



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ

**MEME KANSERİNDE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE METASTATİK
AKSİLLER LENF NODU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. DERYA DENİZ ALTINTAŞ

MEME GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ VE TEKNOLOJİLERİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gül Esen İçten

İSTANBUL-2024



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ

**MEME KANSERİNDE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE METASTATİK
AKSİLLER LENF NODU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. DERYA DENİZ ALTINTAŞ

MEME GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ VE TEKNOLOJİLERİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gül Esen İçten

İSTANBUL-2024

Anabilim Dalı: Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Senoloji
Araştırma Enstitüsü, Genel Senoloji Anabilim Dalı
Program: Meme Görüntüleme Teknikleri ve Teknolojileri
Tez Başlığı: Meme Kanserinde Manyetik Rezonans Görüntüleme
Bulguları ile Metastatik Aksiller Lenf Nodu Arasındaki
İlişki
Öğrencinin Adı-Soyadı: Derya Deniz Altıntaş
Savunma Sınavı Tarihi: 13/06/2024

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye (Tez Danışmanı)

Prof. Dr. Gül Esen İçten

Acıbadem Mehmet Ali
Aydınlar Üniversitesi

Üye

Prof.Dr.Füsün TAŞKIN

Acıbadem Mehmet Ali
Aydınlar Üniversitesi

Üye

Prof.Dr. Nermin

TUNÇBİLEK

Trakya Üniversitesi Tıp
Fakültesi Radyoloji
Anabilim Dalı

BEYAN

Hazırlamış olduğum tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin tüm süreçlerinde ve bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezde bulunan bilgileri etik ve akademik kurallara bağlı kalarak elde ettiğimi, çalışma dışından elde edilen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da oluşturduğum kaynaklar listesine eklediğimi ,tezin yazımı ve çalışılması sürecinde telif hakkı ve patenti ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

20/05/2024

Dr. Derya Deniz Altıntaş

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın bütün aşamalarında , kıymetli ve derin akademik bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, değerli zamanını ayırıp içtenlikle destek olan, bundan sonraki mesleki ve akademik hayatımda örnek alacağım kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Gül Esen İçten'e teşekkür ediyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Senoloji Enstitüsü Meme Görüntüleme Teknikleri ve Teknolojileri yüksek lisans programı süresince eğitimime katkı sunan, bilgi ve tecrübelerini ile beni destekleyen öncelikle Prof. Dr. Füsün Taşkın olmak üzere diğer tüm hocalarıma da ayrıca teşekkür ederim.

Hayat arkadaşım ve eşim Dr.Bernas Altıntaş'a, değerli çalışma arkadaşlarıma ve tüm hayatım boyunca yanımda olan sevgili aileme teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
RESİMLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2 GENEL BİLGİLER	8
2.1 Meme Kanseri.....	8
2.1.1 Meme kanserinin epidemiyolojisi	8
2.1.2 Meme kanseri etiyolojisi	8
2.1.3 Meme kanseri patolojisi	13
2.1.3.1 Meme kanseri histopatolojisi.....	14
2.1.3.2 Meme kanserinin moleküler alt-tipleri	19
2.1.4 Meme kanserinde evreleme ve prognoz.....	21
2.1.4.1 Anatmik evreleme sistemi.....	22
2.1.4.2 Prognostik evreleme sistemi	24
2.2 Görüntüleme Yöntemleri.....	26
2.2.1 Mamografi	27
2.2.1.1 Dijital meme tomosentez.....	29
2.2.1.2 Kontrastlı spektral mamografi.....	30
2.2.2 Ultrasonografi (USG)	31
2.2.2.1 Doppler USG.....	32
2.2.2.2 Süperb mikrovasküler görüntüleme (SMG).....	32
2.2.2.3 Elastografi	33
2.2.2.4 Otomatik meme ultrasonografi (ABUS)	33
2.2.3 Meme manyetik rezonans görüntüleme.....	34
2.2.3.1 MRG tekniği	34
2.2.3.2 MRG değerlendirme.....	36
2.2.3.2.1 Morfolojik değerlendirme	36
2.2.3.2.2 Kinetik değerlendirme.....	38
2.2.3.3 Meme MRG endikasyonları	38

2.2.3.3.1	Yüksek riskli hastalarda tarama	39
2.2.3.3.2	Yeni tanı konmuş meme kanserinde tanısal görüntüleme ve evreleme	40
2.2.3.3.3	Primeri bilinmeyen metastatik aksiller lenf nodu varlığı	41
2.2.3.3.4	Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi	42
2.2.3.3.5	Problem çözme: mamografi ve US ile karar verilemeyen olgularda	43
2.2.3.3.6	Şüpheli meme başı akıntısının değerlendirilmesi	43
2.2.3.3.7	Silikon implant bütünlüğünün değerlendirilmesi	44
2.2.3.4	MRG'nin avantajları ve dezavantajları	44
2.2.3.5	MRG kılavuzluğunda girişimsel işlemler	44
2.3	BI-RADS Sınıflaması	45
2.4	Aksiller Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi	48
2.4.1	ALN diseksiyonu	49
2.4.2	Sentinel lenf nodu biyopsisi	49
2.4.3	Aksiller lenf nodu görüntülemesi	50
2.4.3.1	Normal ve patolojik ALN özellikleri	52
2.4.4	Aksiller anatomi	54
2.4.5	Aksiller evreleme	56
2.5	Tanısal Yaklaşım	58
3	GEREÇ VE YÖNTEM	60
3.1	Radyolojik MRG Değerlendirme Protokolü	60
3.2	US Eşliğinde Biyopsi Protokolü	61
3.3	Doku Örneklerinin Histopatolojik Değerlendirmesi	61
3.4	İstatistiksel Analiz	62
4	BULGULAR	63
4.1	Klinik, Histopatolojik Özelliklerin ve Görüntüleme Bulgularının Değerlendirme Sonucu	63
4.2	Olgu Örnekleri	66
5	TARTIŞMA	73
6	SONUÇ	81
7	KAYNAKLAR	82
8	EKLER	98
EK 1.	Etik Kurul Onayı	98
9	ÖZGEÇMİŞ	99

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
ACR	Amerika Radyoloji Derneği
ADH	Atipik Duktal Hiperplazi
AJCC	Amerikan Kanser Komitesi
ALH	Atipik Lobuler Hiperplazi
ALN	Aksiller Lenf Nodu
ALND	Aksiller Lenf Nodu Disseksiyonu
ARFI	Akustik Radyasyon Kuvvet İmpuls Görütüleme
BI-RADS	Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (Breast Imaging-Reporting and Data System)
BRCA	Meme Kanseri Duyarlılık (Breast Cancer Suceptibility)
DKİS	Duktal Karsinoma İn-Situ
DMT	Dijital Meme Tomosentezi
ER	Östrojen Reseptörü
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
FOV	İzlem Alanı (Field of view- FOV)
GA	Güven Aralığı
HER-2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
İDK	İnvaziv Duktal Karsinom
İLK	İnvazif Lobüler Karsinom
İMK	İnvaziv Meme Karsinomu
KSM	Kontrastlı Spektral Mamografi
LKİS	Lobuler Karsinoma İn-Situ
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NST	Özel Tip İçermeyen (Non spesifik tip)
OR	Olasılık Oranı
PR	Progesteron Reseptörü
SE	Strain Elastografi
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SMG	Süperb Mikrovasküler Görüntüleme
US	Ultrasonografi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Bir lenf nodunun anatomisi	51
Şekil 2. Lenf nodu morfolojisi	54
Şekil 3. Anatomik bölgesel nodal alanlar.	55
Şekil 4. AJCC N sınıflandırması.....	57



RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1. ALN radyolojik seviyeleri56
- Resim 2.1. Olgunun preoperatuar MRG incelemesinde aksiyel STIR TSE görüntüde peritümöral ödem görülüyor (a). Substraction görüntüde sağ meme orta dış kadranda posterior yerleşimli 2 cm çapında düzensiz sınırlı heterojen kontrastlanan kitle mevcut (b).....67
- Resim 3. Olgunun preoperatuar MRG incelemesinde; aksiyel ve sagital STIR TSE görüntülerde (b,c) sol meme orta dış kadranda 2.5 cm boyutunda kitle ve eşlik eden yaygın ödem görülüyor. Sağ aksillada bir adet yuvarlak lenf nodu mevcut. Aksiyel subtraction görüntülerde (a) heterojen halkasal tarzda kontrastlanan kitle MIP görüntülerde kitle ve yuvarlak şekilli bir adet lenf nodu mevcut68
- Resim 4. 3. olgunun preoperatuar MRG incelemesinde; aksiyel ve sagital STIR TSE görüntülerde (a,c) sol meme üst dış kadranda 4.5 cm boyutunda kitle ile birlikte belirgin perilezyoner ve prepektoral ödem. Substraction görüntülerde (b) heterojen kontrastlanan multilobule kontürlü noduler kitle lezyonu mevcut. MIP görüntülerde (d) sol aksiller bölgede korteksi kalınlaşmış 3 cm çapında patolojik karakterde adet lenf nodu mevcut69
- Resim 5. Olgunun preoperatuar MRG incelemesinde; sol memede üst orta kadranda santral yerleşimli ciltte retraksiyona neden 5 cm boyutunda subtraction görüntülerde (b) multi lobüle kenarlı heterojen kontrastlanan kitle mevcut. Aksiyel ve sagital STIR TSE görüntülerde (a,c) peritümöral ve prepektoral alanda olmak üzere yaygın ödem mevcut. MIP görüntülerde (d) sol aksillada korteksi kalınlaşmış 2cm çapında lenf nodu mevcut70
- Resim 6. Sağ meme subtraction görüntülerde; (a,b) üst dış kadranda 4.5 cm çapında olan düzensiz sınırlı heterojen kontrastlanan kitle ve orta-dış bölgede birbirine yakın komşuluk gösteren yuvarlak şekilli halkasal tarzda heterojen kontrastlanan aynı karakterde, ek odak ile uyumlu olabilecek multipl nodüller izlendi. STIR TSE görüntülerde(c), peritümöral, prepektoral ve subkütan yaygın ödem izlendi. MIP görüntülerde sağ memede multisentrik yerleşimli lezyonlar ve sağ aksillada yuvarlak şekilli bir adet lenf nodu mevcut71
- Resim 7. Sol meme üst dış kadranda 22 mm ve postero-medial komşuluğunda 9 mm çapında ek odak ile uyumlu olabilecek 2 adet kitle mevcut.(c) Substraction görüntülerde anterior yerleşimli lezyonda halkasal heterojen tarzda kontrastlanma posterior lezyonda homojen kontrastlanma mevcut (b). Aksiyel ve sagital TSE STIR görüntülerde belirgin ödem izlenmedi.(a,d).....72

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Moleküler subtip dayalı tümör sınıflaması	19
Tablo 2. Meme kanserinin TNM evrelemesi.....	24
Tablo 3. BI-RADS sınıflaması	48
Tablo 4. AJCC N sınıflandırma tanımları ve anatomik evreler.....	57
Tablo 5. Metastatik ALN varlığı ve yokluğuna göre hastaların klinik özelliklerinin, patolojik bulgularının ve MRG bulgularının karşılaştırılması	64
Tablo 6. Kitleli lezyonların her iki memede anatomik lokalizasyonlarının dağılımı	65
Tablo 7. Metastatik ALN varlığı ile ilişkili değişkenlerin belirlenmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri.....	66

ÖZET

Meme Kansерinde Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları ile Metastatik Aksiller Lenf Nodu Arasındaki İlişki.

Amaç: Çalışmamızda meme kanserinde önemli prognostik faktörlerden biri olan metastatik aksiller lenf nodu varlığı ile meme kanseri tanısında yüksek duyarlılığa sahip manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları arasındaki ilişkiyi inceleyerek ilerde görüntüleme biyobelirteci olarak kullanılabilecek parametreleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde meme kanseri tanısı almış olgular retrospektif olarak değerlendirilerek pre-operatif MRG tetkiki yapılmış, MRG görüntüleri PACS üzerinde kayıtlı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Sadece kitlesel tipte lezyonu olan (n:123) olgular çalışmaya dahil edildi. Hastalar metastatik aksiller lenf nodu (ALN) tutulumu olup olmamasına göre 2 gruba ayrıldı. İki grup, MRG görüntüleri ve patoloji raporları incelenerek, meme parankim yoğunluğu, arka plan kontrastlanması, ödem varlığı ve yaygınlığı, lezyon boyutu, sayısı, lezyonun bulunduğu taraf, kadran, derinlik, ciltten uzaklık, yaş, histopatolojik özellikler ve moleküler subtip özellikleri açısından karşılaştırıldı. Birden fazla lezyon varlığında en büyük çaplı lezyon peritümoral ödem açısından değerlendirildi. Uematsu ve ark. tanımladığı fokal ödem sınıflaması referans alınarak prepektoral ödem veya ciltaltı ödem varlığı yaygın ödem, tümör çevresi ile sınırlı ödem peritümoral ödem şeklinde tanımlandı. İstatistiksel değerlendirmede, sayısal değişkenlerin analizinde Man-Whitney U/Student-T, nominal ve kategorik değişkenlerin analizinde Kikare/Fischer Exact testleri kullanıldı.

Bulgular: 123 hastanın yaş ortalaması 46 (40-56) olarak tespit edildi. Lezyonların 108 tanesi invaziv duktal karsinom, 5 tanesi invaziv lobüler karsinom, 10 tanesi diğer kanser türlerindeydi. Histopatolojik bulgulara göre 35 hastada aksilla negatif, 88 hastada pozitif. Ödem, yaş, moleküler subtip, Ki67 indeksi, lezyon sayısı, kitle boyutu ve taraf bulgularında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Bu değişkenler univariable lojistik regresyon analizine dahil edildi ve dahil edilen bütün değişkenler istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p < 0.05$). Bu değişkenler multivariable lojistik regresyon analizine dahil edilğinde ödem varlığının

(OD:2.46 CI; 1.11-5.48, p=0.027) ve lezyon sayısının (OD:1.86 CI; 1.01-3.43, p=0.046) metastatik ALN ile anlamlı olarak ilişkili olduğu tespit edildi. 123 hastanın 92 (%74.8) sinde ödem tespit edildi. Peritümoral ödem ile yaygın ödem arasında metastatik ALN açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Meme MRG meme kanseri tanısında yüksek duyarlılığa sahip basit ve kolay ulaşılabilen non-invaziv görüntüleme yöntemidir. MRG bulguları ile meme kanserli hastaların prognozunun tahmin edilmesini sağlayan bazı biyobelirteçler tanımlanmıştır. ALN'lerinin preoperatif değerlendirmesi, önemli prognostik bilgiler sağlar ve tedavi yaklaşımını etkileyebilir. Çalışmamızda meme MRG'de izlenen ödem ve birden fazla lezyon varlığı ile metastatik ALN metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu tespit ettik. Bu görüntüleme bulguları metastatik ALN varlığını öngörmede prognostik görüntüleme biyobelirteçleri olabilirler. Ancak çalışmamızın daha geniş çaplı olgu serileriyle yapılmış çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, Meme MRG, Prognostik biyo belirteç, Ödem, Aksiller lenf nodu metastazı.

ABSTRACT

Relationship Between Magnetic Resonance Imaging Findings and Metastatic Axillary Lymph Node in Breast Cancer.

Aim: The purpose of our study was to investigate the relationship between the presence of metastatic axillary lymph nodes, an important prognostic factor in breast cancer, and magnetic resonance imaging (MRI) findings, aiming to identify possible imaging biomarkers.

Material and Methods: Patients diagnosed with breast cancer in our clinic were retrospectively evaluated, and those with preoperative MRI examinations were selected. Patients whose MRI images were recorded in the PACS system and whose tumors presented as mass lesions (n:123) were included in the study. Patients were divided into two groups based on the presence or absence of metastatic axillary lymph node (ALN) involvement. MRI images and pathology reports were reviewed, and the two groups were compared in terms of breast density, background parenchymal enhancement, presence and extent of edema, number, size, quadrant and laterality of lesions, distance from the skin, patient age, histopathological type and molecular subtype of tumors. When there were more than one lesion, the largest one was taken into consideration. Based on the classification of Uematsu et al, prepectoral and subcutaneous edema were considered diffuse edema, while perilesional edema was considered focal edema. Man-Whitney U/Student-T test, Qi-square and Fischer Exact tests ere used for statistical analyses as appropriate.

Results: The mean age of 123 patients was 46 (range 40-56). Histopathological findings revealed 108 cases of invasive ductal carcinoma, 5 cases of invasive lobular carcinoma, and 10 cases of other cancer types. According to histopathology, 88 patients had metastatic axillary lymph nodes. Edema, age, molecular subtype, Ki-67 index, number of lesions, tumor size, and side were found to be statistically significantly different between the two groups ($p < 0.05$). Univariable logistic regression analysis showed that all included variables were statistically significant ($p < 0.05$). Multivariable logistic regression analysis revealed that the presence of edema (OR: 2.46 CI; 1.11-5.48, $p = 0.027$) and an presence of more than one lesion (OR: 1.86 CI; 1.01-3.43, $p = 0.046$) were significantly associated with metastatic

ALN. Edema was detected in 92 (74.8%) of 123 patients. There was no statistically significant difference between peritumoral edema and diffuse edema regarding metastatic ALN.

Conclusion: Breast MRI is an easily accessible non-invasive imaging method with high sensitivity in the diagnosis of breast cancer. Some biomarkers have been identified using MRI findings to predict the prognosis of breast cancer patients. Preoperative evaluation of ALN provides important prognostic information and may affect treatment approach. In our study, we found a statistically significant relationship between metastatic involvement of the axilla and the presence of edema and multiple tumoral lesions. These imaging findings have a potential to serve as prognostic imaging biomarkers for predicting the presence of metastatic ALN. However, further studies with larger case series are needed to support our findings.

Keywords: Breast Cancer, Breast MRI, Prognostic biomarker, Edema, Axillary lymph node, Metastasis.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup dünyada görülme sıklığı her yıl % 0.5 oranında artmaktadır. Teknolojinin ilerlemesi, tarama programları, yeni tanı yöntemleri ve kişiselleştirilmiş tedavi süreçleriyle ölüm sayısı azalmakla birlikte, tüm dünyada kadınlarda kanserden ölüm nedenleri arasında meme kanseri halen ilk sırada yer almaktadır (1-3).

Meme kanseri tanı anında farklı evrelerde karşımıza çıkabilir; ayrıca hastalık farklı fenotip, histolojik tip ve moleküler alt tipleri ile heterojen bir yapıya sahiptir. Tedavi şekli bulunduğu evreye ve histopatolojik bulgulara göre değişiklik göstermektedir (4,5). Evreleme anatomik, patolojik veya klinik bulgulara dayanarak yapılır. Amerikan kanser komitesinin (AJCC) önerdiği ve tüm dünyada kabul gören TNM sınıflaması, tümör (T), lenf nodu(N) ve metastaz (M) parametrelerini içermektedir. Aksiller lenf nodu (ALN) durumu evrelemenin ana unsurlarından olup, ayrıca prognozu belirlemede tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı ve histolojik dereceyi içeren Nottingham Prognostik indeksinin önemli parametrelerinden biridir (6,7). Güncel St. Gallen kriterlerine göre, sistemik tedavi seçiminde ve hasta prognozunu belirlemede lenfovasküler invazyon varlığı, Ki-67 indeksi, insan epidermal büyüme faktörü reseptörünün (HER-2) durumu ve hormon reseptör düzeyi değerlendirilmesi gereken diğer faktörlerdir (7,8).

Meme kanserli hastalarda uygun ve kişiselleştirilmiş tedavi programlarının oluşturulmasında ALN durumu belirlemek önemli role sahiptir (9). ALN durumunu belirlemek amacıyla sıklıkla sentinal lenf nodu biyopsisi ve ALN diseksiyonu (ALND) gibi invaziv yöntemler kullanılır. Fizik muayenede aksillada şüpheli lenf nodu olan hastalarda iğne biyopsisi ya da sentinel lenf nodu biyopsisi yapılabilir. Ancak bu olguların %70 kadarında ALND'de ALN metastazı bulunamamakta ve hastalar ALND'nin komplikasyonlarına maruz kalmaktadır (10). Ayrıca neoadjuvan kemoterapi erken evre kanserli olgularda da giderek yaygınlaşmaktadır. Bu olgularda tedavi öncesinde aksillanın durumunun cerrahi

olmayan yöntemlerle doğru olarak belirlenmesi gerekir. Bu amaçla kullanılan iğne biyopsilerinde de hata payı mevcuttur.

Günümüzde meme görüntüleme teknolojileri meme kanseri taraması, tanısı, evrelemesi ve takibi için vazgeçilmez yöntemlerdir. Tedaviyi belirleme ve evreleme için gerekli olan tümör boyutu, metastatik lenf nodu varlığı ve uzak metastaz durumunu tespit etmede kullanılır ve en uygun tedavi şeklini sağlamaya yardımcı olurlar **(11)**. Güncel çalışmalar, meme görüntüleme bulgularının meme kanserinin risk, tanı, tedavi ve prognozuyla birlikte biyomedikal araştırmalar için de yararlı olan çeşitli biyobelirteçleri sağladığını göstermektedir **(12-15)**.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gelişmiş meme görüntüleme teknolojilerinden olup, yumuşak dokuda daha yüksek rezolüsyon göstermesi sebebiyle, meme kanserini saptamada diğer görüntüleme yöntemlerine göre sensitivitesi en iyi görüntüleme metodudur **(16,17)**. MRG, meme kanserinde tümör boyutu, tümör şekli, tümör sınırı gibi özelliklerin yanı sıra, tümörün sinyal yoğunluğu ve kontrastlanması, hücre yoğunluğu ve damarlanması gibi hem morfolojik hem de fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi verebilmektedir **(18,19)**. MRG ile metastatik ALN varlığını öngörme konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Erken evre invaziv meme kanserli hastalarda MRG özellikleri ve klinikopatolojik özelliklere dayanarak ALN tutulumunu tahmin etmek için bir nomogram oluşturmayı amaçlayan çalışmada; tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, multifokalite, ADC değeri ve lenfovasküler invazyonun ALN metastazı ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olabileceği bildirilmiştir **(20)**. Ayrıca difüzyon ağırlıklı MRG ile (DWI), meme kanserinde metastatik ALN durumunun tespit edilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur **(21-23)**. Zhao ve ark. hızlı ADC fraksiyonu ile kombine edilmiş MRG'nin, meme kanserinde ALN metastazı için kontrastlı MRG'den daha yüksek tanısal etkinlik gösterdiğini bildirmektedir **(24)**. Chen ve ark. ALN metastazını öngörmede MRG'nin tanısal doğruluğunu araştırdıkları bir çalışmada, ALN metastazını belirlemede MRG'nin tanısal performansının moleküler subtiplere göre değiştiğini bildirmişlerdir **(25)**. MRG nin kontrastsız T2 ağırlıklı sekanslarını içeren birkaç çalışma yapılmış olup, Uematsu ve ark. çalışmasında prepektoral ödem

varlığının enflamatuar meme kanseri ile ilişkili olduğu, ayrıca prepektoral ödemin yaygın invazyon ve ALN metastazının göstergesi olabileceği belirtilmektedir (26). Bu çalışmada sadece prepektoral ödem varlığı değerlendirilmiş, farklı ödem türleri ile ALN metastazı ilişkisi araştırılmamıştır.

Görüntülemenin potansiyel rolünü en üst düzeyde kullanarak aksiller nodal durumun doğru olarak öngörülmesi, hastaların non invaziv şekilde en optimize tedaviyi almalarını sağlayabilir. Ancak literatürde bu konuda henüz net bir bilgi elde edilememiş, fikir birliği oluşmamıştır. Biz bu çalışmada meme kanseri tanısı alan olgularda preoperatif meme MRG bulguları ile ALN metastazı arasındaki ilişkiyi araştırdık ve ilerde ALN durumunu öngörebilecek görüntüleme biyobelirteçlerini belirlemeyi amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Kanseri

2.1.1 Meme kanserinin epidemiyolojisi

Dünya genelinde, meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan kanser türüdür.2020 yılında yaklaşık 2,3 milyon vaka ile en sık tanı alan kanser türü olan akciğer kanserini geride bıraktı ve insidansı her yıl % 0.5 oranında artmaktadır (1). Son 30 yılda yaşa göre standardize edilmiş invaziv meme kanseri oranı neredeyse dörtte bir oranında artmıştır. Meme kanseri insidansı genç kadınlarda nadirdir (2015-2017' de 25-29 yaş arası yıllık oran ~0,1/bin) ve yaşlı kadınlarda çok daha yaygındır (örneğin 65-69 yaş arası yıllık oran 4,2/1000) (27). Amerika Birleşik Devletlerinde 2000' li yılların başlarında menopozal hormon tedavisinin kullanımındaki azalmaya ve muhtemelen tarama katılımındaki platoya bağlı olarak insidans düşmüş ya da sabitlenmiştir (28-30) . 2012-2016 yılları arasında meme kanseri insidans oranı, büyük ölçüde erken evre tanı konulması ve hormon reseptörü pozitif hastalık oranlarındaki artış nedeniyle yılda %0,3 oranında hafif bir artış göstermiştir (31). Avrupa ve ABD’de göre ülkemizde 50’ li yaşlarda meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır (1).Meme kanseri dünyada 685.000 ölüm sayısı ile kanser ölümleinde 5. Sırada yer almaktadır.Her 4 kanser vakasından 1'ini ve her 6 kanser ölümünden 1'ini meme kanseri oluşturmakta olup, görülme sıklığı ve ölüm oranı açısından çoğu ülkede ilk sırada yer almaktadır (1). Yapılan çalışmalarda, 2011'den 2017' e kadar ölüm oranı her yıl %1.3 azaldığı bildirilmiştir. Bunun nedeninin güncel tedavilerin yanı sıra, hem tarama hem de artan farkındalık ile meme kanserinin erken tespit edilebilmesidir (31,32).

2.1.2 Meme kanseri etiyolojisi

Yaş; Genç yaşlarda meme kanserinin genel insidans oranı düşüktür (örneğin, 20-24 yaş arası 100.000 kadında 1,4). Kadınlar menopoza girmeye başladıkça, meme kanseri oranları önemli ölçüde artmaktadır, 1975-2012 yılları arasında meme kanseri

insidansının 40-44 yaş arası kadınlar için 100.000'de 121,7, 50-54 yaş arası kadınlar için 100.000'de 224,3 ve 60-64 yaş arası kadınlar için 343,6 olduğunu göstermektedir. En yüksek meme kanseri oranı 75-79 yaş arası kadınlarda görülmekte olup, bu yaş grubundaki her 100.000 kadın için yaklaşık 447 meme kanseri vakası teşhis edilmektedir (33).

İrk ve etnik köken; Meme kanseri oranları ırk ve etnik kökene göre de farklılık göstermektedir. Siyah kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı beyaz kadınlara kıyasla daha düşük olmakla birlikte, siyahlarda 35 yaşından önce meme kanseri görülme sıklığı daha yüksektir. Siyah kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı 40 yaşından genç kadınlarda Beyaz kadınlara göre daha yüksek olsa da, 40 yaş ve üzeri kadınlarda bunun tersi geçerlidir (34).

Menarş ve Menapoz; Erken menarş ve geç menapoz nedeniyle daha uzun bir süre boyunca endojen östrojene maruz kalan kadınlarda meme kanserine yakalanma riski oldukça artmaktadır. Meme kanseri riski, menarş yaşının küçüldüğü her yıl için yaklaşık %5 oranında artmaktadır. 45-54 yaş arası premenopozal kadınlar, aynı yaştaki postmenopozal kadınlara göre ~%40 daha fazla meme kanseri riskine sahiptir (35).

İlk Doğum Yaşı; Nulliparite ve ilk doğum yaşının geç olması, meme kanserinin yaşam boyu görülme sıklığını artırmaktadır. Nullipar olan veya ilk çocuğunu 30 yaşından sonra doğuran bir kadında meme kanseri riski, ilk çocuğunu 20 yaşından önce doğuran bir kadına göre yaklaşık iki kat daha fazladır. En yüksek riskli gruplar ilk çocuğunu 35 yaşından sonra doğuranlardır. Bu kadınlar doğurmamış kadınlara göre daha yüksek risk grubundadır. İkinci çocuğun erken yaşta doğması meme kanseri riskini daha da azaltmaktadır (36).

Meme Yoğunluğu; Meme yoğunluğu, meme kanserinin bilinen risk faktörleri içerisinde en geniş popülasyonu etkileyen en önemli risk faktörlerinden biridir (37). Meme Yoğunluğu yaş artışı ile azalsa bile yüksek meme yoğunluğu nedeni ile riskteki artış premenapozal ve post menapozal dönemde devam etmektedir..

Postmenopozal kadınlarda meme yoğunluğundaki değişiklikleri gözlemlenmenin premenopozal kadınlara göre daha zordur, çünkü ortalama olarak daha az mamografik yoğunluğa sahiptirler Çalışmalar, yoğunluğun tamoksifen kullanımıyla azaldığını, ancak hormon replasman tedavisi (HRT) kullananlarda arttığını göstermiştir ve bu girişimlerin riskteki değişimin bir mediyatörü olabileceğine dair sınırlı da olsa bazı kanıtlar vardır (38-40).

Aromataz inhibitörleri ile ilişkili meme yoğunluğunda azalma olduğuna dair bazı kanıtlar da vardır, ancak genel olarak tamoksifen için olandan daha az kanıt vardır (41). Atipik hiperplazisi olan kadınlarda meme yoğunluğu önemli ölçüde daha yüksektir (42).

Önceki benign meme hastalığı; Benign meme hastalığı varlığı meme kanseri için önemli risk faktörlerindendir.(43). Epiteyal hiperplazinin olmadığı benign meme hastalığı herhangi bir risk artışı taşımaz. Basit hiperplazi riski yaklaşık %60 artırırken, atipik hiperplazi meme kanseri gelişme riskini yaklaşık 4 kat artırır (44,45). Sklerozan adenozis, kompleks fibroadenomlar, papillom, ve floridepiteyal hiperplazisi olan kadınlarda meme kanseri riski genel popölasyona göre biraz daha yüksektir (yaklaşık %60). Bununla birlikte, bu tür iyi huylu meme hastalıkları için artmış risk yalnızca bu tür hastalıklar söz konusu olduğunda doğrulanmıştır. Bununla birlikte, bu tür iyi huylu meme hastalıkları için artmış risk ancak bu tür lezyonlar çıkarılıp patolojik olarak incelendiğinde doğrulanmıştır (43).

Ağırlık ve Boy; Vücut kitle indeksindeki (VKİ) %10'luk artış, menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri riskinde %40'luk bir artışla ilişkilendirilirken (42,43), menopoz öncesi kadınlarda hafif bir azalma ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca çalışmalar, fazla yağın kadının bel çevresinde olması durumunda riskin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmalar ayrıca 20 ila 40 yaşları arasındaki kilo alımının, mevcut VKİ'den bağımsız olarak kanser riskini artırdığını göstermektedir (46). Bir kadının boyu, BMI'den bağımsız olarak, küçük ancak tutarlı bir şekilde gözlemlenen artmış meme kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir, boydaki her 10 cm için göreceli risk %17 artmaktadır. Boy uzunluğunun meme kanseri riskini nasıl etkilediği net değildir

ancak genetik, beslenme ve hormonal seviyelerin etkileşiminin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (47).

Fiziksel aktivite; Çok sayıda gözlemsel çalışma, orta düzeyde fiziksel aktivitenin meme kanseri gelişme riskinde hafif bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir, ancak elde edilen risk azalması farklı çalışmalarda büyük farklılıklar göstermiştir (48,49).

Diyet ve Alkol; Düşük yağlı diyetin meme kanseri riski üzerindeki etkisini gösteren en iyi kanıt, yaklaşık 50.000 kadının randomize edildiği Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) çalışmasıdır. Bu yaygın olarak olumsuz bir sonuç olarak bildirilmiştir, ancak bulgular aslında 8 yıllık takip sonrasında meme kanseri insidansında yaklaşık %9' luk (OR, 0.91; %95 GA, 0.83-1.01) bir azalma olduğunu göstermiştir (50).

