



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

VAKUM DESTEKLİ BİYOPSİ YAPILAN YÜKSEK RİSKLİ MEME LEZYONLARINDA YETERSİZ TAHMİN

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer DOĞAN

Antalya, 2021



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

VAKUM DESTEKLİ BİYOPSİ YAPILAN YÜKSEK RİSKLİ MEME LEZYONLARINDA YETERSİZ TAHMİN

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer DOĞAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali APAYDIN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma sürecinde çalışmalarına ışık tutan tez danışmanım, değerli hocalarım Prof. Dr. Ali APAYDIN ve Prof. Dr. Emel DURMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. H. Timur SİNDEL'e, Prof. Dr. Can ÖZKAYNAK'a, Prof. Dr. Utku ŞENOL'a, Prof. Dr. S. Metin ÇUBUK'a, Prof. Dr. A. Gökhan ARSLAN'a, Prof. Dr. Kamil KARAALİ'ye, Prof. Dr. Can ÇEVİKOL'a, Doktor Öğretim Üyesi Dr. Kağan ÇEKEN'e, Doktor Öğretim Üyesi Dr. Özhan ÖZGÜR'e;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman doktor, araştırma görevlisi, teknisyen, hemşire, yardımcı personel ve sekreter arkadaşlarıma;

Dostlukları ebedi olup yanımda, yakınımda olduklarını hep bildiğim kıymetli arkadaşlarım Uzm. Dr. Can Uçar, Uzm. Dr. Kerim Şahin ve Uzm. Dr. Burak Buğrahan Erdem'e,

Hayatımın her anında yanımda olan ve desteklerini hiç esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Dokusu Hakkında Genel Bilgiler	3
2.1.1. Memenin Embriyolojisi ve Anatomisi	3
2.1.2. Meme Fizyolojisi	5
2.1.3. Memenin Kanlanması	6
2.1.4. Memenin Lenfatik Drenajı	7
2.2. Meme Lezyonlarının Histopatolojik Dağılımı	9
2.2.1 Benign Meme Hastalıkları	9
2.2.2 Malign Meme Lezyonları	18
2.3. BI-RADS Sınıflaması	29
2.3.1. Kitleler	30
2.3.2. Mikrokalsifikasyonlar	30
2.3.3. Mikrokalsifikasyonların Morfolojileri	30
2.3.4. Mikrokalsifikasyonların Dağılım Paternleri	32
2.3.5. Yapısal Distorsiyon	34
2.3.6. Eşlik Eden Bulgular	34
2.3.7. Lezyonun lokalizasyonu	34
2.3.8. Raporlama	34
2.4. Perkütan Meme Biyopsilerinde Kılavuz Görüntüleme Yöntemleri	37
2.4.1. Mamografi	37
2.4.2. Ultrasonografi	39

	Sayfa
2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	40
2.5. Perkütan Biyopsi Teknikleri	43
2.5.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	44
2.5.2. Kor (Kesici) İğne Biyopsisi (KİB)	45
2.5.3. Vakum Destekli Biyopsi (VDB)	48
2.5.4. İleri Meme Biyopsi Aleti (ABBI)	50
2.6. Perkütan Biyopsi Sonrası Yönetim ve Radyolojik-Patolojik Uyum ya da Uyumsuzluk	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM	57
3.1 Çalışma Tasarımı	57
3.2 Veri Toplama ve Hasta Seçimi	57
3.3 İşlem Tekniği	58
3.4 Takip Protokolü	59
3.5 İstatiksel Değerlendirme	59
4. BULGULAR	60
4.1. Vakum Destekli Biyopsi ile Tanı Alan Malign Lezyonlarda Cerrahi Sonrası Tanı Değişikliği (Yetersiz Tahmin)	65
4.2. Vakum Destekli Biyopsi ile Tanı Alan Yüksek Riskli Lezyonlarda Cerrahi Sonrası Tanı Değişikliği (Yetersiz Tahmin) ve Takip Bulguları	67
4.3. Vakum Destekli Biyopsi ile Tanı Alan Benign Lezyonlarda Takip veya Cerrahi Sonrası Tanı Değişikliği	70
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇLAR	78
7. ÖZET	80
8. ABSTRACT	81
9.KAYNAKLAR	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	American College of Radiology
ADH	Atipik Duktal Hiperplazi
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BFL	Benign Fibroepitelyal Lezyon
CC	Kraniokaudal
DEH	Duktal Epitelyal Hiperplazi
DKIS	Duktal Karsinoma in Situ
FKD	Fibrokistik Değişiklik
IDK	İnvaziv Duktal Karsinom
ILK	İnvaziv Lobüler Karsinom
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
İMLN	İntramammarian Lenf Nodu
LKIS	Lobüler Karsinoma in Situ
MLO	Mediolateral oblik
MG	Mamografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
Mo	Molibden
PASH	Psödoanjomatöz Stromal Hiperplazi
PPV	Positive Predictive Value
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
USG	Ultrasonografi
VDB	Vakum Destekli Biyopsi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1 Erişkin meme sagital kesitindeki anatomik yapılar	5
2.2 Terminal duktal lobüler ünitenin şematik görünümü	9
2.3 BI-RADS'a göre kalsifikasyonların sınıflandırılması	31
2.4 Mikrokalsifikasyonların dağılım paternleri	33
4.1 Olgu 1	66
4.2 Olgu 2	68
4.3 Olgu 3	69

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
4.1. VDB yapılan lezyonların USG görünümleri	61
4.2. Lezyon boyutlarının BIRADS sınıflamasına göre dağılımı	62
4.3. Lezyonların histopatolojik sonuçları ve BIRADS sınıflamaları	63
4.4. VDB sonrası 76 lezyonun histopatolojik sonuçları	64
4.5. VDB ve cerrahi biyopsi sonrası histopatolojik tanılar	70
4.6. BIRADS gruplarının pozitif öngörü değeri	71

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanserleri kadın popülasyon için en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Meme kanseri dünya çapında kadınları en fazla etkileyen kanser tipi olup kadınlarda saptanan tüm malignitelerin %25'ini oluşturmaktadır. Yılda 1.700.000 yeni tanı ve 522.000 ölüme neden olarak önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (1) Ülkemizde kadınlarda görülen kanserler arasında birinci ve kanser ölümleri arasında akciğer kanserinden sonra ölüm nedeni olarak ikinci sırada yer almaktadır (2).

İleri evre meme kanseri tanısı, klasik bulguları ile kolayca konulabilse de bu evrede tedavi aşamasında güçlükler, morbidite ve mortalitede artış izlenmektedir. Bu nedenle meme kanseri tanısının erken evrede saptanabilmesi açısından tarama mamografileri ve farklı uygulama teknikleri gösteren biyopsi çeşitliliği önem kazanmaktadır.

Vakum destekli biyopsi (VDB), şüpheli meme lezyonlarının tanısında kullanımı gittikçe artan, diğer perkütan biyopsi sistemlerine göre daha büyük ve daha fazla doku örneği alınmasına imkan tanıyan, bazen lezyonun tamamını çıkartılmasını sağlayan, hem stereotaktik hem de US kılavuzluğunda uygulandığında tanısal doğruluğu yüksek komplikasyon oranı düşük, cerrahi biyopsi ile yakın tanısal doğruluk sağlayan biyopsi yöntemidir (3–6).

VDB'nin üstünlükleri; tek girişte çok sayıda parça alınabilmesi, doku parçalarının daha uzun ve kalın olması nedeniyle daha doğru tanı elde edilebilmesi ile vakum yaparak kanamayı önlemesidir. Ardışık parçalar elde edilmesi, tümör hücreleri devamlı olmayan duktal karsinoma in situ (DCİS) ve lobüler karsinoma insitu (LCİS) gibi bazı patolojilerde tanı üstünlüğü sağlamaktadır (7). Özellikle atipik duktal hiperplazi (ADH) ve DKİS gibi lezyonların saptanmasında yanlış negatiflik veya histolojik tanı yetersizliği önemli bir sorun oluşturmaktadır (8). VDB yöntemi ile bu tür lezyonlarda yanlış negatiflik veya tanısal yetersizlik oranı daha az olarak gösterilmiştir (9–11).

Literatürde, kesici iğne biyopsisi (KİB) ile VDB'nin yanlış negatiflik ve histopatolojik yetersizliğini karşılaştıran çalışmalarda VDB'nin histopatolojik tanı

eksikliği oranlarının daha düşük olduğu belirten çalışmalar bulunmaktadır (4,10,11).

VDB tüm iğne biyopsileri arasında tanısal doğruluğu en yüksek yöntem olmakla birlikte pahalı olması dezavantaj oluşturmaktadır (7,12–15). VDB probu, iğne-tabanca sisteminden yaklaşık 10 kat daha pahalıdır (16). VDB'nin perkütan biyopsi yöntemi olması, işlem sırasında kullanılan görüntüleme kalitesinin düşük olması ve/veya hastanın hareket etmesi, lezyonun heterojenitesine bağlı yanlış örnekleme, biyopsi iğnesinin yetersiz kesme ya da yeterli vakumun sağlanamaması gibi durumlar VDB tanısal doğruluğunu azaltmaktadır (17).

Çalışmamızın amacı Mart 2011-Mart 2014 yılları arasında meme kliniğimizde VDB sonucu yüksek riskli lezyon ve intraduktal karsinom olan lezyonların cerrahi histopatolojik tanıları ile karşılaştırarak ve takip bulguları ile birlikte değerlendirerek VDB'nin yetersiz tahmin oranlarını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Dokusu Hakkında Genel Bilgiler

2.1.1. Memenin Embriyolojisi ve Anatomisi

İnsan memesi embriyonik gelişim hayatının 6. haftasında aksilladan kasığa doğru uzanan çizgisel kabarıklık şeklinde beliren "meme kıvrımı" veya "süt hattı" adını alan bir ektodermal kalınlaşma olarak görülür. İnsanlarda bu hattın kaudal 2/3'ü involüsyona uğrayarak sadece pektoral kalınlaşma ilerler ve meme primordiyumu oluşumuyla sonlanır (18–22). Süt çizgisinin 2/3'lük alt kısmının yetersiz involüsyonu sonucu aksesuar meme dokusu gelişmekte olup en sık aksillada izlenir. Bu doku primer meme dokusuyla devamlılık gösterebileceği gibi ayrı bir yapı olarak üçüncü bir meme ve/veya meme başı biçiminde izlenebilir. Meme kanseri gelişimi açısından bu dokuları görüntülemek önemlidir (18). Başlangıçta disk şeklinde olan pektoral kalınlaşma giderek küresel bir yapı şeklini aldıktan sonra embriyonel gelişimin 5. ayında primordiyal meme dokusu 15 ila 20 adet cilt altında yelpaze şeklinde bağ dokuya dallanım gösteren solid korda farklılaşırlar. Bu primer meme kanalları uç kısımlarda çomak şeklinde dilatasyonlar göstererek dallanırlar. Embriyonel hayatın yedinci ve sekizinci aylarında fetal dolaşıma giren seks hormonları memedeki epitelyal dallanmanın kanalizasyonunu sağlarlar. Bu sırada ciltte meme başına karşılık gelecek bölgede küçük bir çökme oluşur. Böylece doğumda sayıları 15-20'i bulan meme duktusları gelişmiş olur. Doğum sırasında meme, primer süt kanallarına açılan 15-20 delikle geçilmiş hafif çukurlaşmadan ve areola ise az sayıda Montgomery bezesi içeren bir cilt kalınlaşmasından ibarettir. Daha sonra meme başları dışa doğru eversiyon göstererek areolanın pigmentasyonunda hafif bir artış göstermesi ile belirgin hale gelir (19, 20).

Doğumdan birkaç gün sonra bebeklerde memenin çift taraflı veya tek taraflı olarak büyüdüğü gözlenmekte ve buna annedeki kolostruma benzeyen bulanık bir sıvının salgılanması eşlik eder. Memedeki büyüme ve sıvı salgılanması, maternal östrojen etkisi altında kanal sisteminin hipertrofisi,

duktusların oluşumu ve stromanın vaskülaritesinde artışı sonucu meydana gelmektedir. Doğumdan sonra östrojen düzeyinin düşmesi sonucu hipofizden prolaktin salgılamasını uyarılır. Meme dokusundaki bu değişiklikler hem erkek hem de kız bebeklerde hayatın 2. ile 3. haftasında kendiliğinden geriler.

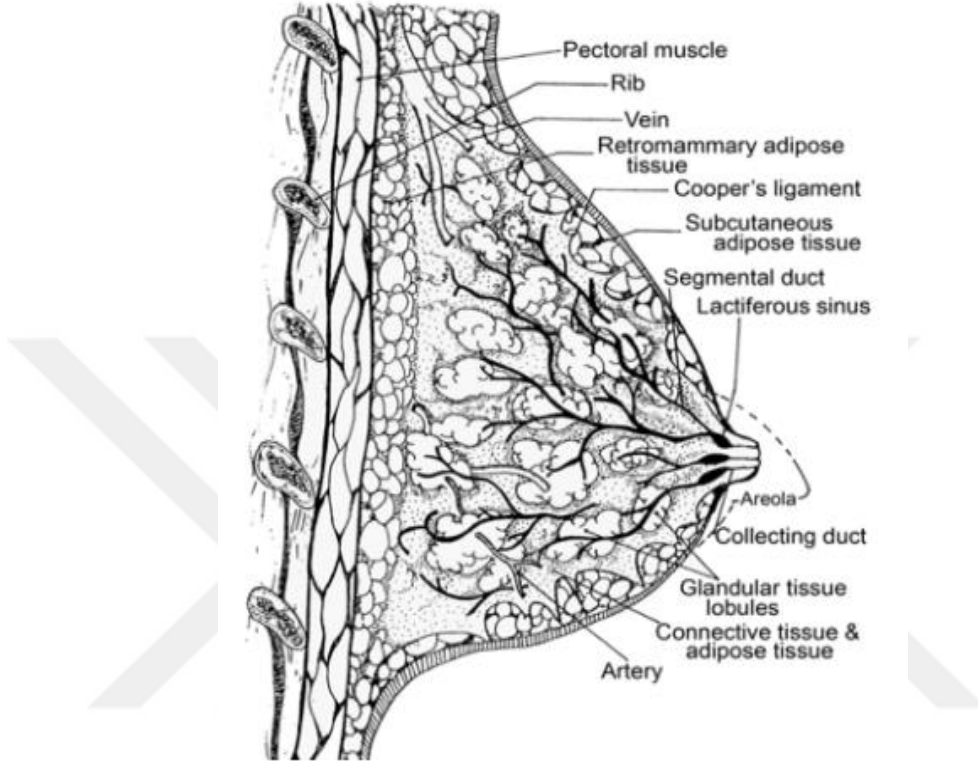
Meme dış yüzünde ortada "papilla mamma" adı verilen, üzerinde 15-25 adet süt kanallarının açıldığı orifis bulunan çıkıntı bulunmaktadır. Papillanın etrafında üzerinde multipl ve düzensiz küçük kabarcıklar bulunan (Montgomery tüberkülleri) pigmente yapısı kahverengi izlenen, 1-2 cm genişliğinde "areola mamma" vardır (18,19,23).

Meme derisi ince olup deri altı dokuda yüzeyel yağ lobülleri ve deri altı dokuyu septalara ayıran "Cooper ligamanları" bulunmaktadır. Üçgen görünümündeki bu yapılar lob ve lobülleri, bir diğer deyişle glandula mammary deriye bağlar. Erişkin bir kadında meme glandı genellikle ön göğüs duvarının yüzeyel pektoral fasyasının yüzeyel ve derin tabakaları arasında bulunur. Memenin deri ve deri altı dokusundan sonraki kaba bir üçgen görünümdeki kısmı meme glandı (parankim) olup içerisinde salgısal elemanlar, yağ ve bağ dokusu elemanları ile diğer dokular bulunmaktadır. Bu dokuların makroskopik olarak bu dokuları birbirinden ayırt etmek oldukça zordur. Meme glandı sarı beyaz renkte homojen olmayan yağ dokusu ve fibrokonnektif dokuyu iç içe bulunduran bir kitle şeklinde görülür (23).

Histolojik olarak meme, birbiri ile net sınırlar ile ayrılamayan değişken boyutlardaki loblardan oluşmaktadır. Her lob içerisinde; lobar duktus, daha küçük dallanan duktuslar, lobüller ve destekleyici stromal doku bulunmaktadır. Memedeki salgı kanalları meme başı çevresinde ışınal tarzda dizilmiş olup sinus duktus laktiferi adını almaktadır. Duktus laktiferi daha küçük kanalcıkları dallanarak terminal duktolobüler ünite (TDLU) sonlanır. TDLU memenin fonksiyonel ünitesi olup lobül ve lobülün ekstraterminal duktusundan oluşmaktadır.

2.1.2. Meme Fizyolojisi

Meme dokusu, deri ile pektoralis major kası ve fasyası arasında yerleşmiş cildin uzantısı olan modifiye apokrin bir ter bezidir (18).



Şekil 2.1. Erişkin meme sagital kesitindeki anatomik yapılar

Meme dokusunda pubertal evreye kadar pek bir değişiklik izlenmezken pubertal çağda, prodüktif (menstrüasyona, gebelik ve laktasyona sekonder) ve menopozal dönemde fizyolojik faktörlere bağlı olarak histolojik değişiklikler izlenir. Pubertede overlerden salınan hormonların etkisi altında meme ve genital organların maturasyonu başlar (18,19).

Her menstrüel siklusa, gebelik ve laktasyonda hormonal etkilere bağlı meme dokusunda değişiklikler izlenirken, menopozda ise meme dokusunda involüsyon izlenir (18,21,22).

Meme dokusuna etki eden hormonlar östrojen, progesteron, prolaktin, tiroid hormonları, oksitosin, kortizol ve büyüme hormonları iken bunlardan

östrojen, progesteron ve prolaktinin meme dokusu üzerine trofik etkileri mevcuttur. Östrojen duktal gelişim üzerine, progesteron ise epitelyum farklılaşması ve lobüllerin gelişiminden sorumludur. Prolaktin ise gebeliğin son döneminde salınan , süt üretimini sağlayan, östrojen reseptör sayısını arttıran, epitelyum hücrelerini uyararak duktus ve lobüloalveolar yapıların gelişimini sağlayan hormondur.

2.1.3. Memenin Kanlanması

Memenin arteriyel kanlaması internal mamarian arter ve lateral torasik arter tarafından sağlanmaktadır. İnternal mamarian arterin anterior perforan dalları meme dokusunun medial ve orta kısımlarını, lateral torasik arter özellikle üst ve dış kadrantlarını besler.

Memenin venöz drenajı aksiller, internal mamarian ve interkostal venler yoluyla olup hematojen metastaz açısından bu vasküler önem teşkil etmektedir. Memenin süperfisiyal subkutan venleri yüzeysel fasyanın hemen altında anastomozlar ile birbiri ile bağlantı oluşturmaktadır. Bu venöz yapıların gebelik esnasında kalibrasyonlarında artış izlenebilir. Süperfisiyal venöz yapılar ise periareolar alanda "Haller'in sirküler venöz pleksusu" yoluyla santral kesimden internal torasik vene drena olurlar.

Memenin derin venleri ise arteriyel yapılar ile beraber seyir göstermektedir. Bir kısmı anterior interkostal perforan venler aracılığı ile internal mamarian vene bir kısmı aksiller vene ve bir kısmı da posterior dallar ile interkostal venlere drene olurlar. Posterior dallar ile interkostal venlere ve vertebral venöz yolla (Batson Pleksusu) olan anastomozu meme kanserinin akciğer metastazı olmaksızın vertebra metastazını açıklamaktadır.

Batson pleksusu vertebraları çevreleyen kafa tabanından pelvise kadar uzanan aynı zamanda pelvis ve omuz kuşağının bir kısmını drene eden geniş yer kaplayan vasküler ağıdır. Batson'a göre göğüs boşluğu içerisinde ıkınma veya öksürme gibi sebeplerle oluşan büyük basınç varyasyonları anastomoz yapan ve kapakcık içermeyen bu venler içindeki akım paternlerini değiştirerek memeden lateral perforan dallarla interkostal damarlara giden drenajın vertebral pleksus boyunca aşağı doğru kanalize olmasına sebep olur (18,20,23).

2.1.4. Memenin Lenfatik Drenajı

Meme lenfatik sistemi yüzeyel (deri lenfatikleri) ve derin (parankimal lenfatikler) olmak üzere iki lenfatik zincir şeklinde incelenebilir.

Meme derisindeki lenfatik sistem epidermisin hemen altında papiller dermis içinde papiller pleksus (subepitelyal) adı verilen yüzeyel bir lenf kapiller ağı ve derin retiküler dermiste subdermal lenfatik pleksus olarak adlandırılan ikinci bir lenfatik ağdan oluşur. Yüzeyel pleksustaki lenfatikler subdermal pleksusa vertikal kanallar aracılığı ile bağlıdır ve sadece subdermal lenfatiklerin kapakçıkları olduğundan deri lenf akımı yüzeyden derine doğru ve tek yönlüdür. Meme derisindeki lenfatiklerle meme bezindeki lenfatikler arasındaki bağlantı en çok meme başı çevresinde subareolar pleksus (Sappey pleksusu) aracılığı ile olur. Yüzeyel drenaj meme başı ve areolaya komşu kutanöz ve subkutanöz dokular ile memenin derin santral parankimatöz bölümünü drene eder (18,24).

Lenf damarları her memede iki büyük pleksus oluşturur. Bunlardan biri subareolar (Sappey pleksusu) diğeri ise meme bezinin arkasında ve pektoralis major adelesinin önünde yer alan memenin derin pleksusudur. Derin parankimatöz lenf kanalları memenin büyük bir kısmını, meme ucu ve areolar alanların subkutanöz dokularını ve deriden bir kısım lenfi drene ederler. Küçük periduktal ve periasiner lenf kanalları parankimal lenfi toplar ve daha büyük interlober lenfatiklere boşaltırlar. Laktifer duktusların lenfatikleri meme lobüllerinin civarında ince bir ağ oluştururlar. Bu ağlardan çıkan birçok toplayıcı trunkus mevcut olup bu trunkuslardaki lenfatik yayılımının esas yönü hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. Ağırlıklı olarak kabul edilen görüş meme içindeki lenf akımının derin subkutan ve intramamarian lenfatiklerden aksiller ve internal mamarian lenf nodüllerine doğru olduğudur (18,22,24).

Gerek yüzeyel, gerekse derin pleksustan çıkan lenfatik damarlar üç yolla rejional lenf nodlarına ulaşır:

a. Aksiller yol: Subareolar pleksustan çıkan lenf damarları çeşitli seviyelerdeki aksiller lenf nodlarına dökülür.

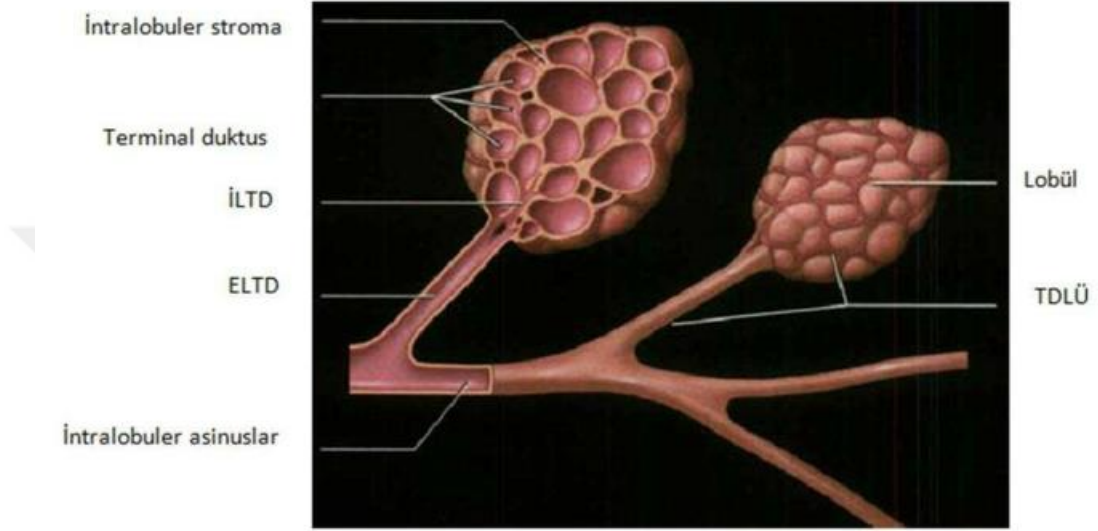
b. Transpektoral yol: Memenin derin pleksusundan çıkan lenf damarları pektoralis major adelesini delerek interpektoral (Rotter) ganglion ve infraklaviküler lenf nodlarına dökülür.

c. İnternal mamarian yol: Subareolar pleksusun santral ve medial bölgelerinden çıkan bir grup lenf damarları ve derin pleksustan çıkan lenf damarlarının çoğu pektoralis major, minor ve interkostal kasları deldikten sonra mamaria interna lenf nodlarına ulaşırlar (23,25,26).

Meme lenfatik drenajı primer olarak (> %75) aksiller lenf nodlarına, kalan kısım ise internal mammarian lenf nodları olmaktadır (27). Cerrahlar ve patologlar aksiller lenf nodlarını pektoralis minör adelesine göre üç seviyeye ayırmaktadırlar. Pektoralis minör kası lateralindeki grup level I, posteriorundaki grup level II, medialindeki grup ise level III lenf nodları olarak bilinmektedir (18,23,24). Drenajın level I'den level III'e doğru basamaklı olduğu düşünülmektedir ancak meme lenfatik drenajının ilk ulaştığı lenf nodu olan sentinel lenf nodu level 2 veya 3 düzeyinde olabilmektedir (25,26). Pektoralis majör ve minör kasları arasında yer alan "Rotter lenf nodları" aksesuar bir yol oluşturarak direkt level 3 lenf nodlarına drene olabilmektedir (18). Superior veya inferior mamarian gövdeden herhangi birinden akan lenf direkt olarak en yüksek aksiller nodlara dökülebilir. Ancak çoğunlukla önce ön aksiller veya subpektoral lenf nodlarına ve daha sonra en yüksek aksiller noda erişir (25,26).

Mamaria interna lenfatik sistemi ise preperikardial lenf nodlarından köken almakta olup lenfatik trunkuslar sternumun her iki yanında kraniale doğru ilerlerler. Meme dokusundan mamaria interna sistemine gelen lenfatikler esas olarak memenin derin bölümü ve iç kısmından köken alırlar. Mamaria interna lenf nodları çoğunlukla ilk üç interkostal aralıkta lokalizedir (22,23). Lenfatik sistemin sonunda venöz sistemle birleştiği düşünülürse, lenfatik sistem vasküler sisteme ulaşmada bir yol oluşturmaktadır. Meme kanseri primer olarak hematogen yayılma eğilimi gösterse de, lenfatik sistemde tümör bulunması tümörün metastatik potansiyeli olduğunu ortaya koyar. Hangi meme kanseri olgusunun diğer organlara yayılma potansiyelinin olduğuna önceden karar vermek mümkün olmasa da, lenf nodlarında tümör varlığı tümörün metastatik kapasitesinin bulunduğunu gösterir ve hastalık sistemik olarak kabul edilmelidir (21). Bir

memenin lenfatik drenaj yolları metastaz ile bloke olmaya başladığı zaman karşı taraftaki göğüs duvarı cildine (transdermal) , memeye ve aksillaya retrograd akım olasıdır.



Şekil 2.2. Terminal duktal lobüler ünitenin şematik görünümü

2.2. Meme Lezyonlarının Histopatolojik Dağılımı

2.2.1 Benign Meme Hastalıkları

Benign meme hastalıkları yaşa bağlı olarak meme bezinde görülen fizyolojik değişikliklerin tersine menopoz öncesinde ve sırasında hormonal değişikliklerle ilişkili kalitatif ve kantitatif doku transformasyonu gösterir. Bu değişiklikler %30 sıklıkla duktal ve lobüler epitelyal hiperplazi şeklinde olur ve gelecekteki kanser gelişim riski açısından sadece bu grup önem taşır. Epitelyal hiperplazi ile karakterize meme hastalıkları proliferatif veya hiperplastik gruba dahil edilirler. Epitelyal hiperplazinin olmadığı meme hastalıkları ise nonproliferatif fibrokistik değişiklikler adı altında toplanır. Normal bulgular, varyasyonlar ve fibrokistik değişiklikler kesin sınırlarla ayrılmamıştır.

Benign meme hastalıklarının nedenleri hormonal dengesizliklerdir ve günümüzde en çok kabul edilen görüş östrojenin özellikle östrodiol fraksiyonunun artışı veya progesteron seviyesinin düşüşü ile östrojen progesteron arasındaki nispi dengenin progesteron aleyhine bozulmasıdır (28). Östrojen, progesteron, prolaktin, tiroksin ve insülin gibi hormonlar iki önemli mekanizmayı tetiklerler:

- Hormon etkisine bağlı sekresyonun retansiyonu sonucu duktal ektazi ve kist gelişimi

- Duktal ve lobüler epitelin endokrin uyarıya bağlı proliferasyonu ile çeşitli patern ve derecelerde olan epitelyal hiperplazi sonucunda adenozis, epitelyozis ve atipik hiperplazi gelişimi

Benign meme hastalıklarının sıklığı serilere göre değişiklik göstermekte olup, tüm benign hastalıklar için %50-70, epitelyal proliferasyon için %30 olarak bildirilmektedir.

Benign meme hastalıkları terminal duktal lobüler segmentten kaynaklandığı düşünülen parankimal ve stromal değişiklikler içerir. İçerisinde sekresyon bulunan küçük kistler lobüllerin içinde oluşur. Bunların boyutları arttıkça komşuluklarındaki asinüsleri de içlerine alırlar. Benign meme hastalığı adı verilen klinik sendrom duktus ve lobüllerdeki proliferatif değişiklikler ile stromadaki ödem ve fibrotik değişikliklere kistlerin eşlik etmesiyle ortaya çıkar. Benign meme hastalıkları tüm meme bezini etkileyebileceği gibi fokal olarak da görülebilir. Çeşitli histolojik komponentlerle birlikte olabileceği gibi, sklerozan adenozis veya radial skar olarak da görülebilir.

a. Fibrokistik Değişiklikler

Radyolojik ve histopatolojik olarak fibrokistik değişiklik; kistler, fibrozis, adenozis ve duktal hiperplazi ile seyredabilen 4 ayrı komponentten oluşan fibrokistik değişikliklerde, klinik tablo olarak palpasyonla düzensiz meme dokusu, menstürel siklusla ilişkili mastalji ve hassasiyet görülmektedir.

