

T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

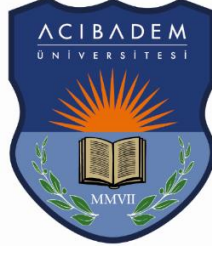
**MEME KANSERLİ KADINLARDA OPERASYON SIRASINDA
YAPILAN SPESMEN GÖRÜNTÜLEMENİN CERRAHİ SINIR
DEĞERLENDİRMESİNE KATKISININ ARAŞTIRILMASI**

DR. SERVET ERDEMLİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Füsün Taşkın

İSTANBUL - 2022



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEME KANSERLİ KADINLARDA OPERASYON SIRASINDA
YAPILAN SPESMEN GÖRÜNTÜLEMENİN CERRAHİ SINIR
DEĞERLENDİRMESİNE KATKISININ ARAŞTIRILMASI**

DR. SERVET ERDEMLİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Füsün Taşkın

İSTANBUL – 2022

TIPTA UZMANLIK TEZ DEĞERLENDİRME TUTANAĞI

Radyoloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Dr.Servet Erdemli'nin "**Meme Kanserli Kadınlarda Operasyon Sırasında Yapılan* Spesmen Görüntülemenin Cerrahi Sınır Değerlendirmesine Katkısının Araştırılması**" konulu tıpta uzmanlık tezi 20 Haziran 2022 Pazartesi Günü Saat: 10.00 da değerlendirilerek Dr.Servet Erdemli **BAŞARILI** bulunmuştur.

Prof.Dr.Füsun Taşkın

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Radyoloji AD. Öğretim Üyesi

Prof.Dr.Erkin Arıbal

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Radyoloji AD. Öğretim Üyesi

Prof.Dr.Pınar Balcı (Yedek Üye)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp Fakültesi Radyoloji AD. Öğretim Üyesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Haziran 2022

Dr. Servet ERDEMLİ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yardımcı olan, akademik ve deontolojik açıdan beni her zaman iyiye ve doğruya yönlendiren, tez asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli hocam, Prof. Dr. Füsün Taşkın'a emekleri için sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocalarıma başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Simay Kara olmak üzere; Prof. Dr. Erkin Arıbal'a, Prof. Dr. Ercan Karaarslan'a, Prof. Dr. Alp Dinçer'e, Prof. Dr. Gül Esen İçten'e, Prof. Dr. Özlem Saygılı'ya, Prof. Dr. Eşref Kızılkaya'ya, Prof. Dr. Koray Güven'e, Doç. Dr. Deniz Aliş'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca değerli katkılarını ve desteklerini gördüğüm Genel Cerrahi Kliniği'nden Prof. Dr. Cihan Uras'a ve Dr. Öğr. Üyesi Onur Dülgeroğlu'na, Patoloji Kliniği'nden Prof. Dr. Kemal Behzatoğlu'na ve Doç. Dr. Fatma Tokat'a, tezimin istatistik kısmında yardımcı olan Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Uğur Sezerman ve Berkay Yekta Ekren'e teşekkür ederim.

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma ve tez hastalarımın görüntülemelerinde çok yardımcı olan Pelin Güneytepe ve Merve Arslan başta olmak üzere bütün radyoloji teknisyeni çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Öncelikle iyi insan olma bilinci ile beni yetiştiren, eğitimime her zaman önem veren, üzerimdeki emeklerini ödeyemeyeceğim, bugüne ulaşmamdaki en büyük pay sahibi değerli anneme ve babama, sevgisini her zaman hissettiğim canım kardeşime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Aldığım her kararda bana destek olan, mutluluk kaynağım, hayat arkadaşım Pınar Canizci Erdemli'ye ve onu bu kadar güzel yetiştiren, bize her zaman destek olan ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1 Meme Anatomisi.....	8
2.1.1 Arteriyel anatomi	8
2.1.2 Venöz anatomi.....	9
2.1.3 Lenfatik anatomi.....	10
2.2 Meme Embriyolojisi	11
2.3 Meme Kanseri	14
2.3.1 Meme kanseri epidemiyolojisi.....	14
2.3.2 Meme tümörleri	15
2.3.2.1 Noninvaziv meme karsinomu.....	19
2.3.2.2 İnvaziv meme karsinomu.....	22
2.3.3 Meme kanseri tanısında kullanılan radyolojik yöntemler	31
2.3.3.1 Tam alanlı dijital mamografi	31
2.3.3.2 Dijital meme tomosentezi.....	33
2.3.3.3 Ultrasonografi	35
2.3.3.4 Manyetik rezonans görüntüleme	37
2.3.3.5 Kontrastlı mamografi.....	43
2.3.4 Meme kanseri evrelemesi	44
2.3.4.1 Anatomik evreleme.....	45
2.3.4.2 Prognostik belirteçler ve prognostik evreleme	48

2.3.5 Meme kanserinin moleküler subtiplendirmesi	50
2.3.5.1 Luminal subtipler	50
2.3.5.2 Her 2 pozitif subtip	51
2.3.5.3 Bazal benzeri subtip	51
2.3.6 Meme kanseri tedavisi	52
2.3.6.1 Cerrahi tedavi	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM	71
3.1 Olgu Seçimi	71
3.2 Radyoloji Değerlendirmesi	72
3.3 Patoloji Değerlendirmesi	73
3.4 Meme Koruyucu Cerrahi	74
3.5 İstatistik Değerlendirme	74
4. BULGULAR	76
4.1 Hasta ve Tümör Özellikleri	76
4.2 İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	81
4.3 İntraoperatif Patoloji Değerlendirmesi	82
4.4 Postoperatif Histopatolojik İnceleme	98
5. OLGU ÖRNEKLERİ	102
6. TARTIŞMA	109
7. SONUÇ	119
KAYNAKLAR	120
EKLER	142
Ek 1: Etik Kurul Kararı	142
Ek 2: Özgeçmiş	143

KISALTMALAR

ABUS	: Otomatik meme ultrasonu
ACR	: Amerikan Radyoloji Derneği
AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
ASTRO	: Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CC	: Kraniokaudal
DKİS	: Duktal karsinoma in-situ
DMT	: Dijital meme tomosentezi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Östrojen reseptörü
EUSOMA	: Avrupa meme kanseri uzmanları derneği
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
HER 2	: Human epidermal growth factor receptor 2
İDK	: İnvaziv duktal kanser
İLK	: İnvaziv lobüler kanser
KM	: Kontrastlı mamografi
LKİS	: Lobüler karsinoma in-situ
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
MLO	: Mediolateral oblik
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NAKT	: Neoadjuvan kemoterapi
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NST	: Spesifiye edilmemiş
OCT	: Optik Koherens Tomografi
PR	: Progesteron reseptörü
RFID	: Radyofrekans tanımlama etiketi
ROLL	: Radionüklid rehberliğinde okült lezyon lokalizasyonu
RT	: Radyoterapi
SSO	: Cerrahi Onkoloji Derneği
TN	: Triple negatif
US	: Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No.
Tablo 2.1. Dünya sağlık örgütü meme tümörleri histopatolojik sınıflaması	16
Tablo 2.2. Bilinen meme kanseri olgularında çeşitli ulusal ve uluslararası kılavuzlara göre meme MRG'nin preoperatif değerlendirmede kullanılmasına yönelik öneriler (89)	42
Tablo 2.3. Primer tümör anatomik evreleme: klinik ve patolojik.....	45
Tablo 2.4. Klinik anatomik bölgesel lenf nodu evrelemesi	46
Tablo 2.5. Uzak metastazlar: anatomik EVRELEME (klinik ve patolojik)	47
Tablo 2.6. Anatomik evreleme sonucu	47
Tablo 2.7. Meme kanseri subtipleri için sistemik tedavi seçenekleri, prevelans ve prognoz	53
Tablo 2.8. Çeşitli lezyon işaretleme yöntemlerinin özeti	63
Tablo 3.1. Dijital meme tomosentezi parametreleri	73
Tablo 4.1. Hastaların klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri.....	76
Tablo 4.2. Hastaların klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri.....	77
Tablo 4.3. Spesmende radyoloji tümör boyutu ile patoloji tümör boyutu arasındaki uyum (Spearman Korelasyon Testi)	78
Tablo 4.4. Olgulara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	82
Tablo 4.5. Cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	82
Tablo 4.6. Olgulara göre intraoperatif patoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	83
Tablo 4.7. Cerrahi sınırlara göre intraoperatif patoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	83
Tablo 4.8. İntraoperatif radyoloji ve intraoperatif patoloji değerlendirmesi arasındaki uyum.....	84
Tablo 4.9. Tüm olgularda intraoperatif radyoloji ve intraoperatif patoloji değerlendirmesinin karşılaştırması	85

Tablo 4.10.	Tüm cerrahi sınırlarda intraoperatif radyoloji ve intraoperatif patoloji değerlendirmesinin karşılaştırılması	85
Tablo 4.11.	Meme dansitesi A ve B olan olgularda cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	86
Tablo 4.12.	Meme dansitesi C ve D olan olgularda cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	87
Tablo 4.13.	Meme dansitesine göre intraoperatif görüntülemenin karşılaştırılması.....	87
Tablo 4.14.	Kitle saptanan olgularda intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	88
Tablo 4.15.	Kitle dışı lezyon ve mikrokalsifikasyon saptanan olgularda intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	88
Tablo 4.16.	İntraoperatif radyoloji değerlendirmesinin pür kitle ve kitle dışı- mikrokalsifikasyon saptanan olgularda karşılaştırması.....	88
Tablo 4.17.	DKİS olgularında intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	89
Tablo 4.18.	DKİS olgularında intraoperatif patoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	89
Tablo 4.19.	DKİS olgularında intraoperatif radyoloji ve intraoperatif patoloji değerlendirmesinin karşılaştırılması.....	90
Tablo 4.20.	DKİS olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	91
Tablo 4.21.	Pür invaziv kanser olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi.....	91
Tablo 4.22.	İntraoperatif radyoloji değerlendirmesinin DKİS ve pür invaziv karsinom olgularında karşılaştırılması	91
Tablo 4.23.	İnvaziv lobüler kanser olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi.....	93
Tablo 4.24.	İnvaziv lobüler kanser olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif patoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	93
Tablo 4.25.	Non-lobüler kanser olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi.....	93

Tablo 4.26.	İnvaziv lobüler kanser olgularında intraoperatif radyoloji ve intraoperatif patoloji değerlendirmesinin karşılaştırması	93
Tablo 4.27.	İntraoperatif radyoloji değerlendirmesinin invaziv lobüler kanser ve non-lobüler kanser olgularında karşılaştırması	94
Tablo 4.28.	Luminal A ve luminal B tümör olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	95
Tablo 4.29.	HER 2(+) ve triple negatif tümör olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	95
Tablo 4.30.	İntraoperatif radyoloji değerlendirmesinin luminal A-luminal B ve HER 2(+)-triple negatif tümör olgularında karşılaştırması	95
Tablo 4.31.	NAKT almış olgularda cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	96
Tablo 4.32.	NAKT almış hastalarda cerrahi sınırlara göre intraoperatif patoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	97
Tablo 4.33.	NAKT almamış olgularda cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi	97
Tablo 4.34.	NAKT almış hastalarda intraoperatif radyoloji ve patoloji değerlendirmesinin karşılaştırması	97
Tablo 4.35.	İntraoperatif radyoloji değerlendirmesinin NAKT almış ve almamış olgularda karşılaştırması	98
Tablo 4.36.	Hedefli reeksizyonlar öncesi postoperatif histopatolojik sonuçlar.....	98
Tablo 4.37.	Hedefli re-eksizyonlar öncesi pozitif cerrahi sınır olan olguların özellikleri	99
Tablo 4.38.	Hedefli re-eksizyonlar öncesi pozitif cerrahi sınır olan olguların özellikleri	99

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No.

