, Kuhl C.K, Kinkel K, Boetes C. Breast MRG: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *European Radiology* 18; 1307–1318, 2008.
73. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013; 34: 169-84.
74. Sigrist, R. M., Liau, J., El Kaffas, A., Chammas, M. C., & Willmann, J. K. (2017). Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics*, 7(5), 1303.

75. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q* 2007; 23: 255-68.
76. Onur MR, Poyraz AK, Ucak EE, Bozgeyik Z, Ozercan IH, Ogur E. Semiquantitative strain elastography of liver masses. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 1061-7
77. Garra BS. Elastography: history, principles, and technique comparison. *Abdominal imaging*. 2015; 40: 680-97.
78. Dhyani M, Anvari A, Samir AE. Ultrasound elastography: liver. *Abdominal imaging*. 2015; 40: 698-708.
79. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin*. 2013; 34: 169-84.
80. Nightingale K. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review. *Current medical imaging reviews*. 2011; 7: 328-39.
81. Faruk T, Islam MK, Arefin S, Haq MZ. The Journey of Elastography: Background, Current Status, and Future Possibilities in Breast Cancer Diagnosis. *Clinical breast cancer*. 2015.
82. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound in medicine & biology*. 2015; 41: 1126-47.
83. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology*. 2012; 56: 2125-33.
84. Helbich TE1, Rudas M, Haitel A, et al. Evaluation of needle size for breast biopsy: comparison of 14-, 16-, and 18-G biopsy needles. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:59-63.
85. Liberman L. Centennial dissertation: percutaneous imaging-guided core breast biopsy—state of the art at the millennium. *AJR* 2000; 174:1191 -1199
86. Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, et al. Calcification retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional, vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology* 1998;208:251-60.
87. Xiaofeng Dai, Ting Li, Zhonghu Bai et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends *Am J Cancer Res* 2015;5(10):2929-2943.

88. Fiona M. Blows, Kristy E. Driver, Marjanka K. Schmidt et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. PLoS Med. 2010 May 25;7(5):e1000279.
89. W.B.G. Sanderink, R.M. Mann Advances in breast intervention: where are we now and where should we be? Clinical Radiology xxx (2017) 1e11.
90. Faruk Erdem KOMBAK, Hülya ŞAHİN, Hande MOLLAMEMİŞOĞLU et al. Concordance of immunohistochemistry between core needle biopsy and surgical resection of breast cancer. Turk J Med Sci (2017) 47: 1791-1796.
91. R O’Leary, K Hawkins, J C S Beazley, M R J Lansdown, A M Hanby Agreement between preoperative core needle biopsy and postoperative invasive breast cancer histopathology is not dependent on the amount of clinical material obtained. J Clin Pathol 2004;57:193–195.
92. Aravind Barathi Asogan et al. Concordance between core needle biopsy and surgical specimen for oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status in breast cancer. Singapore Med J 2017; 58(3): 145-149.
93. Veronique Lorgis, Marie Paule Algros, Cristian Villanueva et al. Discordance in early breast cancer for tumour grade, Estrogen Receptor, Progesteron Receptors and Human Epidermal Receptor-2 status between core needle biopsy and surgical excisional primary tumour. The Breast 20 (2011) 284e287.
94. Rikiya Nakamura, Naohito Yamamoto, Nobumitsu Shiina et al. Impact of host and histopathological factors on the discrepancies in estrogen receptor, and progesterone receptor, and HER2 status between core needle biopsy and surgically excised tumors. The Breast 26 (2016) 141e147.
95. M. Arnedos A. Nerurkar P. Osin et al. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor

(PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology* 20: 1948–1952, 2009.

96. Ji Hyun Youk, Hye Mi Gweon , Eun Ju Son et al. Shear-wave elastography of invasive breast cancer: correlation between quantitative mean elasticity value and immunohistochemical profile. *Breast Cancer Res Treat* (2013) 138:119–126.
97. Richard G. Barr, MD, PhD, FACR, FSRU, FAIUM The Role of Sonoelastography in Breast Lesions. *Semin Ultrasound CTMRI* 39:98-105 C 2018 Elsevier Inc.
98. Jie Luo, Yong Cao, Weiqi Nian et al. Benefit of Shear-wave Elastography in the differential diagnosis of breast lesion: a diagnostic meta-analysis. *Med Ultrason* 2018, Vol. 20, no. 1, 43-49.
99. Rongrong Guo, Guolan Lu, Binjie Qin, Baowei Fei Ultrasound Imaging Technologies For Breast Cancer Detection And Management: A Review *J. Ultrasmedbio*. 2017.09.012
100. Ying Zhang, Chong-Ke Zhao, Xiao-Long Li et al. Virtual touch tissue imaging and quantification: value in malignancy prediction for complex cystic and solid breast lesions. *NATURE* volume 7, Article number: 7807(2017).
101. Denis M, Gregory A, Bayat M, Fazzio RT, Whaley DH, Ghosh K, et al. (2016) Correlating Tumor Stiffness with Immunohistochemical Subtypes of Breast Cancers: Prognostic Value of Comb-Push Ultrasound Shear Elastography for Differentiating Luminal Subtypes. *PLoS ONE* 11 (10): e0165003.
102. B. Kooistra , C. Wauters, L. Strobbe T. Wobbes Preoperative cytological and histological diagnosis of breast lesions: A critical review. *EJSO* 36 (2010) 934e940.
103. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28(2):227-35.
- 104.