Fibrozis, memenin fibröz konnektif dokusunun benign bir proliferasyonudur. Fokal fibrozis palpabl kitle ya da mammografide palpabl kitle olmaksızın belirsiz sınırlı ya da spiküle konturlu kitle ya da parankimal distorsiyon olarak izlenebilir. Meme biyopsi materyalinde izlenme olasılığı %4-8

olup ortalama 1-3 cm boyutlara ulaşır. MRG’de belirgin kontrastlanma göstermez. Ancak kesin tanı biyopsi ile sağlanır (18).

Duktal ektazi, etyolojisi bilinmeyen, genellikle majör subareolar, bazen de daha ince duktal yapılarda dilatasyon ile seyreden, histolojide dilate duktuslar ve periduktal enflamasyon ile karakterize benign bir hastalıktır. Dilate duktuslar palpabl olabilir ya da USG ve mamografi ile saptanabilir (22).

Adenozis, terminal duktal segmentlerin neoplastik olmayan proliferasyonu sonucu gelişir: Histopatolojik olarak sklerozan adenozis, künt duktal adenozis, mikroglandüler adenozis ve radyal skar olmak üzere 4 grupta “Sklerozan adenozis” stromal proliferasyon ve fibrozisle çevrelenen nodüler hiperplazi şeklinde olup sıklıkla diğer benign meme hastalıklarıyla birliktelik gösterir. “Künt duktal adenozis” en sık görülen tipi olup, lobül ile devam etmeyen, aniden kesintiye uğrayan, küçük duktusların proliferasyonu ve sekresyonla dolu genişlemeleri ile karakterizedir. “Mikroglandüler adenozis” ise bağ ve yağ doku içinde rastgele yerleşen küçük tübüllerin proliferasyonudur. Radyal skar, elastik bir merkez çevresinde non-neoplastik fokal tübüler proliferatif değişiklikler ile tek ya da çok sayıda fibrotik alanları ifade eder. Mamografi ‘de diffüz, multipl, belirsiz sınırlı, 3-5 mm çapında nodüler dansiteler şeklinde izlenir. Ayrıca multipl yuvarlak veya punktat kalsifikasyonlar izlenebilir. USG’de spesifik bulgu yoktur.

Kistler, 40-50 yaş grubu kadınlarda en sık rastlanan meme kitleleridir. Obstrükte ektatik duktus veya terminal duktal lobüler üniteden kaynaklanabilirler. Sıklıkla multipl ve bilateralidir.

b. Epitelyal Hiperplazi ve Tipleri

Benign meme hastalıklarının malignite risklerinin değerlendirilmesinde Dupont ve Page’nin (29,30) yaptıkları çalışmaların yararı olmuştur. Amerikan patologlarına ait ortak klasifikasyon (31) önerisi aşağıdadır:

- Hafif epitelyal hiperplazi (duktal veya lobüler hiperplazi): iki ile dört kat kalınlığındaki epitel proliferasyonunu simgeler. Malignite riskinde artış yoktur. Adenozis, kistik hastalık, duktal ektazi şeklinde olabilir ve Grade 1 benign hastalığın karşılığıdır. Görülme sıklığı %70’tir. Fibroadenom, adenom ve mastitlerde de görülebilir (32).

- Orta dereceli epitelyal hiperplazi: Atipi olmaksızın 4 kattan fazla hücre hiperplazisi görülen durumdur. Malignite riski 1.5-2 kat artar. Solid veya papiller hiperplazi (epitelyozis) şeklinde olur ve Grade 2 benign hastalığın karşılığıdır. Görülme sıklığı %25-30'dur. Stromal komponenti bulunan papillom şeklinde de görülebilir (23).
- Atipik epitelyal hiperplazi (duktal ve lobüler hiperplazi): Düzenli epitel tabakasının bozulduğu ve selüler atipinin bulunduğu durumdur. Myoepitelyal tabaka ve bazal membran sağlamdır ve Grade 3 benign hastalığın karşılığıdır. Malignite riski 4-5 kat artar. Görülme sıklığı %4'tür (23). ADH duktusun bir kısmı ya da çok küçük bir alanında saf, uniform, monomorfik düşük dereceli hücreler topluluğu olarak görülür ve myoepitelital hücreler çok azdır. İnvaziv kanser için yüksek risk göstergesi olup direkt prekürsör lezyon olarak kabul edilir. ADH da düşük dereceli DKİS'da görülen birçok yapısal değişiklik görülebilir. ADH'de mamaografide izlenen kalsifikasyonların DKİS'ten ayrımı güçtür. ADH'de mamaografide en sık karşılaşılan bulgu mikrokalsifikasyonlar olup kitle veya yapısal distorsiyon görünümü de oluşturabilirler. Atipik lobüler hiperplazi (ALH) terminal duktal lobüler ünitenin lobül kısmından kaynaklanan, lobüllerin küçük duktüllerinin düşük dereceli küçük yuvarlak monomorfik hücreler ile dolması ve genişlemesi sonucu oluşur.

c. Kistler

Meme dokusunda boyutları 1-2 mm olan mikrokistler ve bazen multiloküle de olabilen makrokistler bulunabilir. Kistlerin içeriği berrak, sarımsı veya süt rengine olabilir. Eğer daha önce kanamış ise yeşil-mavi, kahverengi veya siyah olabilir. Kompleks kistlerde sıvı-debris ve sıvı-sıvı seviyeleri de görülebilir (33).

Kistler memenin en sık görülen kitleleridir. Meme kistleri 35-50 yaş arasında perimenopozal dönemde oldukça sık görülen lezyonlardır. Kistler sıvı ile dolu lokal genişleme gösteren periferik duktal segmentlerdir. Genellikle TDLU'de bulunur ve fibrokistik değişiklikler ilişkililerdir. Epitel ile döşeli ve içi sıvı ile

dolu olan kistler benign lezyonlardır. Kompleks kistler bazen malignite içerebilirler.

Basit kistler iki kat hücreden oluşurlar ve iç tabakada epitelyal hücreler bulunurken dış tabakada myoepitelyal hücreler bulunur. Basit kistlerin malignite potansiyeli yoktur. BI-RADS 2 olarak kabul edilirler. Kompleks kistler duvarında veya lümeninde inflamasyon, kanama veya neoplastik doku içeriği bulunan kistlerdir. Bir diğer anlatımla içlerinde kanama veya nekrotik karsinom bulunan kavitelere dir. Basit kistler komprese bağ dokusu ile çevrili lineer epitel ile döşelidir. Çevredeki fibrokistik hastalık gibi kist duvarı da epitel hiperplazisi veya atipi içerebilir. Malign dejenerasyon riski altta yatan fibrokistik değişikliklerin hücresel değişimlerine bağlıdır. Kompleks kistler heterojen kökenlidir ve daha önce bulunan kavitelere (laktiferöz duktuslar veya kistler) ya da nekroz veya kanama sonucu oluşan kavitelere oluşurlar (34). Kistlerde inflamatuvar değişiklikler retansiyon kistlerinde veya kronik mastit varlığında oluşur. Santralinde nekroz bulunan tümörlerde veya intraduktal papillom ve papiller karsinom gibi patolojilere bağlı sekresyon ve reküran kanama sonucunda da kistik kavitelere oluşabilir. Komplike kistler ultrason incelemede internal ekolar içeren, sıvı- sıvı seviyesi veya sıvı-debris seviyelenmesi gösteren kistlerdir. Komplike kistlerde %2 'in altında malifnitegelişme ihtimali olup BI-RADS 3 olarak kabul edilirirler.

d. Hamartom (Adenofibrolipom)

Meme hamartomu normalde meme içerisinde bulunan dokuların anormal koleksiyonudur. Etraf dokulardan bağ dokusu kapsülü yerine yalancı bir kapsül ile ayrılır (35). Hamartomlar parankimal doku koleksiyonları (adenolipom) ve nadiren düz kas, parankim ve yağ dokusundan oluşan myoid hamartom şeklinde görülürler. Hamartomlar premalign değildirler ve nadiren malign neoplastik değişiklikler içerirler.

e. Fibroepitelyal Mikst Tümörler (Fibroadenom, Adenofibrom, Juvenil veya Dev Fibroadenom)

Fibroadenomlar (FA) lobülün stromasının aşırı büyümesi sonucu meydana gelen fokal kitle olarak tanımlanan en sık benign tümörlerdir (18,27,36). Her yaş grubunda görülmekle birlikte en sık genç kadınlarda ve adolesan döneminde görülür. Fibroadenomlar lobüler stromanın hormonal uyarı sonucu oluşan hiperplastik kitleleridir. Bazı FA'lar mamografi ve USG'de patognomonik görünüme sahip iken bazı lezyonların görüntülemeye maligniteden ayırt edilemeyebilir. USG'de, kabaca FA'ların üçte ikisi doğru olarak teşhis edilebilmektedir (34,37). İnsidansı 40 yaşın üzerinde azaldığından dolayı, bu yaştan sonra ortaya çıkan iyi sınırlı solid kitle karsinom yönünden uyarıcı olmalıdır (36).

Fibroadenomların içinde %0.1-0.3 oranında in situ karsinom bulunabilse de bunun dışında normal meme dokusudurlar (30,36). Fibroadenomlar sıklıkla düzgün, yuvarlak veya oval konturlu olmalarına karşın varyasyonlar olabilir ve düzgün sınırlı malign kitlelerden ayırdedilmeleri gerekir

f. Papillom

Papillom memenin benign fibroepitelyal kitlesidir. Tüm kitlelerin %1 - 1.5'ini oluşturur. Küçük boyutlu olanlar bile berrak veya kanlı meme başı akıntısına neden olabilirler. Bazı tipleri artmış malignite riski taşırlar. İntraduktal papillom varlığı, duktus içinde bir enflamatuvar reaksiyonu tetikleyebilir ve kadında meme başı akıntısı görülebilir (31). Papillomlar galaktografide dolum defekti olarak veya sonografide dilate duktuslar ile ilişkili bir veya birkaç solid kitle olarak görülebilirler (38,39). Papillom, papiller karsinom ve diğer nodüler lezyonların ayrımının zor olmasından dolayı eksizyon tercih edilir.

Papillomların histopatolojik sınıflaması aşağıdaki gibidir (23,31,38-40):

- İntraduktal, subareolar, soliter papillom: Benign kitlelerdir. Uzunluğu 0.5 - 3.5 cm olup, involusyonel değişiklikler görülebilir. Benign olmasına rağmen bazen atipik hiperplazi veya in situ karsinom odakları içerebilirler.

- Periferik intraduktal papillom (multiple papillomatozis): Periferik duktal segmentlerde bulunurlar, 30-50 yaş grubunda sık izlenmekte ve fibrokistik memelerdeki proliferatif değişikliklerle birliktelikleri vardır. Rekürens oranları yüksektir ve %12 oranında kanser insidansları bulunur.
- Meme başının papiller adenomu: Benign bir kitledir, erozyonlara neden olur ve bilateral görülebilir. ipsilateral veya kontralateral karsinom oranı %12 olarak bildirilmiştir.
- Juvenil papillomatozis: Adolesan döneminde görülür ve kanser insidansının yüksek olduğu ailelerde görülen atipik papiller duktus hiperplazisi içerir. Kanser riskinin arttığına dair bir bulgu saptanmamıştır.

g. Lipom

Olgun yağ hücrelerinde oluşan düzgün sınırlı, hareketli, yumuşak benign kitlelerdir. Yağ içeren benign kitlelerdir. Genellikle ince bir kapsülle çevrilidirler. İleri yaşlarda görülebilen ve meme dokusunun lipomatöz atrofisi olan bağ dokusunun lipomatöz metaplazilerinden ayırtedilmeleri gerekir. Genellikle ciltaltı dokuda lokalize olduklarından dolayı palpabl olup, mamografide çevre yağ dokusu gibi radyolüsen görünüm vermektedirler (18,23,41). Tamamen yağ dokusu içermeyen adenolipomlar ve hamartomlar da yalancı kapsülle çevrilidirler ve farklı lezyonlardır.

h. Yağ nekrozu

Yağ nekrozu sıklıkla meme travması sonrası izlenen sık görülen benign bir patolojidir. Asemptomatik olabileceği gibi palpabl kitleye yol açabilir ve yüzeyel yerleşimli olanlara cilt kalınlaşması veya retraksiyon eşlik edebilir. Bazı durumlarda yağ nekrozunun karsinomdan ayırt edilmesi hem klinik incelemeyle, hem de görüntüleme yöntemleriyle zor olabilir. Yağ nekrozu mamografi incelemesinde kalsifiye veya non-kalsifiye cidarlı, radyolüsent, yuvarlak veya oval kitle şeklinde görülür.

i. Filloïd tümör

Filloïd tümörler (FT) periduktal stromal dokudan kaynaklanan geniş neoplastik dağılımı (benign-borderline-malign) olan lezyonlardır. Görüntülemeye benign FT'ü borderline veya malign olandan ayıracak bir bulgu yoktur, bu ayırımı mitotik indeks gibi histolojik analiz özellikleri gerektirir. Filloïd tümörler histolojik olarak fibroadenoma benzerler fakat genellikle daha büyük kitleler olarak ortaya çıkarlar. Fibroadenomların çoğunluğu 3 cm'den küçükken, FT'lerin ortalama ölçüleri 4 ile 5 cm arasındadır (42). FT'ler, lezyon histolojik olarak benign olsa bile eksizyonu takiben tekrarlanma eğilimindedirler.

Mamografide, FT'ler lobule iyi sınırlı kitleler olarak izlenirken sonografide kistik ve solid alanlar içeren miks tümörleri gösterir. Mamografik ve sonografik özellikler FT'lerle FA'ları ve FT'lerin benign ve malign variantlarını birbirinden ayırmak için güvenilir değildir. Büyük boyut ve belirgin kistik alanlar maligniteyi düşündürür (18,42,43).

j. Diğer nadir benign kitleler

Leiomyom, nörofibrom, schwannom, kondrom, osteom, anjiom ve granüler hücreli tümörler bu grupta bulunurlar (44).

k. Benign fibrozlar

Diabetik mastopati ya da fibroz nadir görülen tümör benzeri fibröz proliferasyondur. Olgular sıklıkla premenopozal dönemde, komplike olmuş tip 1 diyabet öyküsü bulunmaktadır. Diyabette görülen otoimmün reaksiyonlara bağlı olarak gelişen ve asimetrik kitle oluşumu nedeniyle ayırdedilmesi gereken bir lezyondur (23,45,46)

Fokal fibrotik hastalık genç kadınlarda görülür. Meme stromasının yuvarlak fibröz proliferasyonu ve çevre parankimin bölgesel atrofisi görülür. Ortalama 1-3 cm boyutludur ve biyopsilerde %4-8 oranında görülür.

İntramamarian lenf nodları parankim ile bağ dokusu arasında bulunurlar. Altta yatan malign bir durum bulunması halinde metastatik birikim içerebilir ve mammografideki tipik benign görünüm kaybolur.

1. İnflamatuvar Durumlar

Bakterial puerperal mastit oranlarında meydana gelen azalma nedeniyle inflamatuvar meme hastalıklarının etyolojik ve patolojik spektrumu değişmiştir. Günümüzde gebelik ve doğumla ilgisiz olan kronik inflamatuvar durumlar ön planda bulunmaktadır.

Mastit: Akut puerperal mastit gebelik ve laktasyonda meydana gelir. En sık izlenen mastit formu olup etken bakteriyel (Staf. Aerus, Streptococcus) kökenlidir. Laktiferöz duktusların ve lenfatik kanalların galaktostazi sonucunda enfekte olmasıyla oluşur.

- Akut nonspesifik mastit: Genellikle laktasyon ve postoperatif dönemde olur ve nedenleri arasında genişleyen subareolar laktiferöz duktusların enfeksiyonu (subareolar abse), sekresyon ve duktal ektazinin varlığında enfeksiyon, hematojen bakteriyel yayılım sayılabilir (47).
- Subakut ve kronik mastit: Akut mastitin uygun şekilde tedavi edilmemesi sonucu duktal ekstaziye sekonder sekretuar retansiyonun gelişmesi sonucunda epitel hipertrofisi ve sekresyonun pediduktal bağ dokusuna geçişi sonucu oluşur. Kronik nonbakteriyel mastit granüloamatöz bir durumdur. Sıklıkla yaşlı kadınlarda bilateral görülür. Galaktoforit ve total duktal obliterasyona, sonrasında da parankim ve meme başında fibrozis ve retraksiyon meydana gelebilir (48).
- Apse ve fistül: Abseler akut ve kronik mastit zemininde oluşan, enfekte galaktosel ya da kistik meme hastalıklarında süperenfeksiyon sonrasında gelişebilen komplike, uniloküle veya multiloküle kapsüllü, ödem ile çevrili sıvı kolleksiyonlarıdır. Diyabet ve romatoid artrit predispozan faktörlerdir (49). Subakut veya kronik seyirli inflamatuvar durumlar fistül oluşumuna neden olabilirler. Fistül sisteminde nekrotik, dallanma gösteren püy ve nekrotik materyal içeren traktlar bulunur ve çevrede granülasyon dokusu yer alır.
- Granüloamatöz mastitler: Granüloamatöz mastitler memenin nadir benign kronik inflamatuvar patolojileriolup laktasyon öyküsü bulunan premenopozal kadınlarda tek taraflı meme kitlesi şeklinde izlenir. Diğer inflamatuvar meme hastalıkları ile karışabileceği gibi ayırıcı

tanısında en önemli patoloji inflamatuvar özellikte meme kanserlerdir (50). Otoimmün hastalıklarda meme dokusunda kronik granülomatoz inflamasyona neden olmaktadır. Bu grup hastalıklar arasında Wegener granülomatozu, Churg-Strauss hastalığı, poliarteritis nodoza yer almakta olup tanısı klinik ve histopatolojik olarak konulmalıdır (51).

m. İntramamarian Lenf Nodları (İMLN)

Meme parankiminde herhangi bir lokalizasyonda izlenebilecek olan lenf nodları sıklıkla üst dış kadranda, aksiller kuyrukta görülmektedir. Malignitesi bulunan olgularda, lenf nodlarının dansitesinde artış, konturlarında silinme ve hilusun izlenememesi tutulum açısından anlamlı olarak değerlendirilir. Genellikle enflamatuvar intramamaryan lenf nodları 1 cm'yi, aksiller lenf nodları 2 cm'yi aşmazlar. Mamografide iyi sınırlı, kahve çekirdeği şeklinde, oval yapılar olarak görülür ve kalsifikasyon içermezler.

n. Galaktosel

Galaktosel, herhangi bir nedenle tıkanan bir duktusun genişlemesi sonucu biriken sütün, yağ ve sıvı bileşenlerine ayrışması ile oluşan iyi sınırlı retansiyon kistleri olup laktasyon döneminde ya da takip eden aylarda ortaya çıkmaktadır. Mammografide tipik görünümü lateral mamogramda sınırları belirgin, kıvrımlı olan sütün oluşturduğu yağ-sıvı seviyelenmesinin izlendiği dansiteler şeklinde olup, USG'de tek ya da multi-loküle, komprese edilebilen, süt içeriğine bağlı olarak içyapısı anekoik ya da hipoekoik lezyonlar olarak görülürler.

2.2.2 Malign Meme Lezyonları

Meme kanseri, kadınlarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan en sık görülen kanserdir. Herediter sendromlarda meme kanseri riskinde artış, daha erken yaşlarda izlenme ve sıklıkla bilateralite izlenir. Bu sendromlardan bazıları Herediter meme-over kanseri sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Cowden Sendromu, Muir Sendromudur. (52,53).

Yirmi yaşın altında meme kanseri oldukça nadirdir. Yirmi yaş sonrasında ise insidans giderek artar ve 45-55 yaşlar arasında plato yapar. 55 yaşından sonra insidans hızla yükselme izlenmektedir. Seksen yaşından sonra insidans hızında hızlı düşüş izlenir (23).

Soygeçmişinde özellikle anne veya kız kardeşlerinde meme kanseri olan kadınlarda risk genel popölasyona göre 2-3 kat daha fazladır. Bu popölasyonda hastalık ortalama 10-12 yıl daha erken çıkar. Meme kanseri olan hastalarda ve aile öyküsünde meme kanseri bulunan olgularda karşı memede kanser gelişme riski de belirgin şekilde artmıştır. Özellikle ailede bilateral meme kanseri görülmesi genç yaşta meme kanserine yakalanma riskini artırmaktadır (23). Daha önce yapılan meme biyopsilerinde sellüler atipi, atipik duktal hiperplazi, lobüler neoplazi, juvenil papillomatozis saptanan kadınlarda meme kanseri riski artmıştır (40). Kan grubu “0” olanlarda benign meme hastalıkları, over kistleri ve genç yaşlarda meme kanseri gözlenmiştir. Birçok çalışma erken menarşın ve geç menopuzun meme kanseri riskini arttırdığı göstermiştir. On iki yaşından önce menarş ise insidansı iki kat artırmaktadır. Erken menarş meme kanseri gelişiminde bir risk faktörüdür. Hiç doğum yapmamış kadınlarda insidans artış gözlenmiştir. İlk gebeliğı 30 yaşından sonra olan kadınların meme kanserine yakalanma riski, 18 yaşından sonra ilk gebeliğı olanlara göre daha yüksektir. Geç menopoza giren kadınlarda da insidans artmış olarak izlenir (23,47,54,55). Postmenopozal hormon tedavisi ile meme kanseri insidansında kullanılan preperat ve kullanım süresine göre hafif artış göstermektedir (51). Yapılan bazı çalışmalarda postmenopozal hormon tedavisi alan kadınların mamografilerinde %25’e kadar meme dansitesi artış tespit edilmiştir (56,57).

Hormon tedavisi %36’ya kadar vakada, memelerde ağrıyı indükler, %17-32 vakada mamografik değışiklikler izlenir (57). Coğrafi bölgeler arasında meme kanseri insidansı yönünden belirgin fark görölmüş olup; daha fazla gelişmiş ölkelerde insidans yüksekken, daha az gelişmiş ölkelerde insidans gelişmiş ölkelere göre daha düşüktür (23). Meme kanseri insidansının düşük olduğı ölkelerden insidansın yüksek olduğı ölkelere göç eden popölasyonda, kadınlarda meme kanseri insidansının arttığı izlenmiş olup bu duruma çevresel faktörlerin neden olduğı kanısına varılmıştır. Diyetle alınan yağ ve kolesterol miktarının

artışı, obezite ve kronik alkol alımlarında ile meme kanseri arasında direkt korelasyon bulunmuştur (47,54).

Meme glandüler dokusu erken yaşlarda (lenfoma tedavisinde) alınan radyasyona hassas olup ilerleyen yaşlarda radyasyon ilişkili karsinogeneze bağlı meme kanseri gelişim riskini arttırır (52).

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar, özellikle premenopozal meme kanserinin etyolojisinde genetik faktörlerin ön plana çıktığını, sıklıkla mutasyona uğramış BRCA1 ve BRCA2 genlerini taşıyanlarda meme kanseri riski belirgin artmıştır. Bu genler, 17. ve 13. kromozomlar üzerinde lokalize olup ve bu genleri taşıyanlarda yaklaşık % 85 oranında meme kanseri görülür. Tüm meme kanserlerinin % 5'inde BRCA1 ve BRCA2 genleri pozitif bulunmuştur (54).

Resesif retinoblastoma geni 13. Kromozomda, p53 tümör supresör geni 17. kromozomda, PTEN 10. kromozomda bulunan tümör supressör genleridir. Bu genlerin supresyonu durumunda meme kanserinde ve diğer kanser tiplerinde artış izlenir (53). Yine erb-B2 onkogeninin meme ve over kanseri prognozunu belirlemede önemli bilgiler verdiği gösterilmiştir (58).

Meme kanserlerinde majör risk faktörleri; aile hikayesi, önceki hikayede meme kanseri olması, genetik olarak yatkınlık, BRCA1 ve BRCA2 genlerini taşıması, önceden geçirilen diğer benign meme hastalıklarıdır. Benign meme hastalıklarından, fibrokistik hastalık, solid veya papiller orta derecede hiperplaziler, fibrovasküler nüveli papilloma, atipik duktal veya lobüler hiperplaziler ile meme kanseri birlikteliği fazladır (18,54).

Minör risk faktörleri ise, erken menarş, geç menopoz, obezitesi olan postmenopozal kadınlar, alkol alımı, düşük doz radyasyon, diabetes mellitus, ileri yaş, ilk doğumunu geç yaşta yapmış kadınlar, pestisitlere maruz kalma, uzun süreli oral kontraseptif ilaç alımıdır (18,47,54).

2.2.2.1. İnvaziv Olmayan Meme Maligniteleri

Bazal membranı aşmayan bu nedenle metastaz yapmayan ancak karsinomanın bütün karakteristik özelliklerini gösteren lezyonlara karsinoma in situ denir. İnvaziv karsinomların büyük çoğunluğunun karsinoma in situ kökenli

olduğu düşünülse de bu bir ön şart değildir. Kaynaklandığı bölgeye göre lobüler karsinoma in situ (LKİS) ve duktal karsinoma in situ (DKİS) adını alır.

a. Lobüler Karsinoma in Situ (LKİS)

DKİS'ten farklı olarak LKİS gerçek bir karsinom olarak değil ciddi lobüler atipi olarak değerlendirilir. Bu nedenle karsinom yerine neoplazi terimi kullanılır (23,59).

Klinik ve mammografik tanısı zordur, biyopsilerde insidental olarak saptanır. Yüzde 50 oranında multisentrik,%30 oranında bilateral görülür (59,60).

Histopatolojik değerlendirmelerde LKİS'in duktulobüler epitelin yavaş gelişen neoplastik proliferasyonu olduğu ve yıllarca değişmeden kaldığı saptanmıştır. Biyopsi ile tanı konduktan sonraki 15 senede invaziv karsinom gelişme riski 10 kat artar.

LKİS duktulobüler üniteleri dolduran, ekstalobüler duktal segmentleride etkileyen, buna bağlı multifokalite ve multisentrisiteye neden olan küçük izomorfik hücrelerden meydana gelen solid bir neoplazmadır. Multisentrik yerleşim mastektomi spesimenlerinde %45 oranında görülür. Bunların %90'ı LKİS, %4-10'u invaziv karsinomdur. Bilateral yerleşim %30 oranında görülür.

Atipik lobüler hiperplaziler ile LKİS arasındaki tek fark lezyonun yaygınlığı ve epitelyumun proliferasyon derecesidir.

b. Duktal Karsinoma in Situ (DKİS)

DKİS memenin duktuslarından kaynaklanan bazal membranı aşmayan (non-invaziv) tümörüdür. Tüm meme kanserlerinin %20-25'ni oluşturmaktadır (23). Duktal sistem içerisinde yayılırlar ve bu nedenle sıklıkla multifokal ve multisentrik görülürler. DKİS, invaziv duktal kanserin öncüsüdür ve tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. DKİS, invaziv tümörlerle ilişkili olabilir veya invaziv kanser olmaksızın ortaya çıkabilir (61).

En sık insidans 40-60 yaş arasında, mammografide sıklıkla mikrokalsifikasyonlar içeren, tarama mamografisi kullanımının artmasıyla insidansı belirgin olarak non-invaziv meme tümörüdür. Tarama serilerinde %20-30 oranında bildirilmiştir (62,63). DKİS nadir de olsa bir kitle şeklinde ortaya

çıkabilmesine rağmen daha sıklıkla asemptomatiktir ve mamografide saptanan kalsifikasyonlarla kendini gösterir (64).

DKİS'ler komedo ve nonkomedo (kribriform, solid, mikropapiller tipler) olarak ikiye ayrılır (65). Komedo karsinomlar DKİS'lerin %45-67'sini oluşturur (66). Bu gruplar da nükleer gradlarına göre alt gruplara ayrılmaktadır.

Doğal davranışı tümörün derecesine ve histolojik tipine göre değişmektedir. Tedavisiz bırakıldığında düşük dereceli olanların üçte biri 30 yıl kadar sonra invaziv kansere dönüşmekte, yüksek dereceli olanlarda ise bu süre beş yıla kadar inmektedir (65).

DKİS olgularının tipik mamografik bulgusu intralüminal sellüler debrisin distrofik kalsifikasyonuna bağlı gelişen mikrokalsifikasyonlardır. Değişik kaynaklarda olguların %80-85'inde olguların mikrokalsifikasyon şeklinde ortaya çıktığı, kalan %15 olgunun ise yapısal distorsiyon, kitle veya asimetrik yoğunluk artışı şeklinde bulgu verdiği bildirilmektedir (62,63). Mamografide mikrokalsifikasyonlar, küme oluşturmalarına, boyutlarına, şekillerine ve dağılımlarına göre değerlendirilir (21). DKİS ile ilişkili mikrokalsifikasyon paternleri farklı kaynaklarda farklı isimlendirmelerle adlandırılmaktadır (18,22). Özellikle komedo karsinomlar için duktal bir traseyi izleyen, segmental uzanım gösteren dens, lineer, dallanan tipte kalsifikasyonlar önem taşımaktadır (22). Komedo karsinomlar dışındaki yüksek nükleer gradlı DKİS olgularında daha az belirgin ancak kaba angüler, granüler tipteki kalsifikasyonlar görülebilmektedir. Düşük-orta nükleer gradlı DKİS olgularında ise daha küçük ve düşük dansiteli granüler mikrokalsifikasyonlar görülebilir ve fibrokistik değişikliklerde görülen mikrokalsifikasyonlardan ayırt etmek güç olabilmektedir (22,23).