Şekil 1.1.	2020 yılında her iki cinsiyet için en yaygın görülen ilk 10 kanser türü ve ölümlerinin dağılımı	5
Şekil 2.1.	Memenin arteriyel ve venöz anatomisi	9
Şekil 2.2.	Meme lenfatik anatomisi	11
Şekil 2.3.	Meme bezlerinin gelişimi	12
Şekil 2.4.	Embriyonik süt hattı boyunca aksesuar meme dokusu bölgeleri.....	13
Şekil 2.5.	Tomosentez tekniği.....	34
Şekil 2.6.	Meme MR kontrast kinetiği.....	39
Şekil 2.7.	Kontrastlı mamografi için görüntüleme protokolünün şeması	43
Şekil 2.8.	MKC’de cerrahi sınır	67
Şekil 3.1.	Olgu seçimi akış şeması.....	71
Şekil 4.1.	Spesmende radyoloji tümör boyutu ile patoloji tümör boyutu arasındaki uyum	78
Şekil 4.2.	Olguların mamografik meme dansitesine göre dağılımı.....	79
Şekil 4.3.	Lezyonların radyolojik bulgularına göre dağılımı	79
Şekil 4.4.	Tümörlerin histopatolojik alt tiplere göre dağılımı.....	80
Şekil 4.5.	İnvaziv ve in-situ tümörlerin dağılımı	80
Şekil 4.6.	İnvaziv tümörlerin moleküler alt tiplere göre dağılımı.....	81

ÖZET

Meme Kanserli Kadınlarda Operasyon Sırasında Yapılan Spesmen Görüntülemenin Cerrahi Sınır Değerlendirmesine Katkısının Araştırılması

Bu çalışmanın amacı; meme kanseri sebebi ile meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılan olgularda, intraoperatif cerrahi sınır değerlendirmesine spesmen görüntülemenin katkısını belirlemek, görüntüleme bulgularını intraoperatif histopatolojik değerlendirme ve nihai histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırmaktır. Eylül 2020-Nisan 2022 arasında meme kanseri sebebiyle MKC yapılan 92 olgu prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulara spesmen radyografisi ve tomosentez yapıldı, bu yöntemlerle lezyon görüntülenemediyse spesmen ultrasonografi yapıldı. Radyolojik güvenli cerrahi mesafe için sınır değer 2 mm kabul edildi. İntraoperatif patoloji değerlendirmesinde tüm spesmenlere kaba makroskopik değerlendirme, karar verilemeyen olgularda donuk kesit inceleme veya kazıma sitolojisi yapıldı. İntraoperatif görüntüleme ve intraoperatif histopatolojik değerlendirmenin tanısal performansı, hedefli re-eksizyonlardan önce elde edilen ilk spesmenin nihai histopatolojik cerrahi sınır durumuna göre duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri hesaplanarak değerlendirildi. Hedefli re-eksizyonlar öncesi 18 olguda, 38 cerrahi sınırda pozitiflik saptandı. İntraoperatif görüntülemenin olgulara göre duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %70.3, cerrahi sınırlara göre ise bu oranlar sırasıyla %60.5, %93.4 saptandı. İntraoperatif histopatolojik değerlendirmenin olgulara göre duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %50, cerrahi sınırlara göre bu oranlar sırasıyla %84.2, %89.1 saptandı. Cerrahi sınırlara göre intraoperatif histopatolojik değerlendirmenin duyarlılığı intraoperatif görüntülemeden, intraoperatif görüntülemenin ise özgüllüğü intraoperatif histopatolojik değerlendirmeden yüksek bulundu. Duktal karsinoma in-situ olgularında intraoperatif görüntülemenin duyarlılığı %71.4 özgüllüğü %93.2 saptandı. İnvaziv lobüler kanser olgularında, non-lobüler kanser olgularına göre görüntülemenin duyarlılığı daha düşük bulundu. İntraoperatif histopatolojik değerlendirmenin yanlış negatif değerlendirdiği 3 olguda mikrokalsifikasyon ve in-situ komponent bulunmaktaydı, görüntülemeyle bu olgular doğru değerlendirildi. Meme koruyucu

cerrahi tedavide tekrar cerrahi oranlarını azaltmak için, 2 mm eşik değeriyle operasyon sırasında spesmen görüntüleme faydalı bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, Meme koruyucu cerrahi, Cerrahi sınır, Duktal karsinoma in-situ



ABSTRACT

The Contribution of Intraoperative Specimen Imaging to Surgical Margin Evaluation in Women with Breast Cancer

The aim of this study; To determine the contribution of specimen imaging to the intraoperative surgical margin evaluation in cases undergoing breast-conserving surgery (BCS) for breast cancer and to compare imaging findings with intraoperative histopathological evaluation and final histopathological results. Ninety-two patients who underwent BCS due to breast cancer between September 2020 and April 2022 were prospectively included in the study. We implemented specimen radiography and tomosynthesis in all cases. If the lesion could not be visualized by these methods, specimen ultrasonography was performed. The radiological margin considered was 2 mm. The intraoperative pathology evaluation did gross macroscopic evaluation on all specimens. In case of suspicious surgical margin, frozen section analysis or imprint cytology was performed. The diagnostic performance of intraoperative imaging and intraoperative histopathological assessment was evaluated by calculating sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value according to the final histopathological surgical margin status of the initial specimen obtained before targeted re-excisions. Before targeted re-excisions, 38 surgical margins were positive in 18 patients. The sensitivity/specificity were 83.3%/70.3% of the intraoperative imaging, and on surgical margin level, these rates were 60.5% and 93.4%, respectively. The sensitivity/specificity were %83.3/%50 of the intraoperative histopathological evaluation, and on surgical margin level, these rates were %84.2 and %%89.1 respectively. On surgical margin level, the sensitivity of intraoperative histopathological evaluation was higher than intraoperative imaging, and the specificity of intraoperative imaging was higher than intraoperative histopathological assessment. In ductal carcinoma in-situ cases, the sensitivity of intraoperative imaging was 71.4%, and the specificity was 93.2%. Intraoperative imaging had lower sensitivity in invasive lobular cancer cases than in non-lobular cancer cases. The intraoperative histopathological evaluation assessed 3 cases with microcalcification and in-situ component as a false negative. We evaluated all of these cases as true

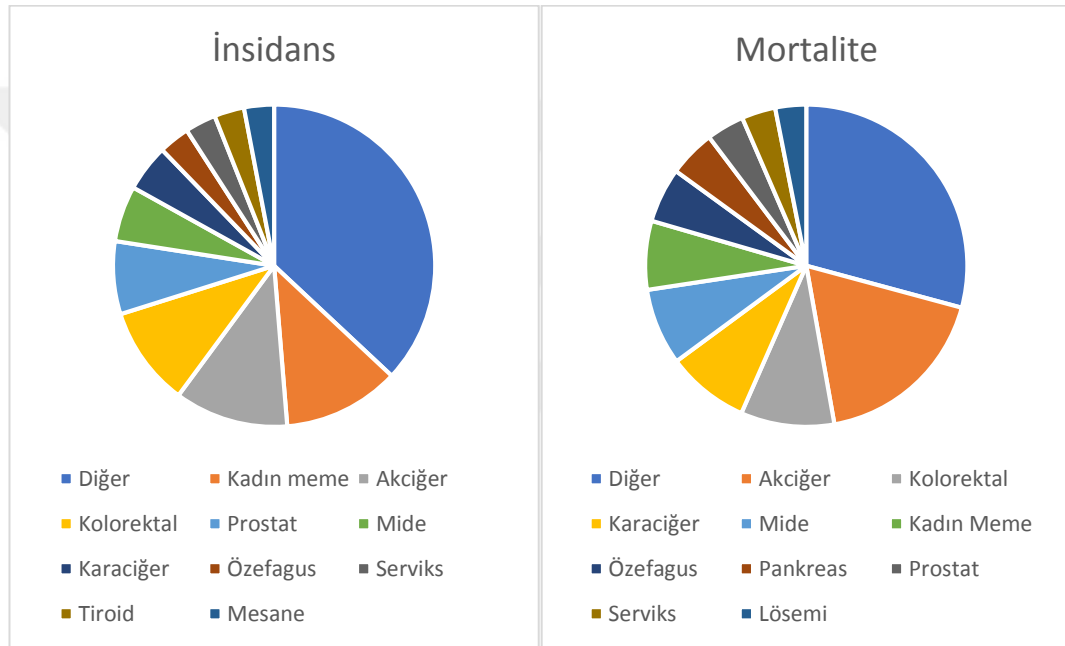
positive. Intraoperative specimen imaging with a threshold of 2 mm is a valuable method to reduce the reoperation rate in BCS.

Keywords: Breast cancer, Breast Conserving Surgery, Surgical margin, Ductal Carcinoma in-situ



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünyanın her ülkesinde ilk sıralarda yer alan bir ölüm nedenidir. Kanser insidansı ve mortalite yükü dünya genelinde hızla artmaktadır. GLOBOCAN 2020 verilerine göre kadın meme kanseri dünya genelinde en sık teşhis edilen kanserdir. Meme kanseri kadınlarda, kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 2021 yılında yayınlanan 2017 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir (2).



Şekil 1.1. 2020 yılında her iki cinsiyet için en yaygın görülen ilk 10 kanser türü ve ölümlerinin dağılımı

Tarama mamografisi ile meme kanserinin erken teşhisi, meme kanseri ölümlerini önemli ölçüde azaltmıştır (3). Mamografinin taramada kullanılmasıyla birlikte, erken evre meme kanseri teşhisi konan ve mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi uygulanan hastaların oranı artmaktadır. Meme kanserlerinin sadece %6'sı tanı anında metastatiktir. Metastatik meme kanseri memeden ve bölgesel lenf düğümlerinden uzak bölgelerin tutulumu olarak tanımlanır. Metastatik olmayan meme kanseri için tedavinin ana hedefi meme ve bölgesel lenf nodlarında tümörün olmaması ile metastatik nüksün önlenmesidir. Metastatik olmayan meme kanseri için

lokal tedavi, cerrahi rezeksiyon, aksiller lenf nodlarının çıkarılması veya örneklenmesi ile operasyon sonrası radyoterapidir (4).

Çok sayıda çalışma, erken evre meme kanserinde mastektomi ve meme koruyucu cerrahinin (MKC) sağkalım açısından benzer sonuçları olduğunu göstermiştir. Erken evre meme kanseri olan hastalar için genellikle tercih edilen tedavi yöntemi MKC'dir. Meme koruyucu cerrahinin amacı sağlıklı dokuyu korurken, tümörsüz cerrahi sınırlar ile tümörü çıkartmaktır. Meme koruyucu cerrahi sonrasında saptanan pozitif cerrahi sınır, nüks için önemli bir risk faktörüdür. Pozitif cerrahi sınıra sahip olgularda, negatif cerrahi sınıra sahip olgulara göre 2 kat daha fazla nüks görülmektedir (5). Pozitif cerrahi sınır sebebiyle yeniden yapılan ameliyatlarda morbiditede artışa, daha kötü kozmetik sonuçlara, daha fazla hasta kaygısı ve maliyete sebep olmaktadır (6). Avrupa Meme Kanseri Uzmanları Derneği (EUSOMA), meme kanseri merkezlerinde, primer tümör için ikinci cerrahi oranının %10 dan az olması gerektiğini belirtmiştir (7).

Meme koruyucu cerrahide cerrahi sınır değerlendirmek için altın standart yöntem; formalin fiksasyonu, parafine gömme ve hematoksilin ve eozin (H&E) boyamayı takiben mikroskopik patolojik değerlendirmedir. Mikroskopik olarak tanımlamak için spesmenin kenarları dilimlemeden önce farklı renklerde mürekkeple boyanır. Bu teknik intraoperatif olarak tamamlanamayan ve zaman isteyen bir sürece sahiptir. Pozitif cerrahi sınırların intraoperatif olarak hızlı ve doğru şekilde belirlenmesi, negatif cerrahi sınır elde etmek için cerrahın ek dokuyu hemen çıkarmasına olanak tanıyacak ve böylece hastanın tekrar opere edilmesi gerekmeyecektir. Bu amaçla birçok yöntem araştırılmış ve yeni yaklaşımlar geliştirilmiştir. Amerikan Patoloji Derneği (The College of American Pathologists-CAP) 866 laboratuvarında meme spesmenlerinde intraoperatif cerrahi sınır değerlendirme ile ilgili bir anket yapmış ve bu ankette 265 (%33) merkez intraoperatif değerlendirme yaptığını belirtmiştir. Bu laboratuvarların 171'i (%66) sadece kaba makroskopik değerlendirme yaptığını, 73'ü (%28) sadece donuk kesit inceleme, 3'ü (%1) imprint sitoloji ve 18'i(%6) bazı tekniklerin kombinasyonunu kullandığını belirtmiştir (6). Bizim merkezimizde intraoperatif patoloji

değerlendirmesi olarak her spesmene kaba makroskopik inceleme, şüpheli cerrahi sınır durumunda donuk kesit inceleme veya imprint sitoloji yapılmaktadır.

İntraoperatif cerrahi sınır değerlendirmek için kullanılan görüntüleme yöntemleri iki yönlü spesmen radyografisi intraoperatif ultrasonografi (US), spesmen US ve tomosentezdir. Görüntüleme ile hem tümörün çıkartıldığıının hem de cerrahi sınırların değerlendirilmesinde 2 yönlü spesmen radyografisi ve spesmen US yaygın olarak kullanılan standart yöntemlerdir (8). Dijital meme tomosentezi (DMT) hem meme kanseri taraması hem de tanı amaçlı olarak sık kullanılan göreceli yeni bir teknolojidir. Tomosentezin iki boyutlu mamografiye en önemli katkısı, radyologların meme dokusunu üç boyutlu bir veri seti kullanarak görüntülemesine izin vermesi ve potansiyel olarak malign lezyonların normal glandüler doku ile üst üste gelmesini engelleyerek tanısal doğruluğu artırmasıdır (9). Son yıllarda yapılan çalışmalarda DMT'nin cerrahi sınır değerlendirmede spesmen radyografisine katkıda bulunan bir teknoloji olduğu gösterilmiştir (10,11). Spesmenin US ile değerlendirilmesinin özellikle genç kadında dens memede mamografiye göre daha başarılı olduğunu belirten çalışmalar vardır. Cerrahi sınır değerlendirmede 10 mm sınır değerleri kullanıldığında duyarlılığı %56, özgüllüğü %93'tür (12). Biz merkezimizde MKC yapılan tüm hastalarda, tümörün çıkarıldığıının doğrulanması ve intraoperatif cerrahi sınır değerlendirilmesi amacıyla iki yönlü spesmen radyografisi, tomosentez ve bu yöntemlerle lezyonun görüntülenemediği olgularda spesmen US yapıyoruz.

İntraoperatif cerrahi sınır değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerin değerlendirildiği 35 çalışmanın yer aldığı meta-analizde iki boyutlu spesmen radyografinin duyarlılığı %53, özgüllüğü ise %84 olarak değerlendirilirken donuk kesit inceleme ve sitoloji en yüksek tanısal doğruluğa sahip yöntemler olarak belirtilmiştir. Donuk kesit incelemenin duyarlılığı %86, özgüllüğü %96 iken imprint sitolojinin duyarlılığı %91 özgüllüğü %95 saptanmıştır (13,14).