Daha sonra uzun süreli takip sonuçları 19 yıl sonra meme kanseri ölüm riskinde yaklaşık %20 azalma olduğunu göstermiştir ($p = 0.02$) (51). Aradaki Çalışmalar, alkol alımıyla tutarlı ancak küçük bir pozitif ilişki olduğunu bildirmektedir (52). Günde bir içki (10 g) için risk yaklaşık %7 artmaktadır ve alkol türüyle (bira, şarap, alkollü içkiler) ilişkili olmadığı görülmektedir (53).

Emzirme; Genel olarak, bir kadın ne kadar uzun süre emzirirse meme kanserine yakalanmaktan o kadar çok korunduğuna inanılmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda düzenli emziren kadınlarda her 12 ay için meme kanseri göreceli riskinin yaklaşık %4,3 oranında azaldığını ortaya koymuştur (36).

Ekzojen Hormonlar; The Million Women Study kohortu ve WHI randomize çalışmasının her ikisi de, sadece östrojen preparatları kullananlara kıyasla kombine HRT preparatlarını kullananlarda meme kanseri riskinin arttığını bildirmiştir (54-56). Meme kanseri gelişmiş 100.000'den fazla kadının bireysel olarak dahil edildiği bir meta-analiz tüm menopozal hormon tedavisi türlerinin meme kanseri riskinin

arttığını ve östrojen reseptörü pozitif olanların negatif olanlara göre daha yüksek riske sahip olduğunu bildirmiştir (57).

Hereditör Yatkınlık: Ailede birinci dereceden bir akrabanın (anne, kız veya kız kardeş) meme kanseri olması durumunda meme kanserine yakalanma riskinin ortalama ~1,8 olarak tahmin edilmektedir (34).

Akrabada genç yaşta meme kanseri varlığı kişide meme kanseri riskini göreceli olarak artırır. Örneğin, kız kardeş teşhis sırasında 50 yaşında veya daha büyükse 65 yaşına kadar kendisinin de hastalığa yakalanma riski kümülatif olarak yaklaşık %5'tir. Ancak kız kardeşi meme kanserine 30-39 yaşlarında yakalanan bir kadının meme kanserine yakalanma riski yaklaşık %10 kadardır (58). Meme kanseri tanılı dokuz kadından sekizinin etkilenmiş birinci derece akrabası yoktur. Meme kanseri riskini artıran varyasyonların yaklaşık dörtte birinin kalıtsal faktörlerle açıklanmaktadır. Kalıtsal riskin %15-20'sinin BRCA1 ve BRCA2'deki mutasyonlarla, %14'ünün yaygın düşük riskli paralellerle (tek nükleotid polimorfizmi [SNP'ler]) ve ~%5'inin CHEK2, ATM ve PALB2 gibi yaygın olmayan genlerle açıklandığı tahmin edilmektedir (59).

Meme kanserinde BRCA 1 ve BRCA 2 en sık görülen mutasyonlardır. BRCA 1 geni taşıyan kadınların meme kanseri gelişme riskinin %65 ve BRCA 2 gen mutasyonu taşıyan kadınların ise %45 risk taşıdığı bildirilmiştir (60). Ayrıca, bu mutasyonu bulunan olguların over kanserine yakalanma riski %1 ile %40 arasındadır. Genel olarak BRCA 1 ve 2 mutasyonları genç yaşlarda ortaya çıkan, bilateral ve triple negatif meme kanseri ile ilişkilidir. Meme kanseri ile ilişkili gen mutasyonları ATM, NF1, PTEN, PALB2, RAD51C, RAD50, STK11, NBN, BARD1, CHECK2, FANCC, BRIP1, MRGE11A ve NF1 olup, daha az sıklıkla görülmektedir (61).

Predispozan bir gendeki germ hattı mutasyonunun kalıtımı, erken başlangıçlı ve potansiyel olarak iki taraflı meme kanserine yatkınlık yaratır. Bu mutasyonlar genellikle otozomal dominanttır. Bazı mutasyonlar ayrıca yumurtalık (BRCA1/2),

tiroid kanseri (PTEN) ve sarkomlar (TP53) gibi diğer malignitelere karşı artmış bir duyarlılık sağlar. Li Fraumeni sendromu vakalarının %70' inden fazlasını oluşturan germ hattı mutasyonu olarak araştırılan TP53 geninin erken meme kanserine yatkınlık sağladığı bilinmektedir. 30 yaş ve altındaki kadınlarda meme kanseri riski BRCA1'e göre daha yüksektir ve mutasyon taşıyıcılarında beyin tümörleri, sarkomlar ve diğer maligniteler açısından da çok ciddi bir risk artışı söz konusudur (62).

Bazı sendromlar meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar kalıtsal meme ovaryan kanser sendromu, Fraumeni Sendromu, Li Peutz Jeghers Sendromu ve Cowden Sendromu olarak sıralanmaktadır.

Askenaz Yahudi nüfusunun %2'sinden fazlasında BRCA ve BRCA2' de mutasyon bulunmaktadır. Bir çalışma, mutasyonların bu yüksek riskli ailelerin %59' unda mevcut olduğunu göstermiştir (63).

Ailel kalıtsal meme kanseri bulguları

- Birinci derecede akrabada (BRCA 1-2) genetik mutasyon saptanması
- Birinci derece akrabada genç yaşta meme kanseri görülmesi
- Aynı akrabada hem meme hem over kanserinin birlikte saptanması
- Birinci derecede akrabada bilateral meme kanseri izlenmesi
- Erkek akrabada meme kanseri tanısı

2.1.3 Meme kanseri patolojisi

Meme dokusu glandüler epitel ve yağ ile çevrili fibröz stromadan oluşur. Bunların dengesi yaşa, adet döngüsüne, hamileliğe ve emzirmeye göre değişir. Glandüler epitel, meme başındaki 15 ila 20 primer laktiferöz kanaldan yayılan karmaşık bir dallanma duktal sistemi oluşturur.

Açıklıklarının yakınında kanallar tabakalı skuamöz epitel ile kaplıdır. Areolanın arkasındaki dilate laktifer sinüste iki tabaka küboidal epitel hücrelerine geçiş vardır ve

kanal sisteminin geri kalanında tek bir hücre tabakası bulunur. Epiteli bir miyoepitelyal hücre ağı çevreler ve bunun etrafında kalın bir bazal membran bulunur. Kanallar memeye geçerken tekrar tekrar bölünerek duktül kümeleri ve bir sinden oluşan terminal kanal lobüler ünitesinde sonlanır. Fibröz bir stroma glandüler epiteli çevreler ve buradan kan damarları ve lenfatikler geçer.

Meme kanserleri, memenin glandüler epitel hücrelerinden kaynaklanır. Bazal membran, invaziv ve in situ hastalık arasındaki ayrımı tanımlamaya yardımcı olur. Nadiren bağ dokusu elamanlarından köken alır.

2.1.3.1 Meme kanseri histopatolojisi

Karsinoma İn-situ: İn situ karsinom, miyoepitelyal bir tabaka ve sağlam bir bazal membran tarafından tutulan klonal bir proliferasyondur. Duktal Karsinoma in-situ (DKİS) yaygın olarak invazif hastalığa ilerleme riski değişken olan, zorunlu olmayan bir öncül olarak kabul edilmektedir. Klasik tip Lobüler Karsinoma in-situ 'nun (LKİS) klinik önemi daha tartışmalıdır, ancak genellikle invaziv hastalığın gerçek bir öncüsü olmaktan ziyade bir risk lezyonu olarak kabul edilir.

Duktal KİS (DKİS): DKİS semptomatik hastalığın %5'ini (tarihsel serilerde) ancak taramada saptanan meme kanserinin ~%20-25'ini oluşturur. Tarama mamografisinde tipik olarak çubuk şeklinde, dallanan veya granüler mikrokalsifikasyonlar olarak tanımlanır. Bunlardan ilki çoğunlukla yüksek dereceli DKİS ile, ikincisi ise sırasıyla nekrotik debris veya sekresyonlar içindeki kalsifikasyon nedeniyle düşük dereceli hastalıkla ilişkilidir. Bu radyolojik tespit nedeniyle, yani ele gelen bir kitle olmaksızın, cerrahi bir numunenin laboratuvarında kesilip çıkarılması sırasında DKİS 'in tanımlanması zor olabilir. Komedo tipi nekrozu temsil eden soluk lekeler, lezyonun makroskopik örnekte nerede bulunduğu dair bir ipucu sağlayabilir, ancak doğru örneklemeyi sağlamak için çoğu durumda kesit radyografisi önerilir. DKİS memenin terminal kanal-lobüler ünitesinden kaynaklanır ve tipik olarak ayrı bir kitle oluşturmadan tek bir kanal bölgesi ('tek merkezli') içinde gelişir. Bununla birlikte, normal meme kanalı bölgeleri

boyut ve şekil bakımından büyük farklılıklar gösterir ve kapsamaları diğer bölgelerle örtüşür ve iç içe geçer. Kısmen bunun bir sonucu olarak, iki boyutlu histolojik inceleme, karmaşık tek bir kanal bölgesini içeren tek odaklı bir DKİS alanının çok bölgeli veya çok odaklı DKİS olarak yanlış yorumlanmasına yol açabilir. Mikroskopik olarak, atipik neoplastik hücre popülasyonları kanallar içinde görülür ve bazen lobüllere uzanır. DKİS, terminal kanal lobüler ünitesi ve ilişkili kanallar içinde çeşitli mimari büyüme paternleri gösterebilir (örn. solid, kribriform, mikropapiller, papiller), ancak farklı paternler bir arada bulunabilir. DKİS, nükleer boyut ve nükleer pleomorfizme göre düşük, orta ve yüksek dereceli tipler olarak derecelendirilir ve çoğu yüksek dereceli hastalıktır. Sitonükleer derecenin hem nispeten tekrarlanabilir olduğu hem de çoğu seride klinik sonuçla korele olduğu gösterilmiştir. Nekroz yüksek sitonükleer dereceli DKİS'de daha yaygındır ancak daha düşük dereceli hastalıklarda da mevcut olabilir (64).

Günümüzde, cerrahi eksizyon DKİS için tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. DKİS' in sınır durumunun belirlenmesi, bu hastalığın üç boyutlu büyüme modeli nedeniyle özellikle zordur. Buna ek olarak, yeterli eksizyon sınırının tanımlanması konusunda uluslararası bir fikir birliği yoktur; bir meta-analiz DKİS için 2 mm'lik bir eksizyon sınırı elde edilmesi gerektiğini öne sürmüştür (65,66) ancak bu analizde 1 mm ile 2 mm'lik sınırlar arasında doğrudan bir karşılaştırma yapılmamıştır, çünkü bu kategorilerdeki sayılar anlamlı bir karşılaştırma için çok azdır. Bazı merkezler, yüksek dereceli DKİS' lerde radyoterapi ilavesiyle, düşük ve orta dereceli DCIS'lerde ise radyoterapi olmaksızın 'tam' eksizyon olarak kabul edilen 1 mm'lik sınırla düşük nüks oranları bildirmiştir (67).

Lobüler KİS (LKİS): LKİS ayrıca terminal kanal lobüler ünitesinden de kaynaklanır. Klasik LKİS hücreleri, invaziv lobüler karsinom (ILK) hücrelerine çok benzer şekilde karakteristik olarak diskohezif ve orta büyüklüktedir.

LKİS atipik lobüler hiperplaziden (ALH) terminal kanal lobüler ünitesindeki hastalığın derecesine göre ayırt edilir; LKİS tanısı için terminal kanal lobüler ünitesindeki toplam asini sayısının %50'sinden fazlasının atipik hücreler tarafından

genişletilmesi gerekirken daha düşük dereceler ALH olarak kabul edilir. Bazıları, hem ALH hem de LKİS aynı sitolojik ve moleküler değişikliklere sahip olduğundan, her iki süreç için de 'lobüler in situ neoplazi' (LIN) teriminin kullanılmasını önermektedir.

Gerçekten de, kapsam güvenilir bir şekilde değerlendirilemediğinde (örn. kor biyopside), sürecin lobüler neoplazi olarak sınıflandırılması önerilir, ancak cerrahi eksizyon örneklerinde ALH, LKİS 'den ayırt edilmelidir, çünkü invaziv karsinom gelişme riski LKİS 'de (artmış risk yaklaşık 10 kat) ALH'den (artmış risk yaklaşık 4 kat) daha fazladır. LKİS, DKİS 'e göre daha az yaygın olarak teşhis edilir. Bunun nedeni büyük ölçüde klasik LKİS 'in çoğunlukla ekranda tespit edilen veya kitle oluşturan bir lezyondan ziyade histolojik olarak tespit edilen tesadüfi bir bulgu olmasıdır (68).

Pleomorfik LKİS, LKİS 'in nadir görülen bir varyantıdır ve klasik forma benzer diskohezyon ve büyüme paterni gösteren ancak yüksek sitonükleer dereceli hücrelerden oluşur.

Mikrokalsifikasyonlu veya mikrokalsifikasyonsuz komedo nekroz sıklıkla mevcuttur ve bu lezyon tipik olarak mamografik taramada kalsifikasyonlarla birlikte tespit edilir. Pleomorfik LKİS 'in davranışı ve optimum yönetimi hakkında hala sınırlı klinik veri olmasına rağmen, hastalığın daha agresif biyolojik özellikleri (örneğin morfoloji, proliferasyon oranı ve HER2'nin klasik LKİS 'ten daha sık eksprese edilmesi) ve klasik LKİS ile karşılaştırıldığında eş zamanlı invaziv kanser insidansının daha yüksek olması, bunun daha çok DKİS gibi davranabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle şu anda Pleomorfik LKİS tipik olarak DKİS'e benzer şekilde yönetilmektedir (69).

İnvaziv Meme Kanseri (İMK): İMK, karsinomun bazal membranın ötesine uzanması ve invaziv unsurun boyutunun 1 mm'den fazla olması durumunda tanınır. Mikroinvaziv karsinom, bir veya daha fazla ayrı invazyon odağının maksimum boyutunun 1 mm veya daha az olması durumunda teşhis edilir. Mikroinvazyon tipik

olarak yaygın yüksek dereceli DKİS bağlamında da görülür, ancak nadirdir ve lobüllerin veya sklerozan adenozun kanserleşmesi gibi durumların varlığı ile ayırt edilmelidir.

İnvaziv bir meme kanserinin temel özellikleri histolojik olarak iki ana şekilde değerlendirilir: histolojik alt tip ve histolojik derece1; her ikisi de biyolojik ve prognostik bilgi sağlar (70,71).

İnvaziv meme kanserinin çok sayıda morfolojik alt tipi kabul edilmektedir. Tanım olarak, bir 'spesifik tip' tümörler, tümörün en az %90' ında o spesifik tipin klasik morfolojik özelliklerini gösterir. Spesifik tip tümörler, nonspesifik tip (NST) lezyonlardan daha iyi prognoza sahip olma eğilimindedir, ancak bu her zaman geçerli değildir. NST'nin invazif karsinomları spesifik özelliklere sahip değildir veya spesifik tip morfolojisinin %50'sinden daha azını içerir. Tarihsel olarak bunlar 'duktal' olarak adlandırılmıştır, ancak bunlar ne duktalardan türedikleri ne de mutlaka duktal oluşturdıkları için 'duktal' terimi artık önerilmemektedir. NST İMK bir dışlamadır; bu lezyonlar özel tanısal özellikler göstermez ancak invaziv meme kanserlerinin çoğunluğunu (%75' e kadar) oluştururlar. Bununla birlikte, NST kanserleri histoloji ve klinik davranış açısından çeşitlilik gösterir ve tüm invaziv meme kanserlerinde olduğu gibi, histolojik derece gibi sınıflamaları için ek yöntemler gereklidir.

NST ve spesifik 1 tip kanserlerin uç noktaları arasında, bazı invaziv kanserler karışık tümörler olarak sınıflandırılır çünkü çeşitli kombinasyonlarda bazı spesifik tip alanlar (%50' den fazla, ancak %90'dan az) içerirler; örneğin, NST alanlarına karışmış müsinöz karsinom alanları olabilir (72).

İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK) invaziv meme kanserinin ikinci en yaygın formudur (%5-15) LKİS'de olduğu gibi (daha önce tartışılmıştır), bu da diskohezif, tipik olarak orta büyüklükteki malign hücrelerden oluşur. Klasik, alveolar ve solid gibi farklı yapısal büyüme modellerine sahip İLK alt tiplerinin yanı sıra büyük, atipik çekirdekli pleomorfik bir form da mevcuttur. İLK tipik olarak histolojik derece 2

(~%75), ER ve progesteron reseptörü (PgR) pozitif ve İnsan epidermal büyüme hormonu reseptör-2 (HER-2) negatiftir. E-cadherin tipik olarak (ancak değişmez bir şekilde değil) İLK 'de (aynı zamanda ALH ve LKİS'de) anormaldir ve bu lezyonları tanımlamaya yardımcı olmak için tanısal olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, hem in situ hem de invazif hastalık için E-cadherin immünoreaktivite paternlerindeki varyasyonlar tanımlanmıştır ve mevcut öneriler, immünohistokimyasal reaktivite paterninden ziyade sitomorfolojiye daha fazla ağırlık verilmesi gerektiği yönündedir (73).

Örneğin NST tümörlü eşleştirilmiş hastalarla karşılaştırıldığında, İLK'nin özellikle hormona duyarlı olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (74). İLK aynı zamanda kendine özgü bir metastaz paterni gösterir, NST lezyonlarına kıyasla akciğer ve karaciğer yerine tercihen overler ve gastrointestinal sisteme yayılır (75).

Literatürde yaygın olarak bildirilmesine rağmen, İLK 'in diğer tiplere göre daha sık multisentrik ve/veya iki taraflı olup olmadığı tartışmalıdır (bazı serilerde kontralateral meme kanseri insidansı %20,9 iken NST lezyonlu hastalarda bu oran %11,2'dir) (75). Bununla birlikte, İLK'in radyolojik olarak tanımlanmasının ve mamografik olarak değerlendirilmesinin, özellikle de boyut ölçümünün doğruluğu açısından, daha zor olabileceği daha fazla kabul görmektedir.

Çoğu <%5 insidansa sahip olan çok sayıda başka özel tip tümör vardır. Bunlar arasında mükemmel prognoza sahip formlar (örneğin tübüler ve kribriform karsinomlar ve iyi prognozlu müsinöz kanserler bulunmaktadır. Diğer tümör tipleri, LVI eğilimi olan invaziv mikropapiller karsinom gibi ek spesifik özelliklerle ilişkilidir. Metaplastik karsinom gibi bazı tipler mezenkimal ve/veya skuamöz farklılaşma gösterir ancak görünüşleri ve prognozları (üçlü negatif olmalarına rağmen) yüksek dereceli işi hücre paternleri ve tipik olarak kötü sonuçlu skuamöz karsinomlardan düşük dereceli adenoskuamöz ve fibromastoz benzeri karsinomlara kadar geniş bir çeşitlilik gösterir; bunların her ikisinin de metastatik yayılma riski düşüktür ancak yetersiz eksize edilirlse önemli bir lokal nüks riski vardır.

2.1.3.2 Meme kanserinin moleküler alt-tipleri

Meme kanseri evrelemesinin ilk uygulanmasından bu yana, hastalığın anatomik boyutunun sonuçları belirleyen tek faktör olmadığı anlaşılmıştır. Örneğin, düşük dereceli büyük bir tümör, yüksek dereceli küçük bir tümöre kıyasla daha iyi bir sonuca sahip olabilir. İlk olarak Perou ve ark., (2000) tarafından “moleküler sınıflama” ortaya koyulmuş ve tümörlerin gen ekspresyon farklılıklarına dayanarak meme kanserleri, Luminal, HER-2 pozitif ve Bazal tip olarak gruplandırılmıştır (Tablo 1). Bunlar farklı prognostik özellikler göstermektedir (62, 76, 77).

Tablo 1. Moleküler subtipi dayalı tümör sınıflaması

Moleküler Subtip	Tanımlayıcılar	Yorumlar
Luminal A	ER +	Düşük dereceli
	PR +	Yavaş büyür
	HER2 –	En iyi prognoz
	↓ Ki-67	Tümörlerin %71'i
Luminal B	ER +	Yüksek dereceli
	PR + veya -	Biraz daha hızlı büyür
	HER2 + veya -	Biraz daha kötü prognoz
	↑ Ki-67	Tümörlerin %12'si
Triple-negatif	ER -	Daha kötü prognoz ile agresif
	PR -	Genellikle kemoterapiye iyi yanıt verir
	HER2 -	Daha kötü prognoz ile agresif Genellikle kemoterapiye iyi yanıt verir BRCA1 + ile ortak Genç bireylerde yaygın Afrika kökenli ortak
HER 2 den zengin	ER -	Daha kötü prognoz ile agresif
	PR -	HER2 hedefli tedaviler iyileştirilmiş sonuçlar
	HER2 +	Tümörlerin %5'i

Luminal tip meme kanseri progesteron reseptör (PR) ve hormonal reseptör östrojen reseptör (ER) içerir tüm meme kanseri tiplerinin 4/3'ünü oluşturur. Genellikle orta gradlı tümörlerdir PR ve ER düzeyinin belirlenmesinde; immünohistokimyasal metod kullanılır. Bu metod ile dokuda reseptör düzeyi ≥ 1 ise , reseptör pozitif olarak kabul edilmektedir. ER (-) tümörlerin ilk 5 yıllık nüks riski ER (+) tümörlere kıyasla daha düşüktür (6).

Ki-67 indeksi lezyonun proliferasyon oranını belirtir. Bu oran yüzdesine göre Luminal tümörler Luminal A ve ya Luminal B olarak gruplara ayrılmaktadır. Ki-67 indeksi $<14\%$ olan ve hormon reseptörü bulunduran tümörler Luminal A olarak, yine hormon reseptörü bulundurup Ki-67 indeksi $>14\%$ olan tümörler Luminal B olarak ayrılır. Luminal B tümörlerde; HER-2 reseptörü de saptanabilmektedir. Hastaların tedavi süreçleri bu ayırım sonuçlarına göre belirlenen moleküler subtip'e göre belirlenir. Luminal A tümörlerde cerrahi tedaviye endokrin tedavi eklenmekte iken, Luminal B tümörlerde tedavi şekli değişerek tedaviye kemoterapötik ajanların da eklenmesi gerekir. Luminal B tümörler hormon reseptörü pozitif olan tümörlerde kötü prognoz gösteren alt grubu oluşturmaktadır (62,77,78).

Hormon reseptörü HER-2 (+) gruptaki tümörler de negatif olup, Luminal B tipe kıyasla HER-2 reseptör pozitifliği daha fazladır. İki yöntem ile HER-2 onkogeninin aktivitesinin ölçümü sağlanır. Bunlar, in-situ hibridizasyon ile HER-2 gen amplifikasyonunun (FISH) tespiti ve HER-2 protein ürününün tespiti (ELISA, Western-blot ve immunohistokimyasal boyama). Günlük pratikte en sık immunohistokimyasal boyama yöntemi kullanılır çünkü FISH yöntemi daha pahalı ve zor bir yöntemdir. İmmünohistokimyasal boyamanın sonucunda HER-2 reseptörünün bir pozitif olması HER-2 reseptörü açısından (-), üç pozitif olması ise HER-2 reseptörü açısından (+) olarak değerlendirilirken, iki pozitif olması durumunda ileri teknik olarak FISH istenir ve bu yöntem daha kesin sonuçlar verir (6, 79). HER-2 tümörler genelde yüksek dereceli ve agresif tümörler olup HER-2 reseptör antagonisti herceptin'e iyi yanıt verir (77).

Hormon ve HER-2 reseptörlerinin saptanmadığı grup bazal tip meme kanserleri olup genellikle bazal ve miyoepitelyal tabaka reseptörlerini içerirler. Bu nedenle, "üçlü negatif" tümörler olarak adlandırılmaktadırlar. BRCA 1'e bağlı DNA onarım defektiyle ve P53 mutasyonu ve ilişkili olup, yüksek Ki-67 değerleri olan kötü prognoz gösteren tümörlerdir. Bu tümörlerin yeni kemoterapötik ajanlara cevapları diğer tümörlerle kıyaslandığında daha iyidir (77).

Irklara göre de moleküler subtiplerin görülme oranı değişiklik göstermektedir. Afro-Amerikan kadınlarda, beyaz tenli Amerikan kadınlara oranla triple negatif tümörlerin daha sık saptandığı ve bu kadınlarda ayrıca hormon reseptör pozitif ve HER-2 reseptör pozitif tümörlerin daha az görüldüğü bildirilmiştir (80). Moleküler subtipler içinde Luminal tip en sık görülen tiptir. Luminal A subtipi tüm meme kanserlerin yaklaşık %40'ını oluştururken, Lüminal B tipi ise yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, HER-2 (+) tümörler ise yaklaşık %10 ile %15'ini oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada, HR (+) hastaların %80'inde, HER-2 (+) hastaların %23'ünde ve Triple negatiflik %13'ünde bulunmuştur (81).

15 yıllık takipte, Hormon reseptör pozitif tümörlerin endokrin terapiden fayda gördüğü ve bu gruptaki hastalarda tamoksifen tedavisinin nodal durum, yaş ve kemoterapi uygulanmasından bağımsız nüks oranını %39, mortaliteyi ise %30 oranında azalttığı belirlenmiştir (82). Meme kanser türleri arasında en iyi prognozu Luminal A tip göstermektedir. Luminal B tümörler ise genel olarak Luminal A tümörlere göre kötü prognoza sahiptir (83).

Meme kanserinde, HER-2'reseptörü araştırılarak HER-2 bloke eden ilaçlardan fayda görecektir hastalar belirlenmeye çalışılmaktadır. HER-2 reseptör pozitifliği olup hasta "trastuzumap" gibi HER-2 reseptör antagonist ve kemoterapötik ajanlar ile tedavi görmemiş ise bu kötü prognozun belirticidir (84,85). Trastuzumap tedavisi ile birlikte kemoterapi alan bir hastanın 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranının %98 olduğu bildirilmiştir (86).

Triple negatif subtip meme kanserinde kısa süreli prognoz diğer subtiplerle karşılaştırıldığında daha kötü sonuçlar göstermektedir. Ayrıca ilk 2 yılda uzak metastaz ve rekürrens riski diğer subtiplere göre daha yüksek düzeyde olup geç dönem rekürrens oranı ise diğer tiplere benzerlik göstermektedir. (87,88).

2.1.4 Meme kanserinde evreleme ve prognoz

Meme kanserinin evrelendirilmesi 1977'den beri AJCC tarafından geliştirilmekte ve sürdürülmektedir. TNM sınıflaması, retrospektif olarak tüm hastalık evrelerindeki geniş hasta popülasyonlarında sağ kalım düzeylerinin analizi ile geliştirilmiştir. Geleneksel olarak hastalar, TNM sistemine dayalı olarak hastalıklarının anatomik boyutuna göre gruplandırılmıştır: tümör boyutu, tutulan lenf nodları ve uzak metastaz. Evreleme, temel olarak tümör boyutu (T), lenf nodu tutulumu (N) ve metastatik hastalık (M) varlığına dayanır. Klinik bulgulara, patolojik ve anatomik bulgulara dayanarak evreleme yapılmaktadır. AJCC evreleme sistemi, hastaları prognoz açısından gruplandırmak için bir strateji sağlar. AJCC'nin sekizinci baskısı 1 Ocak 2018 tarihinde uygulanmaya başlanmıştır. Önceki baskılara göre ana değişiklikler arasında prognostik evreleme protokolünün uygulanması yer almaktadır. Prognostik evrelemede, tümör nükleer derecesi, hormon reseptörü durumu (östrojen reseptörü (ER)/progesteron reseptörü (PR) ve HER-2 durumu gibi biyolojik faktörler geleneksel anatomik TNM evrelemesine dahil edilmiştir.

2.1.4.1 Anatomik evreleme sistemi

Tanı anında kanserin evresi, prognozu tanımlayan ve uygun tedaviyi belirleyen kritik bir faktördür. Tedavi merkezleri arasında bilgi alışverişini kolaylaştırmak ve klinik kanser araştırmalarına temel oluşturmak için doğru evreleme gereklidir. Şekil 15.1, kanserleri primer tümörün boyutu ve yaygınlığı (T), lenf nodlarının tutulumu (N) ve uzak metastazların varlığı veya yokluğuna (M) göre sınıflandıran AJCC TNM sistemini göstermektedir. Meme TNM evrelemesinin sadece İMK ve duktal karsinomların için geçerlidir.

Primer tümör tipi , uzak metastaz varlığı , boyutu ve bölgesel lenf nodu invazyonu anatomik evrelemenin bileşenidir. TNM kombinasyonu 0-4 arasında bir evre belirlemektedir. Tümörün boyutu , tümörün en geniş çapını belirtmektedir. Halen tümörün multifokal veya multisentrik olmasının prognoz ile ilişkisinde ortak görüş birliği olmayıp çelişkiler mevcuttur.. Ancak sekizinci versiyonunda bu durumla ilgili bir yorum yapılmamıştır. Bir memede birden fazla tümör olduğunda, T sınıflandırmasını sağlamak için en büyük tümör kitlesi kullanılır. Satelit kitleler T

parametresine eklenmez. T parametresi için göğüs duvarı invazyonu (T4a) kostaların, interkostal kasların ve serratus anterior kasının tutulumunu içerir. Pektoralis kaslarının tutulumu göğüs duvarı invazyonu oluşturmaz. Ayrıca, enflamatuvar karsinom terimi, komşu cildi doğrudan istila eden lokal olarak ilerlemiş kanserler için kullanılmamalıdır. İnflamatuvar karsinom, T4d, öncelikle kızarıklık ve portakal kabuğu ile karakterize hızlı başlayan cilt inflamasyonu ve memenin üçte birinden fazlasını içeren yaygın meme şişliği olan bir hastada klinik bir tanıdır.

Aksiller, supraklaviküler ve iç meme nodal tutulumunun kombinasyonu N'yi belirler. Bölgesel aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesi boyuta çok morfolojiye dayanır. Normal lenf nodları homojen ince bir kortekse sahip oval şekildedir. Şüpheli özellikler arasında yuvarlak şekil, kalınlaşmış korteks ve yağlı hilumun tamamen veya kısmen silinmesi yer alır. Nodal durum (N), ipsilateral bölgesel lenf nodlarının tutulumunu güçlü ve bağımsız olarak gösteren bir prognostik etkidir. İzole tümör hücrelerinin varlığının (pN0ıtc) ve tümör infiltrasyonu <2 mm olan mikrometastazların (pN1mic) prognostik önemi halen tam olarak ortaya koyulmamıştır, N1 durumunda sağkalım oranı %85'e kadarken, M0 bir tümör N0 ise beş yıllık sağkalım beklentisi %99 lara çıkmaktadır (54). Lenf nodlarının evrelendirilmesi klinik ve görüntüleme bilgilerine dayanarak (cN) veya cerrahi müdahale sonrasında (pN) yapılabilir. Pektoralis minör, aksiller nod istasyonunu belirlemek için bir dönüm noktasıdır. Seviye I pektoralis minörün lateralinde/altında, seviye II derininde ve seviye III medialinde/üstünde yer alır. Rotter olarak da bilinen interpektoral nodların evrelemede seviye II'ye eşdeğerdir. Sentinel lenf nodu biyopsisi, izlenebilir bir maddenin intratümöral veya periareolar enjeksiyonundan sonra sentinel lenf nodlarının tanımlanmasını ve eksize edilmesini içerir. Bu, aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde altın standarttır. Sentinel nod biyopsisi terapötik olabilir ve patolojik evreleme için de gereklidir.