Komedo DKİS: İntraduktal solid kitle ve duktal çapın %50'sine kadar varan oranda santral nekroz alanları içeren, kalsifikasyonlarla karakterizedir. Diğer alt tiplere oranla daha yüksek bir malign potansiyel taşır. Histolojik olarak da daha anaplastiktir. Kitle boyutu ile mikroinvazyon ve ipsilateral rezidüel kitle arasında ilişki bulunmaktadır. Mikroinvazyon odakları %1-3 oranında görülen aksiller nodal metastazların kaynağıdır (62,63,67).

Non-komedo DKİS: Solid ve kribriform karsinom alt tipleri tek bir kadran ile sınırlı olup, daha yüksek bir farklılaşma derecesi gösterirler. Mikropapiller

karsinom genellikle birkaç kadrana yayılır ve multisentrik gelişim gösterir. İn situ papiller karsinom ise duktus içerisinde sınırlı veya intrakistik papiller DKİS olarak görülebilir.

DKİS'in alt tipleri arasında önemli prognostik farklılıklar bulunmaktadır. Komedo karsinomların %50'si invaziv duktal karsinoma ilerlerken, non-komedo karsinomların ilerleme hızı daha düşüktür (18,22,67) .

2.2.2.2. İnvaziv Meme Maligniteleri

İnvaziv karsinom, 40- 60 yaş arasında memenin ve kadınların en sık görülen malign kitlesidir.

Tümör hücrelerinin bazal membranı aşması sonucu kanser herhangi bir boyutta metastaz yapabilme özelliği kazanmaktadır (18). İnvazyon geliştikten sonra duktal orijinli tümörler alt gruplara ayrılmalarını sağlayan ek özellikler gösterirler. İnvazif meme kanserinin büyük bölümü TDLU'den kaynaklanmaktadır ve 3/4'ü spesifik edilememiş duktal tip (NST) olarak sınıflandırılır. Bu invaziv duktal karsinom (İDK) tipi skiröz karsinom ya da adenokarsinom olarak da adlandırılmaktadır. İnvazif meme kanserleri heterojen bir grup olup genel olarak NST İDK, daha az görülen histolojik diferansiyasyonlara göre adlandırılan spesifik İDK ve invaziv lobuler karsinom (İLK) olarak sınıflandırmak mümkündür (18,22,23,68).

a. İnvaziv Duktal Karsinom (İDK)

İnvaziv meme karsinomlarının büyük bölümünü invaziv adenokarsinom NST oluşturmaktadır. NST tümörler orta veya yüksek gradeli olabilmekte, değişik oranlarda DKİS eşik edebilmektedir. DKİS'nun grade ise genellikle İDK grade ile benzer özelliktedir (18,22). NST dışında İDK'nın özelleşmiş histolojik karakterine dayanarak isimlendirilen medüller, müsinöz, papiller, kribriform, tubuler ve daha nadir görülen diğer tipleri (adenoid kistik karsinom, squamöz hücreli karsinom, metaplastik karsinom, karsinosarkom v.b.) vardır. En sık görülen histolojik tipler, NOS İDK %60-80, İLK yaklaşık %15, medüller %3-4, müsinöz %3, papiller %2, tubuler %2-3 olarak belirtilmektedir (22,68).

Özelleşmiş İDK'ların bazıları prognostik önem taşır. Ancak birçok invazif meme tümöründe değişik histolojik tipler bir arada görülebilir. Özelleşmiş ve NST İDK'ların birlikte bulundukları olgularda prognoz tümördeki daha kötü prognozlu komponente yani NOS İDK'ya bağlıdır (68,69).

NST İDK'ların radyolojik görüntüleme bulguları histolojik özelliklerine (ekstrasellüler matriks içeriği, kollajen üretimi, oluşturduğu fibrotik reaksiyon ve skar dokusu, nekroz ve kalsiyum içeriği, DKİS komponentinin varlığı ve uzanımı v.b.) bağlı olarak değişiklik göstermekle beraber invazif meme kanserinin en sık mamografik bulgusu spiküle ya da düzensiz sınırlı kitledir. İnvaziv kanserler mamografide normal parankimle eş dansitede ya da kenar özellikleri yoğun meme parankimi ile baskılanmış şekilde görülebilmektedir. Olguların %30-40'ında DKİS ile benzer mikrokalsifikasyonlar görülebilir. İnvazif kanserlerin sonografik özellikleri de mamografik özellikleri gibi oldukça değişken olmakla beraber klasik sonografik görüntüsü düzensiz şekilli arkasına akustik gölge veren hipoekoik solid kitle şeklindedir (23). TDLÜ'lerden kaynaklanan tümörün yayılımı eşlik eden DKİS komponentinin duktal sistem boyunca yayılması ya da perilobüler-periduktal dokuların invazyonu şeklinde olmaktadır (67,68).

Medüller Karsinom

Medüller karsinom meme kanserlerinin %2-5'ini oluşturmaktadır. Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte genç hastalarda daha sık görülür. Hastaların %40-60'ı 50 yaşın altındadır (68,69).

Medüller karsinom, düzgün sınırlı, fiks olmayan yuvarlak kitle şeklinde bulgu verdiğinden klinik ve radyolojik olarak fibroadenom gibi benign lezyonlarla karışabilir ancak meme karsinomları arasında büyüme hızı en fazla olan tümör olmasından dolayı genellikle hızlı büyüme hikayesi vardır. Ayrıca medüller karsinomlarda sıklıkla enflamatuar yanıtla bağlı ağrı görülebildiği bildirilmektedir (70).

Saf medüller karsinomların prognozu NST İDK'lara göre daha iyidir (18,22). Ancak buradaki asıl problem saf medüller karsinom tanısının patolojik olarak konulabilmesidir. Zaman zaman saf medüller karsinom olmayan tümörler de (atipik medüller karsinom veya medüller özellik gösteren NOS İDK) medüller

karsinom olarak tanı alabilmektedir. Atipik medüller karsinomun prognozu gerçek medüller karsinoma göre daha kötüdür.

Medüller karsinomun mamografik bulgusu iyi sınırlı, kitle konturunda mikrobülasyon izlenen yuvarlak veya oval kitledir. Sonografik olarak iyi sınırlı, genellikle lobüle konturlu, heterojen yapıda posterior akustik güçlenme gösteren hipoekoik kitle şeklinde görülürler (70,71).

Müsinöz Karsinom

Müsinöz karsinom %2 sıklıkta izlenen karakteristik histolojik özelliği ekstrasellüler müsin yapımı olan İDK tipidir (22). Müsinöz karsinomlar yaşlı kadınlarda daha sık izlenen yavaş büyüyen, iyi prognozlu, aksiller metastaz oranı düşük olan tümörlerdir. Müsin içeriği nedeniyle, klinik olarak yumuşak kıvamlı kitle olarak bulgu verir (70,71). Mamografik olarak saf müsinöz karsinomlar yuvarlak veya oval şekilli, lobüle veya multilobüle lezyonlar şeklinde görülürler. Sonografik olarak heterojen ekojenite, solid kistik komponenti bulunan, belirsiz sınırlı ya da daha düşük oranda spiküle konturlu, posteriorunda akustik şiddetlenme izlenen çoğunda ince ekojenik bir kapsül ayırt edilebilen İDK tipidir. Genellikle mikrobülasyon görülür ve akustik gölgelenme yapmazlar. MR bulguları tipik olup T2 ağırlıklı kesitlerde müsin içeriklerine bağlı olarak hiperintens görülürler. Ayrıca kontrastlı kesitlerde yavaş kontrastlanma gösterdikleri bildirilmiştir (70).

Tübüler Karsinom

Tübüler karsinom, iyi diferansiye, nadiren aksiller lenf nodu metastazı yapan, tarama mamografilerinde insidental olarak saptanan, yavaş büyüyen, tanı sırasında küçük boyutlu, iyi prognozlu İDK tipidir (72). Meme kanserlerinin %1'lik kısmını oluşturur, ortalama görülme yaşı 50-60 arasındadır.

İnvazif bir kanser olmasına karşın, bu tümörler tek katlı küboid epitel ile döşeli tübül yapılarının düzensiz infiltrative proliferasyonu ile karakterize olduğundan patolojide radial skardan ayrımları zordur. Tübüllerde myoepitelial tabaka bulunmaz ve tümör hücreleri stroma ile direkt temas halinde olup desmoplastik stromal reaksiyon izlenmektedir (69).

Tübüler karsinomlara DKİS eşlik edebilmektedir. Tübüler karsinomlara eşlik eden DKİS tipleri genellikle düşük gradeli tipler olup kitlenin santralinde küçük bir bölümü oluştururlar. Saf tübüler karsinomların prognozu NST İDK'ya göre oldukça iyi olduğundan bu özelleşmiş invazif duktal karsinom tipinin tanınması oldukça önemlidir (69,72).

Mamografik olarak boyutu küçük, spiküle veya belirsiz sınırlı, periferik yerleşimli lezyonlar şeklinde görülürler. Radyolojik olarak diğer invazif kanserlerden ayırt edilmelerini sağlayan bir özellikleri bulunmamaktadır. Ayrıca radyolojik özellikleri açısından sadece diğer invazif tümörlerle değil radial skar gibi benign sklerozan lezyonlarla karışabilmekte ve hatta birlikte bulunabilmektedir. Sonografik olarak açılı köşeleri olan, spiküle veya kalın ekojenik halo ile çevrili kitleler şekline görülürler. İç ekosu ve akustik gölgelenmesi lezyonun boyutu ile ilişkili olarak değişmektedir (72).

İnvaziv Papiller Karsinom

Nadir, genellikle postmenopozal dönemde görülen invaziv karsinom tipidir. İntraduktal ya da intrakistik yerleşimli olup epitel hücreleri villus tarzı uzantılar şeklinde duktus lümenini ya da kist duvarını invaze ederler (73).

Olguların bir bölümü santral yerleşimli olup büyük duktal içerisindeki papillom zemininden geliştiği düşünülmektedir. İnvazif papiller karsinom gelişme riski, periferik multipl papillomlarda santral tek papillomlara göre daha fazladır. İntrakistik ise kistin kendisi kan içerir. Ayrıca kanlı meme başı akıntısı klinik bulgulardan biridir (68,70,73).

Mamografik bulgular tümörün lokalizasyonuna (intrakistik ya da intraduktal) ve eşlik eden DKİS komponentinin varlığına göre değişkenlik göstermektedir. İntrakistik papiller karsinomlar mamografide kistin morfolojik özelliklerini olan düzgün konturlu lezyonlar şeklinde görülürler. Ancak invazyona bağlı olarak kist duvarında değişiklikler oluşmuşsa veya kist içerisindeki hemorajiye bağlı olarak yoğunluğu artmışsa basit kistten ayırd edilebilir. İntrakistik mural nodül içerisinde bazen kendi başına, bazen eşlik eden intraduktal komponente bağlı ince granüler mikrokalsifikasyonlar görülebilir (70,73). İntraduktal yerleşimli papiller karsinomlar ancak duktus genişlediğinde ve iyi

sınırlı kitle oluşturduğunda mamografik olarak görülebilir hale gelmektedir. Sonografik olarak intrakistik ise mural nodül, kalın ve düzensiz duvar yada kalın septa şeklinde görülebilir. İntrakistik yerleşimli olmayanlar intraduktal hipoeoik nodüler lezyonlar şeklinde izlenirler (70).

b. İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK)

İnvaziv lobüler karsinom, invazif meme kanserlerinin %5-15' ini oluşturur. İkinci en sık izlenen invaziv meme kanseridir. İnvaziv lobüler karsinom diyebilmek için karsinomun %90 lobüler morfoloji göstermesi gereklidir (23).

İLK tipik olarak belirgin desmoplastik reaksiyon yapmadan stromayı invaze eden tümöral hücre grupları veya hücre kolonlarından oluşmaktadır. Bu histolojik özelliği nedeniyle klinik ve mamografik olarak saptanmaları oldukça güç olabilir ve tanı gecikebilir (21).

Karakteristik olarak diffüz büyüme paterni ya da yapısal distorsiyon yaptıklarında ve infiltrative büyüme özelliklerinde dolayı büyük boyutlara ulaştığında bile palpasyon bulgusu vermeyebilir (18,22). Sert, fikse, spiküle lezyon oluşturduğunda morfolojik olarak NOS İDK'dan ayırt edilemez.

Mamografik olarak erken dönemde tanınması oldukça zor bir tümördür. Belirsiz sınırlı asimetrik dansite, spiküle konturlu kitle, parankimal distorsiyon mamografik bulgular arasında sayılabilir. Nadiren mikrokalsifikasyonlar eşlik edebilir. Yoğun meme parankimi olan hastalarda maskelenip hiçbir bulgu vermeyebileceği de akılda tutulmalıdır (74).

Mamografinin tanısal görüntülemedeki yetersizliğinden dolayı sonografik bulgular İLK tanısında diğer meme karsinomlarına göre daha önemlidir. Sonografik olarak İLK, hipoeoik, akustik gölgelenme gösteren, İDK ayırt edilemeyen kitle şeklinde izlenmektedir. Hiperekojen kitle şeklinde izlenme oranı İDK'dan daha fazladır. Ancak kitle oluşturmayan tipler sadece yapısal bozulma şeklinde bulgu verebilir ve bu nedenle gözden kaçabilir (74).

İLK'lar MR incelemede sıklıkla İDK'lar ile benzer kontrastlanma özelliği gösterebilecekleri gibi benign kontrastlanma paterni saptanabilir. Yine de MR incelemenin tanıda ve tümörün yayılımının gösterilmesinde mamografiye göre daha başarılı olduğu belirtilmektedir (61). İLK'ların metastaz yapma eğilimi

İDK'lerden farklılık gösterir. İLK'lar leptomeninkslere, peritona, retroperitoneal alana ve gastrointestinal sisteme metastaz yapabilir (61,75). Tanımlanan invazif tümörler dışında daha nadir rastlanan (invazif kribriform karsinom, adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom, metaplastik karsinom v.b.) invazif meme kanserleri de bulunmaktadır.

Bunlar dışında nadir olarak görülen tipler arasında adenoid kistik karsinom, skuamöz hücreli karsinom, mukoepidermoid karsinom ve metaplastik karsinomlar sayılabilir. Tanıları histolojik olarak konmaktadır.

Paget karsinomu meme başı ve areolanın epidermisinde tümör hücrelerinin bulunmasıyla karakterizedir. Klinik olarak eritem, ıslaklık ve ülserasyon oluşturur. Tümör subareolar duktustan kaynaklanır ve meme başı ile areolaya uzanır. Memenin başka bir yerinde bulunan kitlenin yayılımı şeklinde de görülebilir.

İnflamatuvar karsinom çok kötü bir prognoza sahiptir. Her tür meme kanserinde oluşabilir ve derinin lenfatik damarları içerisine olan tümör embolileri nedeniyle ödem, eritem ve hipertermi meydana gelir.

c. Paget Hastalığı

Meme başının kronik ekzematoid görünümü ile santral duktal karsinomun birlikte bulunmasıdır. Paget, tüm meme kanserlerinin %1-5'i oranında görülür, ileri yaşlarda, menopozal veya perimenopozal kadınlarda sıktır ve genellikle unilateraldir. Meme başında yanma, kaşınma ve ağrı ile başlayıp hiperemi ve ülserasyon eşlik eder. Cilt lezyonu genelde derinde bulunan infiltratif veya intraduktal meme kanseri ile ilişkilidir. Meme başının altındaki duktuslar dilatedir (18,23).

d. İnflamatuvar Karsinom

Memenin inflamatuvar hastalıkları grubundan olup meme kanserinin herhangi bir tipinden kaynaklanabilir. Erken lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz nedeniyle prognozu çok kötüdür. Tanı klinik olarak konur. Kesin tanı için biyopsi gereklidir. Tedavide radyoterapi ve kemoterapi bulunmaktadır.

e. Memenin Diğer Malign Tümörleri

- Lenfoma: Meme lenfoması nadir olup, malign meme tümörlerinin %0,15'inden azını oluşturur. Hastaların ortalama yaşı 55'tir. Histolojik olarak neredeyse tümü non-Hodgkin lenfoma tipindedir.
- Meme sarkomları: Primer anjiyosarkomlar memenin primer tümörlerinin %0,04'ünden azını oluşturan oldukça nadir fakat öldürücü tümörlerdir. Anjiyosarkomlar memeye sıklıkla diğer organlardan yayılırlar.
- Metastatik kanserler: Memeye metastaz hematogen ve lenfojen yolla nadir olarak görülmekte olup meme malignitelerinin %1-2'sini oluşturur. Memeye en sık metastaz karşı memeden olmaktadır, daha az sıklıkla bronkojenik karsinom, lenfoma, melanom, yumuşak doku sarkomları, granülositik sarkom, mide, prostat, over ve serviks malignitelerinden olur. Metastatik lezyonlar bir veya her iki memede genelde multipl kitleler şeklindedirler

2.3. BI-RADS Sınıflaması

Memede lezyonlar sadece kitle, sadece mikrokalsifikasyon, kitle ve eşlik eden mikrokalsifikasyon, asimetrik dansite ya da yapısal distorsiyon şeklinde izlenebilir. Mammografide tespit edilen meme lezyonları ve ele gelmeyen mikrokalsifikasyonların sınıflandırılmasında BI-RADS, bulguları ve önerileri ortak dille sunmayı amaçlayan bir metod ve kategorizasyon sistemidir.

American College of Radiology (ACR) tarafından, 1992 yılında ilk olarak mamografi için geliştirilen sistem iken 2003 yılında 4. baskısında USG ve MRG'ye yönelik kategorizasyon sistemi oluşturulmuş, 2013'te 5. baskısı ile güncellenmiştir.

BI-RADS' ta tanımlanan mamografik özellikler aşağıda belirtilmiştir.

2.3.1. Kitleler

Kitleler iki projeksiyonda izlenen yer kaplayan lezyonlardır. Lezyon tek projeksiyonda izleniyorsa dansite adı verilir. Kitleler şekillerine, kenarlarına ve dansitelerine göre tanımlanırlar. Kitlenin şekli; yuvarlak, oval, lobüler ya da irregular, kenar özellikleri; keskin kenarlı, komşu parankim tarafından gizlenmiş, sınırları belirsiz ya da spiküler, dansitesi; düşük, izodens, çevre glandüler dokudan yüksek ya da yağ dansitesinde olabilir (76).

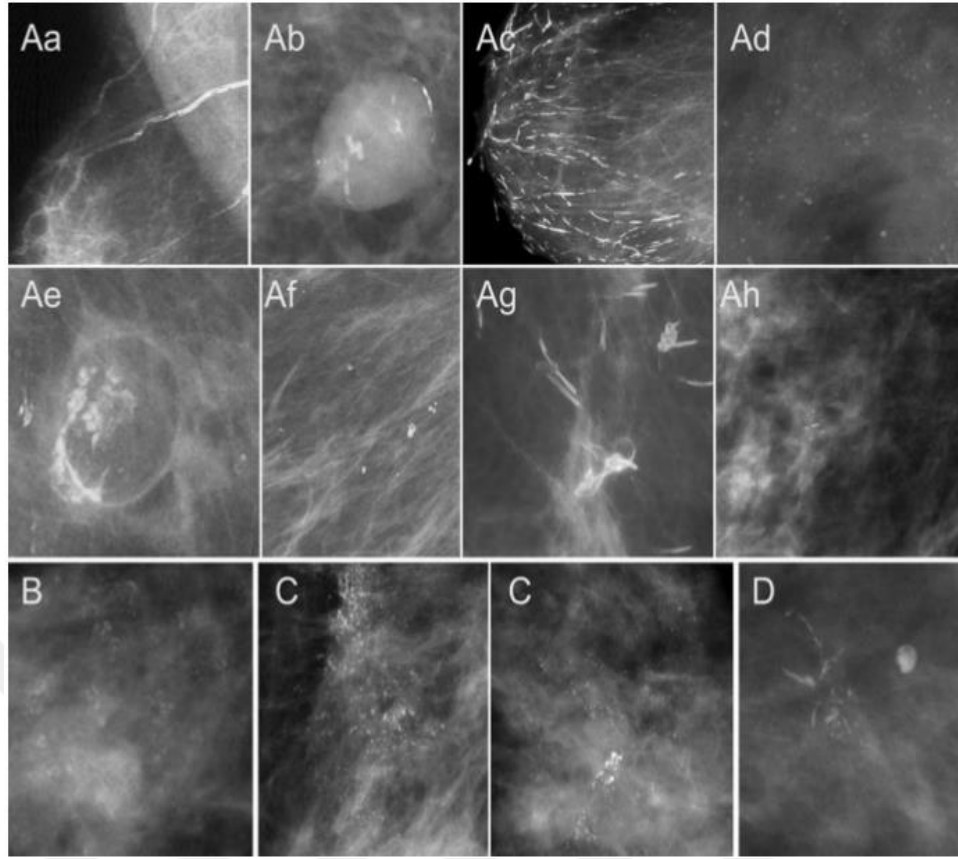
2.3.2. Mikrokalifikasyonlar

BI-RADS'ta kalifikasyonların morfolojileri ve dağılım özellikleri tanımlanmıştır. İlk başlarda kalifikasyonlar tipik benign, orta derecede şüpheli, yüksek olasılıkla malign kalifikasyonlar şeklinde sınıflanırken yeni sınıflamada orta derecede önemli ve yüksek olasılıkla malign gruptaki kalifikasyonlar, şüpheli kalifikasyonlar adı altında tek grupta toplanmışlardır.

2.3.3. Mikrokalifikasyonların Morfolojileri

Tipik Benign Kalifikasyonlar

Cilt kalifikasyonları, vasküler kalifikasyonlar, kaba ya da patlamış mısır benzeri kalifikasyonlar, büyük (çubuk) şeklinde kalifikasyonlar, yuvarlak kalifikasyonlar, ortası lüsen kalifikasyonlar, yumurta kabuğu ya da kenar (rim) şeklinde kalifikasyonlar, kalsiyum sütü kalifikasyonları, sütür kalifikasyonları ve distrofik kalifikasyonlardır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. BI-RADS'a göre kalsifikasyonların sınıflandırılması. Aa. Vasküler, Ab. Kaba veya patlamış mısır benzeri, Ac. Büyük, çubuk benzeri kalsifikasyonlar, Ad. Yuvarlak kalsifikasyonlar, Ae. Yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyonlar, Af. Ortası lüsen kalsifikasyonlar, Ag. Sütür kalsifikasyonları, Ah. Kalsiyum sütü. Şüpheli kalsifikasyonlar: B amorf, C (sol) pleomorfik, C (sağ) pleomorfik, D ince çizgisel dallanan kalsifikasyonlar (77)

Şüpheli Kalsifikasyonlar

Amorf veya belirsiz kalsifikasyonlar, heterojem kalsifikasyonlar, ince pleomorfik, ince veya dallanan çizgisel (casting) kalsifikasyonlardan oluşmaktadırlar (Şekil 2.3).

Amorf veya Belirsiz Kalsifikasyonlar

Oldukça küçük, spesifik morfolojik tanımlama yapılamayan, diffüz olduklarında benign kabul edilemekle beraber, küme yapmış bölgesel, çizgisel ya da segmental dağılıma sahip olduklarında biyopsi yapılması gereken kalsifikasyonlardır (Şekil 2.3).

Heterojen Kalsifikasyonlar

Önceden kaba granüler olarak adlandırılan, irregular, göze çarpan 0.5 mm'den daha büyük birleşme eğilimi gösteren kalsifikasyonlardır (Şekil 2.3). Distrofik kalsifikasyonlardan daha küçük boyuttadır. Malign patolojiler, fibrozis ya da fibroadenom gibi benign lezyonlarda izlenebilir. Bu kalsifikasyonlar güncellenen BIRADS' ta şüpheli olarak kabul edilmişlerdir (78).

İnce Plemorfik Kalsifikasyonlar

Malign patoloji açısından amorf formdan daha şüpheli ve göze çarpan, boyut ve şekilleri değişken genellikle 0.5 mm'den küçük olan kalsifikasyonlardır (Şekil 2.3) (78).

İnce Çizgisel Veya Dallanan Çizgisel (Casting) Kalsifikasyonlar

İnce, çizgisel, irregular ya da eğrisel şekilli kesintili ve 0.5 mm'den küçük çapta olup, meme kanseri içi dolu duktus lümenine benzemektedir (Şekil 2.3) (78).

2.3.4. Mikrokalsifikasyonların Dağılım Paternleri

Mikrokalsifikasyonların dağılım paternleri; diffüz/dağınık, bölgesel, grup ya da küme, çizgisel ve segmental olabilir (Şekil 2.4). Mikrokalsifikasyonların dağılımı değerlendirilirken mikrokalsifikasyonların şekli de önem arz etmektedir.

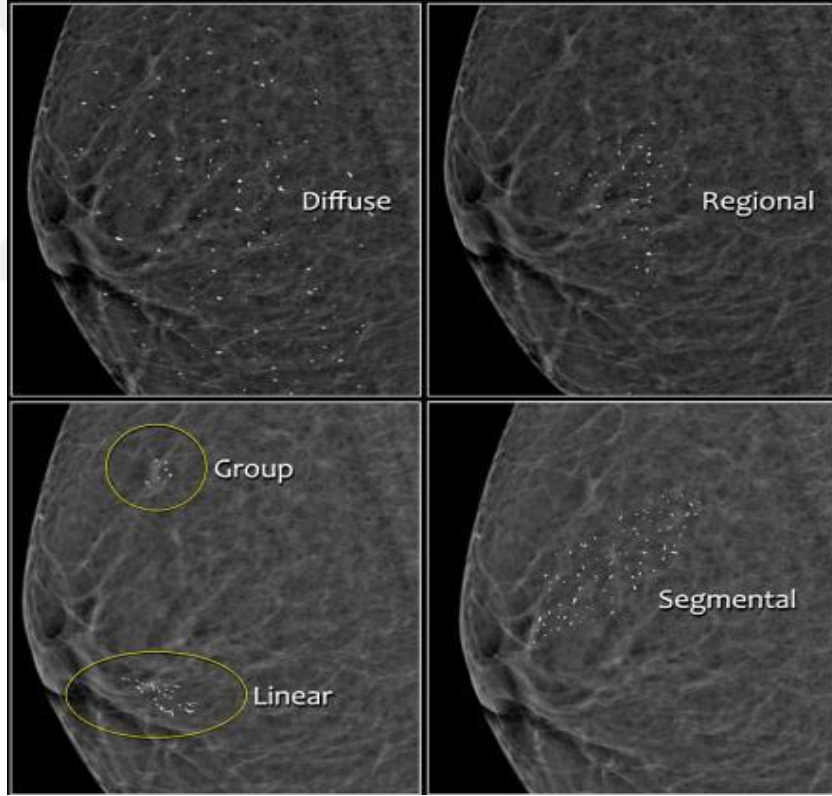
Diffüz/dağınık mikrokalsifikasyonlar, meme parankimde rastgele dağılan punktat ve amorf kalsifikasyonlardır, genellikle bilateral olup benignidir.

Bölgesel mikrokalsifikasyonlar, meme doksunda 2 cc'den daha geniş hacimde, duktal yerleşime uymayacak şekilde dağılım gösterirler. Bir kadranın çoğunda ya da birden fazla kadranda izleniyorsa malignite olasılığı daha azdır.

Grup ya da küme mikrokalsifikasyonlar, 1 cc'den daha az doku hacminde en az 5 kalsifikasyon olma durumunda bu dağılım paterninden bahsedilir, malign ya da benign olabilirler.

Çizgisel mikrokalsifikasyonlar, bir çizgi boyunca dizilen, duktus depozitlerini belirten mikrokalsifikasyonlardır.

Segmental mikrokalsifikasyonlar, meme başına doğru üçgensel bir bölgede saptanan kalsifikasyon dağılım paternidir. Duktuslardaki depozitleri telkin eden bu görünüm meme segmentinde ya da lobunda ya da multifokal kanser olasılığını doğurduğundan önem arz ederler. Kalsifikasyonların büyük boyutta, düz, çubuk benzeri morfolojide olmaları benign patolojiyi (sekretuar kalsifikasyonları), yuvarlak, punktat ve amorf morfolojide olmaları malign patolojiyi düşündürür.



Şekil 2.4. Mikrokalsifikasyonların dağılım paternleri (77)

2.3.5. Yapısal Distorsiyon

Yapısal distorsiyon, mamografide saptanması en zor olan görünümüdür. Bir kitle olmadan normal yapıda bozulma izlenebileceği gibi kitle, kalsifikasyon ve asimetrik doku ile ilişkili olabilir. Travma ya da cerrahi öyküsü bulunmayan hastalarda ayırıcı tanıda malign patolojiler ve radial skar düşünülmeli, biyopsi yapılmalıdır.

2.3.6. Eşlik Eden Bulgular

Cilt çekintisi, aksiller lenf nodu ya da meme başı retraksiyonu tek başına izlenebileceği gibi bu bulgulara kitle ya da mikrokalsifikasyon eşlik edebilir.

2.3.7. Lezyonun lokalizasyonu

En son aşama, lezyonun, hangi memede olduğunu, saat yönü ya da kadrantlara göre lokalize etmek, meme başına göre yerleşimini (subareolar, santral ya da aksiller) ve en son safhada derinliğini (ön, orta ve arka) belirtmek gerekir.

2.3.8. Raporlama

Raporlamanın başlangıcında ilk belirtilmesi gereken meme parankim paterninin dansiteye göre belirlenmesidir. BI-RADS sınıflamasına göre 4 tip meme parankim paterni tanımlanmıştır (31).

- Tip 1: Tama yakın yağlı meme (%25'ten az meme dokusu içerir)
- Tip 2: Dağınık fibroglandüler dansiteler (% 25-50 meme dokusu)
- Tip 3: Dens heterojen meme (% 51- 75 meme dokusu), küçük kitleleri gizleyebilir
- Tip 4: İleri derecede dens (% 75'den fazla meme dokusu), mamografi duyarlılığını düşürebilir.