Bu çalışmanın amacı MKC yapılan hastalarda intraoperatif cerrahi sınır değerlendirmede görüntülemenin katkısını belirlemek, görüntüleme bulgularını intraoperatif histopatolojik değerlendirme ile ve nihai histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Anatomisi

Meme ön göğüs duvarında 2-6 kostalar arasında yer alır. Memenin anatomik sınırlarını üstte 2.-3 kosta, altta inframammaryan kıvrım, medialde sternum ve lateralde midaksiller çizgi oluşturur. Memenin yaklaşık 2/3 lük kısmı pektoralis major kasının üzerinde yer alır ve geri kalan kısmı serratus anterior kası ve abdominal oblik kasının üst kısmı ile temas eder. Meme dokusu genellikle koltukaltına doğru uzanır ve bu kısma meme kuyruğu veya Spence'nin koltukaltı kuyruğu adı verilir (15).

Meme cilt, cilt altı doku, meme parankimi (duktuslar ve lobüller) ve içerisinde arter, venöz ve lenfatik damarlar bulunan bağ dokusundan oluşan modifiye kutanöz ekzokrin bezdir. Memede dermisin derininde yer alan yüzeysel fasya ve pektoralis major kasının önünde yer alan derin fasya olmak üzere iki adet fasya mevcuttur. Cooper ligamanları meme parankiminden dermise doğru uzanım gösteren fibröz bantlardır. Meme kanserinde ve bazı enflamatuar hastalıklarda Cooper ligamanlarında kısalma ciltte çekintiye sebep olur. Meme dokusu ile pektoralis kas fasyası arasında içerisinde gevşek areolar doku bulunan retromammaryan bursa, Cooper ligamanları ile birlikte memenin göğüs duvarına karşı serbestçe hareket etmesine izin verir.

Memenin kanlanması fizyolojik aktiviteye (hamilelik ve emzirme döneminde artış olur) ve meme glandüler doku hacmine göre değişir (16).

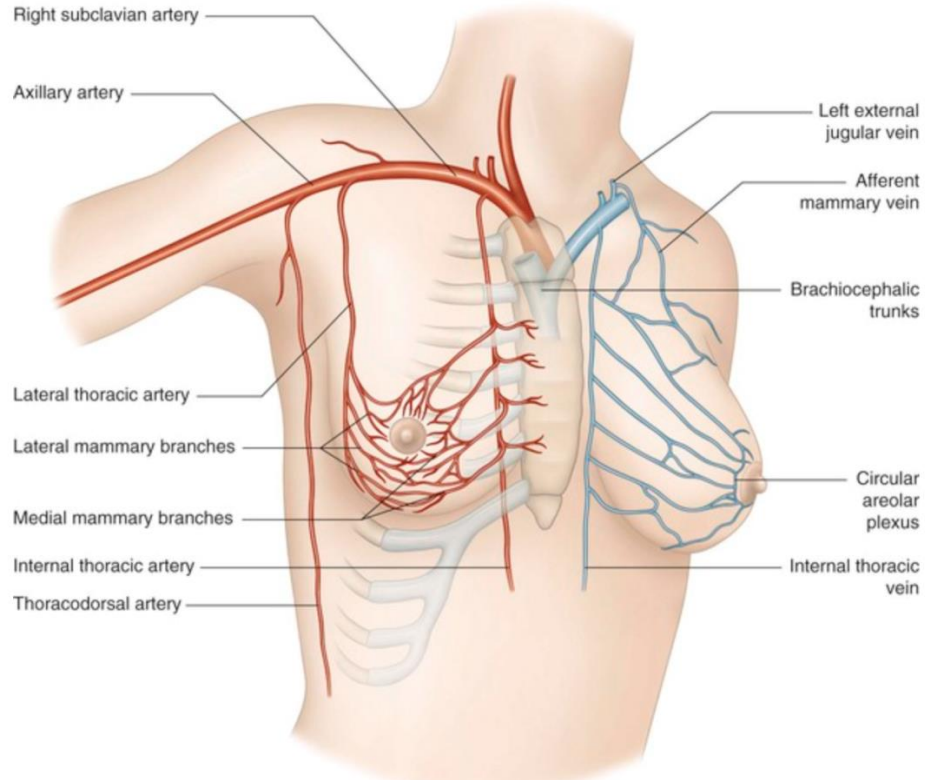
2.1.1 Arteriyel anatomi

Memenin arteriyel beslenmesi başlıca internal torasik arter, interkostal arterler ve lateral torasik arterin dallarından sağlanır. İnternal ve lateral torasik arterlerin dalları meme parankiminin derin kısmına doğru dallanma gösterirler. İnterkostal arterlerin dalları pektoralis ve serratus anterior kasları boyunca seyir gösterir ve derin meme parankimine dallar gönderir. İnternal torasik arter ve dalları memeyi besleyen esas

arterdir. Lateral torasik arter superolateral meme parankiminin kanlanmasını sağlar. Torakoakromial arter, subskapuler arter ve torakodorsal arter gibi subklavyen ve aksiller arterlerin dalları üst meme parankiminin bir kısmını besler. İnternal torasik arterin devamı olan muskulofrenik arter memenin inferior bölümünün kanlanmasını sağlar (16).

2.1.2 Venöz anatomi

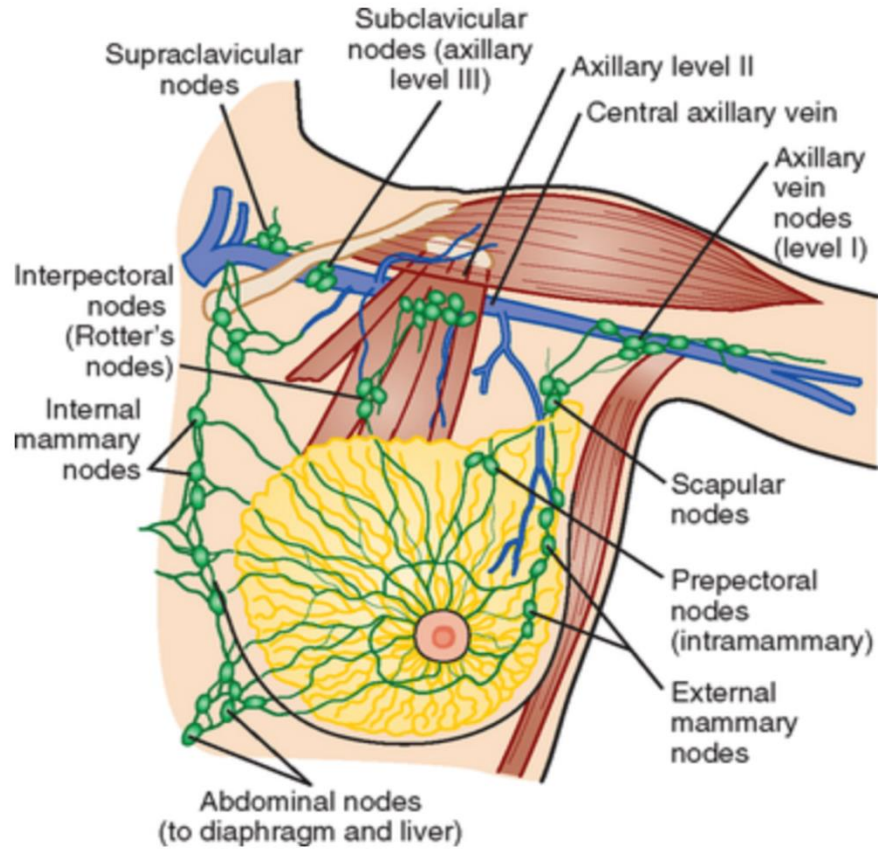
Memenin venöz anatomisi meme parankiminin derin kısımlarında arteriyel anatomi ile paraleldir. Yüzeyel kısımlarda ise arteriyel beslenmeye eşlik etmez ve varyatiftir. Yüzeyel venler meme santraline, periferine veya karşı memeye drene olabilir. Meme venlerinde tipik olarak kapakçık yoktur ve meme içi venöz anastomozlar yaygındır. Meme kanserinin vertebra metastazı vertebral venleri diğer venöz yataklar ile birleştiren Batson venöz pleksusu aracılığı ile gerçekleşebilir. Batson venöz pleksusu memeden interkostal venler yolu ile kanı alan azigos venini de içermektedir (17).



Şekil 2.1. Memenin arteriyel ve venöz anatomisi

2.1.3 Lenfatik anatomi

Memenin zengin lenfatik sistemi meme duktuslarının duvarlarından ve interlobuler bağ dokusundan kaynaklanır. Derin lenfatik kanallar özellikle meme başı çevresindeki subareolar pleksusta yüzeysel lenfatik kanallar ile bağlantı kurar. Subareolar pleksustan lenfatik drenaj çoğunlukla aksiller lenf nodlarıdır (16). Memenin lenfatik drenajının yaklaşık %75 i aksiller lenf nodlarına olur. Aksiller lenf nodu metastazının varlığı ve primer tümörün boyutu meme kanseri olan hastaların klinik değerlendirilmesinde kullanılan iki ana prognostik faktördür. Aksilla pektoralis minör kas tarafından üç seviyeye ayrılır. Seviye 1 pektoralis minör kasının inferolateralinde, seviye 2 pektoralis minör kasının arkasında, seviye 3 pektoralis minör kasının superomedialinde yer alır. Lenf drenajı genellikle seviye 1-2-3 şeklinde yol izlemekte olup daha sonra subklavyen lenfatik trunka ve supraklavikuler lenf nodlarına drene olmaktadır (18). Memenin lenfatik drenajının yaklaşık %25'i internal mammarian lenf nodlarına olmaktadır. Memenin özellikle iç kadrantlarının internal mammaryan lenf nodlarına drenajı daha fazla olduğu için burada yerleşmiş tümörlerde internal mammaryan lenf nodu metastazı olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Ultrasonografi, BT veya MRG'de 5 mm'den büyük lenf nodu metastatik tutulumun göstergesidir (19).



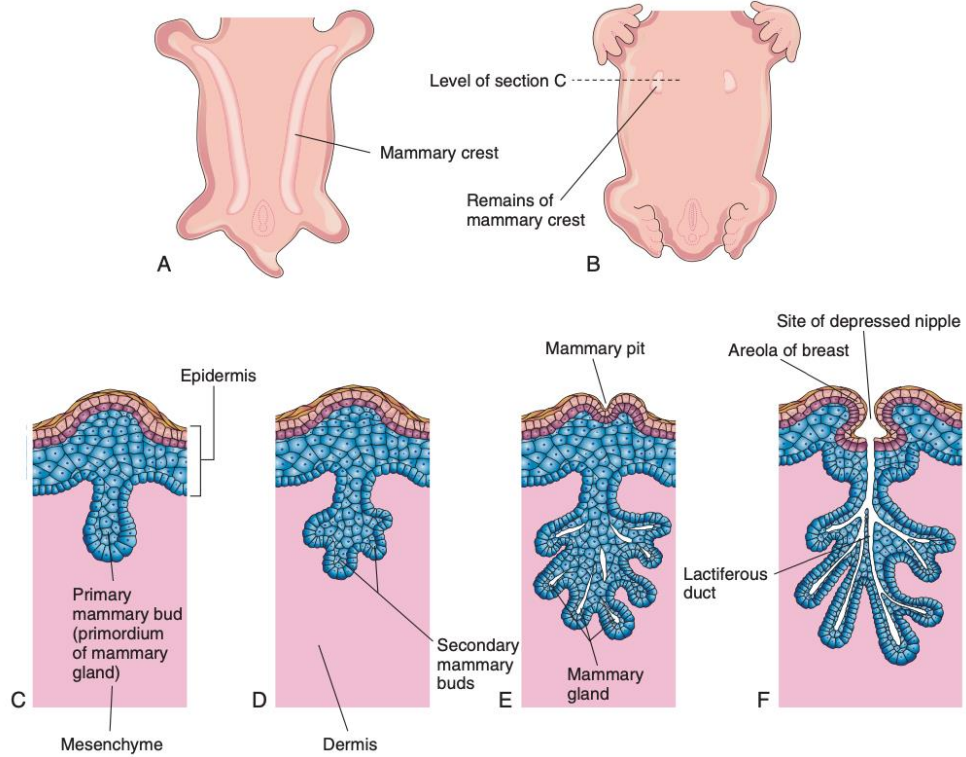
Şekil 2.2. Meme lenfatik anatomisi

2.2 Meme Embriyolojisi

Meme bezi ileri derecede özelleşmiş apokrin ter bezi olarak kabul edilir. Meme bezi morfogenezi çeşitli gelişim aşamalarından oluşmaktadır. Altıncı hafta boyunca, epidermisten alttaki mezenşime doğru meme tomurcukları yoğun olarak büyümeye başlar. Meme tomurcukları kaudale doğru büyüyen meme çıkıntılarından gelişir. Meme çıkıntıları ektodermin kalın şeritlerinin koltuk altından inguinal bölgeye kadar olan uzantılarıdır. Meme çıkıntıları 4. hafta süresince ortaya çıkar ancak normal olarak sadece insanlarda göğüslerin geliştiği pektoral alanda kalıcı olur (20).