Metastatik durum "M" ile gösterilir. Uzak metastazlara dair klinik veya radyografik kanıt bulunmayan hastalar M0 olarak sınıflandırılır. M1, klasik klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen uzak saptanabilir metastazlar (cM1) ve/veya uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış metastazlar veya bölgesel olmayan lenf

nodlarında 0,2 mm'den büyük birikimler (pM1) için kullanılır. Meme kanseri metastazı için dört ortak bölge kemik, akciğer, beyin ve karaciğerdir. Yeni tanı almış bir hastada , klinik veya radyolojik olarak metastaz gösterilmiş ise hasta metastatik olarak kabul edilip tedavisini o şekilde almalıdır (89). Meme kanserinin TNM evrelemesi Tablo 2’de verilmektedir.

Tablo 2. Meme kanserinin TNM evrelemesi

TNM Evrelenmesi			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Her T	N3	M0
Evre IV	Her T	Her N	M1

2.1.4.2 Prognostik evreleme sistemi

Prognostik evreleme sistemi, anatomik evreleme ile birlikte , görüntüleme bulgusu , biyopsi sonuçları ve klinik değerlendirmeye dayanır. Bu evreleme sisteminde tümörün boyutu, nodal durumu ve metastazın yanısıra , HER-2 reseptörünün durumu, ER ve PR reseptör düzeyleri tümörün derecesi ve genomik test sonuçları da değerlendirilmektedir (8).

8. TNM sınıflamasına eklenen biyolojik prognostik belirteçler şunlardır:

Oncotype rekürrens skoru: Oncotype DX testiyle 21 gen ters zincir reaksiyonu (RT-PCR) sonucu değerlendirilerek skor belirlenir. Skoru 11'den küçük sonuçlanan olgunun prognozu ile T1a-bN0M0 aynıdır. HR(+), HER-2 (-) ve <5 cm tümörlerde multigen analizi ile rekürrens skoru belirlenmektedir. Yalnızca hormon tedavisi ile hastalıksız sağ kalım süresi 5 yılda %99.3 oranındadır. Adjuvan tedavi sürecinde karar verilirken rekürrens skoru yardımcıdır.

Oncotype rekürrens skoru dışındaki multigen ekspresyon analizleri: TNM evreleme sistemine Oncotype rekürrens skoru Evre 1 kanıt sayılarak eklenmiştir. Ayrıca rekürrens skorunun dışında, Endopredict, Mammprint, Meme kanseri İndeksi ve PAM50 Rekürrens Riski gibi multigen paneller Evre 2 kanıt düzeyi sayılıp prognostik belirteç olarak kullanılabilirler (6).

Kİ 67: Ki 67, “cell cycle antigen” olarak da adlandırılır ve non-histon proteindir. Ki 67, tümör hücrelerinin ,proliferasyon özelliğinin bir göstergesi olup yalnızca mitoz halindeki hücrelerin nükleuslarında izlenir.. (59,60). Ki-67 indeksi, tümörün agresifliğini yansıtır ve Ki 67 indeksine göre tümörler <%15 “düşük”, %16 ile %30 arasında ise “orta”, ve >%31 ise “yüksek” agresif tümörler olarak tanımlanmaktadır(90). Bununla birlikte bu değerler halen tartışılmaya devam etmektedir.. 2011 yılı St. Gallen kriterlerine göre kötü prognoz için kestirim değeri %14, 2013 yılı St. Gallen Kriterlerine göre %20 ve 2015 yılı St. Gallen Kriterlerine göre ise %20 ile %29 olarak önerilmiştir (90,91). Geniş hasta katılımıyla yapılan bir çalışma da prognoz açısından bir fark olmadığı tespit edilmiş , hem %14 hem de %20'nin cut-off değeri olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (92). Ki-67 proliferasyon indeksi meme kanserinde moleküler subtipleri belirlenmede önemli bir faktör olup Luminal A ve B tümörlerinin ayırımında da kullanılır (90,93).

Histolojik Grade: Tümörün morfolojik özelliklerini (nükleer polimorfizm, tübül formasyonu, mitotik aktivite) değerlendirilmesiyle belirlenir. Özelliklerin her biri için meme dokusuna benzerlik oranlarına göre 1-3 arasında bir değer verilip, toplam skor 3 ila 5 arasında ise grad 1, 6-7 aralığında ise grad 2 ve 8-9 arasında ise de grad 3 olarak sınıflandırılır (6).

Dolaşan tümör hücreleri: Metastatik hastalarda, tümör hücreleri, solid tümörden ayrılarak kan dolaşımına katılır bu hücrelerin tespiti, prognozun bir belirteci olduğu bildirilmiştir (6). Bu hastalarda 7.5 ml ve ≥ 5 hücre saptanması kötü prognozun bir göstergesidir (6).

Tümör morfolojisi: İDK %70 meme kanserinin en sık izlenen türü olup ve onu %10 İLK takip eder.. İLK türü kanserin, İDK'ye göre ilk altı yıl içinde %16 daha az nüks saptandığı ve altı yıl sonrasında ise bu nüks oranının %54 olduğu bildirilmiştir. Daha iyi prognostik özellik gösteren tipleri ise adenoid kistik kanserler, tubuler, müsinöz ve papiller tümör türlerdir. Bununla birlikte, mikropapiller ve metaplastik kanserler ise kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. (94).

Lenfovasküler invazyon (LVİ): LVİ, peritümöral lenf ve kan damarlarında tümör embolilerinin izlenmesi olarak tanımlanır. Kanser metastaz potansiyelini gösteren histopatolojik önemli parametrelerden biri de LVİ'dir (95,96). MKC sonrası ortaya çıkan lokorejyonel nükste lenfovasküler invazyon moleküler subtipten bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıkar. Adjuvan tedavi kararında LVİ, özellikle aksiller lenf nodu negatif olan meme kanserinde kötü prognozu gösteren bir belirteç olmasından dolayı önem kazanır (97).

Dissemine tümör hücreleri: Kestirim değeri >1 olarak belirlenen kemik iliğinde dissemine tümör hücrelerinin saptanması, tümörün rekürrensine ait prognostik bilgi sağlayabilmektedir. (6).

2.2 Görüntüleme Yöntemleri

Meme dokusunun değerlendirilmesinde mamografi, US ve MRG gibi birçok görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Buradaki temel amaç, meme kanseri taraması ile hastalığın erken tanısını sağlamak ayrıca tanımlanan lezyonların ayırıcı tanısını sağlayarak benign hastalıklar ile maligniteyi ayırt edebilmektir. Meme görüntüleme yöntemleri tarama ve tanısal amaçlı kullanılabilir. Bununla birlikte,

görüntüleme yöntemleri yüksek riskli hastaların takibi, meme kanserinde hastalığın tedavisinin planlanmasında, biyopsi ve ameliyat öncesinde işaretleme gibi girişimsel işlemlere rehberlik etmesi ve operasyon veya medikal tedavi sonrası takip, amacıyla kullanabilirler (98).

Memenin görüntüleme yöntemleri, Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) sınıflandırmasına göre tanımlanır. BIRADS, her görüntüleme yöntemi için standar bir değerlendirme, sınıflandırma ve rapor formatı sağlamaktadır. BIRADS raporlamasındaki amaç , lezyon değerlendirmede uygun ve ortak terminolojiyi oluşturmak doktorlar arasında doğru ve net iletişimi sağlamak ve spesifik yönetim tavsiyelerini standart olarak sağlamaktadır (99).

2.2.1 Mamografi

Mamografi kanser taramasında ilk sırayı alan radyolojik görüntüleme yöntemidir. Mamografi, meme kanserinin erken teşhisi için kullanılan ; kadınlarda meme kanserine bağlı ölüm oranını en az %20 azalttığı çalışmalarla ispatlanmış primer tarama metodudur.(100).

Mamografi tetkiki 40 yaş üzeri kadınlara tarama amaçlı olarak yıllık aralıklar ile önerilmektedir. Memede ele gelen yeni gelişen şüpheli sertlik, kitle, meme başında şüpheli akıntı veya çekinti, ciltte kızarıklık şikayetleri ile başvuran olgularda tanısal amaçlı mamografi uygulanmaktadır. Meme parankim yoğunluğunun duyarlılığı azaltması ve genç meme dokusunun radyasyona duyarlılığının fazla olması nedeniyle 40 yaşından küçük kadınlarda rutin mamografi taraması önerilmez. Otuz yaşından önce mediastene radyoterapi alan ya da BRCA mutasyonu olan yüksek riskli kadınlarda taramaya daha genç yaşta başlanmalı, taramada mamografiye ek olarak MRG kullanılmalıdır (98,101).

Mamografi bir yumuşak doku röntgeni olup klasik röntgenten farklı olarak daha düşük enerjili radyasyona sahiptir. (25-50 kilovoltaj [kV] arası 25-100 miliamper [mAs])Bununla birlikte mamografi çekiminde 0.1-0.2 saniyelik sürelerde ve 0.1-0.6 mm'lik fokal spotlar kullanılır. Standart olarak iki memenin de kraniokaudal (CC) ve

mediolateral oblik (MLO) pozisyonlarda 2 yönlü çekimi yapılmaktadır.Çekilen görüntüler kontrol edildikten sonra şüphelenilen bölgelere gerekirse magnifikasyon grafisi, spot kompresyon grafisi veya mediolateral grafi gibi ek çekimler yapılır ve tetkik sonlanır.

Meme parankim yoğunluğunun raporda belirtilmesi gereklidir çünkü meme parankim yoğunluğu, mamografi duyarlılığının önemli bir belirleyicisidir ve yoğunluk arttıkça duyarlılık azalır.Meme parankimi yoğunluğuna göre 4 tipe ayrılır.Yağ dokudan zengin bir meme yapısı tip A iken olarak tanımlanırken, yağ dokusundan zengi dağınık fibroglandüler tip B, fibroglandüler dokudan zengin meme yapısı tip C ve memenin tamamına yakınına kapsayacak şekilde yoğun meme parankimi ve dens bir görünüm ise tip D olarak tanımlanır. Yağlı memede malignite saptama duyarlılığı %80 ile %98 arasında iken, bu oran yoğun memede ise %30 ile %48'e düşmektedir (102,103).

Mamografide lezyonlar başlıca; kalsifikasyonlar, kitle ve diğer bulgular başlıkları altında sınıflanmaktadır. Kitleler ise dansite (yüksek, eşit, düşük, radyolusent), şekil (oval, yuvarlak ve düzensiz) ve kontur (keskin, silik, mikrolobule, belirsiz, spiküle) özelliklerine göre tanımlanmaktadır.

Kalsifikasyonlar tipik benign (cilt, vasküler, kalsiyum sütü, distrofik, sütür, , kalın çubuk, yumurta kabuğu şeklinde ,yuvarlak, halkasal) veya şüpheli olabilirler. Şüpheli kalsifikasyonlar ise dağılımlarına göre (liner, segmental, diffüz, bölgesel, grup) ve morfolojilerine göre (kaba heterojen ,ince lineer ,lineer dallanan, amorf, ,ince pleomorfik) göre tanımlanırlar. Mamografide yapısal bozulmalar, intramamarian lenf nodu (İMNL), dilate duktal yapılar, ciltte izlenen bulgular, meme başında çekinti, ciltte trabeküler kalınlaşma belirtilmeli, lezyon lokalizasyonu (meme başına uzaklık, taraf, kadran, derinlik), lezyon sayısı ,asimetrliler (global, fokal), tarif edilmeli ve varsa aksiller adenopati tanımlanmalıdır.

Dokuların superpozisyonu nedeniyle bazen lezyonların fibroglandüler dokudan ayırt edilebilmesi güçleşir.Memede yoğun parankim varlığında, lezyonun dansitesi daha yüksek olduğunda dahi kontur özelliklerini görmek güçtür. Geçmişte sıklıkla

kullanılan konvansiyonel iki boyutlu mamografi ise projeksiyon görüntüleme metodudur. Günümüzde teknolojinin gelişimiyle birlikte konvansiyonel mamografi, dijital mamografi ve digital meme tomosentezinde (DMT) şeklinde gelişim göstermiştir. DMT görüntülemesinde, X-ışını tüpü belli açılarla hareket ederek çok sayıda projeksiyonda birden fazla sayıda görüntü alır ve rekonstrükte edilir

DMT ile alınan görüntülerde daha iyi lokalizasyon bilgisi ve lezyon karakterizasyonu sağlayarak ek görüntüleme ihtiyacını azaltmaktadır (100, 104, 105). Genel olarak malign lezyonlar spiküle kontürlü, irregüler veya belirsiz şekilde ve yüksek dansiteli olma eğilimindedirler (103).

Mamografide izlenen benign kalsifikasyonlar, genellikle her iki memede yer alan, benzer görünümde ve dağınık yerleşimlidirler. Bunlar grup oluşturmazlar. Şüpheli mikrokalsifikasyonlar genel olarak 1cm'lik alanda 5'ten fazla, 1mm'den küçük, şekil ve boyut olarak sıklıkla polimorfizm gösteren kalsifikasyonlardır. Saptandığında biyopsi gerekmektedir (106).

2.2.1.1 Dijital meme tomosentez

DMT, memenin üç boyutlu görüntülenmesini sağlayarak konvansiyonel mamografide izlenen fibroglandüler dokusunun süperpozisyonunu çözer. Tomosentez sisteminde tüp belirli bir açı arkında hareket ederek düşük doz X-ışını kullanır ve farklı açılardan görüntüler alır. Alınan bu görüntüler, ince kesitler halinde rekonstrükte edilerek seri görüntülere dönüşür. DMT de uygulanan doz standart mamografiye oranla ortalama glandüler doz 1-1.5 kat daha fazladır. Bu miktar (300 MRGad) altında olup Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır.

DMT bazı dezavantajları mevcuttur. Bunlar; benign distorsiyonların daha yüksek oranda saptaması , mikrokalsifikasyonların değerlendirmesinde mamografiye kıyasla yetersiz olması ve sinyal-gürültü oranının daha yüksek olmasıdır (107-109).

Yapılan çalışmalar tomosentezin kanser saptama oranını arttırdığı bununla birlikte geri çağırma oranlarını, spot grafi, ultrasonografi gibi ek inceleme taleplerini azalttığını bildirilmiştir . Digital mamografiye göre kalsifikasyon dışındaki mamografi bulgularında duyarlılığı daha yüksek orandadır.Ayrıca kitlelerin şekil-kontur özellikleri ve distorsiyonlar daha detaylı incelenebilir ve multifokal , multisentrik lezyonları daha kolay saptanabilir. (110,111).

2.2.1.2 Kontrastlı spektral mamografi

Kontrastlı spektral mamografi, neovaskülarizasyon esasına dayanarak tümör vaskülaritesi göstermeyi sağlayan iyotlu kontrast madde kullanılarak uygulanan mamografinin modifiye edilmesiyle ortaya çıkmış bir görüntüleme yöntemidir. 2011 yılında FDA onayı aldı. Bu yöntemde dual-enerji tekniği kullanılmaktadır. Standart olan mamografi cihazlarına bakır filtre ve dual enerji incelemesi yapabilen alt yapı ve yazılım eklenmesi gerekmektedir Dual-enerji, görüntülemelerde memenin ve iyotun farklı X-ışını atenuasyonları göstermesi ile oluşmaktadır..

Bu yöntem de, düşük ve yüksek enerjiye sahip X ışınını, iyotlu kontrast maddenin farklı absorbe etme özelliğinden faydalanılır ve iyotlu kontrast madde verildikten sonra birisi düşük kilovoltajlı (30 KVP) diğeri ise yüksek kilovoltajlı olmak üzere iki ardışık çekim yapılmaktadır. Memede İV olarak verilen kontrast madde, tümöral doku tarafından neoanjiogenez nedeniyle fibroglandüler dokuya göre daha hızlı tutulmaktadır. Düşük enerjili görüntüler ile rutin mamografi görüntüleri benzerdir.Yüksek enerjili görüntülerde ise kontrast madde tutan lezyonlar görüntülenmektedir (112). Kontrast madde, enjeksiyondan 2 dakika sonra görüntüler alınır ve çekim süresi 5-6 dakika sürerek yaklaşık on dakika içerisinde çekim yapılır.Gereklilik halinde konvansiyonel mamografiye benzer şekilde ek diagnostik kontrastlı görüntüler(spot kompresyon ya da magnifikasyon) incelemenin sonuna eklenebilmektedir.

Raporlanma Amerika Radyoloji Derneği (ACR) tarafından 2022’de yayımlanan 5. baskı BIRADS Atlası kriterlere göre yapılmaktadır.

Kontrastlı mamografi, düşük maliyetli ve hızlı bir modalite olmasına rağmen, MRG gibi hem morfolojik hem de fizyolojik bilgiler sağlar. MRG'ye göre hızlı görüntüleme sağlarken ucuz ve kolay ulaşılabilir olması avantajları arasında sayılabilir. Ayrıca MRG incelemesi yapılamayan metal implantlı, klostrofobisi ve aşırı kilosu bulunan olgularda MRG'ye alternatif olarak kullanılabilir. Kontrastlı mamografinin endikasyonları orta-yüksek riskli hastalarda memenin taraması, tarama amaçlı mamografide karar verilemeyen bulgular ve semptomatik hastalarda tanısal amaçlı, meme kanserinde yayılımının preoperatif değerlendirilmesi neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, tedavi sonrası memenin taraması şeklinde sıralanabilir.

İntravenöz kontrast kullanımına bağlı oluşabilecek alerjik reaksiyonlar ve nadiren görülen kontrasta bağlı nefropati Kontrastlı mamografinin en büyük dezavantajları arasında sayılabilir Standart mamografiye ve tomosentez mamografiye göre bu yöntemde radyasyon dozu daha yüksektir (113,114).

2.2.2 Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi radyasyon içermeyen önemli bir modalitedir. Meme hastalıklarının değerlendirilmesinde hem ucuz hem de kolay erişebilir olması sebebiyle sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. USG, gerçek zamanlı, dinamik ve interaktif bir görüntüleme metodudur. Ancak USG'nin operatör bağımlı bir görüntüleme yöntemi olması ve sonucun uygulayıcının deneyimine bağlı olması önemli dezavantajlarından (115). USG nin birçok kullanım alanı mevcuttur. Mamografide izlenen lezyonun veya klinik olarak ele gelen sertliği karakterize etmekte, mamografide izlenen asimetrisinin değerlendirilmesinde, <30 yaş kadınlarda, özellikle gebelerde ve laktasyon döneminde memenin değerlendirilmesinde, meme MRG'de izlenen lezyonun ikinci bakı değerlendirilmesinde, erkek olguların meme hastalıklarında, aksilla dalennodu varlığının değerlendirilmesinde, meme implantlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Ayrıca biyopsiye hasta ve hekim açısından yüksek konfor sağlayarak girişimsel işlemlerde kılavuz görüntüleme yöntemi olarak kullanılır.

Meme USG’de izlenen bulgular da BIRADS atlası 5. Baskısında tanımlanan özelliklere göre raporlanmaktadır (18).

Meme dokusunda saptanan kitlenin şekli, karakterizasyonu, konturları, oryantasyonu, posterior akustik özellikleri, eşlik eden bulgular, kalsifikasyon, ödem, vaskülarite, elastisite, kenar özellikleri, eko paterni, intramammarian lenf nodları, aksiller lenf nodları, vasküler anomaliler, yağ nekrozu varlığı değerlendirilerek raporlanır.

2.2.2.1 Doppler USG

Vasküler yapıları ve lezyonların vasküler özelliklerini değerlendirmede USG’nin Doppler özelliğinden faydalanılır. Doppler USG ; renkli, power ve spektral Doppler USG incelemelerden oluşmaktadır. Meme lezyonlarında olduğu gibi düşük akım gösteren lezyonlar için, power Doppler USG genellikle renkli Doppler’den daha duyarlıdır. Solid kitle içinde izlenen santral ve ya düzensiz dağılım gösteren vasküler yapılar, malign tümör şüphesini artırır. Yine kistik lezyonların içinde izlenen solid yapıda vaskülarite varlığı malignite şüphesini artırır. (116). Renkli Doppler USG ve power Doppler USG, US’de seçilen lezyonun yoğun içerikli kistin ya da solid lezyon ayırımını sağlamada kullanılan duyarlı bir yöntemdir. Yüksek dereceli invazif kanserler ve metastatik lenf nodları bazen anekoik görülebilir ve ayırıcı tanısında Doppler USG yardımcı olabilir. Biyopsi ve işaretleme klipslerini ya da ekojenik mikrokalsifikasyonların tanısında Renkli Doppler US’de görülen Twinkle artefaktı yardımcı olabilir.

2.2.2.2 Süperb mikrovasküler görüntüleme (SMG)

SMG yöntemi USG’de çok boyutlu duvar filtreleri kullanılarak düşük akımlı kan damarlarından gelen sinyallerin hareket artefaktlarından arındırılarak değerlendirilmesini sağlayan bir özelliktir. SMG tekniği kullanılarak hem renkli ve hemde monokrom görüntüler alınabilir. Monokrom SMG’de, sadece vaskülarite değerlendirilir. SMG’de renkli görüntülemeye ise gri skala görüntü üzerine renk

kodlaması eklenir. Böylelikle lezyonun vasküler özellikleri ile birlikte morfolojik özellikleri de değerlendirilebilir (117).

2.2.2.3 Elastografi

USG'nin diğer bir faydalı özelliği olan elastografi de temel prensip doku sertliğinin ölçümüne dayanır. bu özellik kitlelerin tanısında spesifiteyi artırmak için kullanılır. Elastografinin, Strain elastografi (SE) ve Shear Wave elastografi (SWE) olmak üzere iki yöntemi bulunmaktadır. Bu iki yöntem de dokunun sertliğine ait akustik bilgiye dayanmaktadır.

Sert dokularda kompresyon sonrası değişiklik yumuşak dokulara kıyasla daha azdır. Strain elastografi (SE) manuel kompresyon sonucu dokuda ortaya çıkan değişikliği ölçer. (118). Strain elastografide lezyon ve normal dokuları karşılaştırarak elde edilen strain oranları hesaplanabilse de elde edilen sonuç daha çok kalitatif özelliktedir. Genel prensip olarak, malign lezyonlar benign lezyonlara oranla daha yüksek SE oranlarına sahiptirler (119, 120).

SWE'de dışardan baskı oluşturmaya gerek kalmadan cihaz probundan otomatik olarak pulslar gönderilir. Bu akımlar dokuda shear wave denilen transvers yönde dalgalar oluşturur ve bu dalgaların hızı dokunun sertliği ile doğru orantıdadır (121). Dalgaların hızı ise renk bilgisi halinde kodlanmaktadır. SWE'de, SE'den farklı olarak, dokunun elastografi değerini m/s veya kilopascal (kPa) cinsinden ölçebilir ve kantitatif bilgiler elde edilir. Elastografi , özellikle BIRADS 3 ve 4A lezyonların USG değerlendirmesinin karar sürecinde özgüllüğü artıran faydalı bir tekniktir (122).

2.2.2.4 Otomatik meme ultrasonografi (ABUS)

Otomatik Meme Ultrasonografi (ABUS), manuel US nin sınırlamalarını azaltmak için geliştirilmiş ileri ultrasonografik görüntüleme yöntemidir. Meme otomatik olarak geniş bantlı ve yüksek frekanslı transdüser ile teknisyen tarafından taranır. ABUS yöntemi ile meme dokusunu üç boyutlu tanımlanarak ve üç planda

reformat görüntüler oluşturularak yapay zeka destek sistemleri için elverişli görüntüler elde edilebilir. Görüntüler radyoloji teknisyeninin desteği ile cihaz tarafından otomatik olarak yapılır ve manuel USG'den farklı olarak görüntüler operatörden bağımsız elde edilir. Elde edilen görüntüler özel iş istasyonuna aktararak, radyoloji hekimleri tarafından istedikleri zaman değerlendirilir. Meme dokusu üç ortogonal düzlemde; koronal, sagittal ve transvers olmak üzere değerlendirilir. ABUS' tan aktarılan 2D transvers görüntü bilgileri iş istasyonu tarafından alınarak, üç boyutlu multiplanar rekonstrüksiyon görüntüleri oluşturulur ve meme tüm planlarda incelenir. Manuel USG'den farklı olarak koronal görüntülerin değerlendirilmesi hale gelir ve özellikle koronal kesitler, memede oluşan retraksiyonu ve usg de seçilemeyen distorsiyonu daha iyi gösterir.

ABUS, standart görüntüler sağlar ve manuel US den farklı olarak, istenildiği zaman görüntüler farklı kullanıcılar tarafından değerlendirilebilir. Özellikle birden çok lezyon bulunan memelerin takibi daha standart şekilde yapılabilir. Görüntülerin değerlendirilmesi genellikle manuel US'ye göre daha kısa sürer (123-125).

2.2.3 Meme manyetik rezonans görüntüleme

Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG), meme kanserini tespit etmede mamografi ve ultrasonografiye kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahiptir. MRG başlangıçta düşük spesifikiteye sahip olsa da, yeni veriler MRG teknolojisindeki son gelişmelerle spesifikitenin arttığını göstermektedir.

2.2.3.1 MRG tekniği

Çekim, hastalar pron pozisyondayken gerçekleştirilir ve memeler özel bir meme yüzeyi sargısının içine yerleştirilir. Özel meme yüzey sargılarının kullanılması sinyalin en üst düzeye çıkarılmasına yardımcı olur ve daha fazla sayıda kanal elemanı, paralel görüntüleme yoluyla daha yüksek uzaysal çözünürlük elde edilmesini ve tarama süresinin azaltılmasını sağlar. Her iki meme de görüntülenir, bu da simetrinin değerlendirilmesine, bilateral arka plan parankim artışının

belirlenmesine ve bilateral benign bulguların belirlenmesine olanak tanır. Görüş alanı her iki aksilla ve göğüs duvarını içermelidir.

Yüksek görüntüleme kalitesi elde etmek için yeterli sinyal-gürültü oranı (SNR) gerektiğinden ve SNR doğrudan ana manyetik alan B0'ın gücüyle orantılı olduğundan, meme MRG'si ideal olarak 1,5T veya daha yüksek güçlü bir mıknatısla gerçekleştirilir. Daha yüksek manyetik alan gücü ayrıca daha iyi manyetik alan homojenliği ve daha homojen yağ baskılama sağlar.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) gibi yeni ortaya çıkan kontrastsız teknikler olmasına rağmen, meme MRG'de genellikle 0,1 mmol/kg dozunda intravenöz olarak enjekte edilen ve ardından 2 mL/s hızında 20 mL salin ile yıkanan gadolinyum bazlı kontrastın uygulanması gerekir.

Yüksek zamansal ve uzaysal çözünürlük, lezyonların tespiti ve karakterizasyonu için çok önemlidir. Yüksek uzaysal çözünürlük, spikülasyonlar ve kontrastlanmayan iç septasyonlar gibi küçük morfolojik özelliklerin değerlendirilmesine olanak sağlar. ACR Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Akreditasyon Programı (BMRGAP), tüm T1 ağırlıklı görüntülerin 3 mm veya daha ince kesit kalınlığı ve 1 mm maksimum düzlem içi piksel boyutu ile elde edilmesini gerektirir. Yüksek zamansal çözünürlük, invaziv kanserlerin erken fazda hızlı kontrastlanma ve geç fazda yıkanma şeklindeki tipik kinetik davranışlarını görmemizi mümkün kılar. Yüksek uzaysal çözünürlük elde etmek daha uzun görüntüleme süresi gerektirdiğinden, görüntüleme protokolü tasarlanırken uzaysal ve zamansal çözünürlük dengelenmelidir. Genel olarak, uzaysal çözünürlük daha önemlidir; çünkü BI-RADS'a göre malignite tanısı için en önemli özellik olan lezyon morfolojisinin daha iyi tanımlanmasını sağlar. T1 ağırlıklı görüntülerdeki intrinsik yüksek sinyalin, kontrastlanan lezyonları gizlemesini önlemek için yağ baskılama gereklidir. Yağ baskılama, çekim sırasında spektral yağ baskılama veya çekim sonrası görüntülerin birbirinden çıkarılması yöntemleri ile elde edilebilir. Dixon tekniği gibi daha yeni teknikler daha da homojen yağ baskılama sağlayabilir ancak artefaktlar (örn. yağ-su değişimi) nedeniyle daha az kullanılır (126).

Çekim Zamanı: Premenopozal kadınlarda, menstrüel siklusun fazlarına göre kontrast maddenin meme dokusu tarafından tutulması değişmektedir. İnceleme siklusun ikinci haftasından sonra yapılırsa normal meme dokusu, bazen kontrast tutulumu göstererek yanlış ve yetersiz sonuçlara neden olabilir. En uygun çekim zamanı, genellikle siklusun başlamasından itibaren 8. ve 12. günler arasındadır. Postmenopozal olgularda zamanlamaya gerek yoktur; acil kanser evrelemesi yapılacak olgularda da beklenmeyebilir (127)

Sekanslar: Meme MRG’de ilk sekans olarak kontrastsız T2 A sekansı alınır. T2 ağırlıklı sekansta kist, meme içi lenf nodu , miksoid fibroadenom, hemoraji gibi su içeren lezyonlar ve ödem yüksek sinyal gösterdiği için kolaylıkla tanınır. Çoğu kanser türü bu sekansta yüksek sinyal özelliği göstermez. Bu nedenle T2A sekans benign lezyonların ayırıcı tanısında ve malignlerden ayırımında kullanılan bir sekanstır (128)

İkinci sekans ise T1 Ağırlıklı Gradient Eko (3D ya da 2D) sekansıdır. Kontrast vermeden önce bir kez ve kontrast enjeksiyonu sonrası birkaç kez tekrar edilen bir sekanstır. Her bir sekans 60-120 sn arasında tamamlanmalıdır. 5 mm ve daha büyük lezyonların değerlendirilmesi için kesit kalınlığı 2.5 mm den kalın olmamalıdır. Değerlendirme kontrastlı görüntülerden kontrastsız görüntülerin çıkartılması ile elde edilen subtraksiyon görüntülerinden yapılır.

2.2.3.2 MRG değerlendirme

Morfolojik ve kinetik değerlendirme olmak üzere iki ana başlıkta yapılır. Raporlamada standardizasyonun sağlanması amacı ile BIRADS’ın önerdiği kategorizasyon sisteminin kullanılması tavsiye edilir (18, 19).

2.2.3.2.1 Morfolojik değerlendirme

Lezyonlar fokus, kitlesel olmayan kontrast tutulumu ve kitle lezyon olmak üzere üç ana başlıkta incelenir.

Kitlesel Lezyon: Meme içerisinde üç boyutu seçilebilen yer kaplayan lezyondur. Meme karsinomu veya benign kitle şeklinde görülebilir. Kitlesel lezyonlar şekil , kontur ve internal kontrast tutulum özelliklerine göre değerlendirilir. Kitle şekilleri yuvarlak, oval, lobule ya da irregüler, konturları ise; düzenli, irregüler ya da spiküle olarak ayrılır. Internal kontrast tutulum özellikleri homojen, heterojen, ve halkasal formda olup, kontrast tutmayan internal septasyonlar bulunabilir.

Kitlesel Olmayan Kontrast Tutulumu: Yer kaplayıcı kitle özelliği olmayan parankimal kontrast tutulumu şeklinde ortaya çıkar. İnvaziv duktal karsinom, İn situ duktal karsinom ya da diffüz lobuler karsinom ile uyumlu olabileceği gibi bazen fibrokistik değişiklikler, inflamasyona bağlı değişiklikler ya da hormonal stimülasyona bağlı parankimal kontrast tutulumları da aynı şekilde görülebilir.

Kitle-dışı kontrast tutulumu, dağılım paterni ve internal kontrastlanma özelliklerine göre ve kontrastlanmanın simetrik olup olmamasına göre değerlendirilir. Dağılım paternleri fokal, segmental, bölgesel, diffüz kontrastlanma olarak tanımlanır. Tek kadranın %25'inden azında görülen kontrastlanma fokal, duktus trasesine uyan kontrastlanma lineer, ya da lineer dallanan, duktus ve dallarının kapladığı alana uyan apeksi meme başına bakan üçgen şeklinde kontrastlanma segmental, tek ya da multipl segmentte geniş alanı kaplayan tutulumu bölgesel, daha geniş kontrastlanma diffüz olarak sınıflandırılır. İnternal kontrastlanma özellikleri homojen, heterojen, kümeli halkasal veya kaldırım taşına benzeyen şekilde kümeli nodüler kontrast tutulumu şeklinde tanımlanır.