Tip 3 ve tip 4 meme parankim dansitesi yüksek olduğundan mamografide şüpheli lezyonların tespit edilmesini güçleştirmekte ve taramanın tamamlanması için ilave olarak sonografi sıklıkla uygulanmaktadır (79,80). Sonografinin mamografi normal olduğu zaman meme kanser taramasındaki doğruluğu henüz

bilinmemektedir. Raporun içeriğinde her iki memedeki mamografik olarak benign, malign ya da şüpheli lezyonların her iki meme için, ayrı ayrı BI-RADS sözlüğüne göre belirtilmesi gerekir. Raporun sonuna aşağıdaki BI-RADS kategorilerini içerir tarzda sonuç kısmı yazılmalıdır (79).

- BI-RADS 0: Ek inceleme gerekir/veya karşılaştırma için önceki mamografiler gerekir.
- BI-RADS 1: Negatif. Memeler simetrik olup herhangi bir kitle, yapısal distorsiyon veya şüpheli kalsifikasyon yok.
- BI-RADS 2: Benign bulgular. Kalsifik fibroadenomlar, sekretuar kalsifikasyonlar, vasküler kalsifikasyonlar, yağ kistleri, lipomlar, galaktosel, hamartomlar bu gruba girer.
- BI-RADS 3: Olası Benign Bulgular (örn. ele gelmeyen keskin sınırlı yuvarlak kitleler, spot kompresyonla büyük oranda kaybolan fokal asimetrik opasiteler, küme yapan punktat kalsifikasyonlar). Bu kategorideki bir lezyon çok yüksek olasılıkla benign karakterlidir. Takip döneminde değişmesi beklenmez ancak stabilitesinden emin olmak gerekmektedir. Kısa süreli takip önerilir.
- BI-RADS 4: Malign patoloji açısından şüpheli. Kanserin klasik görünümüne sahip olmayan ancak kategori 3'den daha fazla kanser olma olasılığına sahip bulgular için kullanılır. Biyopsi yapılması önerilir. Literatürde BI-RADS 4 'teki malign patoloji olasılığı %5'ten %95'e varan oranda geniş bir aralıkta seyir göstermektedir (32,81). Yazarlar ve BI-RADS komitesi tarafından kategori 4'ü 4a, 4b ve 4c olmak üzere 3 alt gruba bölünmüştür.
 - o BI-RADS 4a: Malign patoloji olasılığı düşük olup girişim gerektiren bulgular için kullanılır. Malign patoloji raporu beklenmez ve benign gelen biyopsi sonrasında 6 ay sonra veya rutin takip uygundur. Örnek: Sonografik olarak fibroadenomu telkin eden sınırları kısmen keskin, palpable solid kitle, palpe edilen komplike kist ya da meme apsesi (76).
 - o BI-RADS 4b: Malign patoloji açısından orta derecede şüpheli lezyonları tanımlar. Bu lezyonlara biyopsi önerilmekte olup bu

kategorideki lezyonlar yakın radyolojik ve patolojik korelasyon gerektirir. Görüntüleme bulguları ve patolojik bulgular arasında uyum olduğu zaman benign sonuç takip edilebilir. Sınırları kısmen keskin, kısmen belirsiz kitlenin patolojisi fibroadenom veya yağ nekrozu gelirse kabul edilebilir, ancak papiller lezyon gelirse eksizyonel biyopsi gerekebilir (76).

- BI-RADS 4c: Malign patoloji için klasik olmayan ancak orta derecede şüpheli bulguları içerir. Örnek: Solid, sınırları belirsiz, şekilsiz ya da yeni ortaya çıkan küme yapan ince pleomorfik mikrokalsifikasyonlar. Bu kategorideki lezyonlar malignite açısından oldukça şüphelidir (8,76).
- BI-RADS 5: Büyük olasılıkla malign. Bu lezyonların kanser olma olasılığı yüksektir (>%95). Spiküler, şekilsiz yüksek dansiteli kitle, segmental veya çizgisel dağılım gösteren ince, çizgisel kalsifikasyonlar, şekilsiz spiküler kitle ile ilişkili pleomorfik kalsifikasyonlar bu kategoriye girer. Biyopsi ya da cerrahi yapılması önerilir.
- BI-RADS 6: Histopatolojik olarak kanıtlanmış malign patoloji. Görüntüleme kanser evrelemesi ya da kemoterapi sonrası değerlendirme için yapılır. BI-RADS terminolojisi meme kanseri tarama programlarının sonuçlarının değerlendirilmesinde ve analizinde kolaylık sağlamaktadır (82). BI-RADS kategorizasyon sistemi tam anlamıyla mükemmel olmamakla beraber mamografilerin yorumlanmasında kılavuz görev görmekte, radyolog-radyolog ve radyolog-klinisyen arasında ortak dil oluşturmaktadır.

İngiltere’de bulunan Royal Kolejinin Meme Grubu Radyologları (RCRBG), BI-RADS sınıflaması ile benzer bir sistem kullanmaktadırlar (79). Bu sistemin BI-RADS sınıflamasından farkı, BI-RADS 3 lezyonlarında (şüpheli ya da muhtemel benign) kısa süreli takip yerine kesin tanıyı elde etmek için iğne biyopsisinin yapılmasını önermektedir. Perkütan iğne biyopsisi kategori 4 bulgular (%33-50 oranında malign patoloji şüphesi) ve kategori 5 (%90 oranında malign patoloji açısından yüksek şüpheli) lezyonlarda rutin olarak kullanılır (83).

2.4. Perkütan Meme Biyopsilerinde Kılavuz Görüntüleme Yöntemleri

2.4.1. Mamografi

Meme kanserinin tanısı, evrelemesi, cerrahi planlaması ve uzun dönem takibinde, görüntüleme önemli rol oynamaktadır. Mamografi ucuz olması, kolay ulaşılabilir olması, tarama yöntemi olarak kullanılabilmesi, kısa tarama süresi, yüksek lezyon saptama özelliği ile primer görüntüleme yöntemi olma özelliğini korumaktadır. Günümüzde mamografi diagnostik amaçlı, tarama amaçlı ve stereotaktik biyopsi veya lezyon işaretleme gibi girişimsel yöntemlerde kılavuzluk amacıyla kullanılmaktadır.

Mamografi, meme kanserini sonografi ile görüntülenmeyen evrede ve ele gelmeden tespit edebilmektedir. Bu nedenle mamografi ile saptanan ancak sonografi ile tespit edilemeyen lezyonların biyopsileri, mamografi öncülüğünde stereotaktik yöntemle yapılmaktadır. Mamografi eşliğinde yapılan ilk stereotaktik biyopsi 1977 yılında yapılmış olup günümüze kadar olan süreçte bu teknik hızlı gelişim göstermiştir (84,85). Stereotaktik meme biyopsi üniteleri; eklemeli üniteler ve pron masalı üniteler olmak üzere iki tiptir (12,86).

Eklemeli üniteler, biyopsi işlemi sırasında normal mamografi ünitelerine eklenebilen cihazlar olarak geliştirilmiş olduğundan biyopsi işlemi dışında mamografi üniteleri olarak da kullanılabilirler. Ucuz olmaları, göğüs duvarına yakın ve aksilla yerleşimli lezyonların pron masa ünitelerine oranla daha rahat görüntülenebilmesi avantajlarıdır. Ancak hastanın yapılan biyopsi işlemini görmesi nedeni ile işlem sırasında vazovagal reaksiyon olasılığının yüksek olması, işlem sırasında hasta hareketi ile lezyonun yer değiştirmesi ve pron üniteler göre daha az çalışma alanı dezavantajlarıdır.

Pron masalı stereotaktik ünitelerin avantajları; mamografi ünitelerinin kısıtlamalarını ortadan kaldırması ve hastanın pron pozisyonda yatması nedeniyle hareket olasılığının olmamasıdır. Masa üzerinde, pron pozisyonda iken memenin sarkması için bir boşluk, masa altında ise mamografi ve biyopsi ünitesi yer almakta, bu da masa altında çalışmak için geniş alan sağlamaktadır.

Hastanın yapılan işlemi görmemesi nedeni ile hasta hareketi ve vazovagal reaksiyon ihtimali azalmaktadır. Ancak pahalı olması ve günlük mamografi görüntülemeye kullanılmaması en önemli dezavantajlarıdır.

Stereotaktik cihazlar lezyonun meme içerisindeki yatay (x eksen), ve dikey koordinatları (y eksen) ile derinliğini (z eksenini) saptayarak, lezyonu bulmaya yönelik geliştirilmiş cihazlardır. Tüpe eşit açılar verilerek elde edilen görüntülerde lezyonun derinliği belirlenerek, stereotaktik ünitelerde lezyon koordinatları hesaplanır. Kullanılacak iğne boyu bilgisayara yüklendikten sonra stereotaktik üniteye iğne otomatik olarak uygun pozisyona getirilir ve biyopsi işlemi gerçekleştirilir.

Stereotaktik mamografideki yeni gelişmelerden en önemli olanları “lateral kol” ve “izci hedef” olanaklarıdır. Lateral kol, memenin sıkıştırılma planına 90° açıda girişim yapılabilmesine olanak vermektedir. Küçük memeli kadınlarda otomatik biyopsi cihazlarının rahat kullanımı için yeterli meme dokusu bulunmamaktadır. Bu durumda “lateral kol” iğnenin sıkıştırma yönüne dik olarak uygulanabilmesi için yeterli meme dokusu uzaklığı sağlamaktadır. “İzci hedef” ile elde edilen öncü ve açılı görüntüler sayesinde hedef lezyona yanılğı olmaksızın ulaşım sağlanmaktadır. Öncü görüntüler lezyonu net gösteremiyorsa açılı görüntülerden yararlanılır. Ek olarak, iğne meme içindeyken alınan görüntüler, iğnenin lezyona göre konumunun daha anlaşılır bir şekilde izlenmesini sağlamaktadır (87).

Stereotaktik biyopsi aletleri seçenek olarak geniş bir dizi oluşturmaktadır. Esasen 3 çeşittir.

- Tek kor parça alan sistemler
- Vakum destekli kor biyopsi sistemleri
- Aksiyel kor sistemleri.

2.4.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi (US), hem palpe edilen veya palpe edilemeyen bütün kitlelerde hem de mamografi ve/veya sonografide görülebilen lezyonlara yapılacak girişimsel işlemlerde seçilen öncelikli kılavuz yöntemdir. US kılavuzluğunda biyopsi işlemi Parker ve arkadaşları tarafından ilk kez 1993 yılında tanımlanmıştır. Parker ve arkadaşlarının 14-gauge (14G) otomatik kesici biyopsi iğnesiyle yaptıkları çalışmada 181 lezyonun 49'unun sonucu cerrahi biyopsi sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (88).

Ultrasonografi, girişimsel işlemlerde kılavuzluk açısından mamografiye göre üstünlükleri bulunmaktadır. US'nin meme ve aksillanın her yerine rahat erişebilirlik, daha kısa zaman alması iğne yerleşiminin gerçek zamanlı görüntülenmesi, birçok plandan örnek alınabilmesi, iyonizan radyasyon içermemesi, hasta rahatı yüksek ve düşük bedelli bir işlem olması gibi mamografiye göre bazı üstünlükleri vardır. Ayrıca mamografi kılavuzluğunda yapılan girişimsel işlemlerde uygulanan memenin sıkıştırılması gibi bir işleme US kılavuzluğunda gerek duyulmamaktadır (89,90).

Ultrason kılavuzluğunda yapılan iğne biyopsilerinde radyologların çoğunluğu serbest el tekniğini, koaksiyel (ortak eksenli) olsun ya da olmasın en iyi teknik olduğunu belirtmektedirler (89). Bu yöntemde radyolog US probunu bir eliyle, iğneyi diğer eliyle tutar ve iğneyi probun uzun eksenli altında yönlendirir. Bu teknikte lezyona, iğne göğüs duvarına paralel olacak şekilde giriş yapılmaktadır. İğnenin pozisyonu iki görüntüleme planında da denetlenmelidir. US kılavuzluğunda yapılan biyopsi uygulamaları diğer kılavuz yöntemlerle yapılan girişimsel işlemlere oranla daha çok deneyim ve beceri gerektirmektedir (91).

Tanısal meme sonografisi ve US kılavuzluğunda yapılan perkütan meme biyopsi işlemlerinde yüksek frekanslı ($\geq 7,5$ MHz ve üstü) çizgisel problar kullanılarak en iyi aksiyel ve lateral çözünürlük ile ideal kontrast çözünürlük elde edilir. Ayrıca US eşliğinde biyopsi yapılırken harmonik ve bileşik görüntüleme gibi ileri teknolojiler, lezyonun seçilebilirliğini, kenarlarını ve iç yapısını belirginleştirerek biyopsi işlemini kolaylaştırmaktadır (83,92).

Ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan iğne biyopsilerinde hastaya sırt üstü yatar pozisyon verilir ve lezyonun yerleşimine göre lezyon tarafı yükseltilir. Eğer lezyon memenin lateralinde ise lezyon yukarı gelecek şekilde hastaya yan yatar pozisyon verilir. Medial yerleşimli lezyonlarda ise hasta sırt üstü yatar pozisyonunda tutulur. Hastanın aynı yöndeki kolu başının arkasına uzatılır. Biyopsi yapılacak lezyon US ile bulunur. Lezyon yerleşimindeki cilt temizliği sağlanır ve bölgesel anestezi yapılır. İğne girişi için cilt kesisi açılır. Radyolog probu bir eliyle, iğneyi diğer eliyle tutar ve iğneyi probun uzun eksenini altında yönlendirir. Prob, yatay planda tutulurken, ultrasonografik görüntü lezyonun üzerine gelecek şekilde ayarlanır. İğne ultrasonografik görüntü planına paralel olacak şekilde, probun lateral kenarından lezyon içerisine ilerletilir. İşlem boyunca ciltteki girişim yeri, iğne ve iğnenin ucu, kitlenin içerisinde gerçek zamanlı görülerek biyopsi işlemi gerçekleştirilir. İğne en iyi proba paralel olduğunda görüntülenmektedir. İğneyi görüntülemeye sıkıntı olursa hafif hareketlerle iğne görüntülenmeye çalışılır. Hiçbir zaman prob ve iğne aynı anda hareket ettirilmemelidir.

Gerçek zamanlı US görüntüleme, biyopsi sırasında lezyonun prob ve iğne basısı ile olası yer değiştirmesinin anında saptanmasına ve buna göre düzenleme yapılmasına olanak tanır. Bu özelliği stereotaktik yöntemle göre bir üstünlük olarak değerlendirilebilir.

2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Meme MRG, meme kanseri tanısı, evrelemesi ve izleminde sık olarak kullanılan, duyarlılığı yüksek bir görüntüleme yöntemidir (93,94). Klinik uygulamada MRG incelemelerinde sıklıkla diğer görüntüleme yöntemlerinde görülmeyen, fizik muayene bulgusu olmayan lezyonlar saptanabilmektedir (95–99). Meme MRG, memenin malign lezyonlarını saptamada duyarlılığı en yüksek (% 90) meme görüntüleme yöntemidir (100). İnvaziv meme kanserlerini saptamada duyarlılığı in situ tümörlere oranla daha yüksek olmakla birlikte bu konudaki teknik gelişmeler sayesinde, özellikle duktal karsinoma in situ tümörleri saptamada başarılı sonuçlar elde edilmiştir (100,101).

Yapılan çeşitli çalışmalarda meme MRG'nin özgüllüğü %37-100 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir. Pek çok çalışmada, MRG'nin multipl malign odakları tespit etmede, soliter tümörün gerçek boyutu ve yayılımını belirlemede ve kontralateral senkronöz meme kanseri tanısında mamografi ve sonografiye göre daha yüksek doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir. MRG ile okkült multiple lezyonları saptamada %16-37 ve kanser yayılımının daha geniş boyutta olduğunu göstermede %34'lere varan oranlarda değişiklik olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (95,102,103).

Meme MRG ile saptanan lezyona, ilk yapılması gereken ikinci bakı ultrasonudur. Literatürde olguların %30- 50'sinde bu ikinci inceleme ile (ikinci ultrason bakısı) lezyonların gösterilebildiği bildirilmektedir. Ayrıca MRG'de saptanan ve ikinci ultrason bakısı ile sonografik olarak karşılığı bulunan lezyonların (%43), sonografik olarak karşılığı bulunmayan lezyonlara (%14) göre malign olma olasılıkları daha yüksek bulunmuştur (104). Eğer sonografik olarak özgül bir lezyon tanımlanabilirse, lezyona US kılavuzluğunda biyopsi planlanır. Ancak literatürde ikinci US bakının MRG'de saptanan lezyonun sonografik karşılığını saptamada %77'den fazla oranda başarısız olduğu görülmüştür (14). Lezyonun sonografik olarak karşılığı izlenemiyorsa, lezyonun biyopsi gerekliliği ortadan kalkmaz ve bu tür lezyonlara da mutlaka biyopsi yapmak gereklidir. Sadece MRG ile tanımlanan lezyonlar için MRG eşliğinde biyopsi girişimleri yapılmaktadır.

MRG kılavuzluğunda girişimsel işlem yapma olanağı kısıtlı olduğundan, sadece MRG'de saptanabilen meme lezyonlarının tanısında ve olguların tedavi yaklaşımında büyük sıkıntılar oluşmuştur. Son yıllarda MRG teknolojisindeki yenilikler sayesinde, özellikle yeni biyopsi sarmalları ve MRG ile uyumlu iğnelerin geliştirilmesi ile MRG kılavuzluğunda yapılan girişimsel yöntemler dünyada daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. MRG kılavuzluğunda yapılan perkütan biyopsi işlemi, çalışmaya uygun alet gerekliliği, biyopsi sırasında hastayı magnetten uzaklaştırma zorunluluğu, memenin posterior ve medial kesimlerinden girişim yapma zorluğu ve lezyon lokalizasyonuna işaretleme materyali yerleştirme gerekliliği gibi nedenlerden dolayı zor bir işlemdir (105).

MRG kılavuzluğunda yapılan perkütan biyopsi yöntemleri; ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), 14 G iğne kullanılarak yapılan kor iğne biyopsisi (KİB) ve 9-11 G iğne ile uygulanan vakum destekli biyopsi (VDB) tekniklerini içermektedir. Ancak yüksek doğruluk ve hız üstünlükleri nedeniyle, MRG kılavuzluğunda yapılan biyopsilerde genel olarak VDB yöntemi seçilmektedir. VDB’de daha fazla doku çıkarılması nedeniyle özellikle yüksek riskli lezyonlarda (atipik duktal hiperplazi gibi) ve in situ kanserlerde daha başarılı sonuç elde edilmektedir (106).

MRG kılavuzluğunda biyopsi işlemi için yüksek uzaysal ve temporal çözünürlüğe ve sinyal gürültü oranına sahip hızlı çekim yapabilen 1,5 Tesla kapalı magnetleri içeren görüntüleme sistemleri kullanılmaktadır. Açık magnetlerin ise memeye her açıdan girişime olanak verme ve iğne yerleştirme işleminin gerçek zamanlı olabilmesine imkân sağlarken kapalı sistemlerin manyetik alan güçleri daha yüksek, manyetik alanda homojentiteleri daha iyidir. Ancak kapalı sistemlerde hastaya girişim yapılacağı zaman hastanın magnetten uzaklaştırılması gerekmektedir (94,106).

MRG kılavuzluğunda biyopsi işlemi sıkıştırma yapan grid sistemleri gibi kılavuz yöntemler kullanılarak, serbest el tekniği ile yapılmaktadır (106,107). Serbest el tekniği iğneye rahatlıkla açı verilebilmesine olanak tanır ancak iğne yerleştirdikten sonra görüntü alınması gerektiği için işlem süresi uzamaktadır. Açık MRG’de ise gerçek zamanlı olarak iğne yerleştirilmekte ve bu sayede işlem süresi kısalmaktadır. Kapalı sistemlerde, grid sistemleri yardımı ile iğne yerleştirme başarı ile gerçekleştirilebilmektedir. MRG kılavuzluğundaki biyopsiler yüzüstü ya da sırtüstü yatar konumda yapılabilir. Sırtüstü yatar konumda biyopsi yapabilmek için yardımcı olarak birkaç kişi daha gerekmektedir. Sarmal yüzüstü yatar konuma daha uygun olduğu için sıklıkla bu konum seçilmektedir. Hasta bu konumda iken iğne göğüs duvarına paralel olacak şekilde giriş yapılır. Bazı kullanıcılar yan tarafa doğru yüzüstü yatar konumu, arkada kalan dokulara ve aksiler kuyruğa daha rahat girişim olanağı sağladığı için seçmektedirler (14).

MRG işleminde kullanılan biyopsi iğnelerinin diğer iğnelere kıyasla daha az kesici olmasından dolayı iğnenin yerleştirilmesi sırasında meme hareketinin

engellenmesi gereklidir. Ayrıca orta derce sıkıştırma görüntü sayısı ve süresini azaltırken, fazla sıkıştırma lezyon görünüm ve kontrastlanmasında azalmaya neden olduğundan lezyonun tesbitinde güçlükler neden olur (14,106).

MRG kılavuzluğunda yapılan biyopsi işlemlerinde kanser ve yüksek riskli lezyon saptama oranı ile teknik başarı oranının (% 93-100) yüksek olduğu, saptanan kanserlerin yarısının in situ tümör, yarısının ise invaziv kanser olduğu bildirilmiştir (97,98,106).

2.5. Perkütan Biyopsi Teknikleri

Meme lezyonlarının tanısında perkütan kor biyopsi kullanımı artmakta olup cerrahi biyopsiye oranla daha hızlı, daha ucuz ve daha az invaziv bir yöntemdir (108–110). Perkütan biyopside daha az doku alınması nedeniyle memede deformite gelişmemektedir ve kontrol mammografilerde skar dokusu gelişimi olmamaktadır. Perkütan kor biyopsi yöntemi benign lezyonu olan hastalarda cerrahi girişimi gereksiz hale getirmekte ve meme kanserli hastalarda yapılan cerrahi girişimlerin sayısını azaltmaktadır (111,112). Perkütan kor biyopsi yöntemleri en sık tarama mamografilerinde saptanan ele gelmeyen lezyonların histopatolojik tanısında kullanılmaktadır. American Collage of Radiolog (ACR) tarafından kabul edilen BI-RADS sınıflaması mamografi ve ultrasonografide izlenen lezyonların şüphelilik derecesi belirtmede kullanılmaktadır (78). BI-RADS'a göre kategori 1 (negatif) ve 2 (negatif) lezyonlar için rutin takipler yeterlidir. Kategori 3 lezyonlar (olası benign) lezyonlarda ise 2 yıllık süreç içerisinde 6 aylık takipler önerilmektedir. Kategori 4 (malignite açısından şüpheli) lezyon 4a, 4b ve 4c olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Kategori 4a lezyonlar malignite riski düşükken, kategori 4b lezyonlar malginite açısından orta riskli, 4c lezyonlar ise malign patoloji için klasik olmayan bulguları bulunduran malignite açısından orta dereceli şüpheli lezyonlardır. Kategori 5 lezyonlar ise büyük olasılık olasılıkla malign lezyonlardır. Kategori 4 ve 5 lezyonlara biyopsi yapılması gereklidir. Kategori 4 lezyonlara uygulanan biyopsilerde %33, kategori 5 lezyonlara uygulanan biyopsilerde ise %90 oranında malignite saptandığı literatürde belirtilmiştir (113,114). Perkütan biyopsiler en sık kategori 4 (4a, 4b,

4c) lezyonların histopatolojik tanısını belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Kategori 5 lezyonların histopatolojik değerlendirilmesinde perkütan biyopsi kullanımı klinik durum ile (neoadjuvan terapi) ilişkilidir.

Kategori 3 lezyonların histopatolojik değerlendirilmesinde perkütan kor biyopsi kullanılması tartışma konusudur (115). Kategori 3 lezyonlarda %0.5 - 2 arasında karsinom saptandığı belirtilmektedir (116,117). Bunun yanında hastanın takibinde yaşanabilecek sorunlar, gebelik ihtimalinin bulunması, estetik meme cerrahisi ve hastanın rahatsız olması gibi durumlarda biyopsi yapılması önerilmektedir.

2.5.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

İnce iğne aspirasyon biyopsisi en temel ve ucuz örnekleme çeşidi olup stereotaksi veya US kılavuzluğunda yapılır. Bu örnekleme türünde 18, 20 ya da 22 G tek kullanımlık iğneler kullanılır. İğnenin ucuna yeterli aspirasyonun sağlanabilmesi için 20 ml'lik plastik enjektör takılır ya da uzunca bir tüp yerleştirilir. Tanı esnasında ince iğne aspirasyon biyopsisinde elde edilecek hücre miktarının artışı sağlamak için enjektörün sürekli aspirasyonda tutulması önemlidir (118). Bir kez örnek alındığında cam parçalara püskürtülür ve sitopatoloğa kuru parça ya da formalinle karıştırılıp ıslak parça şeklinde verilir.

Aksillada otomatik kor biyopsinin teorik olarak taşıdığı riskler nedeniyle aksiller lenf nodlarının örneklenmesinde, semptomatik basit kistlere İİAB uygulanır. Görüntülemeye atipik bulgular yoksa ya da aspire edilen materyalde kan bulaşığı yoksa aspirat atılır. Apse aspirasyonları daha geniş çaplı iğneler (12-16 G) kullanılarak daha etkin bir şekilde yapılır (119).

Basit bir teknik olup hastalar tarafından iyi tolere edilir ve görüntüleme kılavuzluğunda ya da lezyon palpable ise kılavuz yöntem gerektirmeden gerçekleştirilebilir. Sitoloji sonucu kısa sürede elde edilebiliyorsa hızlı tanı koyma imkânı sağlar. Kistik ve solid lezyonların ayrımında en iyi yöntemdir. İİAB'nin tanısal anlamdaki en belirgin kısıtlılığı onkolojik planlamanın yapılması için gerekli olan hormon reseptör durumunun güvenilir bir şekilde ortaya koyamaması, invaziv ve non-invaziv hastalık ayrımını yapamamasıdır.

Görüntüleme eşliğinde İİAB %8,5-46 sıklıkta yetersiz örnekleme oranına sahiptir. Yetersiz örnekleme yüzdesi stereotaksi kılavuzluğunda %39 iken US kılavuzluğunda %8,5'tir. Kalsifikasyonlarda ve kitlelerde sırasıyla %46 ve %26 sıklıkta yetersiz örnekleme oranına sahiptir (83). Memede diffüz kalınlaşma olduğu zaman İİAB'nin tanısallık verimliliği belirgin olarak düşmektedir. Sitopatolog olduğu zaman yetersiz örnekleme yüzdesi %14,5, olmadığı zaman yetersiz örnekleme yüzdesi %31,2'dir (120). Sonuç olarak İİAB memede tanısallık amaçlı uygulanan rutin bir teknik değildir.

2.5.2. Kor (Kesici) İğne Biyopsisi (KİB)

İlk kez 1993 yılında Parker ve ark. tarafından yapılmış olan bu biyopsiler, meme lezyonlarının tanısı için en sık kullanılan biyopsi yöntemidir (88,121). KİB genellikle US ve mamografi (stereotaktik) kılavuzluğunda yapılmaktadır. Lezyonun daha iyi izlendiği görüntüleme yöntemi kılavuz olarak kullanılmalıdır. Mikrokalsifikasyonlar en iyi mamografide görülmekte olup, bu lezyonlara sıklıkla stereotaktik biyopsi yapılmaktadır. Eğer lezyon iki radyolojik yöntemin ikisinde de görüntülenebiliyorsa anatomik kısıtlamalar ve hasta konforu gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. US kılavuzluğunda yapılan KİB, stereotaktik kılavuzluğunda yapılan KİB ile karşılaştırıldığında hem daha az zaman alır hem de bedeli daha azdır. Bu nedenle lezyon US tarafından görüntülenebiliyorsa öncelikle US kılavuzluğu yeğlenmelidir (122).

Ele gelen ve gelmeyen lezyonlara uygulanabilen KİB ile cerrahi biyopsi ile karşılaştırıldığında birbirine yakın tanısallık doğruluk oranları elde edilmektedir. Schueller ve arkadaşları 1352 olguluk serilerinde KİB ile sadece %1,6 yanlış negatiflik oranı elde ettiklerini bildirmişlerdir (123,124). Yanlış negatifliklerin en büyük sebebi yetersiz doku örneklemesine bağlı olup bu durum lezyonun yerleşimine, memenin yapısına, hastaya ya da doktora ait faktörlerle değişkenlik göstermektedir. Memenin posterioruna yakın yerleşimli veya hareketli lezyonlar, çok dens veya çok büyük meme yapısı, hastanın işleme uyum göstermemesi ve işlemi yapan radyologun tecrübe yetersizliği yetersiz doku örneklemesinin başlıca sebeplerini oluşturmaktadır (123).

Kor biyopsi işleminde hasta sırtüstü veya yana doğru yatar konumda yatarken, bölgesel anestezi eşliğinde cilde küçük bir kesi yapılarak iğnenin giriş yolu oluşturulur. Proba yaklaşık 1 cm mesafeden sokulan iğne, pnömotoraks komplikasyonunu engellemek için göğüs duvarına paralel olarak ilerletilerek lezyondan doku örnekleri alınır (117). Kor biyopsi işleminde 14-16-18 G kalınlığında iğneler kullanılmaktadır. Her ne kadar artan iğne çapı ile artan tanısal değerler bildirilmişse de, sıklıkla kullanılan 14 G otomatik iğneler tanı için yeterlidir (125). Parçalanmamış, formaldehit çözeltide çöken, sert kıvamlı, beyaz renkli, dört-beş adet doku parçası genel olarak tanı koydurucudur (126). Kor biyopside vakaların %90'ından fazlasına kesin tanı koymak mümkündür. Fazla sayıda doku içeren biyopsiler ile tanı oranı daha da artmaktadır. Örneğin bir parça ile lezyonların %70'inde tanı koyulabilirken, beş parça ile %94'üne, altı parça ile %97'sine tanı konabilmektedir. Bu ilişki stereotaktik biyopsi yapılacak mikrokalsifikasyonlar için de geçerlidir. Alınan parça sayısı lezyon tipi ile de ilişkilidir. Otomatik kor biyopsi iğnesi ile lezyon içinden iki ya da üç parça alınmasıyla lezyonun yeterince örneklenemediği ortaya konulmuştur (127). Kitlelerden ve parankimal çekintilerden alınan en az 5 parça yeterli iken, lezyonların histolojik farklı yapısı ve heterojenitesi nedeniyle mikrokalsifikasyonlardan en az 10 (5-12) örnekleme yapılması gerektiği kabul görmektedir. US kılavuzluğunda yapılan biyopsilerde, iğnenin lokalizasyonu gerçek zamanlı olarak izlenebildiği için daha az sayıda parça tanı için yeterli olmaktadır.