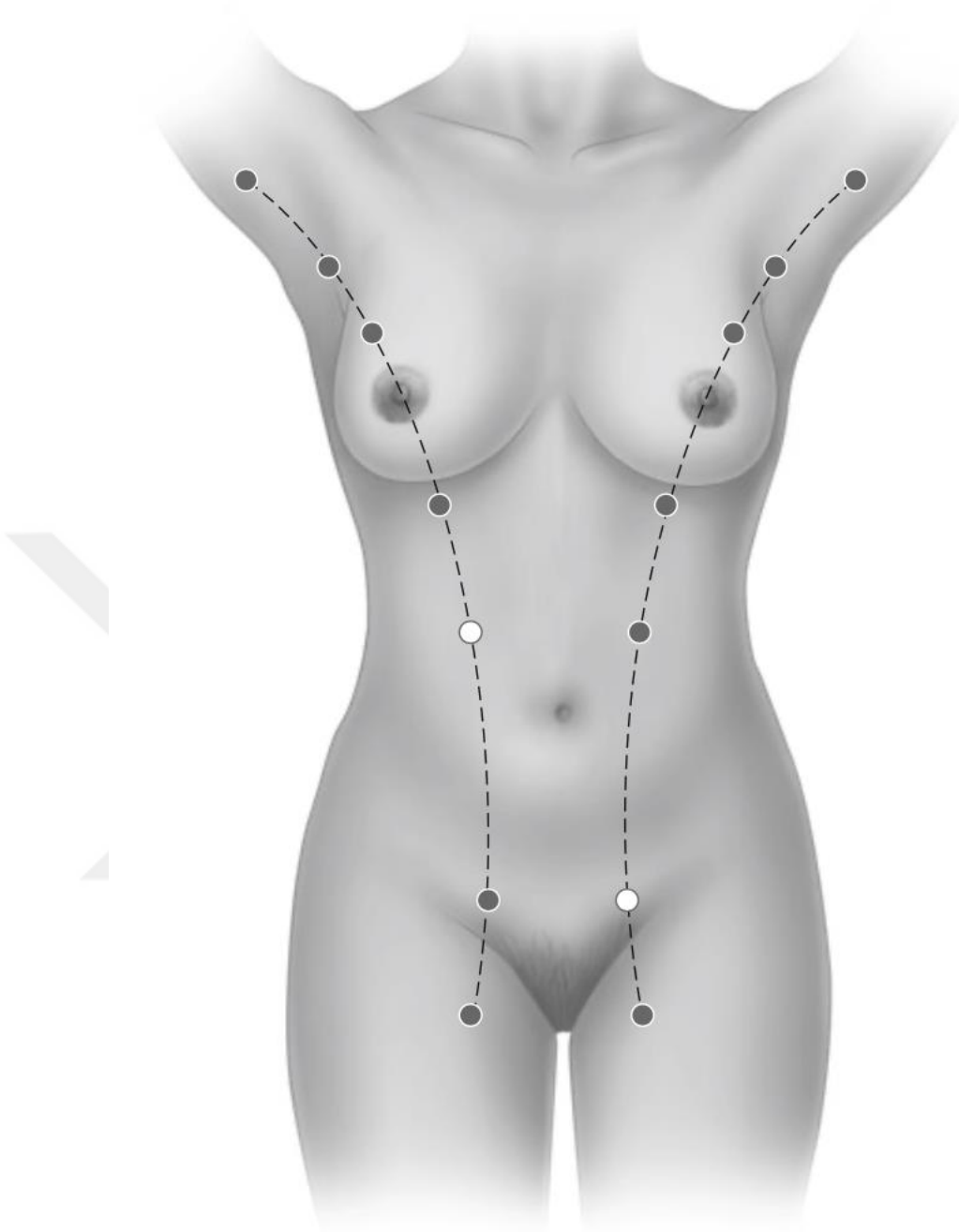
Her bir primer meme tomurcuğu kısa sürede birkaç sekonder meme tomurcuklarını oluşturur ve bunlarda büyüyerek süt kanalları ve dallarını oluşturur. Bu tomurcukların kanallaşması fetal dolaşıma katılan plasental seks hormonları tarafından indüklenir. Bu durum geç gestasyon dönemine kadar devam eder ve doğumda 15-19 süt kanalı oluşur. Yenidoğanlarda meme uçları iyi gelişmemiş olup

çukur halindedir. Yenidoğanlarda süt kanalları bulunmasına rağmen alveoller yoktur. Puberte öncesi kanalların dallanmaları azdır. Dişilerde, meme puberte süresince hızlı bir büyüme gösterir ve esas olarak bu durum, meme bezlerinin gelişimi ile birlikte fibröz stroma ve yağın birikimi sonucu ortaya çıkar. Memenin tam gelişimi yaklaşık 19 yaşında sonlanır (20).



A-Meme çıkıntılarını gösteren yaklaşık 28 günlük embriyonun ventral görünümü. **B**-Meme çıkıntılarının kalıntılarını gösteren 6 haftalık embriyoda benzer görünüm. **C**-Gelişmekte olan meme bezi bölgesindeki tomurcuğun enine kesiti. **D-E-F**-12.hafta ile doğum arasında meme gelişiminin ardışık evrelerini gösteren kesitler

Şekil 2.3. Meme bezlerinin gelişimi



Şekil 2.4. Embriyonik süt hattı boyunca aksesuar meme dokusu bölgeleri

2.3 Meme Kanseri

2.3.1 Meme kanseri epidemiyolojisi

Meme kanseri dünya çapında kadın kanserlerinin %30'unu oluşturur ve mortalite/insidans oranı %15'tir. Meme kanseri insidansı 100.000'de 27 ile (Afrika ve Doğu Asya) ve 100.000'de 97 (Kuzey Amerika) arasında değişmektedir ve bu durum meme kanseri insidansı ile ekonomik gelişme derecesi ve ilişkili sosyal ve yaşam tarzı arasındaki faktörleri yansıtmaktadır. Meme kanserine bağlı ölüm oranları her yerde olmasa da düşmektedir. Erken teşhis ve tedavi hizmetlerine erişimin, tüm kadınlara ulaştırılması ile meme kanseri mortalitesindeki düşüş daha da hızlandırılabilir (21).

Tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %10'u genetik yatkınlık ve aile öyküsü ile ilişkilidir. Meme kanseri ile ilişkili en yaygın germline mutasyonlar BRCA1 ve BRCA2 genlerinde olup, kümülatif yaşam boyu risk yaklaşık %70'dir (22,23). Lynch Sendromu gibi bazı genetik sendromlarda meme kanseri riski artmıştır, ancak bu tür sendromların penetransı düşük-orta düzeydedir ve genel popülasyonda nadirdir. Meme kanseri vakalarının yüksek bir oranı hamilelikle ilişkili faktörlere, hormonal tedaviye, yaşam tarzı faktörlerine (obezite, fiziksel hareketsizlik, alkol alımı, düşük lifli diyet, sigara) ve diğer risk faktörlerine bağlanabilir (21). Yüksek gelirli ülkelerde meme kanseri vakalarının 1/3'ünden fazlası yaşam tarzı değişiklikleriyle önlenabilir görülmektedir. Oral hormonal kontraseptifler meme kanser riskinde küçük bir artışa sebep olmakla birlikte artan mortalite riski ile ilişkili değildir (24). Menapozal hormon tedavisinin ise kadınlarda meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (25). Meme kanseri risk faktörleri şunlardır (21);

- İleri yaş
- Genetik mutasyonlar(BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51 vb)
- Ailede kanser öyküsü, özellikle meme, over, pankreas, prostat
- Meme lezyonu öyküsü
 - Nonproliferatif lezyonlar
 - Atipisiz proliferatif lezyonlar

- Yüksek riskli lezyonlar(atipik duktal hiperplazi, lobuler intraepitelyal neoplazi)
- Meme kanseri (duktal karsinoma in situ, invazif meme kanseri)
- Dens meme
- Göğüse radyasyon öyküsü
- Tip 2 diyabet
- Yaşam boyu toplam menstrüel siklus sayısının yüksek olması
- Doğurmamış olmak veya düşük doğum sayısı
- İlk doğumun ileri yaşta olması
- Emzirmeme veya kısa süreli emzirme
- Obezite
- Diyet (yüksek yağ, düşük lif)
- Alkol alımı
- Sigara
- Düşük fiziksel aktivite
- Steroid hormon kullanımı
 - Yakın tarihli oral kontraseptif kullanımı
 - Klimakterik semptomlar sebebi ile hormonoterapi

2.3.2 Meme tümörleri

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) meme tümörleri histopatolojik sınıflaması şu şekildedir (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Dünya sağlık örgütü meme tümörleri histopatolojik sınıflaması

EPİTELİYAL TÜMÖRLER	Mikroinvaziv Karsinom
İnVAZİV MEME KARSİNOMU	İnvaziv Meme Karsinomu Spesifiye Edilmemiş (NST) • Pleomorfik karsinoma • Osteokalst benzeri stromal dev hücreli karsinom • Koryokarsinomatöz özelliklere sahip karsinom • Melanotik özelliklere sahip karsinom
	İnvaziv Lobüler Karsinom • Klasik lobüler karsinom • Solid lobüler karsinom • Alveoler lobüler karsinom • Pleomorfik lobüler karsinom • Tübülobüler karsinom • Mikst lobüler karsinom
	Tübüler karsinom
	Kribriform karsinom
	Müsinöz karsinom
	Medüller özellikler içeren karsinom • Medüller karsinom • Atipik medüller karsinom • Medüller özellikler içeren invaziv karsinom
	Apokrin farklılaşma gösteren karsinom
	İnvaziv mikropapiller karsinom
	Taşlı yüzük hücreli farklılaşma gösteren karsinom
	Metaplastik karsinoma • Metaplastik karsinoma NST • Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom • Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom • Skuamöz hücreli karsinom • İğsi hücreli karsinom • Mezenkimal farklılaşma gösteren metaplastik karsinom ○ Kondroid farklılaşma ○ Osseöz farklılaşma ○ Mezenkimal farklılaşmanın diğer tipleri
	Mikst metaplastik karsinom
	Myoepitelyal karsinom
	Nadir tipler • Nöroendokrin özelliklere sahip karsinom ○ Nöroendokrin tümör, iyi diferansiye ○ Nöroendokrin karsinom kötü diferansiye (küçük hücreli karsinom) ○ Nöroendokrin farklılaşma gösteren karsinom

Tablo 2.1. Dünya sağlık örgütü meme tümörleri histopatolojik sınıflaması (devam)

	Sekretuar karsinom İnvasiv papiller karsinom Asinik hücreli karsinom Mukoepidermoid karsinom Polimorf karsinom Onkositik karsinom Lipidden zengin karsinom Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom Sebase karsinom Tükrük bezi/deri adneksial tip tümörler • Silindiroma • Berrak hücreli hidradenom
EPİTELİYAL-MYOEPİTELİYAL TÜMÖRLER	Pleomorfik adenom Adenomyoepitelyoma • Karsinom içeren adenomyoepitelyoma Adenoid kistik karsinom
PREKÜRSÖR LEZYONLAR	Duktal karsinoma in situ Lobüler neoplazi • Lobüler karsinoma in situ ◦ Klasik lobüler karsinoma in situ ◦ Pleomorfik lobüler karsinoma in situ • Atipik lobüler hiperplazi
İNTRADUKTAL PROLİFERATİF LEZYONLAR	Olađan duktal hiperplazi Flat epitelyal atipi içeren kolumnar hücreli lezyonlar Atipik duktal hiperplazi
PAPİLLER LEZYONLAR	İntraduktal papillom • Atipik hiperplazili intraduktal papillom • Duktal karsinoma in situ içeren intraduktal papillom • Lobüler karsinoma in situ içeren intraduktal papillom İntraduktal papiller karsinom Enkapsüle papiller karsinom • İnvazyon içeren enkapsüle papiller karsinom Solid papiller karsinom • İn situ • İnvaziv
BENİGN EPİTELİYAL PROLİFERASYONLAR	Sklerozan adenozis Apokrin adenozis Mikroglandüler adenozis Radial skar/kompleks sklerozan lezyon Adenom • Tubüler adenom • Laktasyon adenomu • Apokrin adenom • Duktal adenom

Tablo 2.1. Dünya sağlık örgütü meme tümörleri histopatolojik sınıflaması (devam)

MEZENKİMAL TÛMÖRLER	Nodüler fasiit
	Myofibroblastom
	Desmoid tip fibromatozis
	İnflamatuvar myofibroblastik tümör
	Benign vasküler lezyonlar
	• Hemanjiom • Anjiomatozis • Atipik vasküler lezyonlar
	Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi
	Granüler hücreli tümör
	Benign periferik sinir kılıfı tümörleri
	• Nörofibrom • Schwannom
	Lipom
	• Anjiolipom
	Liposarkom
	Anjiosarkom
	Rabdomiyosarkom
FİBROEPİTELYAL TÛMÖRLER	Osteosarkom
	Leiomyom
	Leiomyosarkom
	Fibroadenom
	Filloides tümör
MEME BAŞI TÛMÖRLERİ	• Benign • Borderline • Malign • Periduktal stromal tümör, düşük dereceli
	Hamartom
	Meme başı adenomu
	Siringomatöz tümör
MALİGN LENFOMA	Meme başının Paget hastalığı
	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
	Burkitt lenfoma
	T hücreli lenfoma
	Anaplastik büyük hücreli Lenfoma,ALK -
	Ekstranodal marjinal zon lenfoma
METASTATİK TÛMÖRLER	Foliküler lenfoma
	Jinekomasti
	Karsinom
ERKEK MEMESİNİN TÛMÖRLERİ	• İnvaziv karsinom • İn situ karsinom
	İnflamatuvar karsinom
KLİNİK PATERNLER	Bilateral meme karsinomu

NST: Spesifiye edilmemiş

2.3.2.1 Noninvaziv meme karsinomu

2.3.2.1.1 Duktal karsinoma in situ

Duktal karsinoma in situ (DKİS) myoepitelyal-bazal membranı geçmemiş memenin duktal-lobuler yapıları içerisindeki hücrelerin neoplastik proliferasyonudur (26). Duktal karsinoma in-situ iyi huylu meme hastalığı ile kanser arasındaki sınırda bulunur, tespit, teşhis ve tedavide dikkate değer zorluklara neden olur. Meme kanseri taramalarının 1980’li yıllarda başlaması ile birlikte DKİS insidansı giderek artmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde Sürveyans, Epidemiyoloji, Son Sonuçlar (SEER) programı, ilk olarak 1975-1979’ da veri toplamaya başladığından 2000 yılına kadar geçen sürede DKİS insidansı %571 artmıştır (100.000 kadında 4,9 dan 32.9 a yükselmiştir). Aynı zaman periyodunda invaziv duktal karsinom insidansı ise sadece %31 (100.000 kadında 56.7 den 76.7 ye yükselmiştir) artmıştır (27).