Fokus: 5mm'den küçük kontrast tutulumlarıdır. Olguların çoğunda glandüler dokunun fokal proliferasyonu ile uyumludur. Liberman ve arkadaşlarının lezyon boyutuna göre malignite olasılığı üzerine yaptıkları çalışmalarında; bu görüşü destekler tarzda lezyon boyutu ile malign olma olasılığı arasında doğru orantı olduğu ve saptanan 37 fokusten sadece birinde malignite bulunduğu bildirilmiştir (129).

Ancak 5 mm'den küçük fokuslerin fokal adenozis, küçük fibroadenom, meme içi lenf ganglionu olabileceği gibi küçük invaziv karsinom ya da DKIS olabileceği de unutulmamalıdır.

2.2.3.2.2 Kinetik değerlendirme

Kontrast tutulumu gösteren alanın en yoğun kontrast tutan kısmından yapılan ölçüm ile lezyonların erken ya da geç kontrast tutumları ve kontrasttan yıkanma zamanlamaları görsel olarak ya da zaman-sinyal intensite eğrisi elde edilerek belirlenir. Erken kontrast tutulumu sonrası sinyal intensitesinde azalma Tip 3 eğri, sinyal intensitesi plato tarzında devam ediyorsa Tip 2 eğri, erken faz sonrası kontrastlanma ve buna bağlı olarak sinyal artışı görülüyorsa Tip 1 eğri olarak tanımlanır. Tip 2 ve tip 3 eğri daha çok malign lezyonlarda, Tip 1 eğri ise daha çok benign lezyonlarda görülür (130).

BI-RADS sınıflandırmasında MRG'de memedeki fibroglandüler doku oranı , arka plan kontrastlanması ve kontrastlanmanın simetrik olup olmadığı belirtilmelidir. Dinamik kontrastlı görüntülemelerde ve çıkartma görüntülerinde kitle mevcut ise, kitlenin morfolojisi boyutu, şekli ve yerleşimi, derinliği, kenar özellikleri, internal kontrastlanma paterni, kinetik özellikleri belirtilmelidir. Patoloji kitle değil de kitlesel olmayan kontrastlanma ise dağılımı ve internal kontrastlanma paterni belirtilmelidir. Ayrıca görüntü alanı içerisindeki ek bulgular örneğin cilt kalınlığında artış, meme başı retraksiyonu, İMNL varlığı, cilt lezyonu, göğüs duvarı invazyonu , kist, seroma gibi postop bulgular ve aksiller metastaz belirtilmelidir (18, 19).

2.2.3.3 Meme MRG endikasyonları

- (1) Yüksek riskli hastalar için tarama
- (2) Yeni tanı konmuş meme kanserinde lokal evreleme
- (3) Primeri bilinmeyen metastatik ALN varlığında meme kanseri araştırması
- (4) Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- (5) Problem çözme: Mamografi ve US ile karar verilemeyen olgularda

- (6) Şüpheli meme başı akıntısının değerlendirilmesi
- (7) Silikon implant bütünlüğünün değerlendirilmesi

2.2.3.3.1 Yüksek riskli hastalarda tarama

Meme kanseri riski, genetik yatkınlığın yanı sıra kişisel ve aile öyküsü ile belirlenir. Yoğun memesi olan veya önceki biyopsisinde atipi öyküsü bulunanlar gibi orta riskli kadınlarda tarama amaçlı meme MRG'sini desteklese de, kanıtlar şu anda ACS'nin bu ortamda rutin kullanımını önermesi için yetersiz kalmaktadır. Meme MRG, yüksek maliyeti ve yanlış pozitif oranı nedeniyle şu anda ortalama riskli popülasyonda genel bir tarama aracı olarak önerilmemektedir.

AJCC 2007 Kılavuzları Yıllık Meme MRGI Taraması Endikasyonları:

- BRCA mutasyon taşıyıcısı olmak
- Test edilmemiş bireylerde birinci derece akrabalarda BRCA mutasyonu olması
- Risk modelleri tarafından tanımlanan yaşam boyu riskin %20'den fazla olması
- 10 ila 30 yaş arasında mediastene radyoterapi uygulanmış olması
- Kendisinde ya da 1. Derecede akrabalarında Li-Fraumeni Sendromu
- Kendisinde ya da 1. derece akrabasında Cowden Sendromu veya Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu

Yıllık Meme MRG Taraması için Yetersiz Kanıt

- Risk modelleri tarafından tanımlanan yaşam boyu risk <%15-20
- Daha önce Lobüler karsinoma in situ (LCIS), atipik lobüler hiperplazi (ALH) veya Atipik duktal hiperplazi (ADH) gibi yüksek riskli lezyon tanısı almış olmak
- Mamografide heterojen veya aşırı yoğun meme parankimi
- Kişisel meme kanseri öyküsü

Bununla birlikte, Amerikan Radyoloji Kolejinin 2018 Tarama Kılavuzunda kişisel meme kanseri öyküsü olan kadınlara, eğer 50 yaşından önce tanı almışlarsa

veya meme parankimi yoğun ise, yıllık aralıklarla MRG tarama önerilmektedir. Ayrıca, yüksek riskli lezyon tanısı olan kadınlarda da MRG ile tarama düşünülebileceği belirtilmiştir.

2.2.3.3.2 Yeni tanı konmuş meme kanserinde tanısal görüntüleme ve evreleme

NCCN kılavuzları, yeni tanı konmuş meme kanserli hastalarda ipsilateral hastalığın boyutunu belirlemek ve kontralateral memeyi taramak için meme MRG 1 önermektedir. Meta-analizler, MRG'nin ipsilateral memede yaklaşık %15 oranında ve kontralateral memede %4 oranında ek meme kanseri tespit ettiğini göstermektedir. Aksilla seviyelerini göstererek bölgesel lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Özellikle, ameliyat öncesi US kılavuzluğunda perkütan biyopsi yapılabilecek şüpheli seviye 1 aksiller lenf nodlarının yanı sıra seviye 2 aksiller, seviye 3 aksiller ve paraseternal bölge dahil olmak üzere mamografi ve US'de tipik olarak görüntülenmeyen lenf nodlarını tanımlayabilir (131).

Meme Kanserinde Evreleme: MRG inceleme meme kanseri tanısı konan olgularda cerrahi öncesi;

- Tümörün saptanması ve tümör boyutunun değerlendirilmesi,
 - Multisentrik ya da multifokal ek odakların gösterilmesi,
 - Pektoral kas ve göğüs duvarı invazyonunun belirlenmesi
 - Karşı memede tümör olup olmadığının belirlenmesi
- amacı ile kullanılabilir.

Tümörün Saptanması ve Boyutlarının Değerlendirilmesi: Mamografinin duyarlılığının özellikle dens meme dokusunda %30-48 oranlarına kadar düşebileceği gösterilmiştir (132). Tümör boyutlarını en iyi saptayan görüntüleme yöntemi MRG incelemedir. Hastalara en uygun cerrahi planlamayı sağlar. Araştırmacılar özellikle lobuler kanser olgularında mamografiye göre MRG inceleme ile tümör boyutlarının daha iyi değerlendirildiğini ve re-eksizyon oranının azaldığını bildirmişlerdir. Bazı

araştırmalarda tümörlerin intraduktal uzanımlarının belirlenmesinde de MRG incelemenin diğer görüntüleme yöntemlerine göre

re daha üstün bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır (133, 134).

Multisentrik ve Multifokal Tümör Odakların Saptanması: Meme kanserlerinde tümör çapı arttıkça multisentrik ve multifokal ek odakların bulunma olasılığı artar. Cerrahi öncesi MRG yapılan olguların %15-27'sinde diğer yöntemlerle gösterilemeyen ek odakların MRG ile saptandığı bildirilmektedir (135). MRG ile olguların %20-30'unda cerrahi tedavinin değişerek, MRG sonrası daha geniş eksizyonun ya da meme koruyucu cerrahi yerine mastektominin tercih edilebildiği gösterilmiştir. Ancak MRG ile saptanan her odak biyopsi ile değerlendirilmelidir. MRG sonrası yapılan ikinci bakı US incelemede lezyon saptanıyorsa biyopsi US rehberliğinde, saptanamıyorsa MRG rehberliğinde yapılmalıdır. Sadece MRG ile görülebilen, ikincil US ile de gösterilemeyen olguların %22'sinde malignite bulunmuştur. Dolayısıyla lezyonun US incelemede saptanamaması malign olmadığını göstermez. Lezyon US ile saptanamasa bile; MRG incelemenin özgüllüğünün düşük olduğu unutulmamalı, mutlaka MRG rehberliğinde biyopsi ile ek odakların histopatolojik tanısına gidilmelidir.

Göğüs Duvarı ve Pektoral Kas İnvazyonunun Araştırılması: Meme kitlelerinde pektoral kas invazyonunun değerlendirilmesinde mamografi ve US'nin tanıya katkısı kısıtlıdır. MRG incelemede tümörün pektoral kasa invazyonu, pektoral kasta patolojik kontrastlanma şeklinde görülür. Bu bulgunun sensitivitesi %100, spesifitesi ise %93-100 olarak bilinmektedir.

Eş Zamanlı Olarak Karşı Memede Tümör Araştırılması: Meme kanserli hastalarda eş zamanlı olarak karşı memede %1-7 oranında klinik muayene ya da görüntüleme yöntemleri ile tümör saptanabildiği bildirilmektedir. Olguların %3-6'sında karşı memede mamografi ve US ile gösterilemeyen, sadece MRG ile tespit edilen eş zamanlı tümör gösterilmiştir (136, 137).

2.2.3.3 Primeri bilinmeyen metastatik aksiller lenf nodu varlığı

Meme kanseri, nadiren (<%1) klinik veya mamografik olarak belirgin bir bulgu olmaksızın primeri bilinmeyen metastatik aksiller adenokarsinom olarak ortaya çıkar. Bu gibi durumlarda, meme MRG'sinin hastaların %61'inde gizli olan meme primer malignitesini tanımladığı ve tedavi yaklaşımını önemli ölçüde etkileyebileceği gösterilmiştir

2.2.3.3.4 Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Meme MRG, cerrahi ve adjuvan (cerrahi sonrası) tedavi planlaması amacıyla neoadjuvan (cerrahi öncesi) tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılır. Neoadjuvan tedavi tipik olarak kemoterapiyi ifade eder, ancak hormonal tedavi de kullanılabilir. Neoadjuvan tedavinin, genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde adjuvan tedavi yaklaşımlarına göre çeşitli avantajları vardır:

- Lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan kadınlarda tümörü küçülterek memenin korumasına olanak sağlar;
- Seçilen tedavi rejiminin etkinliğinin in vivo olarak değerlendirilmesine olanak sağlar
- Hasta en uygun cerrahi ve rekonstrüksiyon seçeneklerini dikkatle değerlendirirken tedavinin başlamasına izin verir.
- ALN metastazı olan olgularda aksiller diseksiyondan kaçınılması mümkün olabilir.

MRG, neo-adjuvan tedavinin etkinliğini belirlemek için mükemmel bir görüntüleme aracıdır. Lezyon boyutu ve hacminde azalma ve kemoterapi tedavisi sırasında çekilen kontrol MRG'lerde kontrastlanma miktarının azalması, patolojik tam yanıt gibi neoadjuvan tedavi sonuçlarıyla ilişkilidir ve cerrahi öncesinde primer lezyonun yanıtının değerlendirilmesine olanak tanır. Neoadjuvan tedaviye zayıf yanıt veren veya hiç yanıt vermeyen hastalar için tedavi rejiminde bir değişiklik gerekebilir. Çalışmalar MRG'nin neoadjuvan tedaviye patolojik yanıtın klinik değerlendirmeden daha güçlü bir ön belirleyicisi olduğunu ve neoadjuvan tedavinin tamamlanmasından sonra rezidüel hastalığın değerlendirilmesinde mamografi ve

US'den daha üstün olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, patolojik yanıt hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Neoadjuvan tedaviden sonra MRG'de memede şüpheli kontrastlanma olmayan vakalarda bile, cerrahi eksizyon tamamlanana kadar BI-RADS kategori 6 değerlendirmesi yapılmalıdır.

2.2.3.3.5 Problem çözme: mamografi ve US ile karar verilemeyen olgularda

Fokal parankimal asimetrielerin değerlendirilmesi, sadece bir poz mamografide saptanan ve sonografik karşılığı bulunmayan dansitelerin yorumlanması, distorsiyonlara eşlik eden kitle olup olmadığının belirlenmesi, multipl solid lezyonu olan olgularda fibroadenomların karsinomdan ayrımı, ele gelen sertliği olan ancak mamografi ve US'de şüpheli lezyon saptanmayan olguların ileri tetkiki için problem çözücü yöntem olarak MRG uygulanabilir (138). Var olan şüpheli lezyonlarda malign-benign ayrımı için değil, gerçekte önemli bir lezyon olup olmadığını tespit etmek için başvurulmalıdır. Bu olgularda MRG incelemede kontrast tutulumu saptanırsa biyopsi planlanmalıdır. Mamografi veya US'de zaten şüpheli lezyon varsa, tanı MRG ile değil biyopsi ile konmalıdır. Solid lezyonların ve mikrokalsifikasyonların ayırıcı tanısı amacı ile MRG kullanılması önerilmez; çünkü MRG'nin yanlış pozitif sonuç vermesi mümkündür. Ayrıca in situ duktal karsinom olgularında MRG incelemenin yanlış negatif olabileceği unutulmamalıdır.

2.2.3.3.6 Şüpheli meme başı akıntısının değerlendirilmesi

Şüpheli meme başı akıntısı kanlı veya berrak renkli, tek taraflı ve spontandır. Genellikle tek bir kanaldan kaynaklanır. Otuz yaşın üzerindeki hastalar için ilk görüntüleme çalışması mamografi ve US'yi içerir. Her ikisi de negatif olduğunda, kontrastlı MRG veya duktografi düşünülebilir. Duktografi tarihsel olarak tercih edilen bir inceleme olmasına rağmen, invazivdir ve uygun kanalın kanülasyonuna izin vermek için işlem gününde meme başı akıntısının mevcut olmasını gerektirir. MRG noninvazivdir ve birçok çalışmada duktografiye kıyasla daha yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir

2.2.3.3.7 Silikon implant bütünlüğünün değerlendirilmesi

Meme implantları tek veya çift lümenli olabilir, salin, silikon veya her ikisinin bir kombinasyonunu içerebilir. Komplikasyonlar, özellikle de implant rüptürü yaygındır. Salin implant rüptürü klinik bir tanıdır ve birkaç gün içinde çevre dokunun salin solüsyonunu emmesiyle hızlı meme hacmi kaybı şeklinde kendini gösterir. Silikon implant rüptürünün klinik muayenede tespit edilmesi daha zordur. Tek başına mamografi, silikon implant rüptürünü, özellikle de intrakapsüler rüptürü tespit etmek için düşük hassasiyete sahiptir. MRG, yüksek duyarlılık ve özgüllük ile intrakapsüler silikon implant rüptürünün tanısı için altın standart olarak kabul edilir.

2.2.3.4 MRG'nin avantajları ve dezavantajları

MRG'nin yüksek yumuşak doku rezolüsyona sahip olması, meme kanseri saptamadaki sensitivitesinin yüksek olması ,radyasyon içermemesi, , multiplanar ve kesitsel görüntü alabilmesi, dinamik ve kontrastlı görüntülemeye olanak vermesi, avantajları arasındadır.Kardiyak pacemaker veya metalik implantları bulunan olgularda MRG kontraendikedir. Dezavantajları ise arka plan kontrastlanmasını minimum düzeyde tutmak için menstürasyonun ikinci haftasının beklenmesi, yüksek maliyet ve klostrofobisi bulunanlarda zor olması ve işlemin uzun sürmesidir (131).

2.2.3.5 MRG kılavuzluğunda girişimsel işlemler

Sadece meme MRG ile saptanabilen şüpheli lezyonların kesin tanısı için doku örnekleme gerekebilir (139). Bu durumda lezyon incelik İkinici USG ile araştırılır; ve eğer US'de saptanırsa biyopsi US rehberliğinde yapılır. Saptanamazsa biyopsinin MRG rehberliğinde yapılması gerekir. MRG ile yapılan girişimsel işlemler için 1.5 T cihaz gerekli olup ayrıca ek bir rehberlik sistemi bulunmalıdır. Biyopsi yapılırken meme stabil hale getirilmelidir.İşlem öncesinde hastaya mutlaka bilgi verilerek hareket etmemesi gerektiği belirtilmelidir.MRG'de ilk görüntüler alındıktan sonra lezyonun yeri belirlenmeli girişim planlaması ona göre yapılmalıdır.Hasta pron pozisyonunda yatırılarak ve her iki memenin koil içine

düzgün şekilde yerleştirildiği kontrol edilerek pozisyon verilir. İşlemden önce T1 ağırlıklı sagittal görüntüler alınır. Böylelikle lezyonun lokalizasyonu işlem için uygunluğu ve referans noktaları kontrol edilir. Lezyonu lokalize etmek için ise aksiyal planda dinamik kontrastlı görüntüler alınır. Görüntüler değerlendirilerek özel yazılımlarla görüntü üzerinde ölçüm yapılarak hedef belirlenir ve işlem noktası tespit edilebilir. Hasta magnetten çıkarılarak, belirlenen giriş noktasına MRG uyumlu bir kılavuz kanül veya iğne perkütan olarak yerleştirilir ve lezyonun derinliğine ulaşılır. Uygun yere ulaştıktan sonra hasta MRG cihazına tekrar geri alınarak aksiyal T1 ağırlıklı serilerde kanül veya iğne yerleşim yeri kontrol edilir. Eğer iğne ya da kanülümüz doğru pozisyonda ise biyopsi yapılır ve ardından kontrol görüntüleri alınır. MRG biyopsi sonrası spesimenler görüntülenemez. Biyopsi işleminin yeterliliği, hematoma alanının lezyon alanını kaplayıp kaplamadığına bakılarak değerlendirilebilir.

Biyopsi sonrasında işaretleme gerekirse, işlem teli veya ROLL (radionucleid occult lesion localization) yöntemiyle işaretleme yapılır., eğer tel veya enjekte edilen kontrast madde lezyonun içinde veya en fazla 1 cm uzağındaysa, işlem başarılı kabul edilir.

MRG eşliğinde yapılan girişimsel işlemler diğer modalitedeki işlemlere göre zaman alıcı, maliyeti fazla ve hasta açısından konforu az olabilir. Bununla birlikte MRG ile uyumlu özel ekipman gerektirir. Bu sebepler MRG eşliğinde yapılan işlemlerin yaygın kullanımını sınırlar (139).

2.3 BI-RADS Sınıflaması

BI-RADS sınıflaması ACR tarafından mamografi raporlarını standartlaştırmak, görüntüleme terminolojisi belirlemek ve yorumlamada ki hataların önüne geçmek amacıyla ACR tarafından geliştirilmiştir (Tablo 3) (76, 99). Mamografi sonrasında, USG ve MRG için de terminoloji ve sınıflama geliştirilmiştir. Radyolojik bulgular, BI-RADS'a göre yedi kategoride sınıflandırılmaktadır.

BI-RADS 0: Tarama mamografileri için kullanılan tanımlamadır. Tamamlanmamış tetkik anlamı taşır. Genellikle olgu klinikten ayrıldıktan sonra ek görüntüleme veya US ile incelenmesi gereken bir bulgunun varlığını belirtir. Gerekli görüntüleme yapıldıktan sonra yeni bulgulara uygun bir şekilde kategori değiştirilir.

BI-RADS 1: Negatif mamografi. Belirgin bir bulgu yok. Rutin takip önerilir.

BI-RADS 2: Tipik benign bulgular. Genellikle basit kistler, IMNL, , cilt kalsifikasyonları, içerisinde yağ bulunan benign kitleler (yağ kistleri, lipom, hamartom), implantlar, cerrahi skar alanı, gibi benign bulgularda bu kategori kullanılır. Takip önerilir.

BI-RADS Kategori 3: Yüksek olasılıkla benign bulgular. Bulguların malign olma olasılığı %2'den azdır. Genellikle benign görünümlü solid kitleler, kist-solid ayrımı net olarak yapılamayan benign görünümlü lezyonlar, fokal asimetrisi ve grup oluşturan uniform kalsifikasyonlardır. Takiplerde 6 ay sonra kontrol önerilir.

BI-RADS-3 lezyon olup biyopsi yapılması önerilebilecek durumlar,

- 40 yaş üstünde ilk kez tespit edilmiş lezyonlar
- şüpheli meme başı akıntısı
- HRT tedavisi başlanacak hastalar
- Yüksek riskli olgular
- Hastanın kendisinde meme kanseri geçmişi
- Preoperatif değerlendirmede tespit edilen kitle
- Primer tümör araştırılan hastalar

BI-RADS Kategori 4: Malignite açısından şüpheli bulgular. Tanımlanan lezyonların malignite riski %2-95 arasında değişmektedir. Biyopsi yapılması önerilir.

4a: Malignite riski %2 ile %10 arasında değişir. Kompleks kistler, boyut artışı olan lezyonlar, multilobülasyonu bulunan ve kistik bileşen içeren lezyonlar.

4b: Malignite riskinin %10 ile %50 arasında değişir.Düzensiz sınırlı kitleler, grup yapmış amorf veya kaba heterojen kalsifikasyonlar bu grupta bulunabilir.

4c: Malignite riski %50 ile %95 arasında değişir..Sınırları belirsiz kitleler, ince pleomorfik veya ince pleomorfik dallanan tipte kalsifikasyonlar bulunur.

BI-RADS Kategori 5: Malignite riski %95'in üzerindedir.Görüntüleme bulguları maligne açısından ileri derecede kuşkuludur.Spiküle konturlu kitleler, şüpheli dağılım gösteren ince pleomorfik ve dallanan kalsifikasyonlar bu kategoride bulunur.

BI-RADS Kategori 6: Malign olduğu histopatolojik olarak kanıtlanmış, ancak henüz cerrahi tedavisi tamamlanmamış olgular bu gruptadır.

Tablo 3. BI-RADS sınıflaması

BI-RADS Kategorisi	Malignite olasılığı	Anlamı	Öneri
Kategori BI-RADS 0	-	Tamamlanmamış inceleme	Ek inceleme (spot kompresyon, magnifikasyon grafileri, eski tetkikler ile karşılaştırma, US gibi)
Kategori BI-RADS 1	%0	Negatif	Rutin takip
Kategori BI-RADS 2	%0	Benign bulgular	Rutin takip
Kategori BI-RADS 3	<%2	Büyük olasılıkla benign	6 ay aralıklı takip
Kategori BI-RADS 4 BI-RADS 4a BI-RADS 4b BI-RADS 4c	%2-10 %10-50 %50-95	Malignite açısından şüpheli bulgular	Biyopsi
Kategori BI-RADS 5	>%95	Büyük olasılıkla malign bulgular	Biyopsi
Kategori BI-RADS 6	%100	Biyopsi ile tanı almış malignite	

2.4 Aksiller Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi

Meme kanserinin bölgesel olarak en sık lenf nodlarına yayılır. Lenf bezleri aksiller lenf bezi, mamaria interna lenf bezi ve supraklavikuler lenf bezleri şeklinde ayrılır. Lenf bezi bölgelerini bilinmesi ve tutulumlarının belirlenmesi hem evreleme, hem de tedavi yöntemlerinin planlanması açısından çok önemlidir.

Aksiller nodlar, memeye ait lenfatik damarların majör drenaj bölgesidir. Aksiller lenf nodlarının durumu meme kanserinde sağ kalımı ve adjuvan tedaviyi belirlemede en önemli prognostik faktördür. Aksilladan metastatik lenf nodlarının çıkartılmasının lokorejyonel kontrolü sağlar ve hastanın hayat kalitesini artırır. Geçmişte aksiller evreleme Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) ile yapılırken bu yöntemin morbiditesi oldukça yüksektir. Günümüzde, ALND yerini zamanla sentinel lenf nodu biyopsisine (SLNB) bırakmıştır. SLN, meme lenf drenajının ilk gittiği yer olup, SLNB tümör hücrelerinin ulaşma olasılığının en yüksek olduğu ilk lenf nodlarının incelenmesi temeline dayanır. Sentinel lenf nodunda kanser hücresi izlenmeyen olgularda, diğer lenf nodlarının da temiz olduğu gösterilmiş ve aksiller diseksiyon bırakılmıştır.

2.4.1 ALN diseksiyonu

ALND, koltuk altındaki lenf nodlarının çıkarılmasını içeren cerrahi bir işlemdir. Bunun amacı, kanserin yayılıp yayılmadığını kontrol etmek ve lenf nodlarında kanserin tekrar gelişmesi riskini azaltmaktır. Yakın geçmişe kadar tüm meme kanseri vakalarında ALND uygulanırken, erken evre (evre I, II) klinik N0 vakalarda SLNB yapılmaya başlanması ile ALND'nin endikasyonları yeniden düzenlenmiştir.

ALND Komplikasyonları: Günümüzde aksiller evrelemede SLNB, aksiller diseksiyonun neden olduğu erken ve uzun dönem morbiditelerden kaçınabilmek için tercih edilen yöntemdir. Ancak halen bazı vakalarda aksiller diseksiyon uygulanması gerekmektedir. Hastaların operasyon sonrası karşılaşılabilecekleri sorunlar konusunda eğitilmeleri birçok komplikasyonun gelişimini engelleyebileceği gibi, ortaya çıktığında tolere edilebilir boyutta kalmasını da sağlayacaktır. Başlıca ALND komplikasyonları şu şekilde sıranabilir:

- Nörovasküler yaralanmalar ,seroma, yara enfeksiyonu, hematoma, hareket kısıtlılığı, lenfödem,kronik ağrı

2.4.2 Sentinel lenf nodu biyopsisi

Kanser hücrelerinin primer tümörden lenfatik kanallar aracılığıyla drene olduğu ilk (bekçi) lenf düğümü Sentinel Lenf Nodu olarak tanımlanır ve birkaç adet olabilir. Meme kanserinin lenfatik yolu üzerinde bulunduğu için, bu lenf nodları lenfatik metastaz varlığında kanser hücreleri içerir. Ameliyat ile çıkarılan SLN'lerinin patolojik incelemesinde metastaz görülmezse aksilla negatif olarak kabul edilir ve aksiller diseksiyon yapılmaz.

SLN tespitinde; teknik olarak radyoaktif madde, mavi boya ve ya her ikisi birlikte kullanılmaktadır. Preoperatif dönemde sintigrafik görüntüleme ile tespit edilen sentinel nodları gamma prob yardımı ile operasyonda bulunabilir ve/veya

operasyonda memeye yapılan mavi boya enjeksiyonu sonrası aksillada boyalı kanal ve boyalı lenf nodu görülerek cerrahi olarak çıkartılabilir.

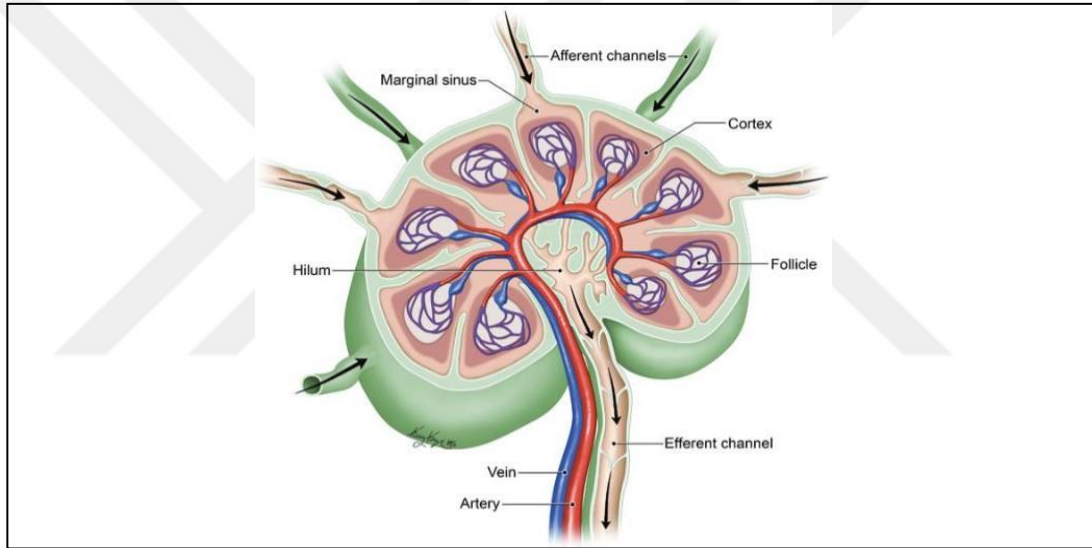
Primer tümörün lokalizasyonundan ve büyüklüğünden bağımsız olarak, SLNB, klinik olarak aksiller lenf nodu negatif (fizik muayene ve görüntüleme ile) olan meme kanseri vakalarında artık standart yaklaşım şekli olarak kabul görmektedir. SLNB çoğu vakada güvenle uygulanabilmektedir. SLNB kontrendike olduğu durumlar mevcuttur. Aksillada klinik olarak metastatik lenf nodu varlığında, ya da preoperatif iğne biyopsisiyle lenf nodu metastazı tespit edildiğinde SLNB yapılmaz. Ayrıca SLNB de sentinal lenf nodunu belirlemek için kullanılan mavi boya bazı hastalarda alerjiye neden olur . Mavi boya alerjisi tüm vakaların yaklaşık %1-3'ünde görülür ve ciddi anafilaktik reaksiyona neden olabilir. Alerjisi bilinen hastalarda SLNB kontrendikedir. İnflamatuvar meme kanseri, ve cilt ödemi ile seyreden lokal ileri meme kanserlerinde lenfatik kanalların yaygın olarak tıkalı olması, SLNB için kontredikasyonlar arasındadır (140-142).

2.4.3 Aksiller lenf nodu görüntülemesi

Lenf nodu metastazlarının yaygınlığı meme kanserinde hasta sonuçlarının ve sağkalımın önemli bir belirleyicisidir. Geleneksel olarak, lenf nodu evreleme bilgisini sağlamak için referans standart cerrahiydi. Neoadjuvan sistemik tedavinin (NST) kullanımı arttıkça ve cerrahi yönetim az invaziv cerrahiye doğru dönüştükçe , radyolojik evreleme daha önemli hale gelmiştir. Meme kanseri tanı ve tedavisi, multidisipliner hale gelmiştir (143). Tanısal açıdan bakıldığında, biyopsi sonuçlarıyla birlikte görüntüleme bulguları, evreleme bilgisi sağladığından, görüntüleme ve cerrahi birbirini tamamlayıcı niteliktedir. Görüntüleme, cerrahinin rutin olarak uygulanamayacağı yerler de dahil olmak üzere nodal bölgenin tamamının değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Görüntüleme ve ilişkili müdahaleler düşük evreleme veya yetersiz tedavi riski olmadan yeterli cerrahi rezeksiyonun sağlanması, cerrahi yaklaşımın belirlenmesine ve yönlendirilmesine yardımcı olur. Cerrahi,

radasyon terapisi, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi ve endokrin tedavisi, meme kanserini sinerjistik olarak tedavi etmek için kullanılır. Terapötik yanıtın iyi olduğu vakalarda NST, hem tümörün hem de nodal tutulumun evresinin düşürülmesine neden olarak ameliyatın hafifletilmesine olanak sağlayabilir (144).

Normal bir lenf nodunun hilusu yağlı, korteksi ince, şekli oval veya reniformdur. Uzun eksen/kısa eksen oranı 2'den büyüktür. Lenfatik damarlar, afferent kanal yoluyla kortekse girer ve ardından efferent kanal yoluyla hilusdan çıkar (Şekil 1). Bu nedenle tümör hücreleri önce kortekse ulaşır; bu hücreler marjinal sinüsün yakınında birikip birleştikçe, korteks giderek kalınlaşır.