Bütün biyopsilerde olduğu gibi KİB'de de hedeflenen lezyonun örneklenmesi, stereotaktik ya da sonografik görüntülerle iğnenin atış öncesi ve sonrası konumlarının ortaya konmasıyla sağlanmaktadır. Bu görüntüler ile iğnenin atış öncesinde lezyonun hemen önünde olduğu ve atış sonrası ise lezyondan geçtiği gösterilmelidir. Ek olarak, biyopsi sonrası bir çift mamogram alınarak kalsifikasyon sayısındaki azalma ortaya konmalıdır. Ayrıca mikrokalsifikasyonlar için stereotaktik biyopsi yapılıyorsa spesimen radyografisi ile alınan parçaların içindeki kalsifikasyonlar gösterilmelidir. Bu adımlar başarılı bir stereotaktik ya da ultrasonografik KİB'nin anahtarıdır.

KİB’de en önemli sorun, alınan örneğin lezyonun tümünü temsil etmemesidir. Bu durum, daha çok yüksek risk oluşturan ve daha heterojen lezyonlar olan radyal skar, atipik duktal hiperplazi (ADH), lobüler neoplazi, papillom, filloid tümör gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır. Örneğin KİB’de ADH tanımlanan hastalarda, cerrahi biyopsi sonrasında %56’ya kadar çıkan oranlarda eşlik eden DKİS, DKİS tanısı alan olgularda cerrahi biyopsi sonrası %16-55,5 oranında İDK tanısı patoloji preperatlarında izlenmektedir (123). Bu lezyonların bir kısmı yapı bozukluğu veya mikrokalsifikasyonlar gibi US’de görece belirsiz olarak izlenen lezyonlar olup bu tür durumlarda, işlemin daha fazla doku örnekleme yapan VDB iğneleri ile tekrarı veya cerrahi biyopsi yapılması gerekmektedir.

KİB’nin İİAB’ye üstünlüğü, benign-malign ayrımı dışında yapısal özelliklerini de yansıtmaktadır. Bu özelliği malign tümörü olan hastalarda onkolojik tedaviyi yönlendirebilecek histolojik tiplendirme, in situ/invaziv kanser ayrımı, tümörün evre tayini, hormon reseptörlerinin tahlili ve onkoprotein içeriğinin (HER 2/neu) belirlenebilmesini mümkün kılar. Özellikle de reseptör vb. biyolojik göstergelerin istendiği durumlarda KİB, İİAB’ye tercih edilmelidir. Zira sitolojik preperatta, hormon reseptörleri, c-erb-B2, hatta evre için değerlendirilen hücrelerin invaziv mi yoksa insitu alanlara mı ait olduğundan emin olunması mümkün değildir. Ayrıca KİB’de mikrokalsifikasyonu görmek mümkün olup, örneklemenin mikrokalsifikasyonun içinden yapıldığından emin olma imkanı mevcuttur. Düşük evre malignitelerde de KİB’nin İİAB’ye göre üstünlükleri vardır. KİB’de benign lezyonlardan özellikli tanı elde edilebilmesi, bu lezyonlara yönelik cerrahi biyopsi gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır (125).

KİB’nin tanısal değerini araştıran çeşitli yayınlar görüntüleme eşliğinde yapılmayan ele gelen meme kitlelerinde KİB’nin meme kanseri tanısındaki duyarlılık oranını %90, özgüllük oranını ise %100 olarak saptamışlardır (128). Metaanaliz çalışmalarında ele gelmeyen meme lezyonları bulunan hastalara görüntüleme eşliğinde yapılan KİB işleminin meme kanseri tanısındaki duyarlılık oranı %97 olarak saptanmıştır (11).

KİB’de komplikasyon oranı düşük olup en sık hematoma ve enfeksiyon izlenmektedir (129,130). Diğer komplikasyonlar arasında vazovagal senkop,

implant yırtılması, pnömotoraks ve iğne yolunda hücre ekimidir. İğne yolunda benign-malign hücrelerin ekimi, kor biyopsi yapılan olguların %37'sinde izlenmekle beraber biyopsi sonrası geçen zamanla beraber bu hücrelerin hayatta kalmadığı gösterilmiştir (131,132). Chen ve arkadaşları çalışmalarında, değişik yöntemlerle biyopsi yapılan ve meme koruyucu cerrahi uygulanan meme kanserli 551 hastada tekrarlama oranlarının biyopsi yöntemlerine göre farklılık göstermediğini saptamışlardır (133).

KİB'nin önemli bir sınırlaması, her örnekleme sonrası iğnenin memeden çıkarılması ve doku örneği alındıktan sonra işlemin tekrarlanması gerekliliğidir. Bu durum ağrı ve kanamaya yol açabilmektedir. KİB'nin hasta tarafından katlanılabilirliği İİAB'ye göre nispeten zordur. Ayrıca, biyopsi yapılan alanda kanamaya ve sonraki alınan parçaların niteliğinin bozulmasına yol açarak yeterli materyal alınmasında zorluğa neden olabilmektedir. Diğer sınırlamaları nispeten pahalı olması ve tüm perkütan biyopsi yöntemleri içinde epitel yer değişikliğine en fazla sebep olan yöntem olmasıdır (131,132).

2.5.3. Vakum Destekli Biyopsi (VDB)

VDB, şüpheli meme lezyonlarının tanısında kullanımı gittikçe artan, diğer perkütan biyopsi sistemlerine göre daha büyük ve daha fazla doku örneği alınmasına imkan tanıyan, bazen lezyonun tamamını çıkartılmasını sağlayan, hem stereotaktik hem de US kılavuzluğunda uygulandığında tanısal doğruluğu yüksek komplikasyon oranı düşük biyopsi yöntemidir (3–5).

VDB, esas olarak bir KİB yöntemi olmakla birlikte otomatik biyopsi tabancalarından çok farklı bir mekanizma ile çalışır. VDB için ilk geliştirilmiş olan cihazın "Mammotome" adıyla anılmaktadır. VDB ile 14G ve 11G kalınlıkta iğneler denenmekle beraber çok daha etkin olduğu gözlenen 11G kalınlığında iğne kullanımı olağan hale gelmiştir (7).

KİB'de her girişten sonra örnek alındıktan sonra iğne dışarı çekilmekte ve örnek alınması için ateşleme yapılmaktadır ve alınan örnek lezyonun sadece bir kısmını temsil etmektedir. Ancak VDB'de ateşleme yapılmamakta ve vakum kullanılmaktadır. Bu sistemde biyopsi iğnesi lezyonun kenarına kadar ilerletilir ve

iğne vakum yaparak komşuluğundaki dokuyu iğnenin içine doğru çeker. Komut verilince, iğnenin kesici bölümü lezyon içinde ilerler, lezyonun içindeyken dönen bir kesici iğne ile örnekleme yapılır. İğne meme içerisinden çıkarılmadan hafifçe saat yönünde döndürülür ve tekrar parça alınır. Bu şekilde tek girişle ardışık pek çok örnekleme yapılabilir. Bu sırada biriken kan, işlem süresince ve işlem sonunda önemli ölçüde vakum ile toplanır. Böylece, biyopsi sonrasında elde edilen mamografik görüntülerde veya sonografik kontrolde lezyon lokalizasyonu çok daha iyi bir şekilde görülebilmekte ve biyopsi sonrasında ekimoz genellikle az miktarda olmaktadır (5,7).

VDB'nin üstünlükleri; tek girişte çok sayıda parça alınabilmesi, doku parçalarının daha uzun ve kalın olması nedeniyle daha doğru tanı elde edilebilmesi ile vakum yaparak kanamayı önlemesidir. Ardışık parçalar elde edilmesi, tümör hücreleri devamlı olmayan DKİS ve lobüler karsinoma insitu (LCİS) gibi bazı patolojilerde tanı üstünlüğü sağlamaktadır (7). Özellikle ADH ve DKİS gibi lezyonların saptanmasında yanlış negatiflik veya histolojik tanı yetersizliği önemli bir sorun oluşturmaktadır (8). VDB yöntemi ile bu tür lezyonlarda yanlış negatiflik veya tanısal yetersizlik oranı daha az olarak gösterilmiştir (9–11). Jackman ve ark. (4) ADH ve DKİS gibi lezyonlarda histolojik tanı yetersizliği oranını KİB ile %48, VDB ile %18 olarak saptamışlardır. Diğer bir çalışmada, KİB ile DKİS saptanmasında histolojik tanı yetersizliği %35 oranında saptanırken, VDB ile bu oran %15 olarak bildirilmiştir (10,11). VDB tüm iğne biyopsileri arasında tanısal doğruluğu en yüksek yöntem olmakla birlikte pahalı olmasından dolayı gerekliliği sınırlandırılmaya çalışılmıştır (7,12,13,15). VDB probu, iğne-tabanca sisteminden yaklaşık 10 kat daha pahalıdır (16).

Mikrokalsifikasyon kümesi şeklindeki lezyonlarda, lezyonun bütününi temsil edebilmesi açısından biyopsi yeterliliği çok önem taşımaktadır. VDB, özellikle mikrokalsifikasyonların stereotaktik biyopsisinde, etkin ve lezyonların tümünü çıkarabilmeyi mümkün kılmaktadır. Meyer ve ark. tarafından stereotaktik olarak mikrokalsifikasyonların örneklenmesine yönelik yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada KİB'lerin %9.2'sinde piyes radyografisinde mikrokalsifikasyonlar

izlenmemiş iken VDB ile yapılan biyopsilerin tümünde spesimen radyografisinde mikrokalsifikasyonlar görülmüştür (10).

Literatürde VDB işleminin duyarlılık oranı %87.5, özgüllük oranı ise %100 olarak bildirilmiştir (7,134–136). VDB, diğer yöntemlerle biyopsi yapılmış ancak yeterli tanı elde edilememiş lezyonlarda kullanılabilir. VDB işlemi sonrasında radyolojik olarak lezyon kaybolabilmekte ancak bu lezyonun histolojik olarak kaybolduğu anlamına gelmemektedir (134,135). Bu olguların %73-80'ünde cerrahi çıkartılma sonrasında lezyon yerinde tümör dokusu kaldığı gösterilmiştir (146). Bu nedenle küçük lezyonların biyopsisinde, sonradan işaretleme ve çıkartılmasına olanak sağlayacak şekilde, biyopsi alanına metalik işaretleyici materyal yerleştirilmektedir (7,137).

VDB'de epitelyal dökülme riski, KİB'ye göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Epitelyal dökülme tanısız yanlışığa neden olabilmekte ancak prognostik etkisi olup olmadığı belirlenmemiştir (138).

VDB işlemi sonrasında alınan mamogramlarda hava ve hematoma gibi değişiklikler izlenmekte olup olguların %95'inde yaklaşık iki hafta içerisinde bu bulgulara hızla gerileme görülmektedir. Daha büyük hacimde doku örnekleri elde edilmesine rağmen mamografik izlemleri olumsuz olarak etkilememesi yöntemin olumlu özelliklerindendir.

2.5.4. İleri Meme Biyopsi Aleti (ABBI)

İleri meme biyopsi aleti (ABBI) ilk kez klinik uygulamada 1996 yılında kullanılmaya başlanmıştır. İçindeki 5, 10, 15 ve 20 mm kanüller içerisinde kesici parçası bulunan bir elektrik motor ile dönen biyopsi yöntemidir. Bu sistem aracılığı ile stereotaktik pron biyopsi ünitesinde mamografideki şüpheli lezyonlar çıkarılır (139). ABBI, ele gelmeyen mamografik lezyonların tanısında altın standart kabul edilen eksizyonel cerrahi biyopsiye seçenek olarak geliştirilmiştir (140).

ABBI yalnızca stereotaksi eşliğinde, hasta masada pron pozisyonda yatarken kullanılabilir. Bu nedenle mamografik olarak görüntülenemeyen lezyonlarda kullanılamaz. Bu işlemin süresi KİB ve VDB'e göre daha uzun olup

pulmoner, kardiyak ve ortopedik problemleri olan hasta grubunda uygulanamamaktadır. 1 cm'den büyük çaptaki lezyonlarda, toraks duvarına 1 cm'den daha yakın olan lezyonlarda, meme kuyruğu ya da aerola altında yerleşimli lezyonlarda, cilde 1 cm'den daha yakın olan yüzeysel lezyonlarda, sıkıştırılmış meme kalınlığı 3 cm'nin altında olan küçük memelerde kullanımı uygun değildir (140,141). İşlemin 2.5 cm kesi ve işlem sonrası sütür gerektirmesi komplikasyon oranlarının artmasına sebep olmaktadır (141). Matthews ve ark. (140) 107 olguluk serilerinde, ABBI sonrası %2 olguda hematoma ve %1 olguda yara enfeksiyonu saptamışlardır. Liberman ve ark. (141) ise ABBI uygulamalarında %1.1 komplikasyon oranı rapor etmişlerdir. Bu rakamlar stereotaktik KİB'ler için bildirilen %0.2 ve VDB'ler için bildirilen %0.1 komplikasyon oranlarından belirgin şekilde daha yüksektir (88). Cerrahi meme biyopsileri içinse %0.2 - %6 aralığında komplikasyon oranları bildirilmiştir (142). Bu kısıtlamalar, bir araştırmacıya göre ABBI'nin ancak her beş ele gelmeyen lezyondan biri için (%20) kullanılabilirliğine olanak vermiştir (143). Başka çalışmalarda ise ABBI'nin kullanılabilirlik oranı %70-100 arasındadır (144,145).

ABBI'nin sarf gideri VDB'den en az 2,5 kat daha pahalıdır (7). ABBI radial skar, parankimal distorsiyon ve şüpheli mikrokalsifikasyonlar gibi sadece seçilmiş bazı lezyonlarda uygulanmalıdır. Malign lezyonlarda temiz sınır sağlama olasılığı düşük olduğu ve hasta açık biyopsiye gönderileceği için ABBI yerine KİB'nin seçilmesi daha uygundur (145).

2.6. Perkütan Biyopsi Sonrası Yönetim ve Radyolojik-Patolojik Uyum ya da Uyumsuzluk

Perkütan biyopsi yöntemleri kullanım sıklığı artan, minimal invaziv, komplikasyon oranı düşük, memede daha az kozmetik problemlere neden olabilen cerrahiye alternatif biyopsi yöntemleridir. Ancak perkütan biyopsi yöntemlerinde histopatolojik tanı eksikliği ve yanlış negatiflik yöntemin kısıtlılığını oluşturan önemli dezavantajlarından (17). Bu nedenle lezyonun radyolojik görünümü ile histopatolojik tanısının uyum içinde olması açısından radyolog ve patolojik takım halinde çalışmalıdır (17,146).

Uzun dönemli çalışmalar perkütan biyopsiler ile cerrahi patolojilerin tanısal anlamda birbirine yakın doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir (147,148). Perkütan biyopsiler daha az invaziv ve daha ucuz yöntemlerdir (109,122,148,149). Perkütan biyopsilerde cerrahiye göre daha az komplikasyon gelişmektedir. Biyopsi yapılan meme lezyonlarının %75-80'i benign olup, perkütan biyopsi cerrahi yöntemleri gereksiz cerrahi sayısını azaltmaktadır (130,150).

Perkütan biyopsi yöntemlerinin histopatolojik tanı eksikliği ve yanlış negatiflik gibi iki önemli dezavantajı bulunmaktadır (15,130,151,152). Perkütan kor biyopsilerde histopatolojik tanı eksikliği için % 0-56 arası gibi geniş bir aralık verilmektedir (130).

Perkütan biyopsi işlemleri sırasında hasta konforunda bozulma, hematoma, vazovagal reaksiyonlar gelişebilmektedir. Ayrıca nadiren enfeksiyon, pnömotoraks, büyük boyutlu hematoma, Mondor hastalığı ve klip migrasyonu izlenebilmektedir (17).

Başarılı biyopsi protokolü için radyolojik görünüm ile histopatolojik tanının uyum içinde olması gereklidir. Bu durum radyoloji doktorunun biyopsi sonrası lezyonun histopatolojik tanısını takip etmesini ve radyolog-patolog iletişimini önemli kılmaktadır. Parick ve Tickman (17) tarafından 2005 yılında radyolojik patolojik uyum/uyumsuzluk açısından beş senaryo tanımlanmıştır.

a. Malignite Uyumlu: Lezyonun radyolojik görünüm malignite açısından kuşku, histopatolojik tanısı ise maligndir. Bu duruma örnek olarak mamografide spiküle kitle ya da malign görünümlü kalsifikasyonlardır. Patolog tümörün histolojik tipi, grade ve mikrokalsifikasyon varlığını raporlamalıdır. Radyolog klinisyen ile iletişim kurduktan sonra hasta, klinisyen ve radyolog tarafından tedavi şekilleri konusunda bilgilendirilir ve daha sonra tedavi şekli (cerrahi, onkolojik) konusunda ortak karara varılır.

b. Malignite Uyumsuz: Lezyonun radyolojik olarak benign görünümlü iken biyopsi sonrası histopatolojik tanısının malign geldiği durumları ifade eder. Bu senaryoda radyolog görüntüleme kalitesini, lezyonun görünüm özelliklerini tekrardan değerlendirmelidir. Triple negative tümörler ya da yüksek grade invaziv duktal karsinomlar ayrıca metastazlar, papiller karsinoma, müsinöz karsinom,

medüller karsinoma ve metaplastik karsinomlar sıklıkla iyi sınırlı kitleler şeklinde izlenir (153,154).

c. Benignite Uyumlu: Lezyonun radyolojik görünümü ile histopatolojik tanısının benign olma durumudur. Benignite uyumlu lezyonlar perkütan biyopsilerin en sık nedenidir (155,156). Bu durumda radyolog ve patolog arasında sözlü ya da yazılı iletişim yeterlidir. Bu lezyonlar hastanın seçimi ya da klinisyenin önerisi ile eksize edilebilir. Radyolojik görünümün ve histopatolojik tanının benign olması hastaya ve hekime güven verse de lezyon stabilitesini doğrulamak ve atlanabilen malignitenin erken tespiti için bu lezyonların takibi önemlidir. Bu takiplerin amacı takipler sırasında meydana gelebilecek boyut artışı, görünüm değişikliğini ve gecikmiş yanlış negatif biyopsi olasılığını tespit edebilmektir. Takip protokolü kurumlar arası değişmekle beraber en sık kullanılan protokol 2 yıllık süreçte 6 aylık aralıklar ile yapılan radyolojik görüntülemelerdir. İlk radyolojik görüntüleme biyopsiden 6 ay sonra yapılır (157,158). Perkütan kor biyopsilerde benignite uyumlu lezyonlarda % 0-1 sıklıkta malignite saptanamamaktadır (123,159–161). Bir çalışmada öncesinde kor biyopsi yapılan lezyonların 16. ay, 23.ay ve 27. ay takiplerinde biyopsi yerlerinde 3 vakada malignite geliştiği belirtilmiştir (159). Başka bir çalışmada ise 6. ay takip ultrasonografik incelemede lezyonda boyut artışı ve yanlış negatiflik olduğu gösterilmiştir (161). Ayrıca 1147 ve 1492 lezyon içeren iki ayrı çalışmada 6. ay takiplerinde boyut artışı ve sırasıyla bu çalışmalarda iki ve üç vakada saptanamamış malignite tespit edilmiştir (162,163). Diğer çalışmalarda ise takiplerde malignite saptanmadığı belirtilmiştir (153–155,164,165). Fibroadenom gibi benign lezyonlar biyopsi sonrası büyüyebilirler. Eğer lezyon ağrı yapacak, kozmetik soruna yol açacak ya da ele gelecek kadar büyümüş ise hasta ile ortak karar alınarak eksize edilebilir. Ancak bu konuda ortak bir rehber olmamasına rağmen genel yaklaşım lezyon boyutunun biyopsi öncesi boyutundan 3 mm ya daha fazla büyümesi durumunda cerrahi danışmanlık düşünülmelidir. Büyüyen lezyonun semptom vermeden çıkarılması memede daha az kozmetik problem yol açacaktır (17).

d. Benignite Uyumsuz: Biyopsi sonrası yönetimi en zor olan lezyonlardır. Lezyonun radyolojik görünümü malignite açısından kuşkulu iken histopatolojik

tanısının benign olma durumudur. Bu senaryoda perkütan biyosinin yanlış olmasına neden olan durumlar değerlendirilmelidir. Yanlış lezyon örnekleme (yanlış küme kalsifikasyon örnekleme); lezyonun heterojen yapısı (benign kısımdan örnekleme yapılırken malign kısımdan örnek alınmaması), görüntülemenin teknik kalitesinin iyi olmaması, hastanın işlem sırasında hareket etmesi, biyopsi iğnesinin yetersiz örnek kesmesi ya da vakum destekli biyopsilerde yeterli vakumun sağlanamaması gibi nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Ayrıca işlem sırasında oluşan hematoma lezyonun görünebilirliğini azaltıp yetersiz örnekleme neden olabilmektedir. Biyopsi işleminin erken safhasında meydana gelen hematomlar küçük boyutlu lezyonların, kalsifikasyonların ya da izodens/izoeoik lezyonların görünebilirliğinde azalmaya neden olmaktadır. Bu durumun başarılı yönetilmesinde radyolog-patolog arasındaki iletişim önemli rol oynamaktadır. Radyolog görüntüleme bulgularını, işlem sırasında alınan örnek sayısını patoloj ile patoloj ise alınan örneklerin kalitesini radyolog ile paylaşmalıdır (17). Perkütan kor biyopsilerde benignite uyumsuz senaryo %2-19.2 sıklıkta izlenir (160,166-169). Ultrasonografik incelemede spiküler kontür saptanan maligniteyi, sklerozan adenozisi, skar dokusunu, yağ nekrozunu, mastiti ve diabetik mastopatiyi taklit edebilir (170-172). Perkütan biyopsilerde benignite uyumsuz gelen lezyonların cerrahi eksizyon tanısı % 4-31 sıklıkta malign olarak raporlanmaktadır (160,166-169). Kalsifikasyon içeren lezyonlarda kalsifikasyonların mamografi altında teyit edilmesi önemlidir. Örnekleme mamografisinden izlenen kalsifikasyonlar patolojik spesmenlerde izlenmeyebilir. Bu durumu en aza indirebilmek için kalsifikasyon içeren örneklerin kalsifikasyon içermeyen örneklerden ayrılması önerilmektedir (173,174). Örneklerin birbirinden ayrılmasına rağmen hala kalsifikasyonların izlenmediği durumlarda parafin blok kullanımı önerilmektedir. Polarize ışık kullanımı kalsiyum okzalat kristallerinin rutinde kullanılan hemotoksilen eosin boyamasına göre daha görünür kılmaktadır (175). Devam eden benignite uyumsuzluğu durumunda radyolog klinisyen ya da hasta ile iletişime geçmeli tekrar biyopsi seçeneği konusunda fikir birliğine varmalıdırlar. Perkütan kor biyopside benignite uyumsuz durumlarda cerrahi eksizyon ya da cerrahi eksizyonu alternatifi olan ultrasonografi eşliğinde yapılan vakum destekli biyopsiler önerilmektedir (167,176-178).

e. Yüksek Riskli Lezyon: Bu lezyonlar malign olmamakla beraber yaşam boyu malignite gelişim riski yüksek olan lezyonlardır (179). Yüksek riskli lezyonların sahip olduğu malignite potansiyeli nedeniyle histopatolojik tanısının vakit geçmeden aydınlatılması gereklidir. Bu grupta yer alan lezyonlar atipik duktal hiperplazi, lobular neoplazi, radial skar, papiller lezyonlar ve filloides tümör ve flat epitelyal atipidir

- Atipik duktal hiperplazi (ADH) en sık izlenen yüksek riskli lezyondur. İntraduktal hiperplaziden DCIS'a kadar uzanan spekturumu kapsamaktadır. Hiperplazide hücre boyut ve şekilleri değişken iken duktuslarda sekonder boşluklar bulunmaz. ADH'de ise sekonder boşluk ve boyut ve şekilleri değişkenlik göstermektedir. DCIS'te sekonder boşluk yapıları uniform özelliktedir. ADH'de in situ ve invaziv karsinomlar birlikte izlenebilir. ADH ve DCIS ayrımında yeterli örnekleme alınması tanısal doğruluğu arttırmaktadır (180). KİB ya da VDB'de komplet eksizyon sağlanamayan ve/veya mamografide rezidü lezyon izlendiği durumlarda cerrahi eksizyon önerilir (181).

- Lobüler neoplazi, atipik lobüler hiperplaziden (ALH) LCIS'a kadar uzanan spekturumu kapsamaktadır. LCIS'ta asiner ünitelerin en az %50'si etkilenmiş iken her üniteye en az 8 neoplastik lobüler hücre bulunmaktadır. LCIS'ta malignite insidansı 2.6 kat artmış olup ALH'da bu riski daha azdır (181).

- Benign papillomlar, subareolar ya da periferik yerleşimli birden çok sayıda bulunabilen intraduktal proliferasyonlardır. Epitelyal hiperplazi görülebilir. Epitelyal hiperplazinin duktus dışına uzanması durumunda atipik papillom tanısını almaktadır. Atipik papillomlardan ADH ve DCIS gelişme riski artmış olsa da ADH gelişme riski daha fazladır. Atipik ya da birden çok sayıda papiller lezyonlarda cerrahi eksizyon önerilmektedir. Ancak benign papillomların yönetminde ortak fikir birliği bulunmamaktadır. Bir çalışmada, her beş radyologdan dördü ve her iki patologdan biri benign papillomlarının cerrahi eksizyonunu önermektedir (180).

- Radyal skar mamografisinde lezyon periferinde distorsiyon izlenirken merkez kısmında kitlesel lezyon bulunmamaktadır. Lezyon periferinde duktus ve glandüler yapılar mevcut olup duktuslarda hiperplazi, atipik hiperplazi ya da in situ karsinoma bulunabilir. Lezyon mamografide tübüler karisnom ile karışabilir. Radyal skarda maliginte riski 2 kat artarken ADH' da 4-5 kat artmıştır.

- Flat epitelyal atipi, TDLU'da izlenen, duktuslarda dilatasyona neden olan lezyonlardır. Duktuslarda bir ya da daha fazla hücre katmanında monomorfik, düşük grade sitolojik atipi gösteren geniş hücreler bulunur. ADH ve DCIS'ta izlenen yapısal bozulma flat epitel atipide izlenmez (181).

- Filloides tümör, boyut artışı gösteren fibroadenom varlığında akla gelir. Filloides tümörde sıklıkla papiler hiperplazi izlenmesi ve boyut artışı olması nedeniyle sıklıkla cerrahi eksizyon uygulanır.

- Mukosel benzeri lezyonlar müsin içeren kistten oluşur ve lezyonların biyopsisi sonrasında müsin ektravazasyonu izlenir. Müsin içeren lezyonların ayırıcı tanısına müsin içeren ADH, DCIS ya da invaziv müsinöz karsinom girer. Kor biyopside müsin ektravazasyonu izlenen lezyonların cerrahi eksizyonu önerilmektedir (180,181).

Biyopsi ile kanıtlanmış yüksek riskli lezyonların yönetiminde multidisipliner gruplar arası aktif iş birliği önemli bir fark yaratmaktadır. Her ne kadar bu lezyonların yönetimi ile ilgili tartışmaların çoğunda cerrahi eksizyon önerilmekte ise de esas önemli olan lezyon radyolojik uyum ya da uyumsuzluk durumunun varlığıdır (182–184).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı

Mart 2011 ile Mart 2014 tarihleri arasında VDB yapılan 99 kadın hasta retrospektif olarak tarandı. Bu hasta grubuna biyopsi işlemleri deneyimli ekip tarafından gerçekleştirildi. Radyolojik bulguları patoloji sonuçları ile beraber değerlendirilerek yetersiz tahmin yapılan hastalar saptandı. VDB'in yetersiz tahmin nedenleri tartışıldı.

3.2 Veri Toplama ve Hasta Seçimi

Bu hasta grubuna biyopsi işlemleri meme radyolosinde 15 yıllık deneyime sahip uzmanımız ve yardımcı ekibimiz tarafımızdan gerçekleştirildi. Bu hasta grubuna ait tüm mamografik ve ultrasonografik diagnostik işlemler deneyimli iki radyolog tarafından biyopsi ya da takip sonuçları kör olacak şekilde değerlendirildi. Meme biyopsi yapılma nedenleri, sonuçları, komplikasyonlar ve lezyonların radyolojik bulguları kaydedildi.

Mart 2011 ve Mart 2014 tarihleri arasında hastaların demografik bilgilerine, radyoloji raporlarına, biyopsi işlem raporlarına, biyopsi sonuçlarına ve operasyon bilgilerine Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi bilgi sistemlerinden (MEDI-HASTA 16.43 Hastane Bilgi Sistemi ve MİA-MED versiyon 1.0.1.3726) ve görüntülerine ise SECTRA PACS IDS7 (sürüm 21.2.9.6220)'den ulaşıldı. Çalışmamıza VDB yapılan en az iki yıllık takibini tamamlamış hastalar dahil edildi. Lezyonların VDB tanısı malign olan, yüksek riskli olan ve takiplerde radyolojik patolojik uyumsuzluk saptanan lezyonlar cerrahiye yönlendirildi. VDB tanısı benign olan ve radyolojik patolojik uyumsuzluk saptanmayan lezyonlar 2 yıl takip edildi.

Biyopsiler öncesinde uygulanan tanısal işlemler ile lezyonlar BI-RADS kategorisine göre gruplandırıldı. Bir lezyon (%1) kategori 3, 45 lezyon (%60) kategori 4a, 16 lezyon (%21) kategori 4b, 11 lezyon (%14) kategori 4c, üç lezyon (%4) kategori 5 olarak gruplandırıldı.