Duktal karsinoma in-situ oldukça heterojen bir lezyon grubunu kapsar. Primer sınıflandırma sistemi nükleer çoğalmayı, mitotik figürleri ve yapısal duruma göre belirlenen üç kademeli bir nükleer dereceli sisteme dayanmaktadır. Nükleer derece, yüksek dereceli DKİS (%42) ve orta dereceli DKİS (%43) arasında yaklaşık olarak eşit bölünmüş iken düşük dereceli DKİS (%14) oranı daha düşüktür. Nükleer derece, hastalık prognozu, cerrahi eksizyonda invazif kansere yükselme riski ve aktif izlem için uygunluk ile ilişkili olduğundan, DKİS’in en önemli ayırt edici özelliklerindendir. Nükleer derecelendirme için en önemli zorluk tekrarlanabilir ölçümlerin olmamasıdır ve patologlar arasındaki dikkate değer değişkenliktir (28,29). Nükleer derece DKİS’in görüntüleme bulgularını da etkilemektedir. Yüksek dereceli DKİS lezyonlarının büyük kısmı MRG’de bulgu verirken, düşük dereceli DKİS lezyonlarının çoğunluğu US’de bulgu verir (30).

Duktal karsinoma in-situ lezyonlarında değerlendirilmesi gereken diğer önemli parametreler hormon reseptör durumu (özellikle östrojen reseptörü) ve özellikle komedo benzeri nekrozdur. Duktal karsinoma in-situ lezyonlarının yaklaşık %87’si östrojen reseptörü (ER) pozitifdir. Östrojen reseptör durumu invaziv nüks ve prognozla ilişkili olduğu ve adjuvan endokrin tedaviye izin verdiği için önemlidir

(31). Östrojen reseptör durumu görüntüleme bulgularıyla da ilişkilidir. Östrojen reseptörü (-) DKİS in US'de görülme olasılığı daha yüksektir (32). Östrojen reseptörü (+) DKİS in ince pleomorfik ve ince lineer dallanan kalsifikasyonlar ile prezente olması daha olasıdır. Yüksek dereceli DKİS ile ilişkili olan komedo benzeri nekroz santral ekspansil nekrozun göstergesidir ve DKİS lezyonlarının yaklaşık 1/3'ünde bulunur. Kalsifikasyonlar sıklıkla nekroz alanında bulunur ve komedo benzeri nekroz mamografide ince lineer dallanma morfolojik özellikleri ile ilişkilidir (33).

Duktal karsinoma in-situ en sık (yaklaşık %80) mamografide asemptomatik kalsifikasyonlar olarak ortaya çıkar. Duktal karsinoma in-situ kalsifikasyonlarının yaklaşık yarısı ince pleomorfik özelliklere sahiptir ve grup oluşturmaktadır (32). İnce pleomorfik ve ince lineer veya ince lineer dallanan kalsifikasyonların yüksek dereceli DKİS de bulunma olasılığı daha yüksektir, buna karşılık yuvarlak kalsifikasyonlar düşük dereceli DKİS ile ilişkilidir(34). BIRADS tek başına nükleer dereceyi ayırt etmeye yardımcı olacak kadar spesifik değildir (35). Kalsifikasyon göstermeyen ve mamografi ile saptanan DKİS lezyonları DKİS tanılarının yaklaşık %10'unda bulunur. Bu lezyonlar kitle (%67) ve daha az olasılıkla fokal asimetri (%24) veya yapısal bozulma (%15) ile prezente olur (32,36).

Duktal karsinoma in-situ tespiti sıklıkla tarama mamografisi ile yapılırsa da US yapılan kadınlarda DKİS lezyonlarının yaklaşık yarısı tespit edilebilir. Ultrasonografide en sık bulgu hipoeoik, irregüler, paralel oryantasyonlu, hipervasküler kitledir (32). Östrojen reseptörü (-) DKİS'in sonografik olarak görünür olması ER(+) DKİS'ten daha olasıdır (32). Kalsifiye olmayan DKİS için US ile saptama oranları dijital meme tomosentezinden ve mamografiden daha yüksektir (37). Ultrasonografi ile saptanan, mamografi ile tespit edilemeyen DKİS lezyonlarının daha düşük dereceli olma, komedo nekroz içermeme ve human epidermal growth factor reseptör 2 (HER 2) negatif olma eğilimi vardır (30).

Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinde DKİS en sık kitlesel olmayan boyanma bulgusu gösterir (38). Boyanmanın, duktal bazal membranın ve damar geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak kontrast maddenin

duktus dışına çıkmasına bağlı bir bulgu olduğu düşünülmektedir (39). Kitlesel olmayan kontrastlanma olarak ortaya çıkan DKİS lezyonlarının çoğunluğu (%60-80) ilgili duktus ve lobüllerin sayısına bağlı olarak segmental veya lineer dağılımlı kontrastlanma gösterir (40). Segmental veya lineer dağılımın, intraduktal tümörögenez ile başlayan ve ardından duktus boyunca tipik olarak ilerleyen DKİS proliferasyonunu yansıtmaları muhtemeldir. Ayrıca internal boyanma özellikleri DKİS'in proliferatif büyüme modeli hakkında ek bilgi verebilir. Kümeli internal boyanma, intraluminal karsinomun hücre büyümesini, kümeli halkasal boyanma ise periduktal stromal anjiyogenezi yansıtabilir ve invaziv hastalığa upgrade için risk teşkil edebilmektedir (41). Manyetik rezonans görüntüleme mamografi ile karşılaştırıldığında hastalığın yaygınlığını belirlemek için en doğru yöntemdir (42). Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve ultra hızlı MRG gibi tamamlayıcı MRG teknikleri DKİS karakterizasyonunu katkı sağlayabilir (43,44).

2.3.2.1.2 Lobüler karsinoma in situ

Lobüler neoplazi, lobüller içerisindeki epitel hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize patolojik durumdur. Atipik lobüler hiperplazi ve lobüler karsinoma in situ (LKİS) arasındaki fark asiner birimlerin tutulum derecesine göre belirlenir. Atipik lobüler hiperplazide proliferatif lobüler hücreler birkaç asiner üniteye bulunurken, LKİS'de tüm lobülde bulunur (45). Lobüler karsinoma in-situ meme kanseri gelişimi için bir risk faktörüdür ve aynı zamanda meme kanserinin öncüsüdür. Klasik LKİS tanısından sonra invaziv karsinom riski popülasyonun yaklaşık 9-10 katıdır. Uyumlu görüntüleme ve patolojik bulgulara sahip kalın iğne biyopsi ile tanı konulmuş klasik LKİS cerrahi eksizyon gerektirmez (46). Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından yayımlanan TNM evrelemesinin 8. baskısında LKİS artık Tis olarak evrelendirilmemektedir (47). Lobüler karsinoma in-situ, ağırlıklı olarak premenapozal kadınlarda görülür ve ortalama tanı yaşı 49-50'dir. Klasik LKİS genellikle biyopsi örneğinde veya başka bir lezyonu hedefleyen cerrahi eksizyonda saptanan tesadüfi bulgudur. Bu sebeple gerçek LKİS insidansını tahmin etmek zordur. Lobüler karsinoma in-situ benign meme biyopsilerinin %0.5-1.5'inde ve tüm meme biyopsilerinin %1.8-2.5'inde tanımlanmıştır (46).

Klasik LKİS genellikle klinik ve mamografik olarak bulgusuzdur. Klasik LKİS olgularının %40'ından fazlasına pleomorfik LKİS eşlik etmektedir. Pleomorfik LKİS ve santral nekrozlu LKİS varyantları, genellikle pleomorfik kalsifikasyonlar nedeniyle mamografik olarak saptanır veya kitle olarak bulgu verebilir (46). Solid büyüme paterni, belirgin nükleer pleomorfizm, nekroz ve kalsifikasyonların ile pleomorfik LKİS, DKİS'i taklit eder.

Nekrozun eşlik ettiği LKİS, klasik LKİS'den genellikle daha ileri yaşta ortaya çıkma eğilimindedir ve genellikle invazif karsinom ile ilişkilidir.

2.3.2.2 İnvaziv meme karsinomu

2.3.2.2.1 İnvaziv duktal karsinom spesifiye edilemeyen (no special type-NST)

İnvaziv duktal karsinom (İDK) terminal duktal lobüler ünitten köken alan memenin invaziv tümörüdür. Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %75'ini oluşturur. DSÖ, mikroskopik olarak bir meme tümörüne İDK NST tanısı verebilmek için spesifiye edilemeyen paternin tümör alanının %50'sinden fazlasında görülmesi gerektiğini belirtmiştir (48).

İnvaziv duktal karsinom, mamografide sıklıkla ışınal veya nodüler büyüme paternine sahip düzensiz sınırlı kitleler olarak izlenirler. Kitle İDK'ların en sık bulgusudur ve genellikle glandüler dokuya göre daha yüksek dansitede düzensiz sınırlı, spiküle olarak izlenirler. Cilt kalınlaşması, ciltte-meme başında çekinti ya da aksiller büyümüş lenf nodu gibi bulgular eşlik edebilir. Ultrasonografide en sık düzensiz sınırlı, ışınal uzanımlar ya da açılanma gösteren kontur gösteren kitle olarak izlenirler. Genellikle hipoekoik ve heterojen iç yapıya sahiptirler ve posterior akustik gölgelenme izlenebilir. Kitle çevresinde desmoplastik reaksiyon varlığında hiperekojen halo izlenebilir. Manyetik rezonans görüntülemeye İDK'lar sıklıkla kitle olarak bulgu vermekle birlikte kitle dışı kontrastlanma olarak da izlenebilirler. Kinetik değerlendirmede erken dönemde yoğun kontrastlanma ve geç dönemde eğride hızlı yıkanma veya plato izlenir (Tip2 ve Tip 3 eğri) (48).

2.3.2.2.2 İnvaziv lobüler karsinom

İnvaziv lobüler meme kanseri (İLK) invazif meme kanserlerinin ikinci en sık histolojik alt tipidir ve tüm meme kanseri vakalarının %5-10'unu oluşturur. İnvaziv lobüler kanser ileri yaşlarda daha sık görülür. Hormon reseptörü pozitif, HER-2 negatif ve sınırları belirsiz daha büyük tümörler olarak ortaya çıkma eğilimindedir. İnvaziv duktal karsinom ile karşılaştırıldığında bilateral meme tutulumu, periton-retroperiton, gastrointestinal sistem metastazı yapma olasılığı İLK'da daha yüksektir (49).

İnvaziv lobüler kanserin birincil olarak kromozom 16q22 üzerinde bulunan CDH-1 geni tarafından kodlanan E-cadherin kaybı sebebi ile olduğu düşünülmektedir. E-cadherin doku bütünlüğünü hücrelerin birbirleriyle adezyonunu koruyan ve doku invazyonunu önleyen kalsiyum bağımlı transmembran proteindir. Bu işlevler tümör invazyonunu önler ve böylece E-cadherin geni tümör baskılayıcı gen olarak işlev görür (49).

Klasik İLK' de tümör hafif yapısal bozulma ile birlikte stromal invazyon gösteren hücreler veya hücre gruplarını içerir. Plemorfik lobüler kanser, klasik İLK'nin büyüme modelini korur, ancak belirgin hücresel atipi, nükleer pleomorfizm ve artmış mitotik indekse sahiptir. Bu kanserler ayrıca hormon reseptörü negatif, daha büyük ve daha yüksek dereceli tümör olma eğilimindedirler. Klasik İLK ile karşılaştırıldığında daha agresiftir, daha kötü prognoza sahiptir ve daha metastatik olma eğilimindedir. İnvaziv lobüler kanserin solid ve alveolar varyantlarında hücreler tek bir hücre sırası yerine en az 20 hücreden oluşan tabakalar veya kümeler şeklinde düzenlenir. Bu histolojik varyantların klinik önemi belirsizdir. Taşlı yüzük hücresi varyantı klasik İLK'den daha agresiftir ve kötü prognozla ilişkilidir (49).

İnvaziv lobüler kanserin mamografik olarak teşhis edilmesi zor olduğu için, mamografide diğer invazif kanserlere göre daha yüksek yanlış negatiflik (%19'a kadar) bildirilmiştir. Mamografide İLK en sık spiküle veya sınırları belirsiz kitle olarak ortaya çıkar. Yuvarlak ve düzgün sınırlı kitleler çok daha az yaygındır. İnvaziv lobüler kanser lezyonları genellikle meme parankimine eş veya daha düşük

dansitededirler. Yapısal bozulma mamografide ikinci en yaygın belirtidir ve vakaların %10-34'ünde görülür. Mikrokalsifikasyonlar İDK'ye göre oldukça az görülür (50).

İnvaziv lobüler kanserin en yaygın US bulgusu olguların %54-61'inde görülen hipoekoik-heterojen, belirsiz sınırlı veya spiküle, posterior akustik gölgelenme gösteren kitledir. İnvaziv lobüler kanserin çeşitli alt tiplerinin US görünümleri önemli ölçüde benzerlik gösterse de, klasik İLK fokal kitle olmaksızın akustik gölgelenme olarak ortaya çıkma eğilimindeyken, pleomorfik İLK daha çok akustik gölgelenme gösteren kitle olarak bulgu verir. Taşlı yüzük, solid ve alveolar tiplerin düzgün sınırlı kitle olarak bulgu verme olasılığı daha yüksektir (50).