Şekil 1. Bir lenf nodunun anatomisi.

Lenfatik akış afferent kanaldan kortekse girer, hilusa gider ve daha sonra efferent kanal aracılığı ile lenf düğümünden çıkar. Tümör hücreleri marjinal sinüsün yakınında biriktikçe ve birleştikçe korteks progresif olarak kalınlaşır.

Aksiller lenfadenopati, aksillada ele gelen bir kitlenin değerlendirilmesi sırasında, memede yüksek derecede şüpheli bir bulgu veya bilinen biyopsi ile kanıtlanmış malignite için lokorejyonel evrelemenin bir parçası olarak, diğer görüntülemelerde tesadüfi bir bulgu olarak veya nadiren meme kanseri taramasında izole bir bulgu olarak ortaya çıkabilir. Aksiller lenf nodları mamografide kısmen görülebilse de, aksillanın spesifik değerlendirmesi için tercih edilen görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Palpe edilebilen bir aksiller kitlenin radyolojik

değerlendirmesi, memedeki olası şüpheli bulguları görüntülemek için tanısal mamografi ile başlar ve ardından endişe duyulan klinik alanın hedefli US tetkiki yapılır. Yeni tanı konmuş meme kanseri olan bir hastada lokorejyonel evreleme için tüm ipsilateral aksiller bölge US ile incelenir. US'de şüpheli bulgular varsa, US eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) veya kor biyopsi yapılabilir (145, 146)

2.4.3.1 Normal ve patolojik ALN özellikleri

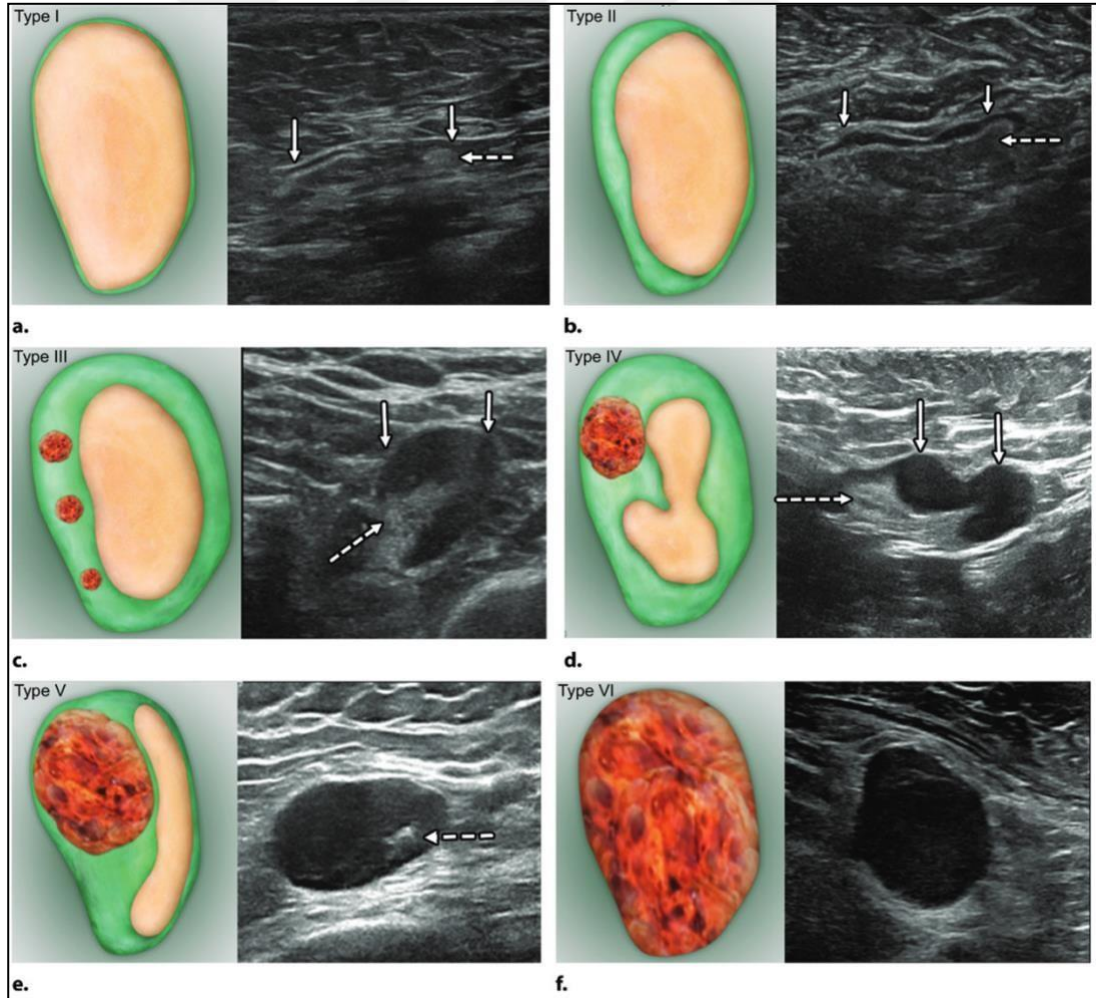
Aksiller lenf nodlarının ölçümü uzun aksa göre yapılır. Normal aksiller lenf nodlerinin boyutu birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir. Bu nedenle normal ve anormal lenf nodlerini ayırt etmek için en önemli kriter morfolojiye dayanır. ALN'da şu özellikler değerlendirilmelidir: boyut, şekil (oval, yuvarlak, düzensiz), kortikal kalınlaşma (tek tip/merkezli, fokal), sınır (düzgün, düzensiz) ve hiler kompresyon veya replasman.

Normal lenf nodları oval şekildedir ve mamografide berrak bir merkez veya çentik olarak görülen yağlı bir hilusa ve US'de ekojenik bir merkeze sahiptir. Korteksleri ince ve düzgündür (<3mm); ve Doppler US'de sadece hilus içinde vaskülarizasyon görülür.

Şüpheli özellikler arasında yuvarlak şekil, fokal kortikal bombeleşme, asimetrik kortikal kalınlaşma, 3 mm'den büyük yaygın kortikal kalınlaşma, yağlı hilusun tamamen veya kısmen silinmesi ve subkapsüler olmayan kan akışı yer alır. Düzensiz bir şekil ve/veya belirsiz bir kenar, ektranodal yayılım ve kötü prognoz işaretidir (147).

Lenf nodu morfolojisinin korteks-hilus ilişkisi temelinde sınıflandırılması, patolojik lenf nodlarının değişken görünümünü ve buna karşılık gelen malignite olasılığını objektif olarak kategorize etmenin bir yolu olarak daha önce önerilmiştir (148). Önerilen sınıflandırma, 3 mm'den büyük kortikal kalınlaşma ve yağlı hilum yokluğunun, lenf nodunun genel boyutundan daha doğru malignite göstergeleri

olduğunu vurgulayan diğer çalışmalarla doğrulanmıştır (149). Benign bir tip I nodde (Şekil 2a) görülen algılanamayan korteks veya tip II nodün ince 3 mm veya daha az korteksi (Şekil 2b), tip III nodde görülen yaygın ancak simetrik kortikal kalınlaşmanın değişken bir görünümü ile yer değiştirir (Şekil 2c), Tip IV nodde görülen genelleşmiş lobüle kortikal kalınlaşma (Şekil 2d), tip V nodde görülen hilumun yer değiştirdiği fokal kortikal lobülasyon (Şekil 2e) veya tip VI nodde görülen hilumun yer değiştirdiği hipoeoik kitle (Şekil 2f). Malignite olasılığı her morfolojik tiple birlikte artar, öyle ki hilumu olmayan veya değiştirilmiş bir tip VI nodün malign olma olasılığı yüksektir. Hilumu olmayan veya değiştirilmiş bir nodün pozitif prediktif değeri %58 ila %97 arasında değişmektedir (149, 150). Malignitenin orta derecede şüpheli özellikleri arasında uzun eksen kısa eksen oranının 2'den az olmasıyla karakterize yuvarlak bir şekil, belirsiz sınırlar ve periferik nonhiler kan akımı yer (151). Tümör hücrelerinin kapsülün ötesine uzanması kötü prognozu öngörür ve nonsentinel nodal metastazların varlığına işaret eder (152).



Şekil 2. Lenf nodu morfolojisi

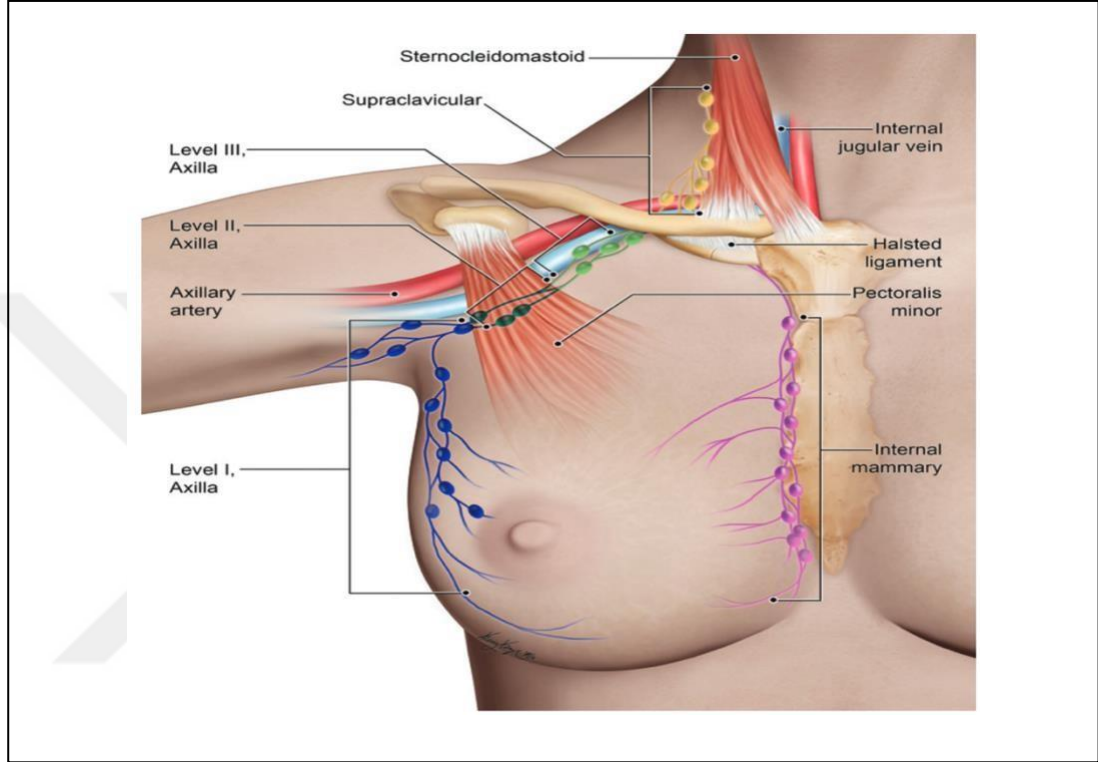
(tip I-VI) korteksin hilumla olan ilişkisine dayanmaktadır. Korteksin kalınlığı giderek arttıkça, hilumun görünümü de buna bağlı olarak etkilenir, resimlerde (sol; a-f) ve US görüntülerinde (sağ; a-f) gösterildiği gibi. (a) Belirgin olmayan bir kortekse (düz oklar) ve korunmuş hiluma (kesikli ok) sahip bir tip I nod benignedir ve negatif prediktif değeri (NPV) %100'dür. (b) İnce (<3 mm) kortekse (düz oklar) ve korunmuş hiluma (kesikli ok) sahip bir tip II nod, %100 NPV ile iyi huyludur. (c) 3 mm'den büyük veya eşit yaygın hipoekoik kortekse (düz oklar) ve korunmuş hiluma (kesikli ok) sahip bir tip III nod malign olabilir ancak %93 NPV ile daha sıklıkla benignedir. (d) Hilum (kesikli ok) ile genelleştirilmiş lobüle kortekse (düz oklar) sahip bir tip IV nod, benign veya malign nodlarda görülebilir. NPV %89'dur. İİAB biyopsisi korteksin en kalın kısmına hedeflenmelidir. Bu vakada İİAB biyopsi sonuçları metastatik karsinomu doğrulamıştır. (e) Bu metastatik nodda fokal ve/veya eksantrik hipoekoik kortikal lobülasyon ve hilumun efasmanı ve/veya yer değiştirmesi (kesikli ok) olan bir tip V nod gösterilmektedir. Tip V nodün pozitif prediktif değeri (PPV) %29'dur. (f) Bu metastatik nodda hipoekoik bir kitle olarak hilumun olmadığı ve/veya yer değiştirdiği bir tip VI nod görülür. Yer değiştirmiş hilum malignitenin en spesifik özelliğidir. Tip VI nod için %58-%97 PPV bildirilmiştir.

MRG'de, sonografik morfolojik kriterlerin yanı sıra, MRG'ye özgü ek kriterler değerlendirilmelidir. Bunlar perinodal ödem, heterojen kortikal kontrastlanma ve heterojen T2 sinyal yoğunluğudur (153). Wash-out gibi kinetik özellikler metastatik lenf nodlarını ayırt etmede yardımcı değildir. Dinamik kontrastlı MRG nodal metastazları belirlemede ortalama %88 duyarlılığa ve %73 özgüllüğe sahiptir (154). MRG'nin duyarlılığı US ile benzerdir; ancak US kılavuzluğunda biyopsinin %98-100 özgüllüğüne göre daha az spesifiktir. MR'ın bir dezavantajı, standart meme MR sargısının, klinik açıdan önemli ve tedavi edilebilir bir nodal havza olan supraklaviküler bölgeyi tutarlı bir şekilde görüntülememesidir. Ayrıca, MRI incelemesini yapamayan ve/veya tolere edemeyen birçok hasta olabilir (155).

2.4.4 Aksiller anatomi

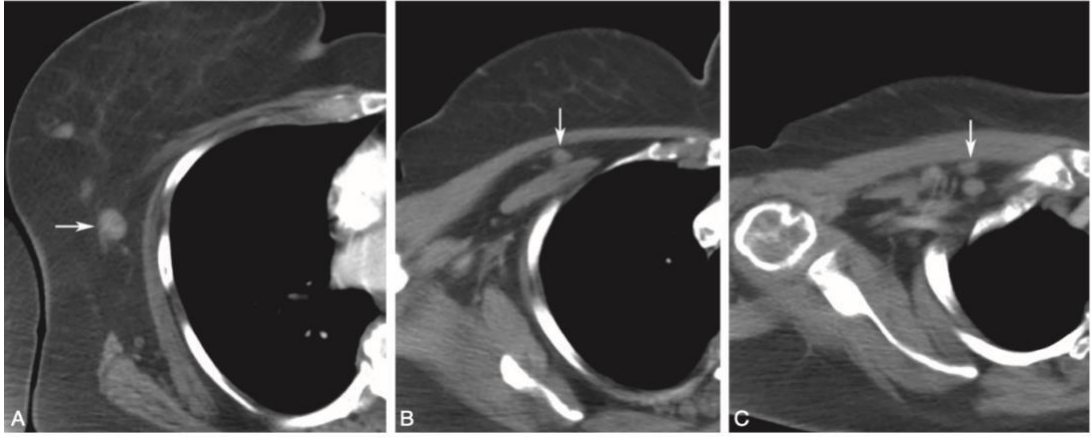
Aksilla sinirler, kan damarları, yağ dokusu, kaslar, lenf düğümleri ve fibroglandüler dokudan oluşur. Süperiorde klavikula, skapula ve birinci kaburga; anteriorda pektoralis major ve minör kasları; medialde serratus anterior kası ve torasik duvar; posteriorda ise skapularis, teres major ve latissimus dorsi kasları ile sınırlanır. Aksiller lenf nodları kol, meme, toraks duvarı ve üst abdomen duvarından lenfatik drenaj alır. Lenfatik damarlar daha sonra pektoralis major kası boyunca ilerler ve iç meme lenf nodlarına girer.

ALN cerrahi seviyeleri pektoralis minör kasına olan ilişkilerine göre tanımlanır. Seviye I nodlar pektoralis minör kasının lateralinde yer alır. Seviye II nodlar pektoralis minör kasının posteriorunda yer alır ve pektoralis majör ve minör kasları arasında yer alan interpektoral nodları da içerir (Rotter nodları). Seviye III nodlar pektoralis minör kasının medialinde yer alır (144).



Şekil 3. Anatomik bölgesel nodal alanlar.

Pektoralis minör kasının kenarları aksiller seviyeleri birbirinden ayırır. Seviye I ALN (mavi nodlar) pektoralis minör kasının lateral sınırının inferiorunda ve lateralinde yer alır. Seviye II ALN (koyu yeşil nodlar) pektoralis minör kasının posteriorunda yer alır ve interpektoral Rotter nodlarını içerir. Seviye III aksiller nodlar (infraklaviküler, açık yeşil nodlar) pektoralis minör kasının medial sınırının superior ve medialinde yer alır. Supraklaviküler lenf nodları (sarı) klavikulanın superiorunda ve internal juguler ven ile sternokleidomastoid kasın lateralinde yer alır. İnternal mammarian lenf nodları (mor) parasternal interkostal boşluklar boyunca yer alır.



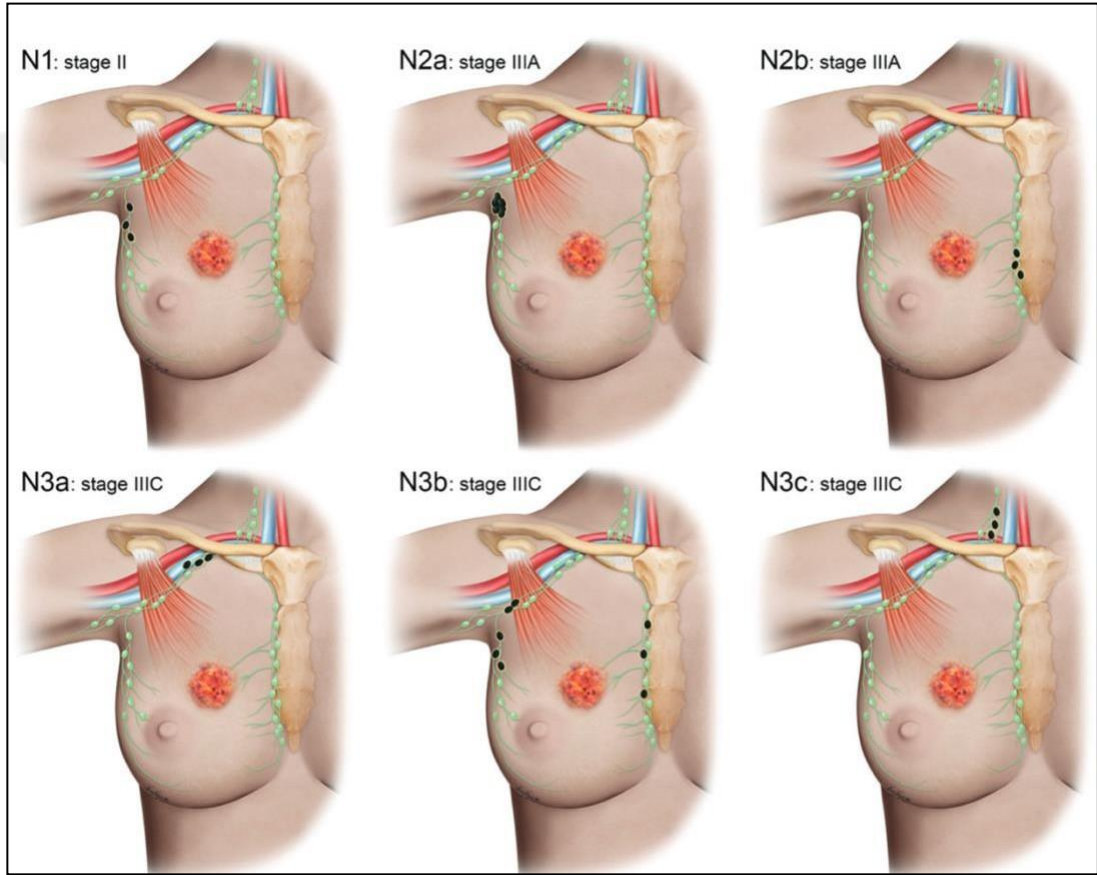
Resim 1. ALN radyolojik seviyeleri

Sağ aksilla bilgisayarlı tomografisi (BT) seviye I-III lenf nodu örneklerini göstermektedir. (A) Pektoralis minör kasının lateralinde Seviye I lenf nodu (ok). (B) Pektoralis minör ve majör kasları arasında Seviye II lenf nodu (ok) (Rotter nodu). (C) Pektoralis minör kasının medialinde Seviye III lenf nodları (ok)

2.4.5 Aksiller evreleme

AJCC evreleme kılavuzu, anatomik TNM evresine ve derece, biyo-belirteçler ve multigen tahlilleri gibi tümör biyolojisi parametrelerine dayanan yeni bir prognostik evreleme grubu getirmiştir (6). AJCC evreleme kılavuzunda yapılan değişiklikler, meme kanseri biyolojisinin heterojenliğini ve bireyselleştirilmiş tedavinin önemini vurgulamaktadır Anatomik (patolojik) TNM evreleme sistemi önceki versiyonlara göre değişmeden kalmıştır. N sınıflandırması lenf nodu metastazlarının yeri, boyutu ve miktarına göre belirlenir. Pektoralis minör kasının kenarları aksillayı seviye I, II ve III'e ayırır (Şekil 3). Herhangi bir makroskopik lenf nodu metastazının varlığı en az evre II hastalığı gösterir. N1 hastalığı, seviye I ve/veya seviye II aksillada bir ila üç nodal metastaz olarak tanımlanır. N2a hastalığı seviye I ve/veya seviye II aksillada dört ila dokuz nod içerirken, N2b hastalığı izole iç meme lenf nodu metastazlarını içerir. N3 hastalığı 10 veya daha fazla nod içerir ve minimum evre IIIC hastalığını gösterir. N3 hastalığı seviye III aksilla (infraklaviküler, N3a), internal meme artı aksiller (N3b) veya supraklaviküler (N3c) nodal havzalara metastazların belgelenmesiyle teşhis edilebilir (Şekil 4; Tablo 1), supraklaviküler bölgeye yönelik spesifik hedefe yönelik tedavi daha iyi sağkalım sonuçları ile sonuçlandığından, supraklaviküler metastazlar M1'den N3c'ye indirilmiştir (156-158). Cerrahi diseksiyon, seviye I ve II aksillayı içeren nodal

metastazları ele alabilirken, seviye III aksilla (infraklaviküler), internal meme ve supraklaviküler bölgeleri içeren hastalıkları tedavi etmek için genellikle adjuvan tedaviler gereklidir. Nodal havza değerlendirmesinin kapsamı farklı radyoloji uygulamaları arasında standartlaştırılmadığından, bazı merkezler iç meme veya supraklaviküler alanların değerlendirilmesini de içerir. Görüntüleme değerlendirmesinin kapsamı multidisipliner ekibin tedavi yaklaşımı ile koordine edilmelidir.



Şekil 4. AJCC N sınıflandırması

AJCC anatomik evresi tümör boyutu (T), N sınıflandırması ve uzak metastazların varlığı ya da yokluğuna dayanmaktadır. N sınıflandırması anatomik konum ve metastatik nod sayısı ile tanımlanır. Siyah nodlar metastazları gösterir (**Tablo 4**).

Tablo 4. AJCC N sınıflandırma tanımları ve anatomik evreler

N Sınıflandırma	Tanım	Anatomik Evre
pN0	Nodal metastaz yok veya yalnızca izole tümör hücreleri	IA
pN1mi	Mikrometastazlar (0.2–2.0 mm)	IB

pN1	Seviye I veya II aksillada 1–3 nod	IIA veya B, T'ye bağılı olarak
pN2a	Seviye I veya II aksillada 4–9 nod	IIA veya B, T'ye bağılı olarak
pN2b	İzole iç meme nodları	IIIA
pN3a	≥10 nod veya seviye III aksiller nodları	IIIA
pN3b	İpsilateral iç meme ve aksiller nodlar	IIIC
pN3c	İpsilateral süpraklaviküler nodlar	IIIC
pN3cM1	Kontralateral nodlar	IV

mi; mikrometastaz, N;nod, p; patolojik, T; tümör boyutu

2.5 Tanısal Yaklaşım

Çeşitli benign ve malign süreçler aksiller lenfadenopati ve normal nodal morfolojinin kaybıyla sonuçlanabilir. Önceki mevcut görüntülemelerin gözden geçirilmesi, aksiller lenfadenopatinin bilinen olası nedenlerini belirlemek ve stabilizeyi değerlendirmek için önemlidir.

Meme kanserli hastalarda ALN tutulumunun varlığı veya yokluğu en önemli prognostik göstergelerden biridir. ALN'nun durumu AJCC evrelemesini ve tedavi kararlarını belirlemek için kullanılır. Klinik olarak palpe edilebilen veya şüpheli aksiller lenf nodları olan hastalar için genellikle US tetkiki ve doku örnekleme, ve ardından pozitif sentinel lenf nodları olan hastalar için tamamlayıcı ALN diseksiyonu önerilmektedir. Klinik olarak palpe edilebilen veya mamografik olarak şüpheli aksiller lenf nodları olmayan hastalar için aksiller US endikasyonu kurumlar arasında değişiklik göstermekle birlikte, çoğunlukla tüm meme ca olgularında uygulanmaktadır. (159, 160).

Klinik olarak şüpheli lenf nodu olmayan hastalar için SLNB, ALND'den daha az morbidite ile güvenilir evreleme bilgisi sağladığından tercih edilen ilk yaklaşımdır. SLNB negatif çıkarsa, başka bir aksiller cerrahi gerekmez ve ALND yapılmayabilir. Pozitif SLN'ları olan tüm hastalarda eskiden ALND yapılırken, American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 çalışması, sınırlı metastatik SLN'leri olan hastalar arasında bunun gerekli olmayabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada, tekbaşına SLNB uygulanan olgular, SLNB ve tamamlayıcı ALND uygulanan olgular ile karşılaştırılmış, ve eşdeğer lokorejyonel

yineleme ve sağkalım oranları gösterilmiştir. Bu çalışmaya palpabl lenfadenopatisi olmayan T1-T2 tümörlü olgular dahil edilmiş, metastaz içeren bir veya iki SLN olan bir grup olguya ALND uygulanmamıştır. ACOSOG Z0011 verileri, T3 tümörlü, üç veya daha fazla tutulmuş lenf nodu olan, mastektomi yapılan, neoadjuvan kemoterapi alan veya alt aksiller bölgeye radyoterapi yapılmayan hastalar için geçerli değildir. Üç veya daha fazla pozitif SLN olan hastalarda tamamlayıcı ALND hala önerilmektedir (161).

Preoperatif/neoadjuvan kemoterapi sıklıkla büyük primer tümörleri ve/veya biyopsi ile kanıtlanmış metastatik aksiller lenf nodları olan hastalar için kullanılır. Kemoterapi sonrası rezidüel aksiller hastalığın doğru belirlenmesi önemli evreleme bilgileri sağlar. SLNB, daha az morbiditeye yol açtığı için ALND'ye tercih edilir; ancak SLNB'nin bu ortamdaki rolü, nispeten yüksek yanlış negatiflik oranları nedeniyle tartışmalıdır. Bu durum, biyopsi ile kanıtlanmış cN1 meme kanseri ile başvuran kadınlarda kemoterapiyi takiben SLNB için yanlış negatif oranının %12,6 olduğunu ve kabul edilebilir eşik olan %10'u aştığını gösteren ACOSOG Z1071 çalışması ile araştırılmıştır. Verileri SLNB'nin kemoterapiyi takiben ALND'ye alternatif olarak kullanılmasını desteklememekle birlikte, yanlış negatifliği azaltmak için çift ajanlı haritalama ve ikiden fazla SLN'nin çıkarılmasını önermişlerdir. Neoadjuvan kemoterapiden sonra normal bir aksiller US varsa ve işaretleme klipsi içeren biyopsi ile kanıtlanmış malign lenf nodu örnekte alınmışsa, SLNB'nin yanlış negatif oranlarının azaldığı da gözlemlenmiştir (162).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurul onayı sonrası (217/25.11.2022) retrospektif olarak yapılmıştır. SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tanısal Meme Biriminde meme kanseri tanısı almış, pre-operatif MRG tetkiki yapılmış, MRG görüntüleri PACS üzerinde kayıtlı olan ve MRG'de kitlesel kontrastlanma özelliği gösteren hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan Helsinki Evrensel bildirgesine uygun olarak hasta onamı alınmıştı (163). Meme MRG tekniği yetersiz olan, daha önce meme kanseri tedavisi almış, MRG öncesi kemoterapi veya radyoterapi uygulanmış, ve tümörü MRG'de kitle-dışı lezyon şeklinde ortaya çıkan hastalar çalışmadan dışlandı. Hasta dosyaları incelenerek, hastaların yaşı, daha önce meme kanseri nedeniyle tedavi alıp almadığı, aksiller bölgeye cerrahi işlem uygulanıp uygulanmadığı, MRG öncesi kemoterapi alıp almadığı ve metastatik ALN durumu (metastaz var/yok) kaydedildi. ALN durumu cerrahiye gidenlerde SLN ve veya aksiller diseksiyon sonuçlarına göre, NAK uygulanan olgularda ise iğne biyopsisi sonuçlarına göre belirlendi.

3.1 Radyolojik MRG Değerlendirme Protokolü

MRG tetkikleri 1.5T GE Optima 360 (General Electric Medical System, ,USA) cihazı ile hastaya pron pozisyon iken , 0.1 ml/kg IV olacak şekilde (Gadovist, Bayer) kontrast madde kullanılarak aksiyal ve sagittal planlarda gerçekleştirildi. Standart MRG protokolünde aksiyal 2-D T2W short tau inversion recovery (STIR) turbo spin eco (TSE), aksiyal T2W TSE, Sagittal FSE T2 FatSat-R/L, aksiyal DWI, aksiyal prekontrast T1W, IV kontrast verilmesini takiben post kontrast dinamik yağ baskısız aksiyal T1W ve post processing dinamik aksiyel T1W substraksiyon, maksimum intensity projeksiyon (MIP) ve kontrastlı sagittal spektral attenuated Inversion recovery (SPAIR) sekansları uygulandı.

MRG görüntüleri bir radyolog tarafından BIRADS (5.basım) sözlüğü referans alınarak değerlendirildi (19). Görüntüler, olgunun klinik bulguları, diğer radyolojik tetkik bulguları ve patoloji bulguları bilinmeksizin değerlendirildi.Olgularda

parankim yoğunluğu (A:yağlı, B:dağınık fibroglandüler, C:fibroglandüler dokudan zengin D: yoğun fibroglandüler), arka plan kontrastlanması (minimal, hafif, orta, belirgin), lezyon boyutu (en geniş çap), lezyonun bulunduğu taraf (sağ, sol), meme içindeki lokalizasyonu (kadran 1: iç, dış,santral, kadran 2: üst, alt, santral), derinliği (anterior, santral, posterior, diffüz), lezyon sayısı (tek odak, multifokal, multisentrik, ve diffüz), ödem varlığı ve türü (perilezyonel, yaygın), difüzyon kısıtlılığı , nekroz varlığı, lezyonun cilde uzaklığı kaydedildi. Lezyonların cilde uzaklığı aksiyel kesitlerde cilde en yakın mesafe ölçülerek belirlendi. Difüzyon görüntüleme bulguları, kantitatif ADC değerleri ile değil, gri skala görüntüler değerlendirilerek difüzyon kısıtlılığı var ya da yok şeklinde değerlendirildi. MRG’de birden fazla lezyon varlığında en büyük çaplı tümörün özellikleri değerlendirildi.