Çalışmamız öncesinde fakültemiz Etik Kurulu'ndan retrospektif çalışma için onay alınmıştır (Sayı:70904504/738, Kurul kodu: 2012-KAEK-20 / Tarih:21.10.2020).

Çalışmamıza en az 2 yıllık takibi olan, cerrahi operasyon bilgileri ve patolojik tanıları elde edilen hastalar dahil edildi. Çalışmamızda VDB yapılan 99 hastadan 13 hastanın hiç kontrolünün bulunmaması, dört hastanın hiç takip ve operasyon bilgisinin olmaması, altı hastanın iki yıldan az süreli takibi olması ve bir hastaya da ulaşılamaması nedeniyle toplam 24 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplamda en az iki yıl ve üzeri takibi olan, operasyon bilgileri ve patolojik tanıları elde edilen 75 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu.

3.3 İşlem Tekniği

Tüm biyopsiler US kılavuzluğunda gerçekleştirildi. Lezyonların boyut aralığı 5-52 milimetre, ortalama boyut 15.3 milimetreydi. US kılavuzluğu için 7.5 MHz lineer prob (Esaote MyLabClass C) kullanıldı. VDB, deneyimli tek radyolog tarafından gerçekleştirildi. İşlem 10 G iğne kullanan cihaz ile (Mammotome; Biopsy, Irvine, Calif) gerçekleştirildi.

İşlem sırasında tüm hastalar supin ya da oblik pozisyondaydı. Lezyon ultrason altında lokalizasyonu tespit edildikten sonra cilt giriş yeri, biyopsi iğnesi ultrason probuna paralel şekilde belirlendi. Lokal anestezi için 10 ml %1'lik lidokain solüsyonu kullanıldı. Lidokain enjeksiyonu sonrası 2 dakika beklendikten sonra 3-5 milimetrelik kesi yapıldı. Biyopsi iğnesi lezyonun içine ya da komşuluğuna yerleştirildi. Örnekler alındıktan sonra işlem sonrası tüm hastalara 10 dakika süreyle buz ve lokal kompresyon uygulanarak olası kanama komplikasyonları engellendi.

Vakum destekli biyopsi işlemlerinde olgulardan 5-14 arasında (ortalama 8.8) örnekleme yapıldı. Ultrasonografik değerlendirmede kalsifikasyon saptanan lezyonlar VDB sonrası örneklem yeterliliği açısından mamografi altında kontrol edildi.

3.4 Takip Protokolü

Vakum destekli biyopsisi uygulanan hastalarda elde edilen histopatolojik sonuçlarının doğruluğunun değerlendirilmesi amacıyla; gerekli olgularda eksizyonel biyopsi sonuçları, mamografik, ultrasonografik ve klinik takip sonuçlarıyla birlikte değerlendirme yapıldı. Hastalar 2 yıllık süreç içerisinde 4 kez kontrole çağrıldı.

Olguların takibi sırasında, interval progresyon ya da radyolojik-patolojik uyumsuzluk durumlarında olgular eksizyonel biyopsiye yönlendirilirken, lezyonlarda takipler sırasında interval regresyon izlenmesi ya da stabilite durumunda bir alt kategoriye düşürüldü. “Interval progresyon” lezyonun boyutlarında artış olması (bir yıl içinde ilk longitudinal ve anteroposterior boyutunda %25’den fazla artış olması) ya da radyolojik patolojik uyumsuzluk olarak tanımlandı. Takipler sonucunda stabilite tanımlanması boyut ve morfolojide değişmeyen lezyonlar için kullanıldı. “Interval regresyon” değerlendirmesi lezyon boyutlarında azalma, lezyonun kaybolması ya da kist olduğunun ortaya çıkması durumlarında yapıldı.

Elde edilen veriler değerlendirilerek gerçekleştirilen biyopsi işlemlerine ait pozitif tahmin değeri (PPV), histopatolojik tanı eksikliği hesaplandı. PPV değeri, toplam malign olguların sayısının kategori 4 ve 5 lezyonların toplamına bölünmesinin yüzdesel karşılığıdır. Histopatolojik tanı eksikliği ise yüksek riskli lezyonlar ve/veya yüksek riskli olmayan diğer lezyonların eksizyonel biyopsi sonrasında histopatolojik tanısının daha ileri olma durumudur.

3.5 İstatiksel Değerlendirme

İstatiksel analiz Excel programı kullanılarak yapıldı. BI-RADS 3,4 (4a, 4b, 4c) ve 5 lezyonların mamografi ve ultrasonografide kullanım sıklığı ve histopatolojik verilerin sıklığı belirlendi. Frekanslar yüzde olarak verildi. Çalışmamızda BI-RADS sınıflandırmasının pozitif öngörü değeri, VDB yapılan tüm hastalarda ve yüksek riskli lezyonlarda yetersiz tahmin oranları hesaplandı.

4. BULGULAR

Mart 2011 ile Mart 2014 tarihleri arasında 75 kadın hastada bulunan 76 meme lezyonuna ünitemizde VDB yapıldı. Biyopsi uygulanan hastaların yaş aralığı 19-67, ortalama yaşları 46.5 idi.

Serimizde yer alan toplam 76 lezyondan 30'u sağ memede, 46'sı sol memede ve her iki memede lezyonlar ağırlıklı olarak üst kadran (saat 9-3 arası) yerleşimliydi.

Serimizde yer alan 76 lezyonun 2 yıl ve daha uzun takipleri bulunmaktadır. VDB' de primer meme karsinomu tanısı alan 12 hastadan 6'sına total mastektomi, 6 hastaya ise lumpektomi yapıldı. Bu hastaların takiplerinde yeni lezyon oluşumu saptanmadı. Otuz lezyon takiplerde stabil, 16 lezyonda ise takipler sırasında gerileme izlendi. Dört lezyon ise takiplerde kayboldu. Kalan 14 lezyondan, VDB tanısı benign olan on bir lezyona radyolojik patolojik uyumsuzluk (benignite uyumsuz) nedeniyle lumpektomi yapıldı, 24 aylık takiplerinde yeni lezyon oluşumu izlenmedi. Serimizde yer alan 1 lezyonun takibinde interval progresyon (benignite uyumsuz) saptanması üzerine lumpektomi yapıldı.

Vakum destekli biyopsi (VDB) öncesi tanısal amaçlı yapılan ultrasonografik değerlendirmede lezyonların ultrasonografik görünümleri kalsifikasyon içeren kitlesel olmayan lezyonlar, kalsifikasyon içermeyen kitlesel olmayan lezyonlar, kalsifikasyon içeren kitle ve kalsifikasyon içermeyen kitle olacak şekilde gruplandırıldı. Ultrasonografik değerlendirmede tüm lezyonlar ve malign lezyonlar çoğunlukla kalsifikasyon içermeyen kitleler şeklinde izlendi (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Vakum destekli biyopsi yapılan lezyonların sonografik bulguları

USG Bulguları	Sayı	Malign	Yüksek riskli	Benign
Kalsifikasyon içeren kitlesel olmayan lezyonlar	4	-	2	2
Kalsifikasyon içermeyen kitlesel olmayan lezyonlar	5	1	0	4
Kalsifikasyon içeren kitle	10	2	4	4
Kalsifikasyon içermeyen kitle	57	9	7	41

Lezyonların boyut aralığı 5-52 milimetre (mm), ortalama boyut 15.3 milimetreydi. Yetmiş altı lezyonun boyutları 0-10 mm, 11-20 mm, 21-30 mm ve 31 mm üstü olacak şekilde gruplandı (Çizelge 4.2). Yetmiş altı lezyon BI-RADS kategorisine göre gruplandırıldıktan sonra boyutları 4 grup halinde sınıflandırıldı. Boyutu 0-10 mm olan lezyon sayısı 25 (%34), 11-20 mm olan lezyon sayısı 40 (%53), 21-30 mm olan lezyon sayısı 8 (%9) ve 31 mm ve üstü olan lezyon sayısı 3 (%4) taneydi.

Çizelge 4.2. Lezyon boyutlarının BI-RADS kategorizasyonuna göre dağılımı

BI-RADS	0 – 10 mm	11- 20 mm	21 - 30 mm	31 mm ve üstü	Toplam
3	1	-	-	-	1
4A	16	23	4	2	45
4B	5	9	2	-	16
4C	3	7	-	1	11
5	-	1	2	-	3
Toplam	25	40	8	3	76

VDB yapılan benign lezyonların boyut aralığı 0-52 mm (ortalama 14.2 mm), yüksek riskli lezyonların boyut aralığı 0-25 mm (ortalama 11.1), malign lezyonların boyut aralığı 0-33 mm (ortalama 16.1) olarak hesaplandı. VDB’lerde boyutu sıfır milimetre ölçülen lezyonlar kalsifikasyon içeren ancak kitlesel oluşum göstermeyen lezyonlardı.

Çizelge 4.3. Lezyonların histopatolojik sonuçları ve BI-RADS sınıflamaları

BIRADS	Lezyon Sayısı	Malign	Yüksek riskli	Benign	Toplam
3	1	0	0	1(%100)	1
4A	45	1 (%2)	8 (%18)	36 (%80)	45
4B	16	3 (%19)	2 (%13)	11 (%68)	16
4C	11	5 (%45)	3 (%23)	3 (%23)	11
5	3	3 (%100)	0	0	3
Toplam	76	12	13	51	76

VDB işlemlerinde lezyonlardan 5-14 arasında (ortalama 8.8) örnekleme yapıldı. VDB uygulanan 76 lezyonun tümünden histopatolojik değerlendirme için yeterli doku elde edildi. Histopatolojik değerlendirmede 76 lezyondan 51'i (%67) benign, 13'ü (%17) yüksek riskli lezyon, 12'si (%16) malign tanı almıştır (Çizelge 4.3).

Histopatolojik tanısı benign olan 51 lezyonun; 23'ü (%45) benign fibroepitelyal lezyon), 14'ü (%27) fibrokistik değişiklik, dördü (%8) duktal epitelyal hiperplazi, üçü (%6) sklerozan adenozis, biri (%2) yağ nekrozu, biri (%2) psödoanjomatöz stromal hiperplazi, biri (%2) yabancı cisim granülasyonu, biri (%2) fibroadenom, biri (%2) lenfositik lobülit, biri (%2) fibrozis ve biri (%2) fibroadenomatöz hiperplazi tanısı almıştır. (Çizelge 4.4).

Histopatolojik tanısı yüksek riskli grupta yer alan 13 lezyonun; üçünü (%23) atipik duktal hiperplazi, dördünü papillom (%31), altısını (%46) flat epitelyal atipi oluşturmaktaydı (Çizelge 4.4).

Histopatolojik olarak malign tanısı alan 12 lezyondan; 9'unu (%75) invaziv duktal karsinom, 1'ini (%8) invaziv duktal karsinom ve müsinöz karsinom birlikteliği, 1'ini (%8) berrak hücreli karsinom ve 1'ini (%8) intraduktal karsinom oluşturmaktaydı (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Vakum destekli biyopsisi sonrası 76 lezyonun histopatolojik sonuçları

	SAYI
BENİGN LEZYONLAR	51 (%67)
Benign fibroepitelyal lezyon	23 (%45)
Fibroistik değişiklik	14 (%27)
Duktal epitelyal hiperplazi	4 (%8)
Sklerozan adenozis	3 (%6)
Yağ nekrozu	1 (%2)
Psödoanjomatöz stromal hiperplazi	1 (%2)
Yabancı cisim granülasyonu	1 (%2)
Lenfositik lobülit	1 (%2)
Fibrozis	1 (%2)
Fibroadenomatöz hiperplazi	1 (%2)
Fibroadenom	1 (%2)
YÜKSEK RİSKLİ LEZYONLAR	13 (%17)
Atipik duktal hiperplazi	3 (%23)
Papillom	4 (%31)
Flat epitelyal atipi	6 (%46)
MALİGN LEZYONLAR	12 (%16)
İntraduktal karsinom	1 (%8)
İnvaziv duktal karsinom	9 (%76)
İnvaziv duktal karsinom+müsinöz karsinom	1 (%8)
Berrak hücreli karsinom	1 (%8)
TOPLAM	76

Biyopsiler öncesinde uygulanan tanısal işlemler ile lezyonlar BI-RADS kategorisine göre gruplandırıldı. 1 lezyon (%1) kategori 3, 45 lezyon (%60) kategori 4a, 16 lezyon (%21) kategori 4b, 11 lezyon (%14) kategori 4c, üç lezyon (%3) kategori 5 olarak gruplandırıldı.

Histopatolojik değerlendirmede; kategori 4a lezyonların; biri malign, sekizi yüksek riskli lezyon, 36'sı benign, kategori 4b lezyonların; üçü malign,

ikisi yüksek riskli lezyon, 11'i benign, kategori 4c lezyonların; beşi malign, üçü yüksek riskli ve üçü benign olarak raporlandı. Kategori 5'te yer alan üç lezyonun tamamı maligndi (Çizelge 4.3).

Ünitemizde 76 lezyona yönelik gerçekleştirilen vakum destekli biyopsilerde temel hedef diagnostik örneklemeyken, 1 lezyonun VDB sonrası tamamının çıkarıldığı işlem sonrası kontrollerde ve takiplerde teyit edilmiştir. Tamamı çıkarılan lezyonun yerinin belirlenmesi amacıyla klips yerleştirilmiştir. VDB'da tamamen çıkarılan lezyonun boyutu 9 mm, ölçüldü. VDB sonrası bu lezyonların histopatolojik fibrokistik değişiklik ve fibroadenom olarak raporlandı.

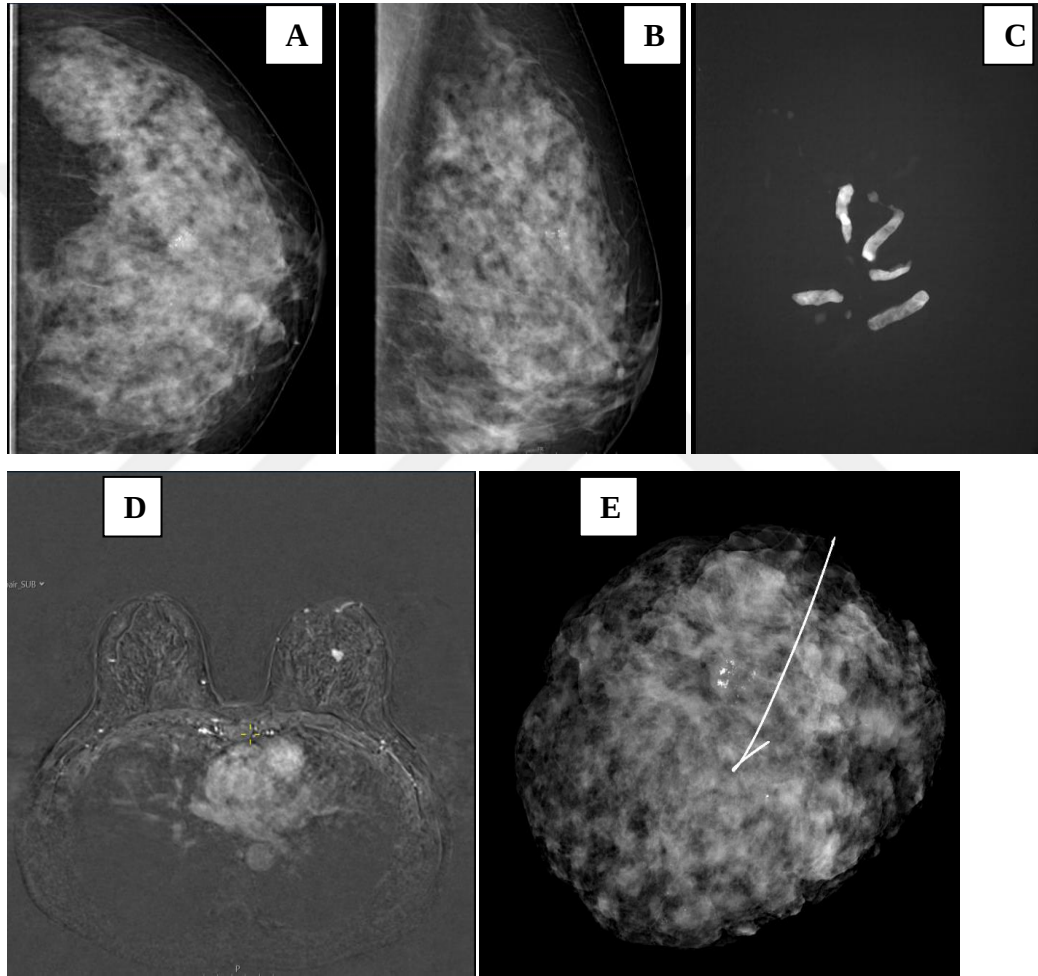
4.1. Vakum Destekli Biyopsi İle Tanı Alan Malign Lezyonlarda Cerrahi Sonrası Tanı Değişikliği (Yetersiz Tahmin)

Vakum destekli biyopsi sonrası malign tanı alan 12 olgu kesin tanı için cerrahiye yönlendirilmişti. VDB'de bir lezyonun histopatolojik tanısı intraduktal karsinom raporlandı. Bu lezyonun ultrasonografik ve mamografik görüntülemesinde sadece kalsifikasyonlar izlenmiş olup VDB bu alanlara yapılmıştır. Alınan örnekler kalsifikasyonların teyiti için mamografi altında incelendi. İnvazyon varlığının araştırılması için tel ile işaretleme sonrası cerrahiye yönlendirildi. Eksizyonel biyopsi tanısı mikroinvaziv duktal karsinom olarak gelmiştir (Çizelge 4.5).

Örnek Olgu 1

Mamografik değerlendirmede sol meme üst orta kadranda 9x9 mm boyutunda içerisinde milimetrik kalsifikasyonları bulunan dansiteye yönelik yapılan ultrasonografik değerlendirmede, sol meme saat 12 hizasında milimetrik kalsifikasyon bulunduran heterojen alan izlendi (Şekil 4.1.1. A ve B). Mevcut bulgular ile BIRADS kategori 4c kabul edilen olguya biyopsi önerildi. Yapılan vakum destekli biyopsi histopatolojik tanısı intraduktal karsinom gelen olguya multifokalite/multisentriste açısında meme MRG önerildi. Meme MRG sol meme orta kadranda meme başından 3.5 cm uzaklıkta 10 x 8 mm boyutunda erken fazlarda belirgin kontrast enhansmanı gösteren lobüle konturlu lezyon izlendi

(Resim 4.1.1. D). Malign histopatolojik tanısı olan olgu BIRADS kategori 6 kabul edildi. Lezyonun invazyon varlığının belirlenmesi 2 hafta sonra cerrahi biyopsi planlandı. Sol meme saat 12 hizasında BIRADS kategori 6 lezyona tel ile işeretleme sonrası yapılan cerrahi eksizyonun spesmen mamografisinde kalsifikasyonların tamamen çıkarıldığı izlendi. Lumpektomi materyalinin histopatolojik tanısı mikroinvaziv duktal karsinom olarak raporlandı (Şekil 4.1.1. E).



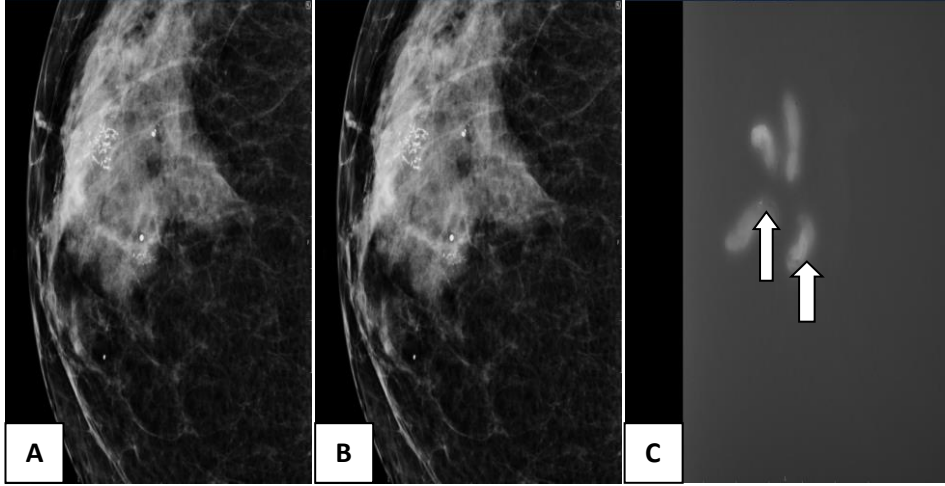
Şekil 4.1.1 Örnek olgu 1. (A) ve (B) sol meme üst orta kadranda 9x9 mm boyutunda içerisinde milimetrik kalsifikasyonları bulunan dansite, (C) spesmen mamografisinde kalsifikasyonlar, (D) meme MRG sol meme orta kadranda meme başından 3.5 cm uzaklıkta 10 x 8 mm boyutunda erken fazlarda belirgin kontrast enhansmanı gösteren lobüle konturlu lezyon, (E) lumpektomi materyalinin mamografik değerlendirmesi.

4.2. Vakum Destekli Biyopsi İle Tanı Alan Yüksek Riskli Lezyonlarda Cerrahi Sonrası Tanı Değişikliği (Yetersiz Tahmin) Ve Takip Bulguları

Serimizde 3 lezyonun VDB histopatolojik tanısı atipik duktal hiperplazi olarak raporlanmıştır. VDB yapılan lezyonların her birinden ortalama 8 parça alındı. Serimizde yer alan bu lezyonlar mamografide; ikisi küme mikrokalsifikasyon, biri retroareolar heterojenite şeklinde izlendi. Bu lezyonların yüksek riskli lezyonlar grubundan olmasından dolayı histopatolojik tanı eksikliğinin değerlendirilmesi açısından bu iki lezyon cerrahiye yönlendirilmiş, cerrahi sonrası bu lezyonların histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom olarak gelmiştir. Kalan son lezyon ise 2 yıldan uzun süren takiplerde stabil seyir gösterdi.

Örnek Olgu 2

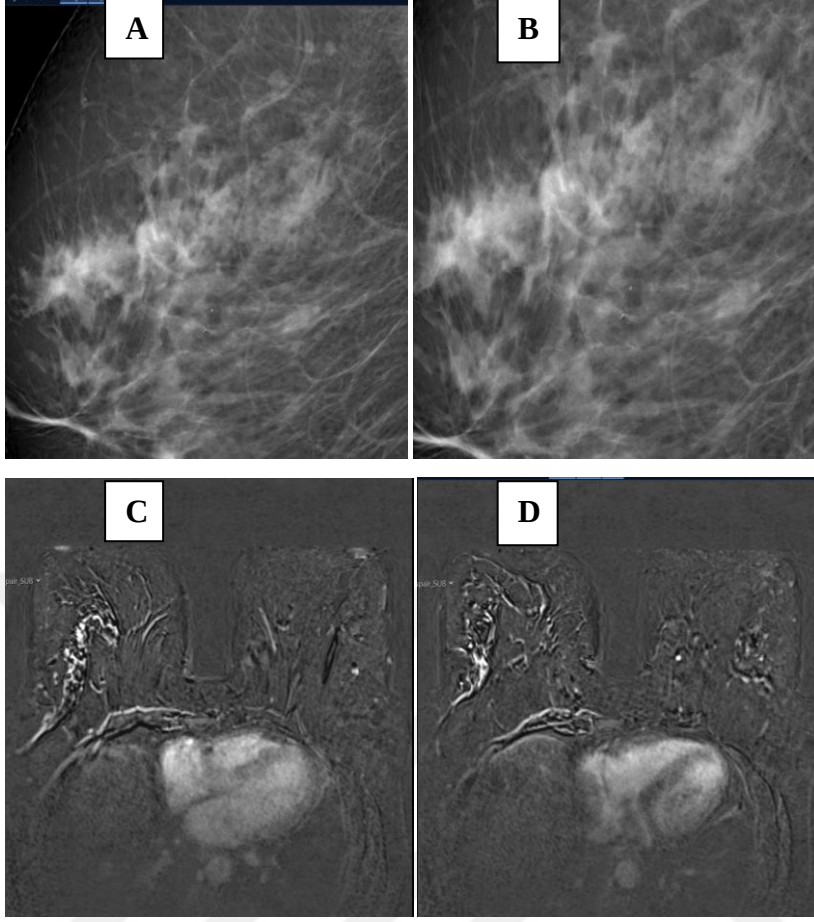
Sol memede meme kanseri öyküsü olan hastada, sağ meme üst dış ve üst orta kadrantlarda mikrokalsifikasyon kümesi izlenmiş olup olgunun ultrasonografik değerlendirmesinde sağ meme saat 9-10 hizasında kalsifikasyon sahası saptandı(Resim 4.2.1 A ve B). Mevcut bulgular ile BIRADS kategori 4c kabul edilen hastaya vakum destek biyopsi önerildi. Vakum destekli biyopsi ile alınan örneklerin mamografi altında değerlendirmesinde mikrokalsifikasyonlar izlendi (Resim 4.2.1 C). Vakum destekli histopatolojik tanısı ; atipik duktal hiperplazi olarak raporlandı. İki hafta sonra tel ile işaretleme sonrası cerrahiye yönlendirilen hastanın lumpektomi materyalinin histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom raporlandı.



Şekil 4.2.1 (A) ve (B) Sağ meme üst dış ve üst ve orta kadranda küme şeklinde mikrokalsifikasyonlar. **(C)** VDB’de alınan örneklerin mamografi altında değerlendirmesi ve mikrokalsifikasyonlar (oklar) .

Örnek Olgu 3

Sağ meme üst dış kadranda mamografik incelemelerde küme mikrokalsifikasyonları görüntülenmesi nedeniyle opere olan flat epitelyal atipi tanısı alan olgunun takipleri sırasında operasyon lojunda 11 mm ölçülen bir alanda küme tarzında pleomorfik mikrokalsifikasyonlarının izlenmesi nedeniyle biyopsi önerildi. Mamografide tariflenen bu kalsifikasyon kümesine karşılık gelen alanda ultrasonografik değerlendirmede kitlesel lezyon saptanmadı (Şekil 4.2.2. A ve B). Biyopsi öncesi yapılan meme MRG’de sağ meme üst dış kadranda bölgesel, kaldırım taşı kontrastlanma paterni ve aksillaya uzanan lineer kontrastlanma izlendi (Şekil 4.2.2. C ve D) . Ayrıca tanıda multipl papillom, epitelyal hiperplazi ve intraduktal karsinom düşünüldü. Mevcut bulgular ile BIRADS kategori 4c kabul edilen olguya vakum destekli biyopsi yapıldı. Vakum destekli biyopsi spesimeninin histopatoloji tanısı atipik duktal hiperplazi olarak raporlandı. İki hafta sonra kalem ile işaretleme sonrası cerrahiye yönlendirilen hastanın lumpektomi materyalinin histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom olarak raporlandı.



Şekil 4.2.2. (A) ve (B) Sağ meme üst dış kadranda küme mikrokalsifikasyonlar. **(C) ve (D)** Meme MRG 'de sağ meme üst dış kadranda bölgesel, kaldırım taşı kontrastlanma paterni ve aksilleye uzanan lineer kontrastlanma

VDB sonucu flat epitelyal atipi olarak raporlanan 6 lezyon, sıklıkla 40 yaş altı hastalarda izlenmiş olup USG' de kistik komponenti olan solid lezyon ve uzun aksı cilde paralel hipoekoik lezyonlar olarak izlenmiştir. Bu lezyonların 2 yıldan uzun süren takiplerinde ikisinde gerileme izlenirken kalan dört lezyon takipte stabil seyretti.

VDB sonucu papillom olarak tanımlanan 4 lezyon sonografik incelemelerde intraduktal solid lezyon şeklinde izlendi. İki lezyona radyolojik patolojik uyumsuzluk (benignite uyumsuz) olması nedeniyle cerrahi eksizyon yapıldı, histopatolojik tanıları fibrokistik değişiklik olarak raporlandı. Kalan iki lezyon iki yıldan uzun süren takiplerde stabil seyretti.

4.3. Vakum Destekli Biyopsi İle Tanı Alan Benign Lezyonlarda Takip Veya Cerrahi Sonrası Tanı Değişikliği

Çalışmamızda yer alan 51 benign lezyondan 11'inde radyolojik-patolojik uyumsuzluk olması nedeniyle kesin tanı için cerrahiye yönlendirildi. On lezyona tel ile işaretleme sonrası bir lezyona ise tel ile işaretleme yapılmaksızın lumpektomi yapıldı. Dokuz lezyonun kesin tanısı benign olarak raporlanırken iki lezyonun kesin tanısı yüksek riskli lezyon (radyal skar ve atipik duktal hiperplazi) grubundaydı.

Çizelge 4.5. Yetersiz Tahmin ve Takip Bulguları

VDB	GOLD STANDART				
	Cerrahi Biyopsi			Takip	
	Benign	Yüksek Riskli Lezyon	Malign	Stabil	Gerileme
BENİGN (51)	9	2	-	25	19
YÜKSEK RİSKLİ LEZYON (13)	2	-	2	7	2
MALİGN (12)	-	-	12	Operasyon sonrası yeni lezyon saptanmadı.	

On beş hastada işlem sırası ve sonrasında minör komplikasyonlar gelişti. Olguların dokuzunda müdahale gerektirmeyecek milimetrik hematoma gelişti. Altı olguda işlem sonrası izlenen lokal ağrı, yataklı serviste takip sırasında geriledi.