Manyetik rezonans görüntülemeye İLK'nın en yaygın bulgusu spiküle veya sınırları belirsiz, solid, şekilsiz kitledir. Manyetik rezonans görüntülemenin İLK olan hastaların %50'sinde klinik yönetimi etkilediği ve vakaların %28'inde cerrahi tedavide değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (50).

2.3.2.2.3 Tubüler karsinom

Tubüler karsinom özel bir tip kanser olarak sınıflandırılır ve tüm invazif meme karsinomlarının %1-4'ünü oluşturur. Tubüler karsinom iyi prognoza sahiptir, ancak yine de aynı immün fenotipik profile sahip diğer meme karsinomları gibi tedavi edilir. Tubüler kanser luminal A kategorisine ait yüksek düzeyde östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü bulunan HER-2 negatif düşük proliferatif dereceli (grade 1) meme karsinomudur (51).

Tubuler karsinom mamografide çoğunlukla küçük spiküle kitle ve US'de düzensiz konturlu ve posterior akustik gölgelenme gösteren kitle olarak bulgu verir. Tubuler karsinom iyi prognoza sahip, iyi diferansiye bir tümör olmasına rağmen aynı tarafta başka tipte karsinomların yüksek insidansı veya karşı memede gelişen karsinom sebebiyle dikkatli takibi gerektirir (52).

2.3.2.2.4 Kribriform karsinom

İnvazif kribriform karsinom meme kanserlerinin %0.3-0.8'ini oluşturan, nadir görülen bir histolojik alt tiptir. İnvazif kribriform karsinomlar invaziv duktal karsinoma kıyasla daha küçük boyut, daha düşük derece, daha yüksek ER ve progesteron reseptörü (PR) pozitiflik oranı, daha az lenf nodu metastaz oranına sahiptir. İnvazif kribriform karsinomların çoğu ER ve PR pozitif, HER-2 negatif bu nedenle luminal tip meme kanseridir (53). İnvazif kribriform karsinomun görüntüleme özellikler maligniteyi düşündürmekle birlikte görüntüleme özellikleri ile diğer meme kanseri alt tiplerinden ayırt edilemez (54).

2.3.2.2.5 Medüller karsinom

Medüller meme karsinomu invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %5'inden azını oluşturur ve invaziv duktal karsinomlardan iyi prognoza sahiptir. Bununla birlikte medüller meme kanserlerinin %95'i gen ekspresyon analizine dayalı olarak bazal benzeri fenotipe (ER, PR ve HER-2 negatif) sahiptir. Diğer meme kanseri türlerine göre daha genç kadınlarda daha sık ortaya çıkma eğilimindedirler. Ortalama tanı yaşı 45-55 olmakla birlikte vakaların %10'unda 35 yaşın altında ortaya çıkar. Genellikle hızlı büyüyen kitle olarak bulgu verirler (55,56).

Mamografide yuvarlak veya oval şekilli, nonkalsifiye, düzgün sınırlı ve lobülasyon gösteren kitle olarak bulgu verirler. Ultrasonografide hipoekoik, düzgün konturlu, kistik dejenerasyon da gösterebilen kitleler olarak izlenirler. Mamografi ve US'de izlenen görüntüleme özellikleri benign lezyonları taklit edebilir (57).

Medüller karsinomların en sık görülen MRG bulguları oval veya yuvarlak şekilli, düzgün kenarlı, halkasal kontrastlanma gösteren kitledir. Halkasal kontrastlanma ve tip II veya III kontrastlanma paterni medüller karsinomu benign lezyonlardan ayırt etmede yardımcı olabilir (58).

2.3.2.2.6 Müsinöz karsinom

Müsinöz karsinom, tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Perimenapozal ve postmenapozal kadınlarda daha sık görülür. Duktal veya lobüler gibi diğer meme malignitelerine göre daha iyi prognozludur. Aksiller lenf nodu tutulumu nadirdir.

Müsinöz meme karsinomu büyük miktarda hücre dışı müsin ile karakterizedir ve pür ve miks olmak üzere iki alt tipi vardır. Genellikle ER ve PR pozitif tümörlerdir. Tanısal aşamada müsinöz kanser benign bir lezyona benzeyebilir. Mamografide düzgün kenarlı, düşük dansiteli, yuvarlak veya oval şekilli kitle olarak görülürler. Tümör sınırları mikrolobule (yüksek müsin içerik) ile düzensiz veya spiküle (düşük müsin içerik) arasında değişebilir. Bazı olgularda müsinöz kanser mamografide saptanmayabilir ya da kalsifikasyon-fokal asimetri gibi kitle dışı bulgular gösterebilir. Ultrasonografide subkutan yağlı dokuya kıyasla izoekoik veya hipoekoik, internal ekojeniteler içeren, genellikle posterior akustik güçlenme gösteren, kistik ve solid komponentli kitle olarak görülür. Manyetik rezonans görüntülemeye T2A hiperintens, diffüzyon kısıtlanması göstermeyen, tip I veya II kontrastlanma gösteren düzgün sınırlı kitle olarak görülürler. Kontrastlanan internal septasyonların varlığı ve daha yüksek ADC gibi bazı MRG özellikleri, müsinöz karsinomu fibroadenomlar ve düşük dereceli filloïd tümörlerden ayırt etmede yardımcı olabilir (59).

2.3.2.2.7 İnflamatuvar karsinom

İnflamatuvar meme kanseri tüm meme kanserlerinin %2-5'ini oluşturan nadir bir meme kanseri alt tipidir. İnflamatuvar meme kanseri olan hastalar genellikle ele gelen kitle olmaksızın memede eritem ve ödem şikayetleri ile başvururlar. Yaygın olarak görülen bir diğer klinik bulgu dermal lenfatikleri tıkayan tümör embolilerinin sebep olduğu, küçük çukurların olduğu deriyi tanımlayan, Fransızca bir terim olan portakal derisi anlamına gelen peau d'orange'dir. Meme büyümüştür ve hassastır, ancak inflamatuvar meme kanserinin gerçek bir inflamatuvar bileşeni yoktur. Başvuru anında

hastaların %20-40'ında sıklıkla akciğer, karaciğer, kemik veya beyine uzak metastaz vardır (60).

İnflamatuvar meme kanseri için esas ayırıcı tanı apseli veya apsesiz seyredabilen mastittir. Mastit sıklıkla deride kızarıklık ve kalınlaşma ile birlikte ödem ve ateş olarak kendini gösterir. Fokal bir şişlik veya ciltte fluktuasyon görülürse, eşlik eden apse olup olmadığını belirlemek için US yapılabilir. Ultrasonografide apse görülürse bakteri yükünü azaltmak ve enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak oral veya intravenöz antibiyotik tedavisi ile iyileştirmeyi kolaylaştırmak için perkütan drenaj gereklidir. Bir-iki hafta süren antibiyotik tedavisine yanıt yoksa inflamatuvar meme karsinomu gibi maligniteler düşünülmelidir. İnflamatuvar meme kanseri tanısını doğrulamak için hem malignitenin doku tanısı hem de infalamatuvar hastalığın klinik kanıtı gereklidir. Ayırıcı tanıda inflamatuvar meme kanseri olmayan lokal ileri meme kanseri de bulunmaktadır. İnflamatuvar meme kanserini, inflamatuvar olmayan lokal ileri meme kanserinden ayıran temel özellik semptomların süresidir. İnflamatuvar meme kanserinin semptomları 3 ay veya daha kısa sürede gelişirken, inflamatuvar meme kanseri olmayan lokal ileri meme kanserinin semptomları daha uzun süre boyunca gelişir (60).

İnflamatuvar meme karsinomunun tipik mamografik görünümü memenin yaygın genişlemesi, stromal kalınlaşma, ciltte kalınlık artışı ve büyümüş lenf nodudur. Ultrasonografi inflamatuvar meme karsinomu için klinik şüphesi olan hastalarda tanı amacıyla başlangıç görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. Fizik muayenede şişlik, fokal eritem-ödem bulunursa veya mamografide bir kitle görülürse US benign bir kistik kitleyi solid kitleden ayırt etmede yardımcı olabilir. Ultrasonografi, en önemlisi biyopsi hedefini belirleyebilir ve perkütan biyopsiye rehberlik edebilir. Manyetik rezonans görüntüleme inflamatuvar meme kanserinin ilk teşhisinde, hastalığın yaygınlığının belirlenmesinde ve karşı memedeki okült hastalığın belirlenmesinde yardımcı olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme ayrıca tedavi yanıtını değerlendirmek ve takip görüntüler ile karşılaştırma için bir temel sağlar. İnflamatuvar meme karsinomu için doku tanısı gerektiğinden yanlış negatif sonuçtan ve dolayısıyla tedavide gecikmeden kaçınmak için biyopsinin en uygun yerden yapılması gereklidir. Manyetik rezonans görüntüleme, infalamatuvar meme karsinomu

olan hastalarda primer meme lezyonunun saptanması için en doğru görüntüleme modalitesidir (60).

2.3.2.2.8 Malign filloid tümör

Filloid tümörler memenin nadir görülen fibroepitalyal neoplazmlardır. Tüm kadın neoplazmlarının %1'den azını oluştururlar ve tipik olarak 35-55 yaş arasındaki kadınlarda görülürler. Filloid neoplazmların mitoz, tümör sınırı, stromal atipi, stromal aşırı büyüme, stromal selülarite ve malign heterolog stromal element durumlarına göre benign, borderline ve malign alt tipleri bulunmaktadır. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) her filloid tümör derecesi için 1 cm veya daha fazla cerrahi sınır ile geniş eksizyon önermektedir (61).

Filloides tümörlerin mamografik bulguları nonspesifiktir. Kist, fibroadenom ve düzgün sınırlı karsinomları taklit edebilirler. Mamografide yuvarlak, iyi sınırlı, yüksek dansiteli, lüsent haloya sahip kitleler olarak bulgu verilir. Nadiren kaba kalsifikasyon bulunabilir, fakat mikrokalsifikasyon görülme ihtimali çok düşüktür. Malign filloides tümörler genellikle düzgün sınırlı olsalar da sınırları belirsiz veya spiküle olabilir (62). Filloid tümörlerin sonografik özellikleri fibroadenomları taklit edebilir. Non-homojen, kistik boşluklar içeren, posterior akustik güçlenme gösteren, solid kitle filloid tümörü düşündürür (63). Lezyon boyutunun >7 cm olması radyologun filloid tümör şüphesini özellikle borderline ve malign alt tipler için artırmalıdır.

2.3.2.2.9 Metaplastik karsinom

Triple negatif (TN) meme kanserinin bir alt tipi olan metaplastik karsinom, meme tümörlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Bu tümörlerde glandüler dokunun yerini kısmen veya tamamen skuamöz, spindle, kondroid veya osseöz bileşenler almaktadır (64). Metaplastik meme karsinomları, metaplastik olmayan TN meme karsinomlarına göre daha fazla metastaz yapma eğilimindedir ve kemoterapiye daha dirençlidir. Spindle alt tipi en kötü prognoza sahiptir (65). Memenin metaplastik karsinomu mamografide yüksek dansiteli, US'de mikrolobüle olabilen hızla büyüyen

kitle olarak bulgu verir. Ultrasonografide solid ve kistik bileşenleri olan kitle histopatolojik olarak saptanan nekroz ve kistik dejenerasyon ile ilişkilidir. Manyetik rezonans görüntülemeye genellikle T2 yüksek sinyalli ve heterojen internal kontrastlanması gösteren lezyon olarak bulgu verirler (66,67).

2.3.2.2.10 Metastatik meme lezyonları

Meme dışı malignitelerden meme metastazları nadirdir ve genellikle kötü prognozla ilişkilidir. Memedeki tüm malign tümörlerin yaklaşık %0.5-0.6'lık kesimini oluştururlar. Memeye en sık metastaz yapan tümörler melanom, lenfomalar, over kanseri, akciğer kanseri, nöroendokrin tümörler ve sarkomlardır. Primer meme kanserinde olduğu gibi en yaygın yerleşim, muhtemelen bu bölgedeki artan kan akımından dolayı üst-dış kadrandır. Primer karsinomların aksine, meme metastazlarında genellikle desmoplastik reaksiyon olmaması sebebi ile spiküle kenar, cilt veya meme başı çekintisi yoktur (68).

Mamografide, genellikle benign tümörleri taklit eden hiperdens, yuvarlak, düzgün sınırlı kitleler olarak görülürler. Ultrasonografide de mamografiye benzer şekilde düzgün veya belirsiz sınırlı, yuvarlak veya oval kitleler olarak izlenirler. Bu lezyonlar genellikle yüzeysel olarak subkutan dokuda veya meme parankiminin hemen bitişiğinde, bu lokalizasyonun kanlanma açısından nispeten zengin olması sebebi ile yer alır. Lezyonların çoğunluğu hipoekoik olmasına rağmen, heterojen ekojenitede de olabilirler ve genellikle posterior akustik güçlenme izlenir. Manyetik rezonans görüntülemeye çoğu metastatik lezyon, T1A hiperintens görülen melanom dışında T1A hipointens, T2A izointens ve tip II veya III kontrastlanan kitleler olarak bulgu verirler (68).

2.3.2.2.11 Meme başının paget hastalığı

Meme başının Paget hastalığı, meme başı epidermisinin adenokarsinom hücreleri tarafından infiltrasyonu ile karakterize, memenin nadir görülen malignitesidir. Tüm meme kanseri vakalarının %1-3'ünü oluşturur. Paget hastalığı vakalarının %90'ından fazlasında eş zamanlı meme malignitesi vardır. Paget

hastalığı olan hastalarda en sık semptomlar meme başında kaşıntı, egzema, meme başı erozyonu ve ülserasyonu, meme başından kanlı akıntıdır (69).