3.2 US Eşliğinde Biyopsi Protokolü

Biyopsi işlemleri hakkında hastalar bilgilendirilerek ve kullandığı antikoagülan tedavisi varsa bir süre kesilerek yapıldı. Hastalar supin pozisyon iken sterilizasyon sağlandıktan sonra , US eşliğinde giriş yeri tespit edildikten sonra örnekleme yapılacak bölgeye lokal anestezi madde verildi (10 cc %2 lidocaine hydrochloride), Bistüri ile ince bir kesinin oluşturulduktan sonra tru-cut biyopsi iğnesi yerleştirildi. İğne US kılavuzluğunda takip edilerek şüpheli lezyondan otomatik 18 gauge iğne (Geotek marka, Ankara, Türkiye) ile aynı cilt kesisinden multipl sayıda (en az 4 defa) giriş yapılarak örnekler alındı. Alınan örnekler formol içirisine konularak fikse edildi ve histopatolojik değerlendirme için patoloji birimine gönderildi.

3.3 Doku Örneklerinin Histopatolojik Değerlendirmesi

Tüm biyopsi örnekleri hematoksilin-eozin (H&E) boyaması ile incelenmiştir. ER, PR, HER2 ekspresyonu ve Ki-67 indeksi için immünohistokimyasal analizler yapıldı. HER2 ekspresyonu immünohistokimyasal analiz ile 0, 1+, 2+ veya 3+ olarak skorlandı. 0 ve 1+ skorları HER2 ekspresyonu negatif, 3+ skorları ise HER-2 (+) pozitif olarak kabul edildi.HER2 2+ ekspresyonu olan olgularda, HER2 durumu

floresan in situ hibridizasyon ile gen amplifikasyonu (FISH) ile belirlendi. Ki-67 indeksi %14'ün üzerinde ise, düzeyi yüksek olarak kabul edildi.

Dokulardaki immünohistokimyasal boyanma özellikleri ve Ki-67 proliferasyon indeksi sonuçlarına göre lezyonlar moleküler subtiplere ayrıldı. ER ve/veya PR reseptörleri pozitif olan olgular hormon (HR) pozitif kabul edildi ve Luminal grup olarak sınıflandırıldı. HR (+) ve Ki-67 proliferasyon indeksi %14'ten az olan lezyonlar Luminal A; HR (+) olup Ki-67 proliferasyon indeksi %14'ten fazla olan ve HR(+) aynı zamanda HER-2 pozitifliği olanlar olgular ise Luminal B subtip olarak tanımlandı. HR (-) ve HER-2 (+) olgular 'HER-2 pozitif ', HR (-) ve HER-2 (-) olgular ise "Triple negatif " grup olarak sınıflandırıldı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS 24.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler normal dağılıma uygunsa ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılım göstermiyorsa ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Hastalar metastatik ALN varlığı ve yokluğuna göre iki gruba ayrıldı. Grupların sayısal değişkenlerinin analizinde dağılımlarına göre Man-Whitney U veya Student-T, nominal ve kategorik değişkenlerin analizinde ise yine dağılımlarına göre Kikare veya Fischer Exact testleri kullanıldı. Analiz sonrası $p < 0.05$ olan değişkenler tek değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde p değeri < 0.05 olan değişkenler kullanılarak çok değişkenli lojistik regresyon analiz modeli oluşturuldu. Bu modelde etki büyüklüğü düzeltilmiş olasılık oranları (OR) ve %95 güven aralıkları (GA) gösterildi ve $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

4.1 Klinik, Histopatolojik Özelliklerin ve Görüntüleme Bulgularının Değerlendirme Sonucu

Ocak 2021- Aralık 2022 tarihleri arasında meme kanseri tanısı almış, preoperatif dönemde MRG tetkiki yapılmış, ALN durumu biyopsi yada cerrahi olarak tespit edilmiş 255 hasta mevcuttu. Dışlanma kriterleri gözönüne alınarak dosyalar incelendiğinde bu olguların 123'ü çalışmaya dahil edildi. Medyan yaş ortalaması 46 (40-56) olan 123 hastanın 88' inde (% 71.5) metastatik ALN varlığı tespit edildi. Lezyonların 108 tanesi invaziv duktal karsinom, 5 tanesi invaziv lobüler karsinom, 10 tanesi diğer kanser türlerindeydi.

Hastalar metastatik ALN varlığı ve yokluğuna göre 2 gruba ayrıldı. Gruplar klinik, patolojik ve MRG görüntüleme bulgularına göre karşılaştırıldı (**Tablo 5**). Metastatik ALN olan grupta medyan yaş ortalamasının (45 [39-54]) olmayan gruba göre (48 [41-63]) istatistiksel anlamlılıkla daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0.042$). Metastatik ALN varlığı sağ memedeki kitlesel lezyonlarda daha sık izlendi (%51 vs %37.1; $p=0.037$). Metastatik ALN olan grupta Ki-67 düzeyinin (30 [15-43]) olmayan gruba göre (15 [10-25]) istatistiksel anlamlılıkla daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.002$). Metastatik ALN olan grupta kitlesel lezyonların moleküler subtipleri Luminal A %19.3, Luminal B %52.3, HER-2 (+) %14.8 ve Triple (-) %13.6 şeklinde dağılım gösterirken olmayan grupta Luminal A %40.0, Luminal B %48.6, HER %8.6 ve Triple %2.9 şeklinde dağılım gösterdiği tespit edildi ($p=0.016$). MRG'de birden fazla odak varlığı metastatik ALN olan grupta sırası ile multifokal %25.0, multisentrik %23.9, diffüz %9.1 şeklinde iken olmayan grupta multifokal %17.1, multisentrik %5.7, diffüz %2.9 olarak izlendi ($p=0.001$). Metastatik ALN olan grupta medyan kitle boyutunun (32 mm [21-43]) olmayan gruba göre (20 mm [17-30]) istatistiksel anlamlılıkla daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Kitlesel lezyonlarda perilezyonel ve yaygın ödem varlığı metastatik ALN olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel anlamlılıkla daha sık izlendi (perilezyonel ödem %48.9 vs %40.0, yaygın ödem %35.2 vs %11.4; $p<0.001$). Metastatik ALN olan ve

olmayan grupta sırası ile cilde olan uzaklık sırasıyla medyan 12 mm(5-18), 14 mm (10-20) (p=0.36) idi. Metastatik ALN olmayan grupta nekroz görülme oranı %14.3, olan grupta ise %31.8 olarak tespit edildi (p= 0.05).

Tablo 5. Metastatik ALN varlığı ve yokluğuna göre hastaların klinik özelliklerinin, patolojik bulgularının ve MRG bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Metastatik ALN (-) n=35	Metastatik ALN (+) n=88	p değeri
Yaş (IQR)	48 (41-63)	45 (39-54)	0.042
Cilde uzaklık (IQR) (mm)	14 (10-20)	12 (5-18)	0.36
Lezyon Taraf (Sağ) n(%)	13 (37.1)	51 (58)	0.037
MRG			
Lezyon sayısı n(%)			0.001
Tek odak	26 (74.3)	37 (42.0)	
Multifokal	6 (17.1)	22 (25.0)	
Multisentrik	2 (5.7)	21 (23.9)	
Diffüz	1 (2.9)	8 (9.1)	
MRG kitle boyutu (IQR)	20 (17-30)	32 (21-43)	<0.001
Nekroz n (%)	5 (14.3)	28 (31.8)	0.05
Diffüzyon kısıtlılığı var n(%)	26 (74.3)	75 (84.2)	0.13
Ödem varlığı n(%)			<0.001
Ödem yok	17 (48.6)	14 (15.9)	
Peritümöral ödem	14 (40.0)	43 (48.9)	
Yaygın ödem	4 (11.4)	31 (35.2)	
Arka Plan Kontrast n(%)			0.30
Minimal	4 (11.4)	4 (4.5)	
Hafif	6 (17.1)	24 (27.3)	
Orta	20 (57.1)	35 (39.8)	
Yoğun	5 (14.3)	25 (28.4)	
Fibroglandüler Doku yoğunluğu n(%)			0.36
TİP A	2 (5.7)	1 (1.1)	
TİP B	11 (31.4)	27 (30.7)	
TİP C	11 (31.4)	27 (30.7)	
TİP D	11 (31.4)	33 (37.5)	
Patoloji			
Ki-67 yüzdesi n(%)	15 (10-25)	30 (15-43)	0.002
Moleküler Subtip n(%)			0.016
Luminal A	14 (40.0)	17 (19.3)	
Luminal B	17 (48.6)	46 (52.3)	
Her-2 pozitif	3 (8.6)	13 (14.8)	
Triple negatif	1 (2.9)	12 (13.6)	

IQR, ortanca ve çeyreklik; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; LAP, lenfadenopati

Metastatik ALN olmayan grupta diffüzyon kısıtlılığı %74.3, olan grupta %84.2 olarak tespit edildi ($p= 0.13$). Arka plan kontrastlanması ile iki grup arasında istatistiksel anlamlılıkla fark izlenmedi ($p= 0.30$). Fibroglandüler doku yoğunluğu açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlılıkla fark izlenmedi ($p= 0.36$). Kitleli lezyonların her iki memedeki en büyük kitle referans alınarak belirlenen anatomik lokalizasyonlarının dağılımları **Tablo 6’da** özetlendi. İki grup arasında Kadran 1 (iç, dış ve santral) Kadran 2 (üst, alt ve santral) ve derinlik (anterior, posterior, santral, diffüz) açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p= 0.58$, $p= 0.44$; $p= 0.35$).

Tablo 6. Kitleli lezyonların her iki memede anatomik lokalizasyonlarının dağılımı

	Sağ Meme n=64	Sol Meme n=59	p değeri
Kadran 1 n(%)			0.58
İç	11 (17.2)	15 (25.4)	
Dış	38 (59.4)	31 (52.5)	
Santral	15 (23.1)	13 (22.0)	
Kadran 2 n(%)			0.44
Üst	34 (53.1)	24 (40.7)	
Alt	9 (14.1)	14 (23.7)	
santral	21 (32.8)	21 (35.6)	
Derinlik n(%)			0.35
Anterior	12 (18.8)	12 (20.3)	
Santral	22 (34.4)	18 (30.5)	
Posterior	18 (28.1)	20 (33.9)	
Diffüz	12 (18.8)	9 (15.3)	

İkili testlerde anlamlı farklılık saptanan ($p<0.05$) yaş, sağ memede yerleşim, Ki-67, moleküler subtip, ödem varlığı, birden fazla odak varlığı, ve kitle boyutu kriterleri tekli değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Etki büyüklükleri; düzeltilmemiş OR ile %95 GA olarak belirtildi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yaş (0.96, 0.93-0.99, $p=0.023$), taraf (sağ vs sol) (0.42, 0.19-0.96, $p=0.039$), ödem (3.19, 1.71-5.95, $p < 0.001$), lezyon sayısı (tek vs multiple) (2.31, 1.34-3.98, $p=0.003$), boyut (1.05, 1.01-1.09, $p=0.004$), moleküler subtip (2.05, 1.19-3.51, $p=0.009$) ve Ki-67 değeri (1.02, 1.1-1.04, $p=0.022$) istatistiksel olarak anlamlı

tespit edildi. Bu değişkenler kullanılarak oluşturulan çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde perilezyonel ve yaygın ödem varlığının ödemin yokluğuna göre (Düzeltilmiş OO, %95 GA, p; 2.46, 1.11-5.48, p=0.027) ve lezyon sayısında artışın (Düzeltilmiş OO, %95 GA, p; 1.86, 1.01-3.43, p=0.046) metastatik ALN varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (Tablo 7). Yaygın ödem ve perilezyonel ödemin metastatik ALN varlığı ile ilişkilerini karşılaştırmak için aynı çok değişkenli lojistik regresyon modelinde yapılan analizde değişkenler arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi (0.66, 0.16-2.62, p=0.55).

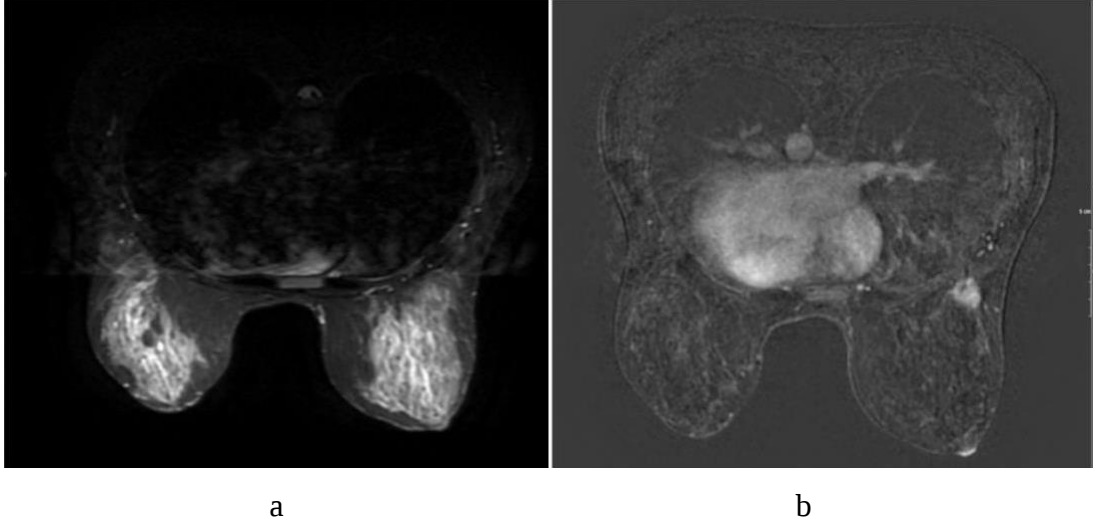
Tablo 7. Metastatik ALN varlığı ile ilişkili değişkenlerin belirlenmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri.

Değişkenler	Tek değişkenli			Çok Değişkenli		
	Düzeltilmemiş OO	%95 GA	p değeri	Düzeltilmiş OO	%95 GA	p değeri
Yaş	0.96	0.93-0.99	0.023	0.95	0.92-1.01	0.051
Ödem varlığı (yok vs Perilezyonel -yaygın)	3.19	1.71-5.95	<0.001	2.46	1.11-5.48	0.027
Lezyon sayısı	2.31	1.34-3.98	0.003	1.86	1.01-3.43	0.046
Moleküler subtip	2.05	1.19-3.51	0.009	1.97	0.89-2.48	0.12
MRG kitle boyut	1.05	1.01-1.09	0.004	1.03	0.97-1.06	0.23
Kİ-67	1.02	1.01-1.04	0.022	1.02	1.00-1.04	0.62
Taraf (Sağ vs Sol)	0.42	0.19-0.96	0.039	0.54	0.26-1.18	0.42

GA, güven aralığı; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; LAP, lenfadenopati; OO, olasılık oranı

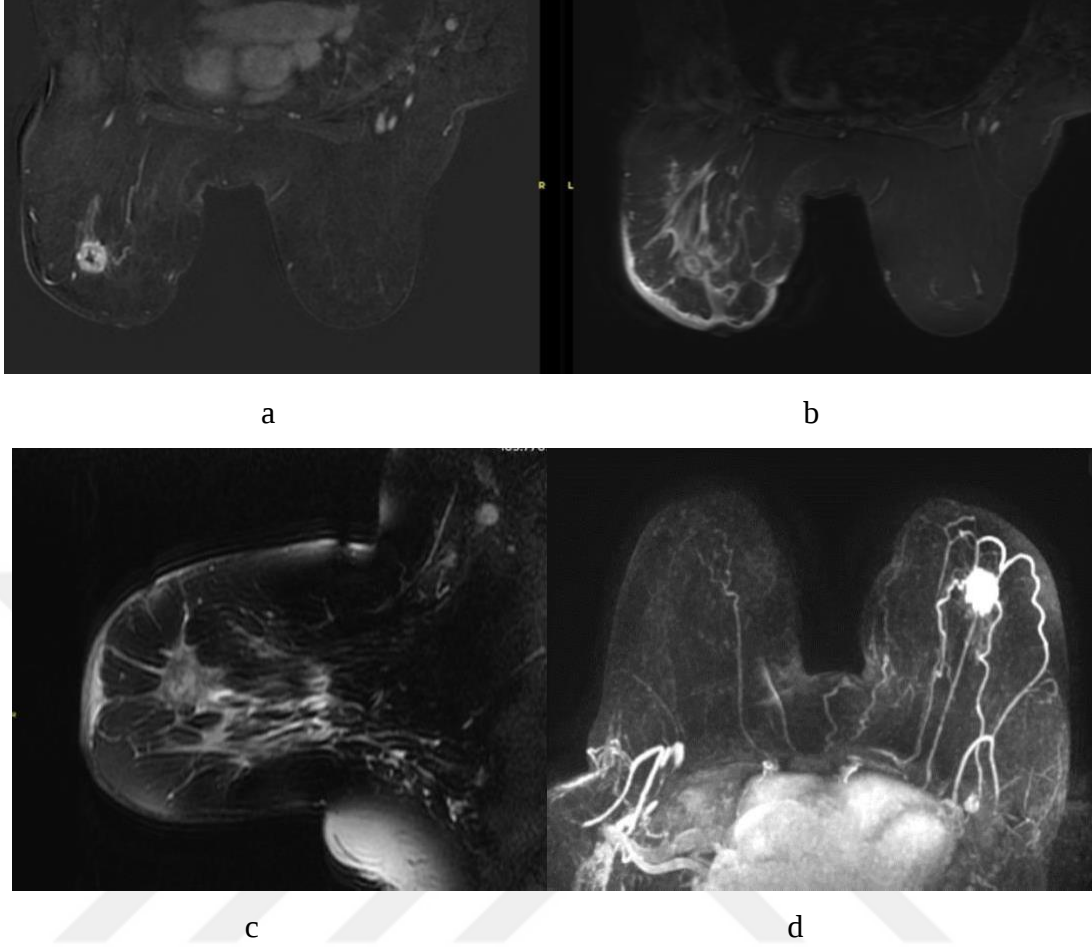
4.2 Olgu Örnekleri

Olgu 1: Sağ memede kitle şikayeti ile başvuran 40 yaşında kadın hastada US' de sağ memede saat 9 hizasında periferik zonda ele gelen sertlik bölgesinde konturları silik düzensiz sınırlı yaklaşık 15x11 mm boyutunda heterojen iç yapıda hipoekoik karakterde solid lezyon izlendi. Bulgular BI-RADS 4C şeklinde değerlendirildi. Kitleye yönelik trucut biyopsi yapıldı. Patoloji : İnvaziv duktal karsinom (İDK) ER % 70(++), PR% 60(+++),C-erb B2 skor 2, Ki-67 proliferasyon indeksi : %30-40. Operasyon öncesi çekilen MRG'de ödem görülmedi. Cerrahi planlanan hastada sentinal lenf nodu biyopsisinde aksillada metastatik lenf nodu saptanmadı.



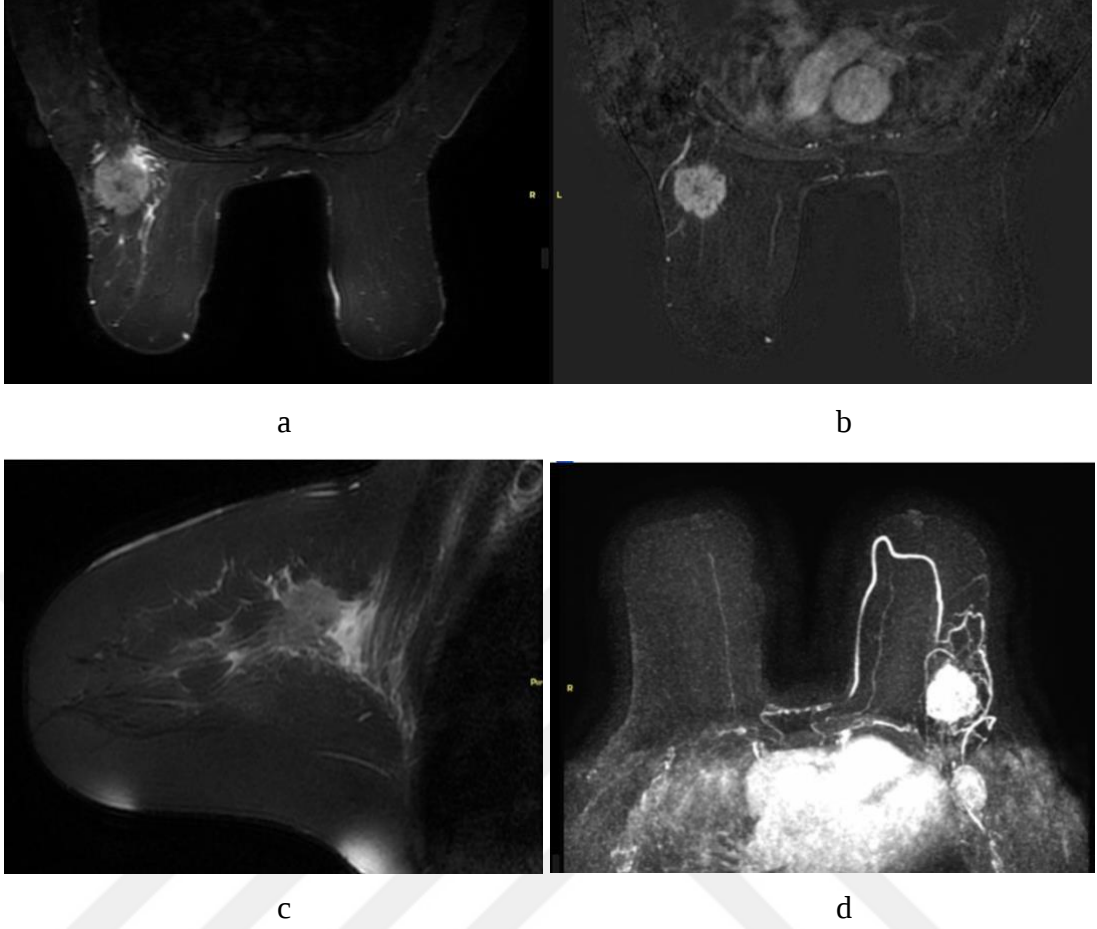
Resim 2.1. Olgunun preoperatuar MRG incelemesinde aksiyel STIR TSE görüntüde peritümöral ödem görülüyor (a). Subtraction görüntüde sağ meme orta dış kadranda posterior yerleşimli 2 cm çapında düzensiz sınırlı heterojen kontrastlanan kitle mevcut (b).

Olgu 2: Sol memede kızarıklık ve ciltte kalınlaşma ile başvuran 51 yaşında kadın hastada US'de sol meme periareolar bölge ve dış kadranda cilt ve cilt altı doku kalınlığında artış, meme parankiminde belirgin ödem bulguları ile uyumlu görünüm izlendi. Sol meme saat 2-3 hizasında areolaya 3 cm mesafede yaklaşık 22x25 mm boyutunda düzensiz sınırlı, spiküler uzanımları bulunan heterojen ekojenitede solid lezyon izlenmekteydi. Sol aksiller bölgede yaklaşık 15x20 mm boyutunda hilusu korunmuş korteksi hafif belirginleşmiş nonspesifik görünümde bir adet lenf nodu izlendi. Bulgular BI-RADS 4C şeklinde değerlendirildi. Kitleye ve aksilladaki lenf noduna yönelik trucut biyopsi yapıldı. Patoloji: IDC, ER:Düşük pozitif %1-10 , PR: Negatif, C-erb B2: Skor 3/+++ , Ki67 proliferasyon indeksi: yaklaşık %50-60 Aksiller lenf nodu trucut biyopsisi : Metastaz (+)



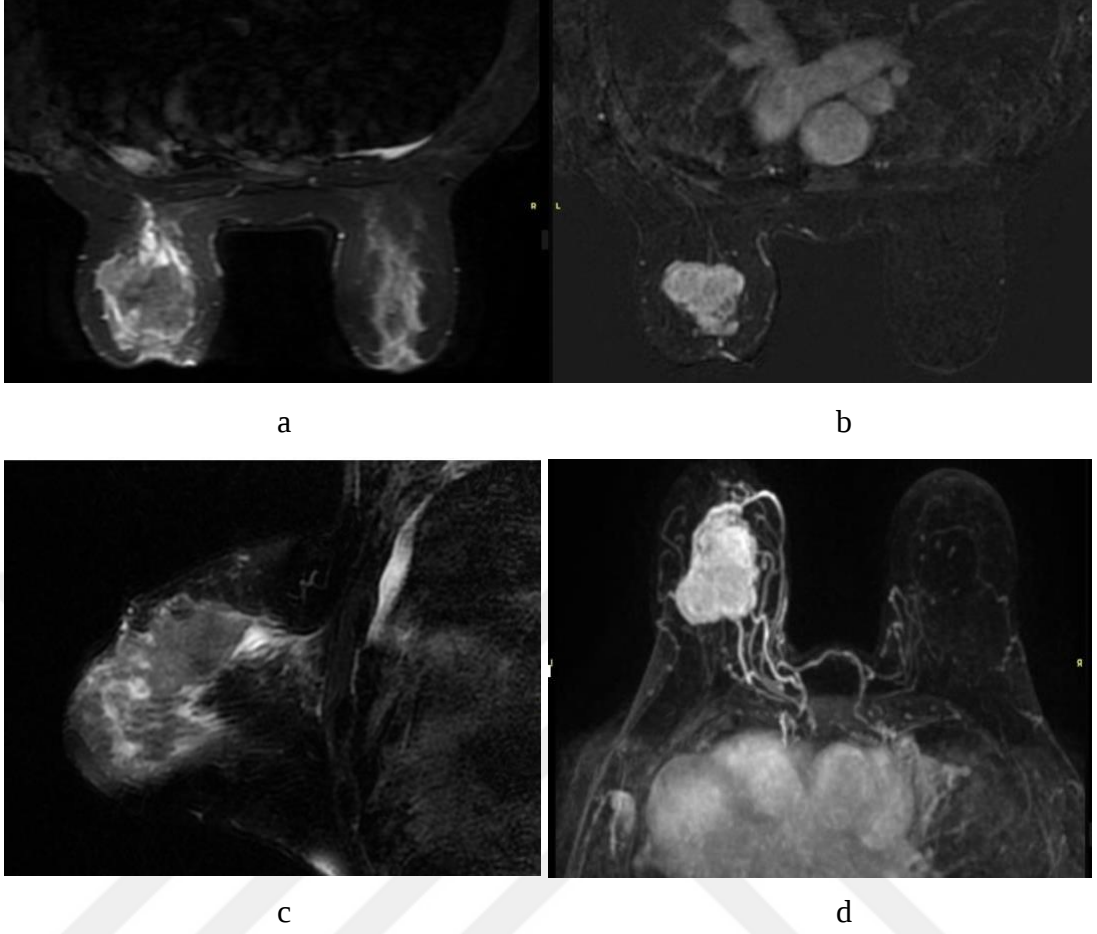
Resim 3. Olgunun preoperatuar MRG incelemesinde; aksiyel ve sagittal STIR TSE görüntülerde (b,c) sol meme orta dış kadranda 2.5 cm boyutunda kitle ve eşlik eden yaygın ödem görülüyor. Sağ aksillada bir adet yuvarlak lenf nodu mevcut. Aksiyel subtraction görüntülerde (a) heterojen halkasal tarzda kontrastlanan kitle MIP görüntülerde kitle ve yuvarlak şekilli bir adet lenf nodu mevcut.

Olgu 3: Sol memede ele gelen sertlikle başvuran 49 yaşında kadın hastada US'de sol meme üst dış kadranda saat 10 hizasında 44x23 mm boyutunda düzensiz sınırlı heterojen ekojenitede spiküler uzanımları bulunan kitle izlenmiştir. Sol aksillada büyüğü 27x17 mm boyutunda korteksi asimetrik kalınlaşmış birkaç adet patolojik karakterde lenf nodu izlendi. Bulgular BI-RADS 5 şeklinde değerlendirildi. Kitleye ve aksilladaki lenf noduna yönelik tru-cut biyopsi yapıldı. Patoloji: İDK ER: %90, PR :% 50 C-erb B2 skor :0, Ki-67 proliferasyon indeksi % 40 Aksiller lenf nodu trucut biyopsisi : Metastaz (+)



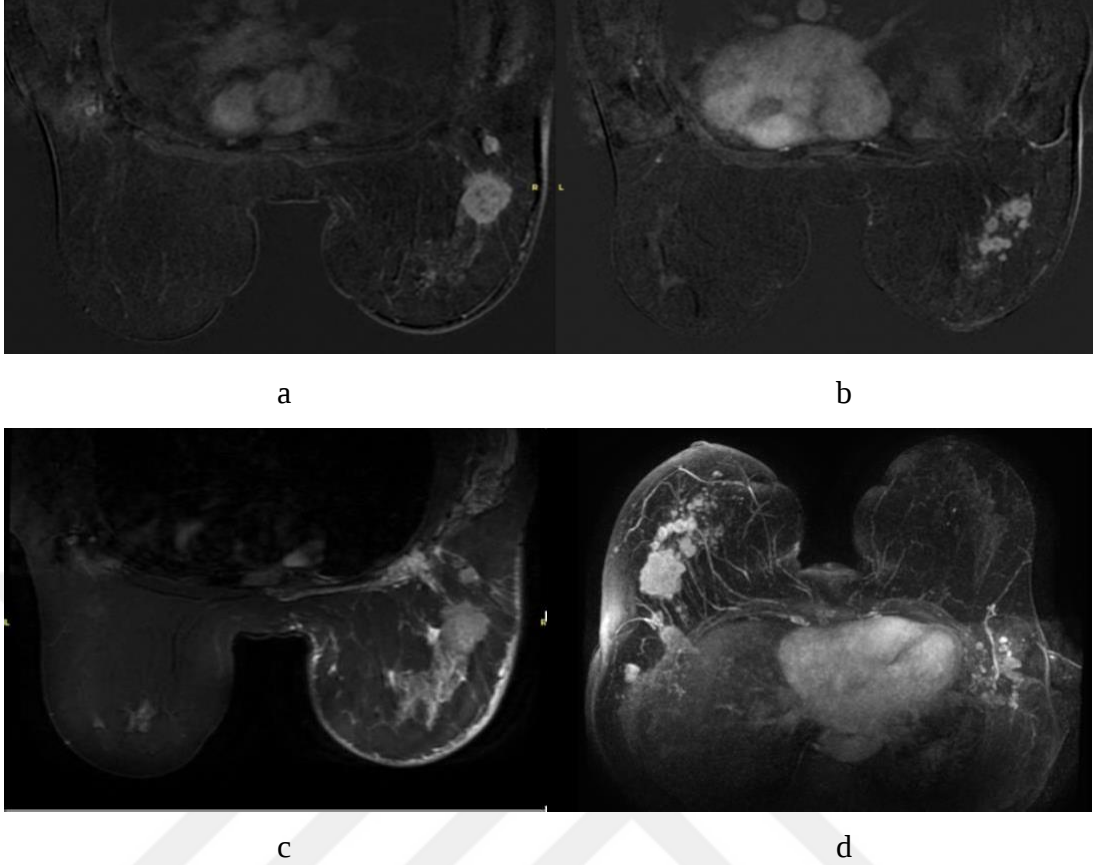
Resim 4. 3. olgunun preoperatuar MRG incelemesinde; aksiyel ve sagital STIR TSE görüntülerde (a,c) sol meme üst dış kadranda 4.5 cm boyutunda kitle ile birlikte belirgin perilezyoner ve prepektoral ödem. Substraction görüntülerde (b) heterojen kontrastlanan multilobule kontürlü noduler kitle lezyonu mevcut. MIP görüntülerde (d) sol aksiller bölgede korteksi kalınlaşmış 3 cm çapında patolojik karakterde adet lenf nodu mevcut.