Çizelge 4.6. BI-RADS gruplarının pozitif öngörü (PPV) değerleri

BI-RADS	Toplam lezyon	Malign	Yüzde (%)
3	1	0	0
4A	45	1	2
4B	16	3	19
4C	11	7	64
5	3	3	100

VDB öncesi, lezyonlar tanısal amaçlı mamografik ve ultrasonografik değerlendirmeler ile BI-RADS kategorisine göre gruplandırıldı. Elde edilen veriler değerlendirilerek BI-RADS 4a, 4b, 4c ve 5 lezyonlara gerçekleştirilen biyopsi işlemlerine ait pozitif öngörü değerleri (PPV) hesaplandı. PPV değeri grupta yer alan toplam malign olguların sayısının o grupta yer alan toplam lezyon sayısına oranının yüzdesel karşılığıdır. Kategori 4a olarak değerlendirilen lezyonların pozitif öngörü değeri %2, kategori 4b lezyonların pozitif öngörü değeri %19 kategori 4c lezyonların pozitif öngörü değeri %64 ve kategori 5 lezyonların pozitif öngörü değeri ise %100 olarak hesaplandı (Çizelge 4.6)

5. TARTIŞMA

Vakum destekli biyopsi (VDB), meme lezyonlarında yanlış negatiflik ve yeteriz tahmin oranlarını azaltmak amacıyla 1995 yılında ilk kez kullanıma giren meme biyopsi tekniğidir (6,185). VDB, kullanımı gittikçe artan diğer perkütan biyopsi yöntemlerine göre daha büyük ve daha fazla doku örneği alınmasını imkan tanıyan hem stereotaktik hem de ultrasonografi kılavuzluğunda kullanılan, güvenli, hastalar tarafında kolay tolere edilebilen, hastane kalış süresini azaltan, komplikasyon oranı düşük tanısal doğruluğu yüksek, minimal invaziv biyopsi yöntemidir (3,5,186,187). Tek girişle çok sayıda uzun ve kalın örnekler elde edilir. İşlem sırasında oluşan kanama vakum ile aspire edilerek lezyonun daha iyi görüntülenmesini sağlar (6,7,16). VDB sonrasında alınan mamogramlarda hava ve hematoma gibi değişiklikler olguların %95'inde yaklaşık 2 hafta gerilemektedir. Daha uzun ve kalın doku örnekleri elde edilmesine rağmen olguların meme dokusunda deformiteye yol açmaması ve mamografik izlemlerinde anormal bulgu saptanmaması yöntemin olumlu özelliklerindendir (188,189).

VDB (11 G) ile kesici iğne biyopsi (14 G) karşılaştırmasında, VDB'de alınan parçaların alınan örneklerin daha uzun ve kalın olduğu literatürde belirtilmiştir (190). VDB'de alınan örneklerin daha uzun ve kalın, içerdikleri kan oranının daha az olması, kesici iğne biyopsi ile karşılaştığında yanlış negatiflik ve histopatolojik tanı eksiklik oranlarının daha düşük olmasını ve biyopsi sonrasında yapılan eksizyonel biyopsi örnekleri ile aralarındaki histopatolojik uyumluluğun artışı sağlamaktadır (135). Jackman ve ark. geniş kor biyopsilerinde malignitelerin olduğundan daha düşük bildirilme oranını %48 verirken bu oranın vakum destekli biyopsi yönteminde %18 olduğunu belirtmişlerdir (155). Ayrıca kesici iğne biyopsilerinde her örnek alımı için yeniden giriş yapma gereksinimi mevcutken, VDB'de tek girişle çok sayıda kalın ve uzun parçalar alınabilmektedir (6,185,190,191).

Vakum destekli biyopsi, özellikle mikrokalsifikasyonların stereotaktik biyopsisinde etkin ve lezyonların tümünün çıkartılabilmesini mümkün kılmaktadır. Mikrokalsifikasyon kümesi şeklindeki lezyonlarda lezyonun tümünü temsil edebilmesi açısından biyopsi yeterliliği önem taşımaktadır. Meyer ve ark.

tarafından stereotaktik olarak mikrokalsifikasyonların örneklenmesine yönelik yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada kor iğne biyopsilerinde %9.2'sinde spesmen radyografisinde mikrokalsifikasyonlar izlenmemişken VDB ile yapılan biyopsilerin tümünde mikrokalsifikasyonlar izlenmiştir (10).

Vakum destekli biyopsi, ele gelen ya da ele gelmeyen nodüler meme lezyonlarında, kor biyopsi sonrası izlenen radyolojik patolojik uyumsuzluk durumlarında ve kor biyopsi yapılamayan küçük boyutlu lezyonların tanısında kullanılır.

Vakum destekli biyopsi tanısal amaçlı olarak; kalsifikasyon (ultrasonografide izlenebilen), kompleks ve intraduktal yerleşimli lezyonlarda, radyolojik patolojik uyumsuzluk (benignite uyumsuz) durumlarında, büyüyen lezyonlarda, kor biyopsi tanısı yüksek riskli lezyon olan lezyonlarda, kuşkulu lezyonlarda ve ele gelmeyen kitlelerin tanısında kullanılır.

Ultrasonografi eşliğinde yapılan vakum destekli biyopsi, semptomatik olan malignite kuşkusu olmayan benign lezyonları olan (fibroadenom, tekrarlayan kistler), takiplere girmek istemeyen veya cerrahi seçeneği kabul etmeyen hastalarda ya da intraduktal lezyonların tamamının çıkartılmasını sağlayan diagnostik amacı dışında tedavi edici amacı da bulunan cerrahiye alternatif yöntemdir (189,192).

Vakum destekli biyopsilerde komplikasyon oranı düşük olsa da en sık görülen komplikasyon işlem sırası ve sonrasında meydana gelen hematoma ve ağrıdır. Kanamanın azaltılabilmesi için işlem sonrasında 15 dakikalık kompresyon, buz uygulamaları ve sıkı bandaj uygulamaları önerilmektedir. Kanamanın kontrol edilemediği durumlarda ise lezyon içine adrenalin uygulamaları halen devam ediyorsa cerrahi müdahale, ağrısı şiddetli olgularda ise intralezyoner anestezi madde uygulaması önerilmektedir. Kanama ve ağrı sıklığı alınan parça sayısının sekizi aştığı durumlarda daha sık izlenmektedir (193,194).

Vakum destekli biyopsi, minimal invaziv, komplikasyon oranı düşük, tanısal doğruluğu yüksek, tedavi edici özelliği bulunan cerrahiye alternatif yöntem olmakla beraber, maliyetinin yüksek olması kullanım kısıtlamasının en büyük sebebidir (189).

Serimizde vakum destekli biyopsi (VDB) tanısı primer meme karsinomu olan 12 lezyonun 6'sına (%50) total mastektomi, 6'sına (%50) lumpektomi yapıldı. Yüksek riskli lezyon tanısı olan 4 olguya ve radyolojik patolojik uyumsuzluk (benignite uyumsuz) nedeniyle opere edilen 9 olgunun tamamına lumpektomi yapıldı.

BI-RADS sınıflaması American College of Radiology tarafından ilk kez 1992 yılında yayınlanan ve geliştirilen, radyologlar ve radyolog-klinisyen arası iletişimi standardize eden, sonuca göre önerilerde bulunan sistemdir. Dördüncü baskısı 2003 yılında yayımlanmış, bu baskıda USG ve MRG bulgularına göre sınıflama yapılmış ve en son 2013 baskısı ile güncellenmiştir. Son baskısında kategori 4 lezyonlar; 4a, 4b ve 4c olacak şekilde üç alt gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda kategori 4a,4b ve 4c olan lezyonların malignite pozitif öngörü değerleri (PPV) sırasıyla %2 (1/45), %19 (3/16) ve %64 (7/11) olarak hesaplandı. ACR tarafından 2013 yılında 5. baskı BIRADS atlaslarında kategori 4a gurubunda malignite saptanma oranı %2 -10 değişmektedir (78). Her ne kadar kategori 4a lezyonlarda pozitif prediktif değerimiz ACR'ın belirttiği değer aralığında olsa da alt sınırdadır. Wiratkapun ve ark. (195) ve Lazarus ve ark. (196) yaptığı çalışmalar ile karşılaştırdığımızda, çalışmamızda yer alan kategori 4a lezyonların pozitif öngörü değerinin düşük olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda kategori 4a lezyonların pozitif öngörü değeri, kategori 4b ve 4c lezyonlara göre belirgin olarak düşük olduğu görüldü. Bu durum belirtilen iki çalışma ile uyuşmaktaydı. Kategori 4a lezyonlarda pozitif öngörü değerinin düşük olmasını, bu kategoride lezyon sayısının fazla olmasına ve bu lezyonları takibe almaktan duyulan çekinceden kaynaklandığını düşündük. Kategori 4b lezyonların pozitif öngörü değeri, çalışmalar ile benzerlik gösterirken, kategori 4c lezyonların pozitif öngörü değeri çalışmamızda yüksek çıkmıştır. Kategori 4c lezyonlardaki pozitif öngörü değerinin yüksekliği, BI-RADS 4c kategorisinde tanımlanan malignite açısından orta riskli tanımıyla uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda kategori 5 lezyonların pozitif öngörü değeri %100 (3/3) olarak hesaplandı. Wiratkapun ve ark. (197) ve Lazarus ve ark. (196) yaptığı çalışmalar ile karşılaştırıldığında oranın çalışmamızda yüksek ama birbirine yakın olduğu görüldü.

Atipik duktal hiperplazi (ADH), mamografide sıklıkla mikrokalsifikasyon şeklinde izlenen, DCIS ve/veya invaziv karsinomun eşlik edebildiği, biyopsilerde en sık histopatolojik tanı eksikliğine neden olan yüksek riskli lezyondur. Literatürde alınan örneklerin yanlış yerden alınması ya da sayısının az olmasından dolayı biyopsilerde histopatolojik eksikliği oranı %18-88 gibi geniş aralık olarak (198) belirtilmiştir. VDB sistemlerinde daha uzun ve kalın örneklerin alınabilmesi, daha fazla mikrokalsifikasyonun çıkartılabilmesi ve çok sayıda örnek elde edilebilmesinden histopatolojik tanı eksikliği perkütan kor biyopsi ile kıyaslandığında daha düşüktür (9–11). Serimizde yer alan atipik duktal hiperplazi tanılı üç lezyon mamografide ve ultrasonografide kalsifikasyon alanı olarak izlendi. ADH tanılı 3 lezyondan biri hasta isteği doğrultusunda takibe alınırken (2 yıldan uzun süren takipte stabil) diğer 2 lezyona tel ile işaretleme sonrası lumpektomi yapıldı ve kesin tanısı invaziv duktal karsinom olarak raporlandı. Ayrıca çalışmamızda VDB sonrası intraduktal karsinom tanısı alan lezyonun cerrahi biyopsi sonucunun invaziv duktal karsinom olduğu belirlendi. Tüm hasta grubu ele alındığında yetersiz tahmin oranımızın %3.9, yüksek riskli lezyonlarda ise yetersiz tahmin oranımızın %15 olduğu hesaplandı. Lee ve ark. (6) yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında çalışmamızın tüm lezyonlarda ve yüksek riskli lezyonlarda yetersiz tahmin oranlarının yüksek olduğu belirlendi.

Serimizde yüksek riskli lezyonlarda yetersiz tahmin oranının, Jackman ve ark. (4) yaptığı çalışmaya göre daha düşük olduğu, Grady ve ark. (199) ve Badan ve ark. (200)) yaptığı çalışmalar ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda yetersiz tahmin oranlarının literatüre (6,199,200) göre yüksek olmasının en önemli nedeni hasta sayımızın az olmasıdır. Hem intraduktal karsinom hem de ADH tanılı lezyonlar mamografide mikrokalsifikasyon kümeleri şeklinde izlenmekteydi. Küme mikrokalsifikasyon şeklinde izlenen bu lezyonlara sonografi altında VDB yapılması ve bu lezyonların ortalama boyutlarının 31 mm olup ortalama 7 parça alınması yetersiz tahmin oranlarımızın yüksek olmasına neden olduğuna düşünülmüştür. Bu lezyonların işlem öncesi sonografik değerlendirmesinde heterojen saha içerisinde mikrokalsifikasyonlar şeklinde izlenmesi, her ne kadar VDB probunun hematoma aspire etmesine rağmen doku ödeme bağlı mikrokalsifikasyonların görülebilirliğinde azalmaya neden olması

yetersiz tahmin oranlarımızın yüksek olmasının diğerk bir nedenidir. Jackman ve ark. (4) yaptığı bir çalışmada VDB’de alınan parça sayısının 10 ve altında olduğu durumlarda yetersiz tahmin oranlarının, 10’un üzerinde parça alınan grup ile karşılaştırıldığında 4 kat yüksek olduğu bildirilmiştir.

ADH’da hücrelerin ve duktal yapıların sekonder boşluklarının şekli ve boyutlarında değışkenlik izlenmekle birlikte bu lezyonlara in situ ve/veya invaziv karsinomlar eşlik edebilmektedir. Her ne kadar çalışmamızda ADH tanısı az olsa da, literatüre bakıldığında (4,6,199,200) ultrasonografi altında yapılan VDB’lerde parça sayısı ne kadar fazla alınsa bile eşlik eden in situ ve/veya invaziv karsinom komponentlerinin atlanabileceğı düşünülerek bu lezyonların eksizyonu hastaların tanı ve takiplerini kolaylaştıracaktır.

Çalışmamızda VDB’nin duyarlılığını %86, özgüllüğünü %100 olarak hesapladık. Çalışmamızı literatür ile karşılaştırdığımızda (7,135,136,186) duyarlılığını çok az bir oranda düşük, özgüllüğünü ise benzer bulduk. Duyarlılık oranının düşük olmasını, radyolojik patolojik uyumsuzluk durumunda hastanın takibe alınmasından kaynaklanan çekinceden dolayı hassas davranılarak, cerrahiye yönlendirilmesine bağladık.

Biyopsiler sonrası tanının benign olması hastaya ve hekime güven verse de lezyonun stabilitesini doğrulamak için takip görüntülemeler gereklidir. Serimizde en az 2 yıl takibe alınan lezyonların hiçbirinde malignite gelişimi izlenmezken literatürde (159,161–163) malignite gelişiminin izlendiğı çalışmalar mevcuttur. Biyopsi sonuçları ile takip sonuçları arasındaki yüksek tutarlılık vakum destekli biyopsinin ne kadar başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Radyolojik patolojik uyumsuzluk (benignite uyumsuz), teknolojik gelişmeler ve biyopsi yöntemlerinde daha fazla parça alınabilmesine rağmen, en sık ele gelmeyen kitlelerde ve mikrokalsifikasyon varlığında meydana gelebilen biyopsi sonrası hasta yönetimini zorlaştıran lezyonlardır. Perkütan kor biyopsilerde daha sık izlenen bu duruma sıklıkla yetersiz örnekleme, melzemeye bağlı faktörler (yetersiz vakum ya da yetersiz örnek kesilmesi), lezyonun heterojen yapısı, görüntüleme teknik kalitesinin yeterli olmaması, hastanın işlem sırasında hareket etmesi gibi faktörler neden olmaktadır. Cassano ve ark. (191) yaptığı çalışmada radyolojik patolojik uyumsuzluk oranı %4 iken, biyopsi sonrası

yapılan cerrahide malignite saptanması nedeniyle %2 yanlış negatiflik bulunmaktadır. Çalışmamızda radyolojik patolojik uyumsuzluk (benignite uyumsuz) oranı %18 olup, cerrahi sonrası hiçbir hastada malign patolojik bulgu saptanmadı. Çalışmamızda yanlış negatiflik olmamasına rağmen, radyolojik patolojik oranımızın literatüre göre yüksek olması çalışmamızın kabul edilebilir bir oran olsa da duyarlılık ve pozitif öngörü değerinin düşük olmasına neden olmaktadır. Radyolojik patolojik uyumsuzluk (benignite uyumsuz) nedeniyle cerrahiye yönlendirilen hastaların %18'inde (2/9) cerrahi biyopsi tanısı yüksek riskli lezyon (ADH ve radyal skar) olarak raporlandı. Bu durum merkezimizde radyoloji ve patoloji ünitelerinin meme lezyonlarına hassas olduğunu göstermektedir.

Serimizde kullanılan VDB yöntemi ağırlıklı olarak diagnostik amaçlı kullanıldı. Tamamen çıkartılan lezyon sayımız sınırlı olup ilerleyen dönemde lezyonların tamamen çıkartılması amaçlanmaktadır.

Literatür (193) ile karşılaştırıldığında çalışmamızda hiçbir hastada kontrol edilemeyen ya da müdahale gerektirecek kanama komplikasyonu gelişmedi. Ağrısı olan hastaların ise yataklı serviste takipleri sırasında ağrıların gerilediği izlendi.

Çalışmamızda yer alan 75 hastanın tamamı 2 yıllık takip protokolümüze uyum sağlamıştır. Bu yüksek uyumu sağlamakta en önemli faktör hastalarımızın tarafımızca bilgilendirilmiş olmasıdır. Biyopsi sonrası benign tanısı alan iki yıllık takip süresince 6 ay aralıklar ile kategori 3 olarak takip edilen 50 hasta (%67), 2 yılın sonunda kategori 2'ye düşürülüp rutin takibe alınmıştır. 25 hastanın (%32) VDB tanısının 12'sinin malignite (%50), 2'sinin (%8) yüksek riskli lezyon, 11'inde ise radyolojik patolojik uyumsuzluk olması nedeniyle cerrahiye yönlendirildi.

Çalışmamızın kısıtlılıklarını, arasında tek merkezli, retrospektif bir çalışma olması ve hasta sayısının azlığı oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR

Mart 2011 ile Mart 2014 tarihleri arasında asıl hasta grubunu oluşturan 75 kadındaki 76 meme lezyonuna VDB yapıldı. BIRADS sınıflamasına göre %1'ini kategori 3, %60'ını kategori 4a, %21'ini kategori 4b, %14'ünü kategori 4c ve %4'ünü kategori 5 lezyonlar oluşturmaktaydı.

Çalışmamızda yer alan 76 lezyona ultrasonografi eşliğinde vakum destekli biyopsi yapıldı. Lezyonlardan 5-14 arasında (ortalama 8.8) örnek alındı. Kalsifikasyon içeren lezyonlardan alınan örneklerde mamografi altında kontrolde kalsifikasyonların varlığı tespit edildi. Çalışmamızda vakum destekli biyopsinin kullanım amacı ağırlıklı olarak diagnostik amaçlı olup bir lezyon tamamen çıkartıldı lokalizasyonuna klips yerleştirildi.

Biyopsi sonrası lezyonların 51'i (%67) benign, 13'ü (%17) yüksek riskli lezyon, 12'si (%16) malign histopatolojik tanı aldı. Malign lezyonların tamamı, yüksek riskli lezyonların dördü , benign lezyonların dokuzu radyolojik patolojik uyumsuzluk nedeniyle cerrahi eksizyona yönlendirildi.

Çalışmamızda yüksek riskli lezyon ve intraduktal karsinom tanılı lezyonlarda yetersiz tahmin oranları olup literatüre göre yüksektir. Bu oranların yüksek olmasının en önemli nedenini hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığını belirledik. Ancak lezyonların küme mikrokalsifikasyon şeklinde izlenmesi, ultrasonografi altında VDB yapılması, lezyonların ortalama boyutlarının 31 mm olup ortalama yedi parça alınması, doku ödeminin mikrokalsifikasyonların görülebilirliğinde azalmaya neden olması yetersiz tahmin oranlarımızın yüksek olmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Radyolojik patolojik uyumsuzluk (benignite uyumsuz) nedeniyle cerrahi tanıya ihtiyaç duyulan hastaların oranı %18 (9/51) olup literatüre göre yüksektir. Bu durum çalışmamızda vakum destekli biyopsinin özgüllük ve pozitif öngörü değerinde azalmaya neden olsa da kabul edilebilir değerdedir. Bu lezyonların hiçbirinde malignite saptanmaması nedeniyle çalışmamızda yanlış negatiflik izlenmedi. Ancak benignite uyumsuzluğu nedeniyle cerrahiye giden bu lezyonların %18'inde (2/9), cerrahi tanı yüksek riskli lezyon olarak raporlandı .

Biyopsi sonrası benign tanısı alan, iki yıllık takip süresince 6 ay aralıklar ile kategori 3 olarak takip edilen 50 hasta (%68), 2. yılın sonunda kategori 2'ye düşürölüp rutin takibe alınmıştır.

Vakum destekli biyopsi, minimal invaziv, tanısal duyarlılığı yüksek, tedavi edici özelliğı bulunan, cerrahi tedavi seçeneğıne alternatif olabilen, komplikasyon oranı düşük, memede deformasyona neden olmayan tanısal ve tedavi edici bir yöntem olup kullanımını kısıtlayan en önemli faktör maliyetidir.



7. ÖZET

VDB Lezyonlarda Yetersiz Tahmin ve Takip Sonuçları

Çalışmamızın amacı Mart 2011-Mart 2014 yılları arasında meme kliniğimizde VDB sonucu, yüksek riskli lezyon ve intraduktal karsinom olan lezyonların cerrahi histopatolojik tanıları ile karşılaştırarak ve takip bulguları ile birlikte değerlendirerek VDB'nin yetersiz tahmin oranlarını belirlemektir.

Mart 2011 ile Mart 2014 tarihleri arasında, ünitemizde vakum destekli biyopsi yapılan 99 kadın hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik bilgilerine, radyoloji raporlarına, biyopsi işlem raporlarına ve biyopsi sonuçlarına ve operasyon bilgilerine hastane bilgi sistemleri ve radyoloji iş istasyonu taranarak ulaşıldı. Çalışmamıza vakum destekli biyopsi yapılan en az iki yıllık takibini tamamlamış, cerrahi operasyon bilgileri ve patoloji tanıları elde edilen hastalar dahil edildi. Lezyonların VDB tanısı malign olan lezyonlar, yüksek riskli lezyonlardan dördü ve radyolojik patolojik uyumsuzluk (benignite uyumsuz) izlenen dokuz lezyon cerrahiye yönlendirildi.

VDB tanısı benign olan ve radyolojik patolojik uyumsuzluk saptanmayan lezyonlar 6 ay aralıklar ile 2 yıl takip edildi.

Biyopsi sonrası lezyonların 51'i (%67) benign, 13'ü (%17) yüksek riskli lezyon, 12'i (%16) malign histopatolojik tanı aldı.

Sonuç olarak; çalışmamızda VDB yapılan lezyonlarda yetersiz tahmin oranları literatüre göre yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Meme, vakum destekli biyopsi

8. ABSTRACT

The aim of our study is to analyze the results of US guided vacuum assisted breast biopsy (VABB) applied to patients with breast lesions between March 2011 and March 2014, to determine the underestimation rate patients with high-risk lesions and intraductal carcinoma.

We conducted this study retrospectively and after permission of our ethic committee (Number:70904504/738, Board Code: 2012-KAEK-20 / Date: 21.10.2020).

From our PACS and hospital information systems (MEDI_HASTA 16.43 1997-2014, MIA-MED 1.0.1.3726, SECTRA PACD IDS7 21.2..9.6220), we found 97 patients underwent US guided VABB between March 2011 and March 2014. We excluded the patients who are not completing or participating to our protocol.

Seventy five patients who had completed at least two years of follow-up and whose surgical operation and pathological diagnosis were obtained were included in our study. US-guided vacuum-assisted breast biopsy with 10 gauge device was performed in 76 lesions in 75 women (age range: 19-67, mean age:46.5). Histopathological diagnosis and the malignancy rate of the lesions with VABB were analyzed. Follow-up findings of the lesions were evaluated. Pathological diagnosis of VABB were compared with surgical diagnosis and revealed false negative rate, underestimation rate. Sample sufficient for histopathological examination were obtained from all lesions (100%). Of all 76 lesions, 51 (67%) were diagnosed as benign, 13 (17%) were diagnosed as high risk lesions and 12 (16%) were diagnosed as malignant lesions.

There is no false negative lesions. The underestimation rate of high risk lesions and intraductal carcinoma were higher than expected underestimation rate. Stability or regression of the lesions were observed in at least 2 years of follow up performed by ultrasonography.

Us- guided VABB is a method with high diagnostic sensitivity, alternative to surgical treatment, low complication rate, easy tolerance by patients but limited availability due to its high cost.

Key Words: Breast, Vacuum-Assisted Breast Biopsy



9. KAYNAKLAR

1. CP W, E W, BW S. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention - World Cancer Reports. 2014.
2. Bakanlığı TCS. Türkiye Kanser Kontrol Programı. 2016; Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/Kitaplar/TURKIYE_KANSER_KONTROL_PROGRAMI_2016.pdf
3. Gajdos C, Levy M, Herman Z, Herman G, Bleiweiss IJ, Tartter PI. Complete removal of nonpalpable breast malignancies with a stereotactic percutaneous vacuum-assisted biopsy instrument. J Am Coll Surg. 1999;189(3):237–40.
4. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP, Lechner MC, Richardson TR, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic breast biopsy: Improved reliability with 14-gauge, directional, vacuum-assisted biopsy. Radiology. 1997;204(2):485–8.
5. Perez-Fuentes JA, Longobardi IR, Acosta VF, Marin CE, Liberman L. Sonographically guided directional vacuum-assisted breast biopsy: Preliminary experience in Venezuela. Am J Roentgenol. 2001;177(6):1459–63.
6. Lee SH, Kim EK, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH. Vacuum-assisted breast biopsy under ultrasonographic guidance: Analysis of a 10-year experience. Ultrasonography. 2014;33(4):259–66.
7. Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. Radiol Clin North Am. 2000;38(4):791–807.
8. Doyle JM, O'Doherty A, Coffey L, Pender S, Hill A, Quinn C. Can the radiologist accurately predict the adequacy of sampling when performing ultrasound-guided core biopsy of BI-RADS category 4 and 5 lesions detected on screening mammography? Clin Radiol. 2005;60(9):999–1005.
9. Philpotts LE, Hooley RJ, Lee CH. Comparison of automated versus vacuum-assisted biopsy methods for sonographically guided core biopsy of the breast. Am J Roentgenol. 2003;180(2):347–51.
10. Meyer JE, Smith DN, DiPiro PJ, Denison CM, Frenna TH, Harvey SC, et al. Stereotactic breast biopsy of clustered microcalcifications with a directional, vacuum-assisted device. Radiology. 1997;204(2):575–6.

11. Gümüş H, Mills P, Fish D, Gümüş M, Cox K, Devalia H, et al. Predictive factors for invasive cancer in surgical specimens following an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ after stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in microcalcification-only lesions. *Diagnostic Interv Radiol*. 2016;22(1):29–34.
12. Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin North Am*. 2002;40(3):483–500.
13. Reynolds HE, Poon CM, Goulet RJ, Lazaridis CL. Biopsy of breast microcalcifications using an 11-gauge directional vacuum-assisted device. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Sep;171(3):611–3.
14. LaTrenta LR, Menell JH, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD, Liberman L. Breast lesions detected with MR imaging: Utility and histopathologic importance of identification with US. *Radiology*. 2003;227(3):856–61.
15. Liberman L, Dershaw DD, Glassman JR, Abramson AF, Morris EA, LaTrenta LR, et al. Analysis of cancers not diagnosed at stereotactic core breast biopsy. *Radiology*. 1997 Apr;203(1):151–7.
16. Dershaw DD. Equipment, technique, quality assurance, and accreditation for imaging-guided breast biopsy procedures. *Radiol Clin North Am*. 2000;38(4):773–89.
17. Parikh J, Tickman R. Image-guided tissue sampling: Where radiology meets pathology. *Breast J*. 2005;11(6):403–9.
18. Kopans DB. *Breast Imaging Third Edition*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
19. Javed A, Lteif A. Development of the human breast. *Semin Plast Surg*. 2013;27(1):5–12.
20. Skandalakis JE. Embryology and anatomy of the breast. *Breast Augment Princ Pract*. 2009;3–24.
21. Lopez M, Olutoye O. Breast Embryology, Anatomy, and Physiology. In: *Endocrine Surgery in Children*. 2018. p. 365–76.
22. Heywang-Koebrunner SH, I S, S B. *Diagnostic Breast Imaging: Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging, and Interventional Procedures*. 3rd ed. Thieme Medical Publishers; 2014. 702 p.
23. Oktay A. *Meme Hastalıklarında Görüntüleme*. Oktay A, editor. Rotatıp Kitapevi; 2014.
24. Macéa JR, Fregnani JHTG. Anatomy of the thoracic wall, axilla and breast. *Int J Morphol*. 2006;24(4):691–704.

25. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2014;17(1):3–9.
26. Rahbar H, Partridge SC, Javid SH, Lehman CD. Imaging Axillary Lymph Nodes in Patients with Newly Diagnosed Breast Cancer. *Curr Probl Diagn Radiol* [Internet]. 2012;41(5):149–58
27. Goel NB, Knight TE, Pandey S, Riddick-Young M, de Paredes ES, Trivedi A. Fibrous Lesions of the Breast: Imaging-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* [Internet]. 2005;25(6):1547–59.
28. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Kao LS, Hunter JG, et al. *Schwartz's Principles of Surgery, Eleventh Edition*. McGraw-Hill; 2019.
29. Jensen RA, Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer*. 1989;64(10):1977–83.
30. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer WDJ, Rados MS, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med*. 1994 Jul;331(1):10–5.
31. Cardenosa G, Eklund GW. Benign papillary neoplasms of the breast: mammographic findings. *Radiology*. 1991 Dec;181(3):751–5.
32. Nicholson BT, Harvey JA, Cohen MA. Nipple-areolar complex: Normal anatomy and benign and malignant processes. *Radiographics*. 2009;29(2):509–23.
33. Houssami N, Irwig L, Ung O. Review of complex breast cysts: implications for cancer detection and clinical practice. *ANZ J Surg* [Internet]. 2005;75(12):1080–5.
34. Jackson VP, Rothschild PA, Kreipke DL, Mail JT, Holden RW. The spectrum of sonographic findings of fibroadenoma of the breast. *Invest Radiol*. 1986 Jan;21(1):34–40.
35. Sevim Y, Kocaay AF, Eker T, Celasin H, Karabork A, Erden E, et al. Breast hamartoma: A clinicopathologic analysis of 27 cases and a literature review. *Clinics*. 2014;69(8):515–23.
36. Hunter TB, Roberts CC, Hunt KR, Fajardo LL. Occurrence of fibroadenomas in postmenopausal women referred for breast biopsy. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(1):61–4.
37. 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*. 1995 Jul;196(1):123–34.