Paget hastalığının klinik bulguları olan tüm hastalarda mamografik değerlendirme yapılmalıdır. Mamografide cilt kalınlaşması, meme başı retraksiyonu, malign kalsifikasyonlar veya meme başı-areola kompleksinde kitle gibi bulgular bulunur. Ancak hastaların %22-50'sinde mamografi bulgusu izlenmeyebilir. Ultrasonografi özellikle mamografide bulgu saptanmayan olgularda ilk değerlendirmenin bir parçası olarak düşünülmelidir. Ultrasonografide izlenebilecek bulgular kitle, duktal ektazi, meme başı-areola kompleksinde kalınlaşma ve asimetri gibi bulgulardır. Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle mamografi veya US sonuçları negatif olduğunda, meme başı-areola kompleksinin yanı sıra altta yatan meme kanserinin saptanmasında ameliyat öncesi değerlendirmede rol oynayabilir. Manyetik rezonans görüntülemede izlenebilecek bulgular meme başı-areola kompleksinde anormal kontrastlanma, kalınlaşma ve invaziv karsinom veya DKİS'i gösteren kontrastlanmadır (69).

2.3.2.2.12 Lenfoma ve lösemi

Lenfoma gibi hematolojik kanserler memeyi nadiren etkiler. Meme lenfoması %0.04-0.7 gibi düşük prevalansa sahiptir. Bunun sebebi muhtemel olarak memedeki lenfoid dokunun az olmasıdır. Meme lenfoması, her ikisi de memedeki diğer malignitelere ait lenfoid doku ile benzer, nonspesifik görüntüleme özelliklerine sahip olan primer ve sekonder meme lenfomasından oluşur (70). Primer meme lenfoması, daha önce teşhis edilmiş meme dışı lenfoma ve eş zamanlı yaygın hastalık yokluğunda memede ortaya çıkan primer lenfomayı ifade eder. Primer meme lenfoması daha agresiftir ve gastrointestinal sistem gibi diğer ektranodal non-Hodgkin lenfomalara göre daha kötü prognoza sahiptir. Sekonder meme lenfoması ise memenin en yaygın metastazıdır(70).

Meme lenfomasında en yaygın semptom büyüyen, ağrısız, ele gelen kitledir. Deri retraksiyonu, eritem, peau d'orange gibi lokal inflamtuvar belirtiler genellikle

yüksek dereceli lenfoma ya da yaygın parankimal tutulum ile ilişkilidir. Primer ve sekonder meme lenfomasında meme başı retraksiyonu ve meme başı akıntısı nadirdir (70).

Mamografide, meme lenfomaları çoğunlukla oval veya yuvarlak şekilli hiperdens kitle olarak bulgu verirler. Lezyon sınırları spesifik değildir, genellikle örtülü veya belirsizdir, spikülasyon nadirdir (70).

Ultrasonografide meme lenfoması genellikle kitle olarak bulgu verir ancak US özellikleri spesifik değildir. Oval veya düzensiz şekilli, belirsiz sınırlı ve hipoekoik-heterejen olabilir. Kitlelerin uzun aksı çoğunlukla cilde paraleldir, posterior akustik güçlenme ve ekojenik rim izlenebilir. Doppler US 'de genellikle hipervaskülerdir (70).

Manyetik rezonans görüntülemeye çoğunlukla T1A hipointens-izointens, T2A hiperintens, tip II veya III paterninde kontrastlanabilen kitleler olarak bulgu verirler (70).

Meme lösemisi oldukça nadirdir. İzole bir tümör olarak veya sistemik hastalıkta ekstramedüller bir manifestasyon olarak ortaya çıkabilir. Mamografide kitle veya yapısal bozulma olarak bulgu verebilir. Kitleler hiperdens, yuvarlak veya oval şekilli, mikrolobule veya belirsiz sınırlı olabilir. Ultrasonografide hipoekoik, mikrolobule veya belirsiz sınırlı, Doppler US'de hipervasküler kitle olarak saptanabilirler. Manyetik rezonans görüntülemeye T2A hiperintens, heterojen kontrast tutan kitlelerdir (71).

2.3.3 Meme kanseri tanısında kullanılan radyolojik yöntemler

2.3.3.1 Tam alanlı dijital mamografi

Mamografi X-ışınının kullanıldığı, memenin özel bir radyografisidir. Mamografik inceleme mutlaka uygun kompresyonla yapılmalıdır ve her iki meme için kraniodaudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) pozisyonları içermelidir.

Gerekli görüldüğü takdirde sorun çözücü ek mamografik pozisyonlar eklenmelidir. Hem teknik hem de raporlama için tüm dünyada kabul edilen kalite standartlarını içeren kılavuzlar mevcuttur. Mamografi değerlendirme ve raporlamada, diğer meme görüntüleme yöntemlerinde de kullanılan, Amerikan Radyoloji Derneği (ACR) tarafından geliştirilmiş ve tüm dünyada kabul görmüş BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflaması kullanılmaktadır. Mamografide saptanan tüm bulgular bu sınıflama sistemi ile uyumlu olarak raporlanmalıdır (35).

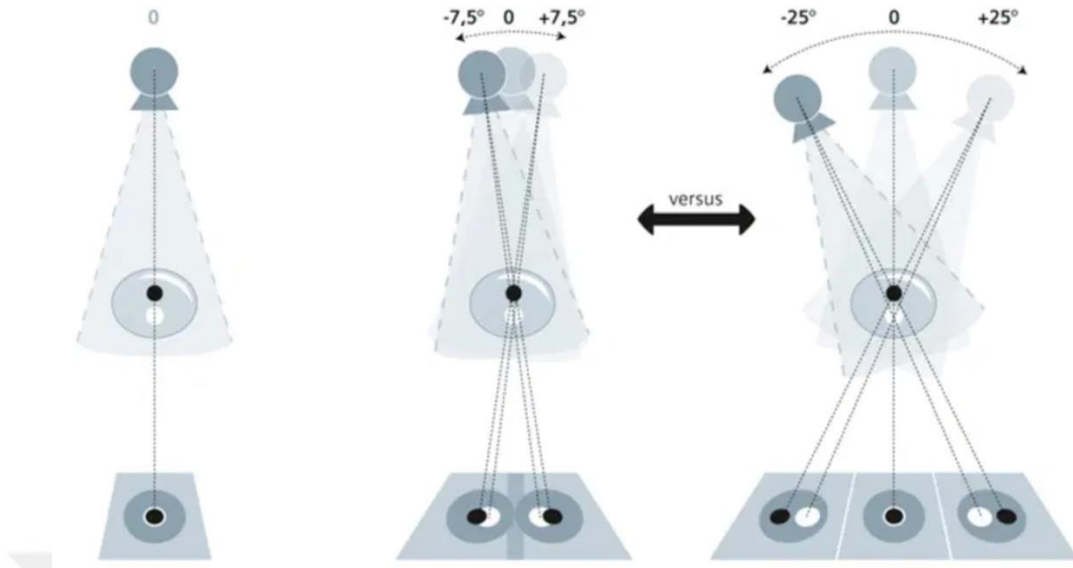
Mamografi meme kanseri taramasında ve tanısal değerlendirmelerde primer görüntüleme yöntemidir. Mamografik tarama, üzerinde en çok bilimsel çalışma yapılmış konulardan biridir. Son 60 yıldır yapılmış randomize kontrollü çalışmalarda mamografik taramanın meme kanseri ölümlerini ortalama %30 azalttığı gösterilmiştir (72,73).

Türk Radyoloji Derneği meme kanseri tarama rehberinde mamografi taramasına başlama yaşı 40 olarak belirtilmiştir ve yıllık kontrol önermektedir (74). Türkiye Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından hazırlanan Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları, tarama mamografisinin 40-69 yaş arasında 2 yılda bir yapılmasını önermektedir (75). Meme kanserinin yalnızca mamografi ile tanınan aşamasına sojourn zamanı (preklinik, mamografi ile saptanabilen evre) denir. Taramanın amacı kanseri sojourn zamanı içinde tanımadır. Erken meme kanseri saptanmasını artırmak için tarama aralıklarının sojourn zamanının yarısından fazla olmaması gerekir (48). Mamografinin taramada kullanılması ile birlikte erken evre, klinik bulgu vermeyen, lenf nodu tutulumu bulunmayan kanser insidansı artmıştır. Tarama ile kanser saptanan bu hastaların çoğunda tercih edilen tedavi MKC ve ardından radyoterapidir (8). Yeni tanı almış meme kanserli hastalarda tanısal mamografi ile lezyonun yeri, boyutu, sayısı ve yayılımı, eşlik eden deri ve göğüs duvarı invazyonu ve lenf nodlarının durumu gibi bulgular saptanabilir. Yapılan çalışmalarda mamografinin tümör boyutunu yaklaşık %14 daha küçük gösterdiği belirtilmiştir. Mamografi aksiller lenf nodlarının tamamının değerlendirilmesinde yetersizdir (76). Bilinen meme kanserli olgularda, multifokal-multisentrik hastalığı göstermede yağlı memede mamografinin duyarlılığı meme MRG'ye benzer iken, dens memede düşüktür (77).

2.3.3.2 Dijital meme tomosentezi

Aseptomatik kadınların meme kanseri için mamografi ile taranmasının, tedavideki ilerlemelerle birlikte meme kanserine bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiştir (78). Mamografi hızlı, düşük maliyetli, non invazif, nispeten düşük dozlarda radyasyon içeren bir görüntüleme yöntemidir. Mamografinin iki boyutlu bir modalite olması; lezyonun üstünde ve/veya altında bulunan yoğun glandüler dokunun lezyonun görünürlüğünü azaltmasına (duyarlılıkta azalma) ve sadece vertikal olarak birbirinden ayrılmış iki veya daha fazla normal dokunun lezyon gibi görünmesine (özgüllükte azalma) sebep olmaktadır (79). Konvansiyonel mamografinin meme kanserini saptama duyarlılığı meme dansitesine göre değişiklik gösterir. Heterojen dens veya aşırı dens memeye sahip kadınlarda mamografinin duyarlılığı düşüktür.

Dijital meme tomosentezinde dijital mamografi cihazının yazılım ve donanım modifikasyonu ile X-ışını tüpü belirli bir açı arkında hareket ederken, düşük dozda X-ışını kullanılarak kesit görüntüler elde edilir. Oluşan ham görüntüler ince kesit kalınlığında (0,5-1mm) rekonstrükte edilerek görüntüler oluşturulur (80). Dijital meme tomosentezinde görüntü alımı sırasında X-ışını tüpü göğüs duvarı ile hizalı bir düzlemde üretici firmaya bağlı olarak 15° (dar aralık) ile 60° (geniş aralık) arasında değişen yayda döner. X-ışını tüpünün hareketinin daha geniş açısal aralığı daha fazla tomografik bilgi ile sonuçlanır ve daha iyi kesit ayrımı veya dikey (z aksı) çözünürlük sağlar. Tüp hareketi için açısal aralıktaki artış yeterli örnekleme için projeksiyon sayısında da artış gerektirir (81).



Şekil 2.5. Tomosentez tekniği

X ışını tüpü belirli bir açıda hareket ederken, elde edilen projeksiyon görüntülerde glandüler doku superpozisyonu sebebiyle görülemeyen lezyon görülebilir hale geliyor. Açısal aralığın artması lezyon ayırt edilebilmesini iyileştirir.

Tomosentez mamografi gibi MLO ve CC pozisyonlarında yapılabilir. Dijital meme tomosentezinde radyasyon dozu ile ilgili endişeler, dijital mamografinin yerini almak üzere tomosentez veri setinden iki boyutlu görüntülerin yeniden oluşturulduğu sentetik mamografilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Sentetik mamografilerin mikrokalsifikasyonları saptama performansı dijital mamografi ile benzerdir (81).

Dijital meme tomosentezi ile dijital mamografinin meme kanseri taramasında birlikte kullanılması sadece dijital mamografi kullanılmasına göre kanser saptama oranında 1000 incelemede 1,2-4,6 arasında değişen artış ve geri çağırılma oranlarında azalma sağlamaktadır. Dijital meme tomosentezi kanser saptama oranlarında tüm meme dansistelerinde iyileştirme sağlamaktadır. Dijital meme tomosentezi ile invazif kanser saptama oranları artmakta, in situ kanser saptama oranları değişmemektedir (81).

Dijital meme tomosentezi ile saptanan ek invaziv kanserler daha küçük, daha düşük dereceli ve iyi prognoza sahip olma eğilimindedir. Dijital meme

tomosentezinin interval kanserlerde en sık gözden kaçan anormallik olan yapısal bozulmanın saptanmasını iyileştirdiği gösterilmiştir. Dijital meme tomosentezi hem benign hem de malign lezyonların kenar özelliklerini daha iyi karakterize eder, ayrıca mamografiye eklenen spot görüntü ve ek US gereksinimini azaltır. Dijital meme tomosentezi kılavuzluğunda biyopsi ve işaretleme yapılabilir (81). Dijital mamografiye eklenen DMT'nin meme kanseri evrelemesinde, dens meme yapısı olmayan kadınlarda aynı taraf ve karşı taraf ek lezyonların teşhisinde duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir (82).

Dijital meme tomosentezi nin dezavantajları çekim süresi ve değerlendirme süresinin uzun olması, teknisyen ve radyolog eğitimi gerektirmesi, sistem maliyetinin yüksekliği ve ortalama glandüler dozun artmasıdır (81).