Olgu 4: Sol memede ele gelen sertlik ve ciltte değişiklik nedeniyle başvuran 68 yaşında hastada US'de sol meme saat 12-1 hizasında ciltte retraksiyona neden olan 45x30 mm boyutunda düzensiz sınırlı heterojen ekojenitede kitlesel lezyon izlendi. Sol aksillada 24x16 mm boyutunda asimetrik korteks kalınlaşmasının izlendiği patolojik karakterde lenf nodu izlendi. Bulgular BI-RADS 5 şeklinde değerlendirildi. Kitleye ve aksilladaki lenf noduna yönelik tru-cut biyopsi yapıldı. Patoloji : İDK Ki-67 %10 pozitif, Meme: ER: % 10 Zayıf pozitif PR: Negatif C-erb-B2: Skor 3 Pozitif , Aksiller lenf nodunda metastaz (+). Hastaya neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi planlandı.



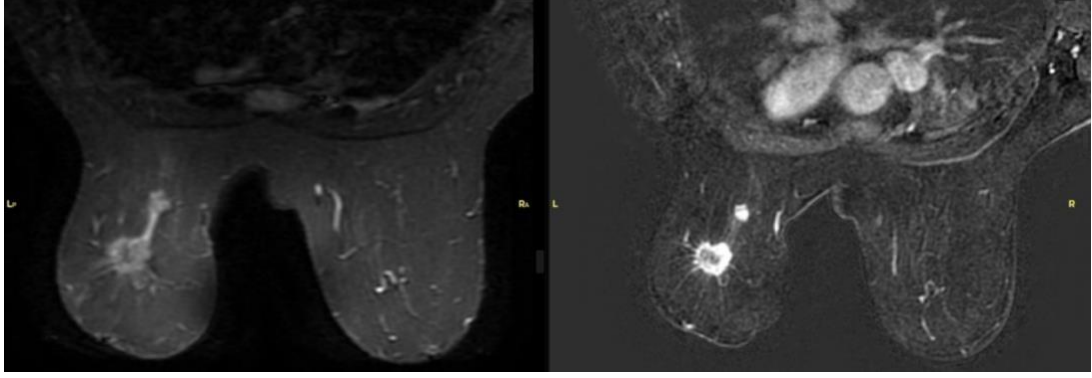
Resim 5. Olgunun preoperatuar MRG incelemesinde; sol memede üst orta kadranda santral yerleşimli ciltte retraksiyona neden 5 cm boyutunda subtraction görüntülerde (b) multi lobüle kenarlı heterojen kontrastlanan kitle mevcut. Aksiyel ve sagittal STIR TSE görüntülerde (a,c) peritümöral ve prepektoral alanda olmak üzere yaygın ödem mevcut. MIP görüntülerde (d) sol aksillada korteksi kalınlaşmış 2cm çapında lenf nodu mevcut.

Olgu 5: Sağ memede ele gelen sertlik ve kızarıklık ile başvuran 48 yaşında hasta. US'de sağ meme dış kadranda ciltte kalınlaşma, cilt altı ödem mevcuttu. Sağ meme üst dış kadranda düzensiz sınırlı spiküler uzanımları bulunan 43x39 mm boyutunda heterojen ekojenitede kitle izlendi. Kitlenin inferomedialinde büyüğü 10x5 mm boyutunda silik sınırlı multipl solid lezyon izlendi. Aksiller kuyruk düzeyinde benzer özellikte 16x18 mm boyutunda hipoekoik karakterde solid lezyon izlendi. Sağ aksillada 20x15 mm boyutunda korteks kalınlığı artmış lenf nodları izlendi (BI-RADS 5). Tru-cut biyopsi: İnvaziv duktal karsinom E-cadherin (+), Ki-67 %30, ER: % 70 Kuvvetli pozitif PR: %50 Kuvvetli pozitif C-erb-B2: Skor 3: Aksillada metastaz (+). Hastaya neoadjuvan kemoterapi planlandı.



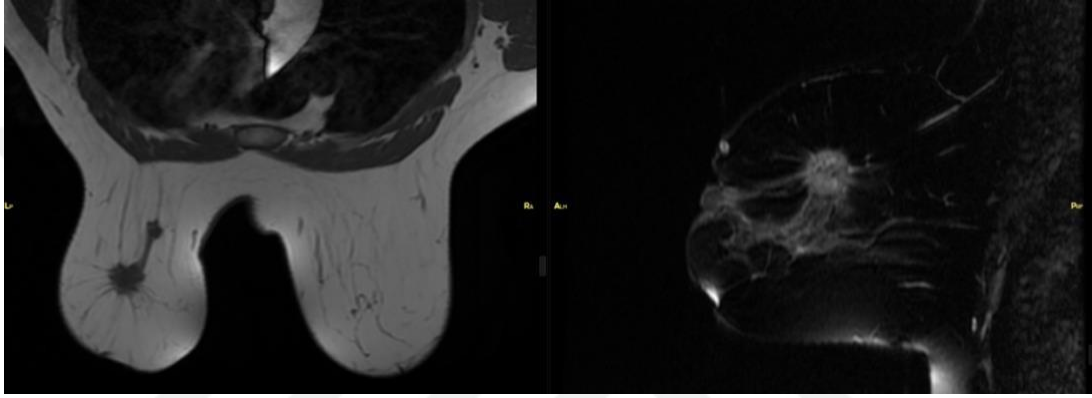
Resim 6. Sağ meme subtraction görüntülerde; (a,b) üst dış kadranda 4.5 cm çapında olan düzensiz sınırlı heterojen kontrastlanan kitle ve orta-dış bölgede birbirine yakın komşuluk gösteren yuvarlak şekilli halkasal tarzda heterojen kontrastlanan aynı karakterde, ek odak ile uyumlu olabilecek multipl nodüller izlendi. STIR TSE görüntülerde(c), peritümöral, prepektoral ve subkütan yaygın ödem izlendi. MIP görüntülerde sağ memede multisentrik yerleşimli lezyonlar ve sağ aksillada yuvarlak şekilli bir adet lenf nodu mevcut.

Olgu 6: Meme başında çekilme şikayeti ile başvuran 38 yaşında hastada US'de sol meme saat 12-1 hizasında spiküler uzanımları bulunan 21x18 mm boyutunda heterojen ekojenitede solid lezyon izlendi (BIRADS 5). Sol aksillada büyüğü 17x6 mm boyutunda korteks kalınlığı 2 mm olan hilusu seçilebilen fuziform şekilli benign görünümlü birkaç adet lenf nodu izlendi (BI-RADS 5). Tru-cut biyopsi: İnvaziv duktal karsinom ER: % 70 hücrede orta-kuvvetli pozitif PR: % 95 hücrede orta-kuvvetli pozitif. Cerb b2 skor: +2 olup HER 2 DISH negatiftir, Ki 67 indeksi % 20 dir. E-kaderin pozitif. Cerrahi planlanan hastada sentinal lenf nodu biyopsisinde metastaz saptandı. Disseke edilen lenf nodu sayısı: 3 adet, en büyüğü 1.5x1 cm tümör metastatik lenf nodu sayısı: 2 adet



a

b



c

d

Resim 7. Sol meme üst dış kadranda 22 mm ve postero-medial komşuluğunda 9 mm çapında ek odak ile uyumlu olabilecek 2 adet kitle mevcut.(c) Substraction görüntülerde anterior yerleşimli lezyonda halkasal heterojen tarzda kontrastlanma posterior lezyonda homojen kontrastlanma mevcut (b). Aksiyel ve sagital TSE STIR görüntülerde belirgin ödem izlenmedi.(a,d).

5 TARTIŞMA

Çalışmamızda meme kanserinde kitlesel lezyonlara eşlik eden ödem varlığının ödem türünden bağımsız olarak ALNM ile istatistiksel anlamlı olarak ilişkili olduğunu tespit ettik. Çalışmamız, ödem varlığı ve yaygınlığı ile ALN metastazı ilişkisini inceleyen az sayıda çalışmadan biribiri olmakla birlikte , çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ALNM ile tümörün birden fazla odak halinde prezente olması (multifokal, multisentrik) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit ettik.

Meme kanseri kadınlarda kanserden ölüm nedenleri arasında, tüm dünyada ilk sırada yer almaktadır (1). Meme kanseri farklı fenotip, histolojik tip ve moleküler alt tipleri ile heterojen bir hastalıktır. Tedavi şekli histopatolojik bulgulara ve bulunduğu evreye göre değişiklik göstermektedir (4, 5). ALN evrelemenin ana unsurlarından olup ayrıca önemli bir prognostik faktördür. ALNM olasılığının erken saptanması, klinisyenler için tedaviyi planlarken faydalı olabilir (6, 8). Ortaya çıkan kanıtlar, hem nod negatif, hem de seçilmiş nod pozitif hastalarda aksiller diseksiyondan kaçınılabileceğini göstermektedir. Aksillada sentinel LN biyopsisinin (SLNB) kullanılması, çok daha az invaziv yöntemlerle tedaviyi mümkün hale getirmiştir (164). Sentinel lenf nodu biyopsisinde (SLNB) ALND'ye göre daha az komplikasyon görülmesine rağmen, operasyon süresinin uzaması, ağırlı preoperatif enjeksiyon gerekliliği, ve olası yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçları gibi dezavantajları sözkonusudur. Ayrıca, ACOSOG Z0011 çalışması, üçten az tutulmuş sentinel lenf nodu (SLN) olan olgularda aksiller diseksiyona gerek olmadığını ve bu yaklaşımın rekürrens açısından güvenli olacağını öne sürmüştür (165). Buna göre, LNM tahmini için doğru bir preoperatif test mevcut olsa, sentinel biyopsi atlanabilir (166). Bu amaçla en yaygın kullanılan yaklaşım, ince iğne aspirasyonu veya kalın iğne biyopsisi gibi minimal invaziv bir prosedürle birleştirilebilen aksiller ultrasonografidir (167, 168). Ancak, bu yöntemlerin de doğruluğu mükemmel değildir.

ALN durumunu preoperatif dönemde non invaziv şekilde belirlemek amacıyla US ile birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu sıklıkla lenf nodlarının

korteks kalınlığına, morfolojik ve vasküler özelliklerine dayanmaktadır (165-169). Günümüzde çoğu klinikte preoperatif aksiller US rutin değerlendirme haline gelmiştir. Bununla birlikte, US ile nodal metastaz tanısı operatörün deneyimine bağlıdır ve aksiller metastaz yükü az olan vakalarda US duyarlılığı daha da azalır. Bunun temel nedeni, mikro metastazların morfolojik olarak değişmemiş lenf nodlarında bulunabilmesi ve aynı zamanda morfolojik olarak değişmiş olan her lenf nodunun malign olmamasıdır (170-174). Bu nedenle, ALN durumunu preoperatif dönemde noninvaziv şekilde tahmin etmek için daha gelişmiş alternatif yöntemler öneren başka araştırmalara ihtiyaç duyulmuştur.

MRG, meme kanserinde yüksek duyarlılığa sahip, kitle karakterizasyonu, evreleme ve prognostik parametre korelasyonu için yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. MRG ile aksillayı değerlendirmek için yapılan çalışmaların çoğunda, primer meme tümörünün görüntüleme özelliklerini ve biyolojisini dikkate almak yerine esas olarak aksiller lenf nodlarının varlığı ve morfolojisi değerlendirilmiştir (175, 176). Ancak meme sargıları aksillanın değerlendirilmesinde görüş alanını kısıtlar ve ALN nin eksik değerlendirilmesine yol açabilir. Bu nedenle aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde meme MRG'nin kullanılması tartışmalıdır. Bununla birlikte, primer tümöre ait pek çok morfolojik ve fonksiyonel özellik farklı görüntüleme sekansları ve gelişmiş doku değerlendirme yöntemleri ile hem kalitatif hemde kantitatif olarak değerlendirilebilir. MRG'nin dinamik kontrastlı sekansları, tümörün fenotipini, gerçek tümör boyutunu, dağılımını, morfolojisini ve tümör anjiyogenezi tanımlayan ana sekanslardır. Öte yandan prekontrast T2 ağırlıklı sekanslar, tümör agresifliği açısından önemli olan peritümöral enflamasyonunun derecesi hakkında bilgi verir (177, 178).

Görüntüleme bulguları, meme kanserinde tedavi şeklinin belirlenmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi şekillerinin oluşturulması için önemli bilgiler sağlar (179-182). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda meme görüntüleme bulgularıyla meme kanserinde risk durumunu belirleyecek ve tedavi süreçlerinde prognozu etkileyebilecek görüntüleme biyobelirteçleri de belirlenmeye çalışılmaktadır (12). Tıbbi görüntüleme tanısal, prediktif, prognostik ve izlem biyobelirteçleri için bir

kaynak olabilir (183-186). Görüntüleme biyobelirteçleri hem niteliksel ve hem nicel verilerle sağlanabilir. Görüntüleme, anatomik yapıların iki ve üç boyutlu ölçümünü sağlamaktadır. Ölçümler gerçek niceliksel biyobelirteçlerdir ve araştırma ile birlikte klinik karar verme süreçlerinde vazgeçilmezdir. Tümör hacmi prognostik veya izlem biyobelirteci olarak hizmet edebilir (187). Mamografik meme yoğunluğu, hastanın yaşam boyu meme kanseri riski ile ilişkisi nedeniyle bir risk biyobelirteci olup ayrıca meme kanseri tespiti için prediktif biyobelirteç olarak da düşünülebilir (187, 189). Niteliksel verilere verilebilecek en iyi örneklerden biri ise BI-RADS sınıflamasıdır. Lezyonun morfolojisi, dağılımı ve kontrast tutma paterninin görsel değerlendirilmesiyle tanımlanan BI-RADS kategorisi malignite riskini açısından görüntüleme biyobelirtecidir (190). Aynı görüntüleme biyobelirteci farklı klinik senaryolarda farklı amaçlara hizmet edebilir. Örneğin, bir kitlenin spiküle kenarı, tanınan bir biyobelirteç olarak, mamografi, USG ve MRG'de malignitenin güçlü bir belirleyicisi iken (190-192), yine aynı biyobelirteç luminal tip kanserlerde daha sık görülmesi nedeniyle olumlu prognozün göstergesi olabilir (193). Radyolojik bulgular son zamanlarda resmi olarak biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (183, 194). Özellikle meme görüntülemesinde, korelatif biyobelirteç odaklı araştırmalar son yıllarda yaygın olarak yapılmakta olup sonuçlar umut vericidir.

Gelişmiş görüntüleme yöntemlerinden biri olan MRG bulguları görüntüleme biyobelirteci şeklinde kullanılabilir ve preoperatif dönemde prognostik öneme sahip ayrıca terapotik yaklaşımı etkileyen ALN metastazının öngörücüsü olabilir. MRG ile metastatik ALN varlığını öngörme konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Erken evre invaziv meme kanserli hastalarda MRG özellikleri ve klinikopatolojik özelliklere dayanarak ALN tutulumunu tahmin etmek için bir nomogram oluşturmayı amaçlayan çalışmada; tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, multifokalite, ADC değeri ve lenfovasküler invazyonun ALNM ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olabileceği bildirilmiştir (20). Biz çalışmamızda tümör boyutu ile ALNM arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bununla birlikte büyük bir tümörün uzun yıllar boyunca ilerleyen hafif bir hastalıktan kaynaklanabileceği gibi, küçük bir tümörün hızlı gelişen agresif bir hastalık olabileceği akılda tutulmalıdır (195). Bu nedenle, tümör boyutunun diğer faktörlerle birlikte değerlendirilmesi gerekebilir. Yine çalışmamızda görsel olarak

değerlendirilen difüzyon ağırlıklı görüntülerde kitlede izlenen difüzyon kısıtlılığı ile ALNM arasında istatistiksel olarak ilişki saptamadık. Difüzyon ağırlıklı görüntüler, lezyonlardaki su moleküllerinin hareket kabiliyetini yansıtır. İnvaziv tümörlerde, artan hücre sayısı ekstraselüler alanı azaltarak su moleküllerinin hareketini sınırlar, dolayısıyla difüzyon görüntüleme tümör proliferasyonu hakkında fikir verir. ADC değeri ile ALNM arasındaki ilişki bazı çalışmalarda bildirilmiştir (196, 197). Ancak sonuçlar tutarsızdır. Yakın zamanda, Surov ve ark. beş farklı araştırma merkezinden 661 meme kanserli hastayı inceleyerek, ADC değerlerinin invaziv meme kanserinin moleküler alt tipini ve LNM'sini tahmin etmek için kullanılamayacağını göstermiştir (196).

MRG bulguları ile ALN ilişkisini inceleyen Dietzel M ve ark, erken evrede kontrast yıkanması (washout), heterojen kontrastlanma, düzensiz kenar, cilt kalınlaşması, nekroz, ödem gibi bulguların ALNM ile yakından ilişkili olduğunu bildirmiştir (198). Bizim çalışmamızda ödem varlığı ile ALNM istatistiksel olarak anlamlı ilişkili mevcut olup nekroz varlığı ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. Bu farklılık nekroz bulgusu bulunan hasta sayısının yetersiz oluşundan kaynaklanabilir.

Ödem günümüzde mevcut ulusal ve uluslararası kılavuzlarda (ACR ve AIOM) halen önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmemektedir (199, 200). Buna karşın Kaiser skorlanmasında peritümoral ödem malignite açısından yüksek risk göstergesi olarak tanımlanmıştır (201). Yine bazı çalışmalar meme ödemi ile lenfovasküler invazyon ve tümör agresifliği arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (202-205). Bu nedenle prognostik faktör olabileceği bildirilmiştir. Cheon ve ark. preoperatif meme MRG'de peritümöral ödem varlığının hastalık nüksü ile ilişkili olduğunu ve peritümöral ödemin invaziv meme kanserli hastalarda prognostik değerlendirmeye yardımcı olabileceğini bildirdi (204). Başka bir çalışma üçlü negatif meme kanserli hastalarda peritümoral ödem ve nekroz varlığı ile neoadjuvan kemoterapi sonrası nüksüz sağkalım arasında ters yönde ilişki olduğunu öne sürmüştür (205). Uematsu ve ark, lenfovasküler invazyon ile ödemin ilişkili olduğunu bildirerek yüksek derecede lenfovasküler invazyonun, prepektoral

ödemli meme kanserleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu tespit ettiler (206). Lenfovasküler invazyon prognostik öneme sahip olup, en önemli prognostik değişken olan lenf nodu metastazından sorumludur (207). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada peritümöral ödemin, büyük boyut, yüksek tümör derecesi ve yüksek Ki-67 değerleri ile karakterize biyolojik olarak agresif lüminal olmayan meme kanserleri ile ilişkili olduğu, meme kanserinin değerlendirilmesinde geçerli bir ek prognostik araç olarak düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (208).

Uematsu ve ark, maligniteye eşlik eden ödemi fokal ödem şeklinde tanımlamış ve fokal ödemi etyolojisine ve lokalizasyonlarına göre peritümöral ödem, prepektoral ödem ve subkutan ödem şeklinde sınıflandırmıştır (202). Peritümöral ödem oluşumunun altındaki mekanizmalar halen tam anlaşılmamıştır. Bununla birlikte peritümöral ödemin, proteoliz ve neoanjiyogenez süreci ile birlikte, enflamatuvar sitokinlerin salınarak vasküler geçirgenliğin artışı ve tümör dokusu etrafındaki ekstraselüler alanda sıvı transüdayonu sonucu oluştuğu varsayılır (209). İkinci ödem türü olan prepektoral ödem retromamarian alanlardaki tümör hücreleriyle ilişkilidir. Aksiller lenfatik drenaj karsinom nedeniyle bloke olduğunda, meme içi kolleteraller ve prepektoral lenfatik drenajlar devreye girer (209-214). Subkutan ödem ise subkutan dokudaki lenfatik drenajın, tümör embolileri ile engellenmesi sonucu ortaya çıkar (210, 213). Sonuç olarak peritümöral ödem, ödemin en hafif şekli ve ilk dönemi, prepektoral ödem genellikle subkutan ödemden önceki dönemi ve subkutan ödem "malignite ile ilişkili meme ödeminin son aşaması" olarak kabul edilir (202).

Çalışmamızda ödem türü ve yaygınlığı ile ALNM arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; peritümöral ödem ile yaygın ödem (prepektoral, subkutan ödem) arasında ALNM açısından anlamlı istatistiksel anlamlı ilişki olmadığını tespit ettik. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada bizim çalışmamızı destekler nitelikte olup ödemin tümörün biyohistolojik agresifliği hakkında öngörücü olabileceği, ancak tüm ödem türleri göz önünde bulundurulduğunda, ödem türü ile lenfadenopati varlığı arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir (215). Gemici ve arkadaşlarının ödem varlığını, meme kanserinde klinikopatolojik parametrelerle

karşılaştırdıkları bir çalışmada, peritümöral ödemin lenfovasküler invazyon varlığı, tümör boyutu ve Ki-67 düzeyi ile ilişkili olduğunu, prepektoral ödem ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını ve yaygın ödem varlığı ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmiştir (216). Bizim çalışmamızın da sonuçlarına göre preoperatif dönemde meme MRG görüntülemesinde malign kitlesel lezyonlara eşlik eden ödem, türünden ve yaygınlığından bağımsız olarak metastatik ALN varlığı ile ilişkili olup ALN metastazını öngörebilir; ve ilerde prognostik görüntüleme belirteci olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda ayrıca meme kanserinde MRG’de izlenen birden fazla odak varlığı ile (multifokal/multisentrik) ALN metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit ettik. Preoperatif meme MRG’nin son yıllarda yaygın olarak kullanılması ile birlikte, multifokal ve multisentrik meme kanseri vakaları giderek daha fazla teşhis edilmektedir (11, 217). Meme kanserinde multifokalite; memenin tek bir kadranında, multisentrisite ise aynı memenin farklı kadranslarında iki veya daha fazla tümör odağının varlığı olarak tanımlanır. Bununla birlikte farklı kadrans sınırlarının net olmaması, ve tanı yöntemlerinin duyarlılığının oldukça değişken olması nedeniyle, çoklu tümör insidans oranları % 9-75 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (218-220). MRG kullanmanın en büyük avantajı, hastaların %10-30’unda diğer görüntüleme yöntemleriyle görülmeyen ek kanser odaklarını tespit eden yüksek duyarlılığıdır (221). Miller ve ark.’nın çalışmasında, tedavi öncesi MRG uygulanan 81 hastanın 39’unda (%48,1) ek lezyonlar tespit edilmiş olup, bunlardan 21’inde (%54) multifokal hastalık, 10’unda (%26) multisentrik meme kanseri ve 8’inde kontralateral hastalık görülmüştür (222). Bizim çalışmamızda 63 hastada (%51.1) tek lezyon, 60 hastada (%48.9) birden fazla lezyon mevcuttu.

Tümör boyutu, ALN metastazlarının önemli bir belirleyicisidir ve boyut, ALN metastazları ile doğrudan korelasyon gösterir (223-226). Önemli bir prognostik özellik olan tümör boyutunun radyolojik ölçümü kantitatif bir görüntüleme biyobelirtecidir (223). Bununla birlikte bazı araştırmacılar, tüm odakların toplam boyutlarının kullanılmasının birden fazla odaklı meme kanserlerinde tümör davranışını daha doğru bir şekilde öngörebileceğini, meme tümörlerinin metastaz

yapma eğiliminin, en büyük odağın boyutundan ziyade toplam tümör yükünün bir yansıması olup, birden fazla odak varlığının bağımsız bir prognostik risk faktörü olduğunu bildirilmiştir (227). Birden fazla odağa sahip meme tümörlerinin, tümör boyutundan bağımsız olarak, farklı bir biyolojiye sahip olduğunu ve ALN metastazı oranlarının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (228). MRG de izlenen birden fazla odak varlığı meme kanserinde bağımsız prognostik risk faktörü olduğu gibi, ALNM'yi de öngören bir bulgu olup görüntüleme biyobelirteci olarak kullanılma potansiyeli olabilir.

Çalışmamızın limitasyonları mevcuttur. Retrospektif bir analizdir ve dahil edilen hasta sayısı nispeten azdır. Bölgemizde düzenli meme kanseri taraması yapılmaması nedeniyle, kliniğimize başvuran olguların önemli bir kısmında aksiller lenf nodu metastazı vardır. Bu nedenle ödem daha fazla sayıda olguda izlenmiş olabilir ve bulgularımız daha erken evre olguları yansıtmayabilir. MR görüntüleri, meme görüntülemesinde deneyimli tek bir radyolog tarafından incelenmiştir. Çalışmamızda gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenlik değerlendirilmemiş olup tek merkezli olması, değerlendirmelerin tek bir cihaz ve iş istasyonu görüntüleri üzerinden yapılması çalışmanın evrenselliğini etkilemiş olabilir. Çalışmamızda tümörün morfolojik özellikleri, kinetik kontrastlanma parametreleri ve difüzyon görüntülemesinde ADC değerleri değerlendirilmemiştir. Bu nedenle bu bulgular açısından literatür verileri ile karşılaştırma yapılamamıştır. Buna karşın ödem ile ALN metastazı arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcut olup, sonuçlarımız literatürde bulunan az sayıdaki yayının sonuçlarını desteklemektedir. Çalışmamızda birden fazla lezyon varlığı ve tümör boyutu MRG bulgularına göre değerlendirilmiş ve bu bulgular patolojik verilerle karşılaştırılmamıştır. Bunun nedeni olguların bir kısmına neoadjuvan kemoterapi uygulanması ve bu karşılaştırmaya imkan olmamasıdır. İlerde sadece neoadjuvan tedavi almayan olgularda daha geniş bir seride MRG'de izlenen ve patolojide raporlanan tümör boyutu ve multifokalite bulgularını aksiller lenf nodu metastazı açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi planlamaktayız. Bununla birlikte çalışmamız birden fazla lezyon ile aksiller lenf nodu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıdaki çalışmayı destekler niteliktedir. Çalışmamızda MR görüntüleri klinik, diğer

radıyolojik ve patolojik bulgular bilinmeksizin değerlendirilmiştir. Bununla birlikte olguların bir kısmında MRG’de metastatik görünümlü lenf nodları izlenmesi nedeniyle değerlendirme tam olarak k r yapılamamıştır. Son olarak çalışmamızın diğer bir limitasyonu da sadece görsel niteliksel verilere dayalı olmasıdır. Bununla birlikte günümüzde moleküler teknolojilerin mükemmelleşmesi, bilgisayar analitik ve hesaplama kabiliyetlerinin artması ve görüntüleme teknolojilerinin gelişmesi ile radyomiks görüntüleme ortaya çıkmış olup görsel olarak algılayamadığımız verileri sağlayabilir.



6 SONUÇ

Meme kanserinde görüntüleme yöntemleri tarama, tanı , tedavi ve takip süreçlerinde önemli rol oynar. Gelişmiş teknolojik yöntemler sayesinde daha kolay, noninvaziv ve daha doğru şekilde tespit edilebilen görüntüleme biyobelirteçleri tanı ve tedavi süreçlerine rehberlik edebilmektedir. Çalışmamızda yüksek duyarlılığa sahip görüntüleme yöntemi olan MRG ile daha doğru ve yüksek oranda tespit edilebilen birden fazla odak ve ödem varlığının ALNM ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Bu bulgular ilerde makine bazlı öğrenme modelleri ve radyomiks ile daha da sağlıklı tespit edilebilir. Bu teknikler farklı kriterlerin de ALNM’de etkili olduğunu ortaya koyabilir.

Bulgularımız meme kanserinde preoperatif MRG’de gösterilen ödem ve birden fazla odak varlığının meme kanserinde bağımsız prognostik faktörler olabileceğini ve prognostik görüntüleme biyobelirteçleri olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın daha geniş çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

7 KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Li R, Abela L, Moore J, et al. Control of data quality for population-based cancer survival analysis. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(3):314-320.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-E386.
4. Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest.* 2011;121(10):3786-3788.
5. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther.* 2010;10(10):955-960.
6. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual [published correction appears in *CA Cancer J Clin.* 2017 Jul 8;67(4):345]. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290-303.
7. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;22(3):207-219.
8. Koh J, Kim MJ. Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage [published correction appears in *Korean J Radiol.* 2022 May;23(5):570]. *Korean J Radiol.* 2019;20(1):69-82.
9. Li J, Ma W, Jiang X, et al. Development and Validation of Nomograms Predictive of Axillary Nodal Status to Guide Surgical Decision-Making in Early-Stage Breast Cancer. *J Cancer.* 2019;10(5):1263-1274.
10. Maesele N, Faes J, Van de Putte T, et al. Axillary lymph node dissection on the run?. *Facts Views Vis Obgyn.* 2017;9(1):45-49.
11. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3248-3258.
12. Weaver O, Leung JWT. Biomarkers and Imaging of Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210(2):271-278.
13. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* 2016;278(2):563-577.
14. Weissleder R, Pittet MJ. Imaging in the era of molecular oncology. *Nature.* 2008;452(7187):580-589.
15. Hricak H. Oncologic imaging: a guiding hand of personalized cancer care. *Radiology.* 2011;259(3):633-640.

16. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2007 May-Jun;57(3):185]. CA Cancer J Clin. 2007;57(2):75-89.
17. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. Radiology. 2019;292(3):520-536.
18. Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW, Appleton CM, Berg WA, Burnside ES. ACR BI-RADS® Atlas, Breast imaging reporting and data system. Reston, VA: American College of Radiology; 2013. pp. 39–48
19. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. Diagn Interv Imaging. 2017;98(3):179-190.
20. Xue M, Che S, Tian Y, et al. Nomogram Based on Breast MRI and Clinicopathologic Features for Predicting Axillary Lymph Node Metastasis in Patients with Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Retrospective Study. Clin Breast Cancer. 2022;22(4):e428-e437.
21. Chung J, Youk JH, Kim JA, et al. Role of diffusion-weighted MRI: predicting axillary lymph node metastases in breast cancer. Acta Radiol. 2014;55(8):909-916.
22. Razek AA, Lattif MA, Denewer A, Farouk O, Nada N. Assessment of axillary lymph nodes in patients with breast cancer with diffusion-weighted MR imaging in combination with routine and dynamic contrast MR imaging. Breast Cancer. 2016;23(3):525-532.
23. Yamaguchi K, Schacht D, Nakazono T, Irie H, Abe H. Diffusion weighted images of metastatic as compared with nonmetastatic axillary lymph nodes in patients with newly diagnosed breast cancer. J Magn Reson Imaging. 2015;42(3):771-778.
24. Zhao M, Wu Q, Guo L, Zhou L, Fu K. Magnetic resonance imaging features for predicting axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer. Eur J Radiol. 2020;129:109093.
25. Chen ST, Lai HW, Chang JH, et al. Diagnostic accuracy of pre-operative breast magnetic resonance imaging (MRI) in predicting axillary lymph node metastasis: variations in intrinsic subtypes, and strategy to improve negative predictive value-an analysis of 2473 invasive breast cancer patients. Breast Cancer. 2023;30(6):976-985.
26. Uematsu T, Kasami M, Watanabe J. Is evaluation of the presence of prepectoral edema on T2-weighted with fat-suppression 3 T breast MRI a simple and readily available noninvasive technique for estimation of prognosis in patients with breast cancer?. Breast Cancer. 2014;21(6):684-692.
27. Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer>. Accessed: 12/03/2024.
28. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017;26(4):444-457.
29. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(3):321-333.
30. Breen N, Gentleman JF, Schiller JS. Update on mammography trends: comparisons of rates in 2000, 2005, and 2008. Cancer. 2011;117(10):2209-2218.

31. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(6):438-451.
32. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/mevzuat/genel-nitelikli-yaz%C4%B1-ve-g%C3%B6r%C3%BC%C5%9Fler/184-meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>. Erişim Tarihi: 15/03/2024.
33. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence – SEER 9 Regs Research Data with Delay-Adjustment, Malignant Only, National Cancer Institute, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released February 2019. <http://www.seer.cancer.gov>. Accessed: 15/03/2024.
34. Bernstein L, Teal CR, Joslyn S, Wilson J. Ethnicity-related variation in breast cancer risk factors. *Cancer.* 2003;97(1 Suppl):222-229.
35. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1141-1151.
36. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002;360(9328):187-195.
37. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):223.
38. Byrne C, Ursin G, Martin CF, et al. Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(9):dix001.
39. Shawky MS, Martin H, Hugo HJ, et al. Mammographic density: a potential monitoring biomarker for adjuvant and preventative breast cancer endocrine therapies. *Oncotarget.* 2017;8(3):5578-5591.
40. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, et al. Tamoxifen-induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):744-752.
41. Engmann NJ, Scott CG, Jensen MR, et al. Longitudinal Changes in Volumetric Breast Density with Tamoxifen and Aromatase Inhibitors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(6):930-937.
42. Ghosh K, Vierkant RA, Frank RD, et al. Association between mammographic breast density and histologic features of benign breast disease. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):134.
43. Cuzick J, Sestak I, Thorat MA. Impact of preventive therapy on the risk of breast cancer among women with benign breast disease. *Breast.* 2015;24 Suppl 2(Suppl 2):S51-S55.
44. Dupont WD, Degnim AC, Sanders ME, et al. Risk factors for breast carcinoma in women with proliferative breast disease. In: Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, et al., editors. *The breast.* 5th ed. Elsevier; 2018. p. 264–71.e2.

45. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast--risk assessment and management options. *N Engl J Med*. 2015;372(1):78-89.
46. Renehan AG, Pegington M, Harvie MN, et al. Young adulthood body mass index, adult weight gain and breast cancer risk: the PROCAS Study (United Kingdom). *Br J Cancer*. 2020;122(10):1552-1561.
47. Zhang B, Shu XO, Delahanty RJ, et al. Height and Breast Cancer Risk: Evidence From Prospective Studies and Mendelian Randomization. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(11):djv219.
48. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016;354:i3857.
49. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, et al. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(1):36-42.
50. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295(6):629-642.
51. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, et al. Dietary Modification and Breast Cancer Mortality: Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1419-1428.
52. Boyle P, Boffetta P. Alcohol consumption and breast cancer risk. *Breast Cancer Res*. 2009;11 Suppl 3(Suppl 3):S3.
53. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234-1245.
54. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study [published correction appears in *Lancet*. 2003 Oct 4;362(9390):1160]. *Lancet*. 2003;362(9382):419-427.
55. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):476-486.
56. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-1712.
57. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159-1168.

58. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-1399.
59. Lee AJ, Cunningham AP, Tischkowitz M, et al. Incorporating truncating variants in PALB2, CHEK2, and ATM into the BOADICEA breast cancer risk model. *Genet Med*. 2016;18(12):1190-1198.
60. Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2000;83(10):1301-1308.
61. Tavassoli FA, Devilee P, Eds. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology & Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC (International Agency for Research on Cancer) Press, Lyon, 2003;153-158.
62. Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428-439.
63. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 1997;336(20):1401-1408.
64. Shaaban AM, Hilton B, Clements K, et al. Pathological features of 11,337 patients with primary ductal carcinoma in situ (DCIS) and subsequent events: results from the UK Sloane Project. *Br J Cancer*. 2021;124(5):1009-1017.
65. Toss MS, Pinder SE, Green AR, et al. Breast conservation in ductal carcinoma in situ (DCIS): what defines optimal margins?. *Histopathology*. 2017;70(5):681-692.
66. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol*. 2016;34(33):4040-4046.
67. Ekatah GE, Turnbull AK, Arthur LM, Thomas J, Dodds C, Dixon JM. Margin width and local recurrence after breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(11):2029-2035.
68. Maxwell AJ, Clements K, Dodwell DJ, et al. The radiological features, diagnosis and management of screen-detected lobular neoplasia of the breast: Findings from the Sloane Project. *Breast*. 2016;27:109-115.
69. Masannat YA, Husain E, Roylance R, et al. Pleomorphic LCIS what do we know? A UK multicenter audit of pleomorphic lobular carcinoma in situ. *Breast*. 2018;38:120-124.
70. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1992;20(6):479-489.

71. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-410.
72. The Royal College of Pathologists. https://www.rcpath.org/static/7763be1c-d330-40e8-95d08f955752792a/G148_BreastDataset-hires-Jun16.pdf. Accessed: 20/03/2024.
73. Canas-Marques R, Schnitt SJ. E-cadherin immunohistochemistry in breast pathology: uses and pitfalls. *Histopathology*. 2016;68(1):57-69.
74. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer*. 2008;44(1):73-83.
75. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004;6(3):R149-R156.
76. Böcker W. WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma und des weiblichen Genitale: Pathologie und Genetik [WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics]. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 2002;86:116-119.
77. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol*. 2005; 23(29):7350-60.
78. Zeng T, Liu J. Mixture classification model based on clinical markers for breast cancer prognosis. *Artif Intell Med*. 2010;48(2-3):129-137.
79. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013.
80. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res*. 2010;16(24):6100-6110.
81. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J*. 2009;15(6):593-602.
82. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-784.
83. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1684-91.
84. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1989;7(8):1120-8.
85. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1049-56.

86. Nitz U, Gluz O, Graeser M, et al. De-escalated neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab therapy with or without weekly paclitaxel in HER2-positive, hormone receptor-negative, early breast cancer (WSG-ADAPT-HER2+/HR-): survival outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):625-35.
87. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer.* 2012;118(22):5463-5472.
88. Niwińska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer subtypes and response to systemic treatment after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Cancer.* 2010;116(18):4238-4247.
89. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33(10):1704-1711.
90. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736-1747.
91. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-1546.
92. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(2):363-371.
93. Jain P, Doval DC, Batra U, et al. Ki-67 labeling index as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49(4):329-338.
94. Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(3):137-142.
95. Ma Q, Dieterich LC, Detmar M. Multiple roles of lymphatic vessels in tumor progression. *Curr Opin Immunol.* 2018;53:7-12.
96. Zhang S, Zhang D, Gong M, Wen L, Liao C, Zou L. High lymphatic vessel density and presence of lymphovascular invasion both predict poor prognosis in breast cancer. *BMC Cancer.* 2017;17(1):335.
97. Ragage F, Debled M, MacGrogan G, et al. Is it useful to detect lymphovascular invasion in lymph node-positive patients with primary operable breast cancer?. *Cancer.* 2010;116(13):3093-3101.
98. Meme Hastalıklarında Görüntüleme. <https://www.dunyakitavevi.com.tr/tr/meme-hastaliklarinda-goruntuleme>. Erişim Tarihi: 25/03/2024
99. Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiol Clin North Am.* 2002;40(3):409-30.

100. Korhonen KE, Weinstein SP, McDonald ES, Conant EF. Strategies to Increase Cancer Detection: Review of True-Positive and False-Negative Results at Digital Breast Tomosynthesis Screening. *Radiographics*. 2016;36(7):1954-65.
101. Arıbal E, Tunçbilek N, Çelik L. Türk Radyoloji Derneği Meme Radyolojisi Çalışma Grubu Meme Kanseri Radyolojik Tarama Standartları. *The Journal of Breast Health*. 2012;8:1.
102. Sutton D. Textbook of radiology and imaging: In The breast. Michael JM. 2002;1451-88.
103. Kopans DB. Breast imaging. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
104. Durand MA, Wang S, Hooley RJ, Raghu M, Philpotts LE. Tomosynthesis-detected Architectural Distortion: Management Algorithm with Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2016;36(2):311-21.
105. Nakashima K, Uematsu T, Itoh T, Takahashi K, et al. Comparison of visibility of circumscribed masses on Digital Breast Tomosynthesis (DBT) and 2D mammography: are circumscribed masses better visualized and assured of being benign on DBT? *Eur Radiol*. 2017;27(2):570-7.
106. Burnside ES, Ochsner JE, Fowler KJ, et al. Use of microcalcification descriptors in BI-RADS 4th edition to stratify risk of malignancy. *Radiology*. 2007;242(2):388-95.
107. Gao Y, Moy L, Heller SL. Digital Breast Tomosynthesis: Update on Technology, Evidence, and Clinical Practice. *Radiographics*. 2021;41(2):321-337.
108. Sonnenschein M, Waldherr C. Atlas of Breast Tomosynthesis: Imaging Findings and Image-Guided Interventions. Springer, 2017 (588 pages).
109. Zuckerman SP, Sprague BL, Weaver DL, Herschorn SD, Conant EF. Multicenter Evaluation of Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis in Combination with Synthetic versus Digital Mammography. *Radiology*. 2020;297(3):545-553.
110. Alabousi M, Wadera A, Kashif Al-Ghita M, et al. Performance of Digital Breast Tomosynthesis, Synthetic Mammography, and Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(6):680-90.
111. Hofvind S, Hovda T, Holen ÅS, et al. Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Digital Mammography: Evaluation in a Population-based Screening Program. *Radiology*. 2018;287(3):787-94.
112. Bhimani C, Matta D, Roth RG, et al. Contrast-enhanced Spectral Mammography: Technique, Indications, and Clinical Applications. *Acad Radiol*. 2017;24(1):84-88.
113. Sogani J, Mango VL, Keating D, Sung JS, Jochelson MS. Contrast-enhanced mammography: past, present, and future. *Clin Imaging*. 2021;69:269-279.
114. Francescone MA, Jochelson MS, Dershaw DD, et al. Low energy mammogram obtained in contrast-enhanced digital mammography (CEDM) is comparable to routine full-field digital mammography (FFDM). *Eur J Radiol*. 2014;83(8):1350-5.
115. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology*. 2013; 268(3):642-59.
116. Mehta TS, Raza S, Baum JK. Use of Doppler ultrasound in the evaluation of breast carcinoma.

- Semin Ultrasound CT MR. 2000;21(4):297-307.
117. Park AY, Seo BK. Up-to-date Doppler techniques for breast tumor vascularity: superb microvascular imaging and contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasonography*. 2018;37(2):98-106.
 118. Schaefer FK, Heer I, Schaefer PJ, et al. Breast ultrasound elastography--results of 193 breast lesions in a prospective study with histopathologic correlation. *Eur J Radiol*. 2011;77(3):450-6.
 119. Zhao QL, Ruan LT, Zhang H, Yin YM, Duan SX. Diagnosis of solid breast lesions by elastography 5-point score and strain ratio method. *Eur J Radiol*. 2012; 81(11):3245-9.
 120. Stachs A, Hartmann S, Stubert J, et al. Differentiating between malignant and benign breast masses: factors limiting sonoelastographic strain ratio. *Ultraschall Med*. 2013;34(2):131-6.
 121. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping [published correction appears in *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2020 Jul;67(7):1492-1494]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004;51(4):396-409.
 122. Berg WA, Cosgrove DO, Doré CJ, et al. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology*. 2012;262(2):435-449.
 123. Kelly KM, Dean J, Lee SJ, Comulada WS. Breast cancer detection: radiologists' performance using mammography with and without automated whole-breast ultrasound. *Eur Radiol*. 2010;20(11):2557-64.
 124. Giuliano V, Giuliano C. Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts. *Clin Imaging*. 2013;37(3):480-6.
 125. Brem RF, Tabár L, Duffy SW, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SomoInsight Study. *Radiology*. 2015; 274(3):663-73.
 126. DeMartini WB, Rahbar H. Breast magnetic resonance imaging technique at 1.5 T and 3 T: requirements for quality imaging and American College of Radiology accreditation. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013;21(3):475-482.
 127. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology*. 1997;203(1):137-144.
 128. Kelcz F. Quantitative Assessment of T2 imaging information in differential diagnosis of enhancing breast lesions. *Eur Radiol*. 2006;16(5):51-53.
 129. Liberman L, Mason G, Morris EA, Dershaw DD. Does size matter? Positive predictive value of MRI-detected breast lesions as a function of lesion size. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(2):426-430.
 130. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*. 2007;244(2):356-378.

131. Mann RM, Cho N, Moy L, Breast MRI: state of the art. *Radiology*. 2019;292(3):520–536.
132. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225(1):165-175.
133. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004;233(3):830-849.
134. Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, et al. MR mammography is useful in the preoperative locoregional staging of breast carcinomas with extensive intraductal component. *Eur J Radiol*. 2007;62(2):273-282.
135. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1995;333(22):1456–61.
136. Kuhl CK. Current Status of Breast MR Imaging Part 2: Clinical Applications *Radiology*. 2007;244(3):672-691.
137. Lehman CD, Blume JD, Thickman D, et al. Added cancer yield of MRI in screening the contralateral breast of women recently diagnosed with breast cancer: results from the International Breast Magnetic Resonance Consortium (IBMC) Trial. *J Surg Oncol*. 2005;92(1):9–16.
138. Moy L, Elias K, Patel V, et al. Is breast MRI helpful in the evaluation of inconclusive mammographic findings?. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(4):986-993.
139. Kuhl CK, Morakkabati N, Leutner CC, Schmiedel A, Wardelmann E, Schild HH. MR imaging--guided large-core (14-gauge) needle biopsy of small lesions visible at breast MR imaging alone. *Radiology*. 2001;220(1):31-9.
140. Giuliano AE, McCall LM, Beitsch PD et al. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. *J Clin Oncol*. 2010;28:18.
141. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA*. 2011;305(6):569–575.
142. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 2013;310(14):1455–1461.
143. Krishnamurthy S, Bevers T, Kuerer HM, Smith B, Yang WT. Paradigm Shifts in Breast Care Delivery: Impact of Imaging in a Multidisciplinary Environment. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(2):248–255.
144. Chung HL, Le-Petross HT, Leung JWT. Imaging Updates to Breast Cancer Lymph Node Management. *Radiographics*. 2021;41(5):1283-1299.
145. Lernevall A. Imaging of axillary lymph nodes. *Acta Oncologica*. 2000;39(3):277–281.

146. Chang JM, Leung JWT, Moy L, et al. Axillary nodal evaluation in breast cancer: state of the art. *Radiology*. 2020;295(3):500–515.
147. Net JM, Mirpuri TM, Plaza MJ, et al. Resident and fellow education feature: US evaluation of axillary lymph nodes. *Radiographics*. 2014;34(7):1817–1818.
148. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(3):646–652.
149. Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, Graves TA, Chung MA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in the preoperative evaluation of the breast cancer patient: an algorithm based on tumor size and lymph node appearance. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(5):1261–1267.
150. Cho N, Moon WK, Han W, Park IA, Cho J, Noh DY. Pre-operative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(6):1731–1737.
151. Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology*. 2000;215(2):568–573.
152. Nottegar A, Veronese N, Senthil M, et al. Extra-nodal extension of sentinel lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in breast cancer patients: A systematic review and an exploratory meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(7):919–925.
153. Atallah D, Moubarak M, Arab W, El Kassiss N, Chahine G, Salem C. MRI-based predictive factors of axillary lymph node status in breast cancer. *Breast J*. 2020;26(11):2177–2182.
154. Cooper KL, Meng Y, Harnan S, et al. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(4):1–134.
155. Berg WA, Blume JD, Adams AM, et al. Reasons women at elevated risk of breast cancer refuse breast MR imaging screening: ACRIN 6666. *Radiology*. 2010;254(1):79–87.
156. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):628–633.
157. Chen SC, Chang HK, Lin YC, et al. Prognosis of breast cancer after supraclavicular lymph node metastasis: not a distant metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(11):1457–1465.
158. Grotenhuis BA, Klem TM, Vrijland WW. Treatment outcome in breast cancer patients with ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis at time of diagnosis: a review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(3):207–212.
159. Ecanow JS, Abe H, Newstead GM, Ecanow DB, Jeske JM. Axillary staging of breast cancer: what the radiologist should know. *Radiographics*. 2013;33(6):1589–1612.
160. Dialani V, James DF, Slanetz PJ. A practical approach to imaging the axilla. *Insights Imaging*. 2015;6(2):217–229.

161. Shah-Khan M, Boughey JC. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Cancer Control*. 2012;19(4):267–276.
162. Mittendorf EA, Caudle AS, Yang W, et al. Implementation of the american college of surgeons oncology group z1071 trial data in clinical practice: is there a way forward for sentinel lymph node dissection in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy?. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(8):2468-2473.
163. Rickham PP, Human experimentation. Code of ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J*. 1964;2(5402):177.
164. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(10):918-926.
165. Choi EJ, Youk JH, Choi H, Song JS. Dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI of invasive breast cancer for the prediction of sentinel lymph node status. *J Magn Reson Imaging*. 2020;51(2):615-626.
166. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2003;39(8):1068-1073.
167. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy--clinical experience in 100 patients. *Radiology*. 2009;250(1):41-49.
168. van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(1):31-35.
169. Ibrahimzada I, Grant CS, Glazebrook KN, Boughey JC. Preoperative axillary ultrasound in breast cancer: safely avoiding frozen section of sentinel lymph nodes in breast-conserving surgery. *J Am Coll Surg*. 2013;217(1):7–15.
170. Cools-Lartigue J, Meterissian S. Accuracy of Axillary Ultrasound in the Diagnosis of Nodal Metastasis in Invasive Breast Cancer: A Review. *World J Surg*. 2012;36(1):46–54.
171. Dihge L, Bendahl PO, Rydén L. Nomograms for preoperative prediction of axillary nodal status in breast cancer. *Br J Surg*. 2017;104(11):1494–1505.
172. Lam SW, Jimenez CR, Boven E. Breast cancer classification by proteomic technologies: current state of knowledge. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(1):129–138.
173. Esen G, Gurses B, Yilmaz MH, et al. Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes. *Eur Radiol*. 2005;15(6):1215-1223.
174. Diepstraten SC, Sever AR, Buckens CF, et al. Value of preoperative ultrasound-guided axillary lymph node biopsy for preventing completion axillary lymph node dissection in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):51–59.

175. Luo N, Su D, Jin G, et al. Apparent diffusion coefficient ratio between axillary lymph node with primary tumor to detect nodal metastasis in breast cancer patients. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(4):824-828.
176. Schipper RJ, Paiman ML, Beets-Tan RG, et al. Diagnostic Performance of Dedicated Axillary T2- and Diffusion-weighted MR Imaging for Nodal Staging in Breast Cancer. *Radiology*. 2015;275(2):345-355.
177. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1296-1316.
178. Turnbull LW. Dynamic contrast-enhanced MRI in the diagnosis and management of breast cancer. *NMR Biomed*. 2009;22(1):28-39.
179. Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 1997;47(1):28-51.
180. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(9):1046-1052.
181. Tirada N, Aujero M, Khorjekar G, et al. Breast Cancer Tissue Markers, Genomic Profiling, and Other Prognostic Factors: A Primer for Radiologists. *Radiographics*. 2018;38(7):1902-1920.
182. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2019;19(1):230.
183. O'Connor JP, Aboagye EO, Adams JE, et al. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(3):169-186.
184. Smith JJ, Sorensen AG, Thrall JH. Biomarkers in imaging: realizing radiology's future. *Radiology*. 2003;227(3):633-638.
185. Ulaner GA, Riedl CC, Dickler MN, Jhaveri K, Pandit-Taskar N, Weber W. Molecular Imaging of Biomarkers in Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(1):53-9.
186. Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri A. Imaging biomarkers: development and clinical integration. 2017. https://iris.unime.it/retrieve/handle/11570/3160052/344143/2017_indice.pdf.
187. Lee YH, Hsia CY, Hsu CY, Huang YH, Lin HC, Huo TI. Total tumor volume is a better marker of tumor burden in hepatocellular carcinoma defined by the Milan criteria. *World J Surg*. 2013;37(6):1348-1355.
188. Harvey JA, Yaffe MJ, D'Orsi C, Sickles EA. Density and breast cancer risk. *Radiology*. 2013;267(2):657-658.
189. van der Waal D, Ripping TM, Verbeek AL, Broeders MJ. Breast cancer screening effect across breast density strata: A case-control study. *Int J Cancer*. 2017;140(1):41-49.
190. 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. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(1):35-40.
191. Mahoney MC, Gatsonis C, Hanna L, DeMartini WB, Lehman C. Positive predictive value of BI-RADS MR imaging. *Radiology*. 2012;264(1):51-58.
192. Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. BI-RADS for sonography: positive and negative

- predictive values of sonographic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(4):1260-1265.
193. Lee SH, Cho N, Kim SJ, et al. Correlation between high resolution dynamic MR features and prognostic factors in breast cancer. *Korean J Radiol.* 2008;9(1):10-18.
 194. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27010052/>. Accessed: 30/03/2024.
 195. Provencher L, Diorio C, Hogue JC, Doyle C, Jacob S. Does breast cancer tumor size really matter that much?. *Breast.* 2012;21(5):682-685.
 196. Surov A, Chang YW, Li L, et al. Apparent diffusion coefficient cannot predict molecular subtype and lymph node metastases in invasive breast cancer: a multicenter analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1043.
 197. Belli P, Costantini M, Bufi E, et al. Diffusion magnetic resonance imaging in breast cancer characterisation: correlations between the apparent diffusion coefficient and major prognostic factors. *Radiol Med.* 2015;120(3):268-276.
 198. Dietzel M, Baltzer PA, Vag T, et al. Application of breast MRI for prediction of lymph node metastases - systematic approach using 17 individual descriptors and a dedicated decision tree. *Acta Radiol.* 2010;51(8):885-894.
 199. Del Mastro L; Assoziazione Italiana di Oncologia Medica; Istituto per la Ricerca sul Cancro. Le linee guida AIOM per le neoplasie della mammella [The AIOM (Italian Association of Medical Oncology) practice guidelines for breast neoplasms]. *Tumori.* 2004;90(2):1-8.
 200. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society [published correction appears in JAMA. 2016 Apr 5;315(13):1406]. *JAMA.* 2015;314(15):1599-1614.
 201. Baltzer PA, Dietzel M, Kaiser WA. A simple and robust classification tree for differentiation between benign and malignant lesions in MR-mammography. *Eur Radiol.* 2013;23(8):2051-2060.
 202. Uematsu T. Focal breast edema associated with malignancy on T2-weighted images of breast MRI: peritumoral edema, prepectoral edema, and subcutaneous edema. *Breast Cancer.* 2015;22(1):66-70.
 203. Kaiser CG, Herold M, Krammer J, et al. Prognostic Value of "Prepectoral Edema" in MR-mammography. *Anticancer Res.* 2017;37(4):1989-1995.
 204. Cheon H, Kim HJ, Kim TH, et al. Invasive Breast Cancer: Prognostic Value of Peritumoral Edema Identified at Preoperative MR Imaging. *Radiology.* 2018;287(1):68-75.
 205. Harada TL, Uematsu T, Nakashima K, et al. Is the presence of edema and necrosis on T2WI pretreatment breast MRI the key to predict pCR of triple negative breast cancer?. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3363-3370.
 206. Uematsu T, Kasami M, Watanabe J. Is evaluation of the presence of prepectoral edema on T2-weighted with fat-suppression 3 T breast MRI a simple and readily available noninvasive technique for estimation of prognosis in patients with breast cancer?. *Breast Cancer.*

- 2014;21(6):684-692.
207. Hasebe T, Yamauchi C, Iwasaki M, Ishii G, Wada N, Imoto S. Grading system for lymph vessel tumor emboli for prediction of the outcome of invasive ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol.* 2008;39(3):427-436.
 208. Panzironi G, Moffa G, Galati F, Marzocca F, Rizzo V, Pediconi F. Peritumoral edema as a biomarker of the aggressiveness of breast cancer: results of a retrospective study on a 3 T scanner. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(1):53-60.
 209. Baltzer PA, Yang F, Dietzel M, et al. Sensitivity and specificity of unilateral edema on T2w-TSE sequences in MR-Mammography considering 974 histologically verified lesions. *Breast J.* 2010;16(3):233-239.
 210. Uematsu T, Kasami M, Watanabe J. Can T2-weighted 3-T breast MRI predict clinically occult inflammatory breast cancer before pathological examination? A single-center experience. *Breast Cancer.* 2014;21(1):115-121.
 211. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg.* 2004;239(2):232-237.
 212. Blumgart EI, Uren RF, Nielsen PM, Nash MP, Reynolds HM. Predicting lymphatic drainage patterns and primary tumour location in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(2):699-705.
 213. Uematsu T. MRI findings of inflammatory breast cancer, locally advanced breast cancer, and acute mastitis: T2-weighted images can increase the specificity of inflammatory breast cancer. *Breast Cancer.* 2012;19(4):289-294.
 214. Renz DM, Baltzer PA, Böttcher J, et al. Magnetic resonance imaging of inflammatory breast carcinoma and acute mastitis. A comparative study. *Eur Radiol.* 2008;18(11):2370-2380.
 215. Santucci D, Faiella E, Cordelli E, et al. The Impact of Tumor Edema on T2-Weighted 3T-MRI Invasive Breast Cancer Histological Characterization: A Pilot Radiomics Study. *Cancers (Basel).* 2021;13(18):4635.
 216. Akdoğan Gemici A, Tokgoz Ozal S, Hocaoglu E, Arslan G, Sen E, Altınay S, İnci E. Relation of peritumoral, prepectoral and diffuse edema with histopathologic findings of breast cancer in preoperative 3T magnetic resonance imaging. *J Surg Med.* 2019;3(1):49-53.
 217. Girardi V, Carbognin G, Camera L, et al. Multifocal, multicentric and contralateral breast cancers: breast MR imaging in the preoperative evaluation of patients with newly diagnosed breast cancer. *Radiol Med.* 2011;116(8):1226-1238.
 218. Berg WA, Gilbreath PL. Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation. *Radiology.* 2000;214(1):59-66.
 219. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: does each focus matter? *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7497-7502.
 220. Jain S, Rezo A, Shadbolt B, Dahlstrom JE. Synchronous multiple ipsilateral breast cancers: implications for patient management. *Pathology.* 2009;41(1):57-67.
 221. Esserman L, Hylton N, Yassa L, Barclay J, Frankel S, Sickles E. Utility of magnetic resonance

- imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):110-9.
222. Miller S, Causey MW, Cahanding N, Brown T, Smith D. Management of Multifocal/Multicentric Breast Cancer: Current Perspective. *Prog Science*. 2015;2(2):e04.
 223. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-187.
 224. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*. 1984;49(6):709-715.
 225. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer*. 1969;24(5):1071-1080.
 226. Chua B, Ung O, Taylor R, Boyages J. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer. *ANZ J Surg*. 2001;71(12):723-728.
 227. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(1):27-34.
 228. Cabioglu N, Ozmen V, Kaya H, et al. Increased lymph node positivity in multifocal and multicentric breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2009;208(1):67-74.

8 EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

9 ÖZGEÇMİŞ

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan eserler

A.1 Deniz Altıntaş Derya ,Altıntaş Bernas,Ede Hüseyin (2016). The Role of Exercise Treadmill Test and Multislice Computed Tomographic Coronary Angiography In Evaluation of Subjects With Acute Chest Pain. Kasma Journal, 44(1)

A.2 Altıntaş Bernas, Deniz Altıntaş Derya, Altındağ Rojhat, Yaylak Barış, Baysal Erkan, Bilge Önder(2017). Massive, ring-shaped pericardial calcification of atrioventricular groove. The Anatolian Journal of Cardiology, 18, 7, Doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7986

A.3 Balsak D, Eser A, Erol O, Deniz Altıntaş Derya, Aksin Ş. Pregnancy and Vaginal Delivery after Sacrohtysteropexy. Case Rep Obstet Gynecol. 2015;2015:305107

A.4 Akyüz A, Işık F, Aslan B, Çap M, Kaya İ, Atlı Ö, İnci Ü, Taştan E, Aktan A, Bilge Ö, Okşul M, Aydın E, Karahan Z, Deniz Altıntaş Derya, Altındağ R, Adıyaman MŞ, Altıntaş B. The effect of RAAS inhibitors on acute hypoxemic respiratory failure and in-hospital mortality in the hypertensive Covid-19 patients. Clin Exp Hypertens. 2021 May 6:1-10. doi: 10.1080/10641963.2021.1916947

B. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan Eserler

C.1 Altıntaş Bernas,Deniz Altıntaş Derya,Baysal Erkan,Gökdeniz Tayyar (2017). Coronary Artery Fistula within Large Left Atrial Thrombus in a Patient with Rheumatic Mitral Stenosis: A Case Report and Review. Kosuyolu Heart Journal, 20(2), 175-178., Doi: 10.5578/khj.10189

C.2 Ferhat Işık, Ümit İnci, Abdurrahman Akyüz, Burhan Aslan, Murat Çap, İlyas Kaya, Mehmet Şahin Adıyaman, Önder Bilge, Rojhat Altındag, Derya Deniz Altıntaş, Bernas Altıntaş. The Impact of Hydroxychloroquine with or without Azithromycin Treatment on T-peak to T-end Time in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease (COVID-19). Kocaeli Med J. 2021; 10(1): 12-21 | DOI: 10.5505/ktd.2021.67984

C.3 Murat ap, Bernas Altıntaş, nder Bilge, Ferhat Işıık, mit İnci, Rojhat Altındağ, Abdurrahman Akyüz, Muhammed Sleymanoğlu, Burhan Aslan, İlyas Kaya, Mehmet Şahin Adıyaman, **Derya Deniz Altıntaş**, Neşe Kanbal, Erkan Baysal. Electrolyte Imbalance and Its Effect on QTc Interval in Patients Hospitalized with COVID-19. Acta Medica VOL 51 NO 4 (2020)

D. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler

Altıntaş Bernas, **Deniz Altıntaş Derya**. The relationship between femoral artery pseudoaneurysm and coronary artery ectasia in postmenopausal female patients.

16. Uluslararası Kardiyoloji ve Kardiyovaskler Cerrahide Yenilikler Kongresi KKVC 2020

Altıntaş Bernas,Altındağ Rojhat,**Deniz Altıntaş Derya** (2019). THE Relationship Between The Number Of Parity And Coronary Artery Ectasia In Postmenopausal Women. International Young Academy of Cardiology Congress 2019, (zet bildiri),

Altıntaş Bernas,Yaylak Barış,Baysal Erkan,**Deniz Altıntaş Derya**,Ede Hüseyin,Bilge nder (2016). Left Ventricular Apical Thrombus Formation Following Acute Myocardial Infarction In A Patient Under Dabigatran Treatment..

12. Uluslararası Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahide Yenilikler Kongresi KKVC 2016, 117, 75, (zet bildiri), (Kontrol No: 5228039)

Bernas Altıntaş, **Derya Deniz Altıntaş**, Baysal Erkan, Tuncay Taskesen, Rojhat Altındağ, Barış Yaylak, Mehmet Şahin Adıyaman (2015). Three Dimensional Echocardiographic Images Of Giant Single Atrium. 21. Dünya Ekokardiyografi Ve Kardiyoloji Kongresi (Poster)

E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

D.1 Deniz Altıntaş Derya. The relationship between unilateral breastfeeding and breast cancer. 2. Ulusal STATİSTANBUL kongresi, 2020

D.2 Deniz Altıntaş Derya. The relationship between admission thoracic CT findings and the need of Intensive Care Unit follow-up in COVID-19 patients. Ulusal Radyoloji Kongresi,2020

D.3. Deniz Altıntaş Derya. Memenin Mondor Hastalığı. 15. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi,2019

D.4 Faysal Ekici, Yaşar Bükte, **Derya Deniz Altıntaş**, Hatice Gümüş, Aslan Bilici. Van Der Knaap Lökensefalopatisi:Olgu Sunumu. 2009 Ulusal Türk Radyoloji Kongresi.

D.5 Senem Şentürk, Aslan Bilici, **Derya Deniz Altıntaş**, Ahmet Turan İlica. Akut Pankreatit Ve Eşlik Eden Sivi Koleksiyonlari: Çkbt Bulgulari. 2008 Ulusal Türk Radyoloji Kongresi.

D.6 Derya Deniz Altıntaş, Aslan Bilici, Senem Şentürk, Mehmet Haşim Yasak, Erdal Özdemir, Yusuf Yağmur. İzole Fokal Karaciğer Tüberkülozu: Olgu Sunumu. 2008 Ulusal Türk Radyoloji Kongresi

D.7 Derya Deniz Altıntaş, Senem Şentürk, Mehmet Haşim Yasak, Abdurrahman Oran, Yaşar Bükte, Aşur Uyar. Pelvik Uzanımı Buluna Lumbosakral Kist Hidatik Olgusu: Bt Ve Mrg Bulgulari. 2008 Ulusal Türk Radyoloji Kongresi