38. Yang WT, Suen M, Metreweli C. Sonographic features of benign papillary neoplasms of the breast: Review of 22 patients. *J Ultrasound Med.* 1997;16(3):161–8.
39. Shaaban AM, Sloane JP, West CR, Moore FR, Jarvis C, Williams EMI, et al. Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: Case-control study. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(4):421–30.
40. Kersschot EAJ, Hermans ME, Pauwels C, Gildemyn G, Chabeau P, De Vos L, et al. Juvenile papillomatosis of the breast: Sonographic appearance. *Radiology.* 1988;169(3):631–3.
41. Lanng C, Eriksen B, Hoffmann J. Lipoma of the breast: A diagnostic dilemma. *Breast.* 2004;13(5):408–11.
42. Blanco AJ, Serrano BV, Romero RR, Cendejas EM. Phyllodes tumors of the breast. *Eur Radiol.* 1999;360:356–60.
43. Kalambo M, Adrada BE, Adeyefa MM, Krishnamurthy S, Hess K, Carkaci S, et al. Phyllodes Tumor of the Breast: Ultrasound-Pathology Correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Apr;210(4):W173–9.
44. Feder JM, de Paredes ES, Hogge JP, Wilken JJ. Unusual breast lesions: radiologic-pathologic correlation. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc.* 1999 Oct;19 Spec No:S11-26; quiz S260.
45. Kirby RX, Mitchell DI, Williams NP, Cornwall DA, Cawich SO. Diabetic Mastopathy: An Uncommon Complication of Diabetes Mellitus. *Case Rep Surg.* 2013;2013(Figure 5):1–4.
46. Tomaszewski JE, Brooks JSJ, Hicks D, Livolsi VA. Diabetic mastopathy: A distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol.* 1992;23(7):780–6.
47. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):36–47.
48. Oltean HN, Soliman AS, Omar OS, Youssef TF, Karkouri M, Abdel-Aziz A, et al. Risk factors for chronic mastitis in morocco and Egypt. *Int J Inflam.* 2013;2013.
49. Leong PW, Chotai NC, Kulkarni S. Imaging features of inflammatory breast disorders: A pictorial essay. *Korean J Radiol.* 2018;19(1):5–14.
50. Pluguez-Turull CW, Nanyes JE, Quintero CJ, Alizai H, Mais DD, Kist KA, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: Manifestations at multimodality imaging and pitfalls. *Radiographics.* 2018;38(2):330–56.

51. Group C, Cancer B. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10204):1159–68.
52. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: A review of current evidence. *Breast Cancer Res.* 2005;7(1):21–32.
53. Oliveira AM, Ross JS, Fletcher JA. Tumor suppressor genes in breast cancer: the gatekeepers and the caretakers. *Am J Clin Pathol.* 2005;124 Suppl(Suppl 1).
54. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny.* 2015;14(3):196–202.
55. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med.* 2004;23(7):1111–30.
56. Sendag F, Coşan Terek M, Özşener S, Öztekin K, Bilgin O, Bilgen I, et al. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril.* 2001 Sep;76(3):445–50.
57. Harvey JA. Use and cost of breast imaging for postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Am J Roentgenol.* 1999;172(6):1615–9.
58. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, Gundersen S, Host H, Nesland JM. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14-30 years. *Cancer.* 2000;88(4):804–13.
59. Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR. Lobular in situ neoplasia. *Curr Diagnostic Pathol.* 2004;10(3):183–92.
60. Sonnenfeld MR, Frenna TH, Weidner N, Meyer JE. Lobular carcinoma in situ: Mammographic-pathologic correlation of results of needle-directed biopsy. *Radiology.* 1991;181(2):363–7.
61. Selvi V, Nori J, Meattini I, Francolini G, Morelli N, De Benedetto D, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Preoperative Staging and Work-Up of Patients Affected by Invasive Lobular Carcinoma or Invasive Ductolobular Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1569060.
62. Hee JS, Kim HH, Sun MK, Gui YK, Gong G, On KC. Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: Differences in the sonographic and pathologic features. *Am J Roentgenol.* 2008;190(2):516–25.
63. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology.* 1989 Feb;170(2):411–5.

64. Boehm HF, Schneider T, Buhmann-Kirchhoff SM, Schlossbauer T, Rjosk-Dendorfer D, Britsch S, et al. Automated classification of breast parenchymal density: Topologic analysis of X-ray attenuation patterns depicted with digital mammography. *Am J Roentgenol*. 2008;191(6):275–82.
65. Yamada T, Mori N, Watanabe M, Kimijima I, Okumoto T, Seiji K, et al. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2010 Sep;30(5):1183–98.
66. Leconte I, Feger C, Galant C, Berlière M, Vande Berg B, D’Hoore W, et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: The importance of radiologic breast density. *Am J Roentgenol*. 2003;180(6):1675–9.
67. Ajisaka H, Tsugawa K, Noguchi M, Miwa K, Nonomura A. Histological subtypes of ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer*. 2002;9(1):55–61.
68. Reynolds HE, Larkin GN, Jackson VP, Hawes DR. Fixed-facility workplace screening mammography. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Feb;168(2):507–10.
69. Makki J. Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015;8(1):23–31.
70. Koh J, Kim MJ. Introduction of a new staging system of breast cancer for radiologists: An emphasis on the prognostic stage. *Korean J Radiol*. 2019;20(1):69–82.
71. Harvey JA. Unusual breast cancers: Useful clues to expanding the differential diagnosis. *Radiology*. 2007;242(3):683–94.
72. Sullivan T, Raad RA, Goldberg S, Assaad SI, Gadd M, Smith BL, et al. Tubular carcinoma of the breast: A retrospective analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;93(3):199–205.
73. Rakha EA, Gandhi N, Climent F, Van Deurzen CHM, Haider SA, Dunk L, et al. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: An invasive tumor with excellent prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(8):1093–103.
74. Lopez JK, Bassett LW. Invasive lobular carcinoma of the breast: Spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. *Radiographics*. 2009;29(1):165–76.
75. Parvaiz MA, Yang P, Razia E, Mascarenhas M, Deacon C, Matey P, et al. Breast MRI in invasive lobular carcinoma: A useful investigation in surgical planning? *Breast J*. 2016;22(2):143–50.
76. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADSTM classification in mammography. *Eur J Radiol*. 2007;61(2):192–4.

77. No Title [Internet]. Available from: <https://radiologyassistant.nl/breast/calculifications>
78. ACR BI-RADS Atlas, 5th Edition [Internet]. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>
79. Maxwell AJ, Ridley NT, Rubin G, Wallis MG, Gilbert FJ, Michell MJ. The Royal College of Radiologists Breast Group breast imaging classification. Clin Radiol [Internet]. 2009;64(6):624–7.
80. Brenner RJ, Fajardo L, Fisher PR, Dershaw DD, Evans WP, Bassett L, et al. Percutaneous core biopsy of the breast: Effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. Am J Roentgenol. 1996;166(2):341–6.
81. Onstad M, Stuckey A. Benign breast disorders. Obstet Gynecol Clin North Am [Internet]. 2013;40(3):459–73.
82. Lehman C, Holt S, Peacock S, White E, Urban N. Use of the American College of Radiology BI-RADS guidelines by community radiologists: Concordance of assessments and recommendations assigned to screening mammograms. Am J Roentgenol. 2002;179(1):15–20.
83. Barreau B, Tastet S, Stinès J, Picot V, Guibert-Tamisier L, Brault I, et al. Une étude exploratoire sur le vécu psychologique des femmes lors de la surveillance des anomalies mammographiques probablement bénignes: À propos de 50 cas. Gynecol Obstet Fertil. 2003;31(7–8):629–38.
84. Bolmgren J, Jacobson B, Nordenström B. Stereotaxic instrument for needle biopsy of the mamma. AJR Am J Roentgenol. 1977 Jul;129(1):121–5.
85. Pfarl G, Helbich TH, Riedl CC, Wagner T, Gnant M, Rudas M, et al. Stereotactic II-gauge vacuum-assisted breast biopsy: A validation study. Am J Roentgenol. 2002;179(6):1503–7.
86. Georgian-Smith D, D’Orsi C, Morris E, Clark CF, Liberty E, Lehman CD. Stereotactic biopsy of the breast using an upright unit, a vacuum-suction needle, and a lateral arm-support system. Am J Roentgenol. 2002;178(4):1017–24.
87. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Kent C. Diseases of the Breast, Second edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 1152 p.
88. Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, Stavros AT, Johnson KK, Yakes WF, et al. US-guided automated large-core breast biopsy. Radiology. 1993 May;187(2):507–11.

89. Bassett LW, Mahoney MC, Apple SK. Interventional Breast Imaging: Current Procedures and Assessing for Concordance with Pathology. *Radiol Clin North Am.* 2007;45(5):881–94.
90. Helbich TH, Matzek W, Fuchsjäger MH. Stereotactic and ultrasound-guided breast biopsy. *Eur Radiol.* 2004;14(3):383–93.
91. Parker SH, Hopper KD, Yakes WF, Gibson MD, Ownbey JL, Carter TE. Image-directed percutaneous biopsies with a biopsy gun. *Radiology.* 1989 Jun;171(3):663–9.
92. Jung EM, Jungius KP, Lenhart M, Dengler M, Becker H, Rupp N. Tissue harmonic imaging (THI) und contrast harmonic imaging (CHI) zur sonographisch gezielten vakuumstanzbiopsie mammographisch okkultes brusttumoren. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren.* 2004;176(10):1416–22.
93. Morris EA. Diagnostic Breast MR Imaging: Current Status and Future Directions. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2010;18(1):57–74.
94. van den Bosch MAAJ, Daniel BL, Pal S, Nowels KW, Birdwell RL, Jeffrey SS, et al. MRI-guided needle localization of suspicious breast lesions: Results of a freehand technique. *Eur Radiol.* 2006;16(8):1811–7.
95. Girardi V, Carbognin G, Camera L, Baglio I, Bucci A, Bonetti F, et al. Multifocalità, multicentricità e bilateralità del tumore della mammella: Ruolo dell'indagine RM nella stadiazione locale pre-operatoria. *Radiol Medica.* 2011;116(8):1226–38.
96. Viehweg P, Bernerth T, Kiechle M, Buchmann J, Heinig A, Koelbl H, et al. MR-guided intervention in women with a family history of breast cancer. *Eur J Radiol.* 2006;57(1):81–9.
97. Morris EA, Liberman L, Dershaw DD, Kaplan JB, LaTrenta LR, Abramson AF, et al. Preoperative MR imaging-guided needle localization of breast lesions. *Am J Roentgenol.* 2002;178(5):1211–20.
98. Orel SG, Rosen M, Mies C, Schnall MD. MR imaging-guided 9-gauge vacuum-assisted core-needle breast biopsy: Initial experience. *Radiology.* 2006;238(1):54–61.
99. Morris EA. Review of breast MRI: Indications and limitations. *Semin Roentgenol.* 2001;36(3):226–37.
100. Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am.* 2004;42(5):919–34.

101. Kinkel K, Vlastos G. MR Imaging : Breast Cancer Staging. Assessment. 2001;187-96.
102. Mameri CS, Kemp C, Goldman SM, Sobral LA, Ajzen S. Impact of breast MRI on surgical treatment, axillary approach, and systemic therapy for breast cancer. Breast J. 2008;14(3):236-44.
103. Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, et al. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: Clinical experience with pathologic correlation. Radiology. 1993;187(2):493-501.
104. Abe H, Schmidt RA, Shah RN, Shimauchi A, Kulkarni K, Sennett CA, et al. MR-directed ("second-look") ultrasound examination for breast lesions detected initially on MRI: MR and sonographic findings. Am J Roentgenol. 2010;194(2):370-7.
105. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Thornton CM, Van Zee KJ, Tan LK. Fast MRI-Guided Vacuum-Assisted Breast Biopsy: Initial Experience. Am J Roentgenol. 2003;181(5):1283-93.
106. Floery D, Helbich TH. MRI-Guided Percutaneous Biopsy of Breast Lesions: Materials, Techniques, Success Rates, and Management in Patients with Suspected Radiologic-Pathologic Mismatch. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2006;14(3):411-25.
107. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Magnetic resonance guided localization and biopsy of suspicious breast lesions. Top Magn Reson Imaging. 1998 Feb;9(1):44-59.
108. Fajardo LL. Cost-effectiveness of stereotaxic breast core needle biopsy. Acad Radiol. 1996 Apr;3 Suppl 1:S21-3.
109. Lee CH, Egglin TK, Philpotts L, Mainiero MB, Tocino I. Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: Analysis by means of mammographic findings. Radiology. 1997;202(3):849-54.
110. Liberman L. Advantages and disadvantages of minimally invasive breast biopsy procedures. Semin Breast Dis. 1998;1:84-94.
111. Morrow M, Venta L, Stinson T, Bennett C. Prospective comparison of stereotactic core biopsy and surgical excision as diagnostic procedures for breast cancer patients. Ann Surg. 2001;233(4):537-41.
112. Smith DN, Christian R, Meyer JE. Large-core needle biopsy of nonpalpable breast cancers. The impact on subsequent surgical excisions. Arch Surg. 1997 Mar;132(3):256-9; discussion 260.
113. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. Radiology. 1999;211(3):845-50.

114. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1998 Jul 1;171(1):35–40.
115. Sickles EA, Parker SH. Appropriate role of core breast biopsy in the management of probably benign lesions. Vol. 188, *Radiology*. United States; 1993. p. 315.
116. Varas X, Leborgne F, Leborgne JH. Nonpalpable, probably benign lesions: Role of follow-up mammography. *Radiology*. 1992;184(2):409–14.
117. Sickles EA. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3,184 consecutive cases. *Radiology*. 1991 May;179(2):463–8.
118. Kocjan G. Fine needle aspiration cytology: Inadequate rates compromise success. *Cytopathology*. 2003;14(6):307–8.
119. Hayes R, Michell M, Nunnerley HB. Acute inflammation of the breast - the role of breast ultrasound in diagnosis and management. *Clin Radiol*. 1991;44(4):253–6.
120. Perry NM. Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur J Cancer*. 2001;37(2):159–72.
121. Vargas HI, Agbunag R V., Khalkhali I. State of the art of minimally invasive breast biopsy: Principles and practice. *Breast Cancer*. 2000;7(4):370–9.
122. Liberman L, Feng TL, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF. US-guided core breast biopsy: Use and cost-effectiveness. *Radiology*. 1998;208(3):717–23.
123. Schueller G, Jaromi S, Ponhold L, Fuchsjaeger M, Memarsadeghi M, Rudas M, et al. US-guided 14-gauge core-needle breast biopsy: Results of a validation study in 1352 cases. *Radiology*. 2008;248(2):406–13.
124. Liberman L, Ernberg LA, Heerdt A, Zakowski MF, Morris EA, LaTrenta LR, et al. Palpable breast masses: Is there a role for percutaneous imaging-guided core biopsy? *Am J Roentgenol*. 2000;175(3):779–87.
125. Helbich T, Rudas M, Gnant M. Evaluation of Needle Size for Breast Biopsy : Comparison of I4- , I6- , and I8-Gauge Biopsy Needles. *Am Roentgen Ray Soc*. 1998;59–63.
126. Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez MV, Aviram G. US-guided core-needle biopsy of the breast: How many specimens are necessary? *Radiology*. 2003;226(3):779–82.

127. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Abramson AF, Deutch BM, Hann LE. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed? *Radiology*. 1994 Sep;192(3):793–5.
128. Scopa CD, Koukouras D, Spiliotis J, Harkoftakis J, Koureleas S, Kyriakopoulou D, et al. Comparison of fine needle aspiration and Tru-Cut biopsy of palpable mammary lesions. *Cancer Detect Prev*. 1996;20(6):620–4.
129. Collins LC, Connolly JL, Page DL, Goulart RA, Pisano ED, Fajardo LL, et al. Diagnostic Agreement in the Evaluation of Image-guided Breast Core Needle Biopsies: Results from a Randomized Clinical Trial. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(1):126–31.
130. Liberman L. Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 May;174(5):1191–9.
131. Diaz LK, Wiley EL, Venta LA. Are malignant cells displaced by large-gauge needle core biopsy of the breast? *Am J Roentgenol*. 1999;173(5):1303–13.
132. Hoorntje LE, Schipper MEI, Kaya A, Verkooijen HM, Klinkenbijl JG, Borel Rinkes IHM. Tumour cell displacement after 14G breast biopsy. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(5):520–5.
133. Chen AM, Haffty BG, Lee CH. Local recurrence of breast cancer after breast conservation therapy in patients examined by means of stereotactic core-needle biopsy. *Radiology*. 2002;225(3):707–12.
134. Liberman L, LaTrenta LR, Van Zee KJ, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD. Stereotactic core biopsy of calcifications highly suggestive of malignancy. *Radiology*. 1997;203(3):673–7.
135. Burbank F, Parker SH, Fogarty TJ. Stereotactic breast biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome. *Am Surg*. 1996 Sep;62(9):738–44.
136. Burbank F. Mammographic findings after 14-gauge automated needle and 14-gauge directional, vacuum-assisted stereotactic breast biopsies. *Radiology* [Internet]. 1997;204(1):153–6.
137. Liberman L, Abramson F, David D, Thornton M, Rt RM, Morris A, et al. Clip Placement after Stereotactic Vacuum-assisted Breast Biopsy. *Radiology*. 1997;205:417–22.
138. Liberman L, Vuolo M, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, LaTrenta LR, et al. Epithelial displacement after stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Mar;172(3):677–81.

139. Marti WR, Zuber M, Oertli D, Weber WP, Müller D, Köchli OR, et al. Advanced breast biopsy instrumentation for the evaluation of impalpable lesions: A reliable diagnostic tool with little therapeutic potential. *Eur J Surg*. 2001;167(1):15–8.
140. Matthews BD, Williams GB. Initial experience with the advanced breast biopsy instrumentation system. *Am J Surg*. 1999 Feb;177(2):97–101.
141. Liberman L. Advanced Breast Biopsy Instrumentation (ABBI): analysis of published experience. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 May;172(5):1413–6.
142. Frazee RC, Roberts JW, Symmonds RE, Snyder SK, Hendricks JC, Smith RW, et al. Open versus stereotactic breast biopsy. *Am J Surg*. 1996;172(5):491–5.
143. Weber WP, Zanetti R, Langer I, Dellas S, Zuber M, Moch H, et al. Mammotome: Less invasive than ABBI with similar accuracy for early breast cancer detection. *World J Surg*. 2005;29(4):495–9.
144. Leibman AJ, Frager D, Choi P. Experience with breast biopsies using the Advanced Breast Biopsy Instrumentation system. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 May;172(5):1409–12.
145. Ferzli GS, Puza T, VanVorst-Bilotti S, Waters R. Breast biopsies with ABBI®: Experience with 183 attempted biopsies. *Breast J*. 1999;5(1):26–8.
146. Park VY, Kim E-K, Moon HJ, Yoon JH, Kim MJ. Evaluating imaging-pathology concordance and discordance after ultrasound-guided breast biopsy. *Ultrason (Seoul, Korea)*. 2018 Apr;37(2):107–20.
147. Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: A multi-institutional study. *Radiology*. 1994;193(2):359–64.
148. Brenner RJ, Bassett LW, Fajardo LL, Dershaw DD, Evans WP, Hunt R, et al. Stereotactic core-needle breast biopsy: A multi-institutional prospective trial. *Radiology*. 2001;218(3):866–72.
149. Burkhardt JH, Sunshine JH. Core-needle and surgical breast biopsy: Comparison of three methods of assessing cost. *Radiology*. 1999;212(1):181–8.
150. Homer MJ, Smith TJ, Safaii H. Prebiopsy needle localization. Methods, problems, and expected results. *Radiol Clin North Am*. 1992 Jan;30(1):139–53.
151. Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA, Finkelstein SI, Shepard MJ. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: False-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology*. 1999;210(3):799–805.

152. Lee CH, Philpotts LE, Horvath LJ, Tocino I. Follow-up of breast lesions diagnosed as benign with stereotactic core-needle biopsy: frequency of mammographic change and false-negative rate. *Radiology*. 1999 Jul;212(1):189–94.
153. Mateo AM, Frankel AM. Is 6-Month Radiologic Imaging Necessary after Benign Breast Biopsy? Review of Literature and Multicenter Experience. *Am Surg*. 2015 Dec;81(12):1224–7.
154. Plecha DM, Garlick C, Dubchuck C, Thompson C, Constantinou N. Comparing cancer detection rates of patients undergoing short term follow-up vs routine follow-up after benign breast biopsies, is follow-up needed? *Clin Imaging* [Internet]. 2017;42:37–42.
155. Moon HJ, Jung I, Youk JH, Kim MJ, Kim EK. Short-term follow-up in 6 months is unnecessary for asymptomatic breast lesions with benign concordant results obtained at ultrasonography-guided 14-gauge core needle biopsy. *Am J Surg* [Internet]. 2016;211(1):152–8.
156. Sickles EA, Ominsky SH, Sollitto RA, Galvin HB, Monticciolo DL. Medical audit of a rapid-throughput mammography screening practice: Methodology and results of 27,114 examinations. *Radiology*. 1990;175(2):323–7.
157. March DE, Raslavicus A, Coughlin BF, Klein S V, Makari-Judson G. Use of breast core biopsy in the United States: results of a national survey. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Sep;169(3):697–701.
158. Shin S, Schneider HB, Cole FJ, Laronga C. Follow-up recommendations for benign breast biopsies. *Breast J*. 2006;12(5):413–7.
159. Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: Results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound*. 2005;33(2):47–52.
160. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Kwak JY, Son EJ. Analysis of false-negative results after US-guided 14-gauge core needle breast biopsy. *Eur Radiol*. 2010;20(4):782–9.
161. Schoonjans JM, Brem RF. Fourteen-gauge ultrasonographically guided large-core needle biopsy of breast masses. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2001;20(9):967–72.
162. Monticciolo DL, Hajdik RL, Hicks MG, Winford JK, Larkin WR, Vasek J V., et al. Six-month short-interval imaging follow-up for benign concordant core needle

biopsy of the breast: Outcomes in 1444 cases with long-term follow-up. *Am J Roentgenol*. 2016;207(4):912–7.

163. Youk JH, Jung I, Kim EK, Kim MJ, Son EJ, Moon HJ, et al. US follow-up protocol in concordant benign result after US-guided 14-gauge core needle breast biopsy. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(3):1089–97.

164. Fowler AM, Burnside ES, Sisney GA. Utility of 6-month Follow-up Imaging after a Concordant Methods : Results : Radiology. 2011;258(2):380–7.

165. Manjoros DT, Collett AE, Alberty-Oller JJ, Frazier TG, Barrio A V. The value of 6-month interval imaging after benign radiologic-pathologic concordant minimally invasive breast biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(10):3163–8.

166. Mihalik JE, Krupka L, Davenport R, Tucker L, Toevs C, Smith RS. The rate of imaging-histologic discordance of benign breast disease: a multidisciplinary approach to the management of discordance at a large university-based hospital. *Am J Surg [Internet]*. 2010;199(3):319–23.

167. Kim MJ, Kim EK, Lee JY, Youk JH, Park BW, Kim S Il, et al. Breast lesions with imaging-histologic discordance during US-guided 14G automated core biopsy: Can the directional vacuum-assisted removal replace the surgical excision? Initial findings. *Eur Radiol*. 2007;17(9):2376–83.

168. Son EJ, Kim EK, Youk JH, Kim MJ, Kwak JY, Choi SH. Imaging-Histologic Discordance After Sonographically Guided Percutaneous Breast Biopsy: A Prospective Observational Study. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(11):1771–8.

169. Soyder A, Taşkn F, Ozbas S. Imaging-histological discordance after sonographically guided percutaneous breast core biopsy. *Breast Care*. 2015;10(1):33–7.

170. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Ko KH, Kwak JY, Son EJ, et al. Concordant or discordant? Imaging-pathology correlation in a sonography-guided core needle biopsy of a breast lesion. *Korean J Radiol*. 2011;12(2):232–40.

171. Cho SH, Park SH. Mimickers of breast malignancy on breast sonography. *J Ultrasound Med*. 2013;32(11):2029–36.

172. Kim MJ, Kim D, Jung WH, Koo JS. Histological analysis of benign breast imaging reporting and data system categories 4c and 5 breast lesions in imaging study. *Yonsei Med J*. 2012;53(6):1203–10.

173. Margolin FR, Kaufman L, Jacobs RP, Denny SR, Schrumpf JD. Stereotactic core breast biopsy of malignant calcifications: Diagnostic yield of cores with and cores without calcifications on specimen radiographs. *Radiology*. 2004;233(1):251–4.

174. Brem RF, Askin FB, Gatewood OM. Selection of core biopsy specimens for pathologic evaluation of targeted microcalcifications. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Oct;173(4):901–2.
175. Friedman PD, Sanders LM, Menendez C, Kalisher L, Petrillo G. Original report. Retrieval of lost microcalcifications during stereotactic vacuum-assisted core biopsy. *Am J Roentgenol*. 2003;180(1):275–80.
176. Li JL, Wang ZL, Su L, Liu XJ, Tang J. Breast lesions with ultrasound imaging-histologic discordance at 16-gauge core needle biopsy: Can re-biopsy with 10-gauge vacuum-assisted system get definitive diagnosis? *Breast*. 2010;19(6):446–9.
177. Wang ZL, Liu G, Li JL, Su L, Liu XJ, Wang W, et al. Breast lesions with imaging-histologic discordance during 16-gauge core needle biopsy system: Would vacuum-assisted removal get significantly more definitive histologic diagnosis than vacuum-assisted biopsy? *Breast J*. 2011;17(5):456–61.
178. Sohn YM, Yoon JH, Kim EK, Moon HJ, Kim MJ. Percutaneous ultrasound-guided vacuum-assisted removal versus surgery for breast lesions showing imaging-histology discordance after ultrasound-guided core-needle biopsy. *Korean J Radiol*. 2014;15(6):697–703.
179. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985 Jan;312(3):146–51.
180. Georgian-Smith D, Lawton TJ. Controversies on the Management of High-Risk Lesions at Core Biopsy from a Radiology/Pathology Perspective. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2010;48(5):999–1012
181. Berg WA. Image-guided breast biopsy and management of high-risk lesions. *Radiol Clin North Am*. 2004;42(5):935–46.
182. Krishnamurthy S, Bevers T, Kuerer H, Yang WT. Multidisciplinary considerations in the management of high-risk breast lesions. *Am J Roentgenol*. 2012;198(2):132–40.
183. Middleton LP, Sneige N, Coyne R, Shen Y, Dong W, Dempsey P, et al. Most lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia diagnosed on core needle biopsy can be managed clinically with radiologic follow-up in a multidisciplinary setting. *Cancer Med*. 2014;3(3):492–9.
184. Krishnamurthy S, Bevers T, Kuerer HM, Smith B, Yang WT. Paradigm shifts in breast care delivery: Impact of imaging in a multidisciplinary environment. *Am J Roentgenol*. 2017;208(2):248–55.

185. Parker SH, Klaus AJ, Mc Wey PJ, Schilling KJ, Cupples TE, Duchesne N, et al. Sonographically guided directional vacuum-assisted breast biopsy using a handheld device. *Am J Roentgenol*. 2001;177(2):405–8.
186. Burbank F. Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology*. 1997 Mar;202(3):843–7.
187. Kibil W, Hodorowicz-Zaniewska D, Szczepanik A, Kulig J. Ultrasound-guided vacuum-assisted core biopsy in the diagnosis and treatment of focal lesions of the breast - Own experience. *Wideochirurgia I Inne Tech Maloinwazyjne*. 2013;8(1):63–8.
188. Liberman L, Hann LE, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PP. Mammographic findings after stereotactic 14-gauge vacuum biopsy. *Radiology*. 1997 May;203(2):343–7.
189. Alonso-Bartolomé P, Vega-Bolívar A, Torres-Tabanera M, Ortega E, Acebal-Blanco M, Garuo-Ayensa F, et al. Sonographically guided 11-G directional vacuum-assisted breast biopsy as an alternative to surgical excision: Utility and cost study in probably benign lesions. *Acta radiol*. 2004;45(4):390–6.
190. Parker SH, Klaus AJ. Performing a breast biopsy with a directional, vacuum-assisted biopsy instrument. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 1997;17(5):1233–52.
191. Cassano E, Urban LABD, Pizzamiglio M, Abbate F, Maisonneuve P, Renne G, et al. Ultrasound-guided vacuum-assisted core breast biopsy: Experience with 406 cases. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;102(1):103–10.
192. Hahn M, Krainick-Strobel U, Toellner T, Gissler J, Kluge S, Krapfl E, et al. Interdisciplinary consensus recommendations for the use of vacuum-assisted breast biopsy under sonographic guidance: First update 2012. *Ultraschall der Medizin*. 2012;33(4):366–71.
193. Simon JR, Kalbhen CL, Cooper RA, Flisak ME. Accuracy and complication rates of US guided vacuum-assisted core breast biopsy: Initial results. *Radiology*. 2000;215(3):694–7.
194. Park H-L, Hong J. Vacuum-assisted breast biopsy for breast cancer. *Gland Surg* [Internet]. 2014 May;3(2):120–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25083505>
195. Wiratkapun C, Bunyapaiboonsri W, Wibulpolprasert B, Lertsithichai P. Biopsy rate and positive predictive value for breast cancer in BI-RADS category 4 breast lesions. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(7):830–7.

196. Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koelliker SL, Livingston LS. BI-RADS lexicon for US and mammography: Interobserver variability and positive predictive value. *Radiology*. 2006;239(2):385–91.
197. Wiratkapun C, Lertsithichai P, Wibulpholprasert B. Positive predictive value of breast cancer in the lesions categorized as BI-RADS category 5. *J Med Assoc Thai*. 2006 Aug;89(8):1253–9.
198. Park HL, Kim LS. The current role of vacuum assisted breast biopsy system in breast disease. *J Breast Cancer*. 2011;14(1):1–7.
199. Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Ultrasound-guided, vacuum-assisted, percutaneous excision of breast lesions: An accurate technique in the diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *J Am Coll Surg*. 2005;201(1):14–7.
200. Badan GM, Roveda Júnior D, Piato S, Fleury E de FC, Campos MSD, Pecci CAF, et al. Diagnostic underestimation of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ at percutaneous core needle and vacuum-assisted biopsies of the breast in a Brazilian reference institution. *Radiol Bras*. 2016;49(1):6–11.