105. Patel, I. J., Davidson, J. C., Nikolic, B., Salazar, G. M., Schwartzberg, M. S., Walker, T. G., ... & Standards of Practice Committee. (2012). Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*, 23(6), 727.
106. Tozaki, M., S. Isobe, and E. Fukuma, Preliminary study of ultrasonographic tissue quantification of the breast using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology. *European journal of radiology*, 2011. 80(2): p. e182-e187.
107. Athanasiou, A., et al., Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging—preliminary results. *Radiology*, 2010. 256(1): p. 297-303.
108. Liu, B., et al., Breast Lesions: Quantitative Diagnosis Using Ultrasound Shear Wave Elastography-A Systematic Review and Meta--Analysis. *Ultrasound Med Biol*, 2016. 42(4): p. 835-47.
109. Hayashi, M., et al., Associations between elastography findings and clinicopathological factors in breast cancer. *Medicine*, 2015. 94(50).
110. Youngson, B. J., Liberman, L., & Rosen, P. P. (1995). Displacement of carcinomatous epithelium in surgical breast specimens following stereotaxic core biopsy. *American journal of clinical pathology*, 103(5), 598-602.
111. Diaz, L. K., Wiley, E. L., & Venta, L. A. (1999). Are malignant cells displaced by large-gauge needle core biopsy of the breast?. *AJR. American journal of roentgenology*, 173(5), 1303-1313.
112. Willems SM, van Deurzen CH, van Diest PJ. Diagnosis of breast lesions: fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? A review. *J Clin Pathol* 2012 Apr;65(4):287e92.
113. Wang M, He X, Chang Y, et al. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2017;31:157e66.
114. Liberman, L. (2000). Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. *American Journal of Roentgenology*, 174(5), 1191-1199.
115. Rahbar, G., Sie, A. C., Hansen, G. C., Prince, J. S., Melany, M. L., Reynolds, H. E., ... & Bassett, L. W. (1999). Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology*, 213(3), 889-894.

116. Fishman, J. E., Milikowski, C., Ramsinghani, R., Velasquez, M. V., & Aviram, G. (2003). US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary?. *Radiology*, 226(3), 779-782.
117. Makkun, S., Prueksadee, J., Chayakulkheeree, J., & Boonjunwetwat, D. (2011). The accuracy of ultrasound guided 14-gauge core needle breast biopsy: Correlation with surgical excision or long term follow-up. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 1(3), 222-226.
118. Davidson, T., Ravid, M. M., Nissan, E., Sklair-Levy, M., Nissan, J., & Chikman, B. (2018). Correlations Between Core Needle Biopsy and Excisional Biopsy Findings in Suspected Breast Lesions: A Single Center Study. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 20(7), 401-404.
119. De, L. L. C., Harhay, M. O., Zhang, P., & Ugras, S. (2018). Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Subtype: Does Subtype Change and, if so, How?: IHC Profile and Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of surgical oncology*, 25(12), 3535-3540.
120. Chang JM, Won JK, Lee KB, Park IA, Yi A, Moon WK. Comparison of shear-wave and strain ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201:W347–W356. 29.
121. Youk JH, Son EJ, Gweon HM, Kim H, Park YJ, Kim JA. Comparison of strain and shear wave elastography for the differentiation of benign from malignant breast lesions, combined with B- mode ultrasonography: qualitative and quantitative assessments. *Ultrasound Med Biol* 2014;40:2336–2344.
122. Ganau S, Andreu FJ, Escribano F, Martí n A, Tortajada L, Villajos M, et al. Shear-wave elastography and immunohistochemical profiles in invasive breast cancer: Evaluation of maximum and mean elasticity values. *European journal of radiology*. 2015; 84(4):617–22. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.12.020 PMID: 25619502
123. Max Denis, Adriana Gregory, Mahdi Bayat, Robert T. Fazzio, Dana H. Whaley, Karthik Ghosh, Sejal Shah, Mostafa Fatemi, Azra Alizad. Correlating Tumor Stiffness with Immunohistochemical Subtypes of Breast Cancers: Prognostic Value of Comb-Push Ultrasound Shear Elastography for Differentiating Luminal Subtypes
124. Cahill RA, Walsh D, Landers RJ, Watson RG. Preoperative profiling of symptomatic breast cancer by diagnostic core biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13: 45e51.
125. LorgisV, AlgrosMP, VillanuevaC, ChaigneauL, Thierry-VuilleminA, NguyenT, et al. Discordance in early breast cancer for tumour grade, estrogen

receptor, progesteron receptors and human epidermal receptor-2 status between core needle biopsy and surgical excisional primary tumour. *Breast* 2011;20:284e7.

126. LiS, YangX, ZhangY, FanL, ZhangF, ChenL, et al. Assessment accuracy of core needle biopsy for hormone receptors in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:325e34.