2.3.3.3 Ultrasonografi

Ultrasonografi meme görüntülemenin vazgeçilmez modalitelerinden birisidir. Stavros ve ark 1995 yılında yayınladıkları dönüm noktası niteliğindeki çalışmada, solid meme lezyonlarının yüksek çözünürlüklü gri skala US görüntüleri kullanılarak güvenle benign veya malign olarak tanımlanabileceğini göstermişlerdir (83). Benign US bulguları birkaç (2-3) lobülasyon, elipsoid şekil, ince kapsül ve homojen ekojenitedir. Malign US bulguları spikülasyon, uzunluğun genişlikten fazla olması, açılı kenar, mikrokalsifikasyon ve posterior akustik gölgelenmedir. Bu sonografik bulgular ile malignite tanısı için %99,5 negatif prediktif değer ve %98,4 duyarlılık elde edilmiştir. Bu özellikler aynı zamanda BIRADS US değerlendirmesi için de esastır.

Meme US, en az 12 MHz, ancak tercihen daha yüksek frekanslı, yüksek çözünürlüklü, gerçek zamanlı, doğrusal dizili, geniş bantlı transduser ile yapılmalıdır. Fokal zon elektronik olarak ayarlanabilir olmalıdır. Genel olarak ilgilenilen derinliğe penetre olabilen en yüksek frekans kullanılmalıdır (84).

ACR' nin önerdiği meme ve aksillanın tanısal US incelemesi için uygun endikasyonlar şunlardır; (84)

- Palpe edilebilen kitlelerin ve meme ile ilgili diğer belirti ve/veya semptomların değerlendirilmesi ve karakterizasyonu
- Mamografide (DMT olan veya olmayan), meme MRG'de veya diğer görüntüleme modalitelerinde saptanan şüpheli veya belirgin anormalliklerin değerlendirilmesi
- Meme kanseri gelişimi açısından yüksek risk altında olmayan 30 yaşın altındaki hastalarda ele gelen meme kitlelerinin ilk değerlendirmesi
- Emziren ve hamile hastalarda semptomların değerlendirilmesi
- Meme implantları ile ilgili problemlerin değerlendirilmesi
- Meme ve aksilla için biyopsi ve diğer girişimsel işlemler için rehberlik
- Radyasyon tedavisi için tedavi planlama
- Yeni tanı almış veya nükseden meme kanseri olan hastalarda veya maligniteyi yüksek oranda düşündüren bulguları olan hastalarda anormal aksiller lenf nodu saptanması. Meme kanseri evrelemesi gibi tanısal amaçlarla kullanılan otomatik meme ultrasonu aksilla değerlendirmesinde yetersiz kalmaktadır. Aksillanın elle,yüksek çözünürlüklü proba taranması önerilmektedir.

Meme US tek başına meme kanseri taraması için kullanılmamalıdır. Çok sayıda çalışma dens meme yapısına sahip kadınlarda mamografiye ek olarak tarama yöntemi olarak kullanıldığında yalnızca mamografi kullanımına göre daha fazla kanser (her 1000 kadında 2.3-4.6), saptandığını göstermiştir. Ultrasonografi tarafından saptanan bu kanserler çoğunlukla invazif, küçük boyutlu ve lenf nodu tutulumu olmayan kanserlerdir (85).

Meme MRG'nin yeni teşhis edilmiş meme kanseri olan kadınlarda mamografik olarak gizli hastalığın ek odaklarının saptanmasında US'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte mamografi ve US'de şüpheli bir kitle tespit edildiğinde aynı taraf memenin geri kalanı, karşı meme ve aksilla US ile değerlendirilmelidir. Ek lezyon tespit edilirse, ameliyat öncesi evrelemede MRG'den kaçınılabilir ve US kılavuzluğunda hemen biyopsi yapılabilir (85). Yeni teşhis edilmiş 201 meme kanserinin olduğu bir çalışmada, US evrelemde 28 hastada (%14)

mamografik olarak bulgusuz veya multisentrik hastalık ve 8 hastada (%4) kontrateral meme kanseri saptamıştır (86). Ultrasonografi meme kanserli olgularda aksiller, supraklavikuler ve internal mammarian lenf nodlarının tutulum durumunu belirlemek için de kullanılabilir (85).

Meme US incelemelerinde renkli Doppler ve power Doppler görüntüleme kitle lezyonlarının çevresinde ve içerisinde vasküler yapıların görüntülenmesini sağlar. Vasküler yapıların izlenmesi malign lezyonları benign lezyonlardan ayırmada yardımcı olabilir, fakat tek başına lezyon karakterizasyonu için yeterli değildir. Ayrıca US kılavuzluğunda biyopsi yapılırken vasküler yapıların gösterilmesi hematoma oluşumunu önlemek için yardımcı olabilir (87). Elastografi meme lezyonlarının tanısında doku sertliğini ölçerek tanıda özgüllüğü artırmaktadır. Günümüzde internal veya eksternal hafif bası-kompresyon uyaranlarını kullanan strain elastografi ve US cihazı tarafından oluşturulan akustik radyasyon kuvveti uyarımının kullanıldığı shear wave elastografi olmak üzere iki teknik vardır. İnvasif duktal karsinom diğer meme lezyonlarına göre en sert dokudur. Malign kitleler elastografide düzensiz, heterojen görülme eğilimindedirler ve elastografide gri skala incelemeye göre daha büyük izlenirler (85).

Konvansiyonel US'nin, operatör bağımlı olması, standardizasyonundaki güçlükler ve küçük FOV gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu nedenle meme kanseri taraması için otomatik meme ultrasonu (ABUS) tasarlanmıştır. Taramada, mamografiye ek olarak yapılan ABUS yalnızca mamografi kullanılmasına göre daha fazla (her 1000 kadında 0.9-7.7) saptanmasını sağlamaktadır. Otomatik meme ultrasonunun dezavantajı yanlış pozitif geri çağırma artışa sebep olması ve dolayısıyla taramanın özgüllüğünün azalmasıdır. Bununla birlikte ABUS'un bir öğrenme eğrisi vardır ve zamanla daha az yanlış pozitif bulgu saptanmaktadır (88).

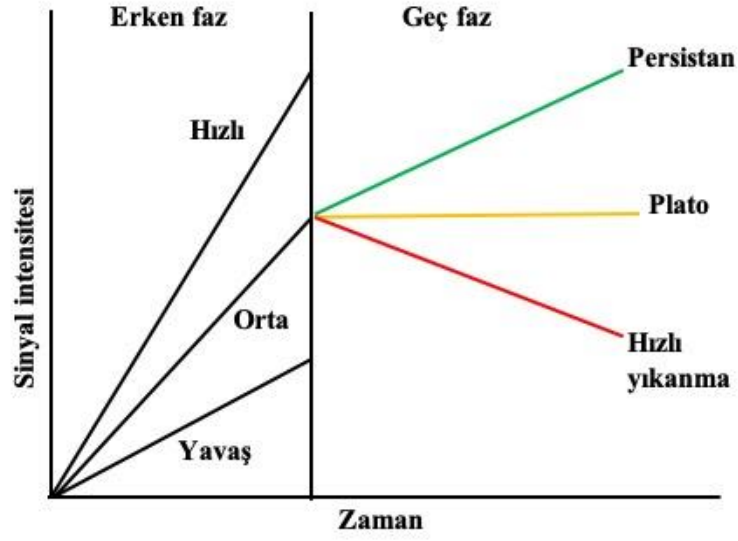
2.3.3.4 Manyetik rezonans görüntüleme

Meme MRG, mevcut klinik görüntüleme modaliteleri arasında meme kanseri tespiti için en yüksek duyarlılığa sahiptir. Mamografi ve US'nin aksine fonksiyonel bir tetkiktir. Kontrastlı MRG T1 süresini kısaltan ve T1 ağırlıklı görüntülerde daha

yüksek sinyale yol açan intravenöz kontrast madde (gadolinium şelat) kullanarak vasküler geçirgenliği değerlendirir. Temel prensip neoanjyogenezin kontrast maddelerin daha hızlı ekstrasvazasyonuna izin veren ve böylece hızlı lokal kontrastlanmaya yol açan sızıntılı damarların oluşumuna yol açmasıdır (89).

Meme MRG görüntüleri mamografi ve US'de dahil olmak üzere meme görüntüleme konusunda uzman radyologlar tarafından yorumlanmalıdır; çünkü meme MRG genellikle tamamlayıcı bir yöntemdir. Yeterli uzaysal çözünürlükte görüntüler elde etmek için en az 1.5 Tesla alan gücü ve dedike meme coilleri kullanılmalıdır. Bir meme coili en az 4 kanala sahip olmalıdır, ancak yeni coillerde 16 veya daha fazla kanal ve bazen de aksilla için özel kanallar bulunur. Genel olarak daha fazla kanala sahip coiller daha yüksek sinyal gürültü oranına sahiptirler. Meme MRG, sadece kontrastlı bir tetkikten, T2 ve diffüzyon ağırlıklı görüntülemenin rutin olarak gerçekleştirildiği multiparametrik tekniğe dönüşmüştür. Meme MRG protokülünün temeli dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı sekanstır. Kontrast madde maksimum 0.1 mmol/kg uygulanmalıdır. Meme MRG, premenapoz dönemde östrojen hormonunun glandüler doku üzerindeki etkisini azaltmak amacıyla menstrual siklusun 2. haftası yapılır (89).

Kuhl ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmada benign ve malign lezyonları ayırt etmede sinyal intensite-zaman eğrisinin şeklinin önemli bir kriter olduğunu ve tip III (hızlı yıkanma) kontrastlanmanın malignitenin güçlü bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (90).



Şekil 2.6. Meme MR kontrast kinetiği

ACR'nin önerdiği meme MR endikasyonları

1. Tarama

- a-) Yüksek riskli hastalar-Yaşam boyu meme kanseri riski %20 veya daha fazla olan kadınlar (gen testi veya aile soyağacına göre meme kanserine genetik yatkınlığı olanlar veya göğüs bölgesine radyasyon öyküsü olan kadınlar)
- b-) Orta riskli hastalar-Yaşam boyu meme kanseri riski orta derecede (%15-20) olan kadınlara tarama için mamografiye ek olarak düşünülebilir. Kişisel meme kanseri ve dens meme dokusu olan veya 50 yaşın altında meme kanseri teşhisi konan kadınlar için yıllık tarama MR önerilir.
- c-) Yeni tanı konmuş meme kanseri olan hastalar için bilateral meme MR hastaların en az %3-5'inde karşı memede okült malignite saptayabilir. Yeni tanı konmuş meme kanseri hastalarında meme MR taraması metakron kontrateral kanser insidansını azaltabilir.

- d-) Meme augmentasyonu olan hastalar için silikon implantların bütünlüğü kontrastsız MR ile belirlenebilir. Meme kanseri için lumpektomi veya mastektomi sonrası implant rekonstrüksiyonu yapılan hastalara meme MR taraması yapılabilir.

2. Hastalığın yaygınlığı

- a-) İnvazif karsinom ve DKIS hastalarında hastalığın yaygınlığını-multifokalite ve multisentrisiteyi belirlemek için yararlı olabilir.
- b-) Fasya invazyonu-Cerrahi tedaviden önce tümörün muskuler fasyalar ile ilişkisini tanımlamak ve pektoralis major, serratus anterior ve/veya interkostal kaslara yayılımı belirlemek için hem mastektomi hem de meme koruyucu cerrahi öncesi faydalı olabilir.
- c-) Meme koruyucu cerrahi sonrası pozitif cerrahi sınır-Meme MR patoloji spesmenlerinde yakın veya pozitif cerrahi sınır gösteren hastaların değerlendirmesinde okült multifokal veya multisentrik maligniteyi belirlemede faydalı olabilir.
- d-) Neoadjuvan kemoterapi-Tedavi yanıtını ve cerrahi tedavi öncesinde kalan hastalığın boyutunu değerlendirmek için tedavi öncesinde, sırasında veya sonrasında kullanılabilir. Tam yanıt durumunda tümör yatağının yerini belirlemek için neoadjuvan kemoterapiden önce MR uyumlu marker yerleştirilmelidir.

3. Klinik veya görüntüleme bulgularının ek değerlendirilmesi

- a-) Meme kanseri nüksü-Meme kanseri öyküsü olan ve klinik, mamografik ve/veya sonografik bulgular yetersiz olduğunda nüks şüphesi olan kadınlarda yararlı olabilir

- b-) Primeri bilinmeyen ve meme kaynaklı olduğundan şüphelenilen metastatik kanser-Aksiller veya uzak metastazı olan ve primer meme kanserine ait mamografi veya fizik muayene bulgusu olmayan hastalarda faydalı olabilir
- c-) Lezyon karakterizasyonu- Mamografi, US yöntemleri ve fizik muayene lezyonu değerlendirmek için yetersiz kaldığında, biyopsi yapılmadığında meme MR yapılmalıdır. Kanlı meme başı akıntısı gibi klinik şüphenin çok yüksek olduğu ve mamografi ve US'nin normal olduğu durumlarda MR düşünülebilir.
- d-) Ameliyat sonrası doku rekonstrüksiyonu- Doku transfer flepleri olan hastalarda şüpheli kanser nüksünün değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Otolog yağ grefti uygulanmış meme kanseri öyküsü olan hastalarda nüks ile yağ nekrozunu ayırt etmede de faydalı olabilir.
- e-) MR kılavuzluğunda biyopsi- Sadece MR ile gösterilebilen lezyonlar için vakum biyopsi ve preoperatif telle işaretleme gibi işlemlere kılavuzluk etmek.

Bilinen bir meme kanserinin evrelemesinde preoperatif MRG kullanımı tartışmalıdır. Manyetik rezonans görüntülemeye daha fazla hastalığın saptanması, iyileşmiş sonuçlara dönüşmemiştir. Ulusal ve uluslararası kılavuzlarda meme MRG'nin preoperatif evreleme için kullanımında farklı öneriler bulunmaktadır (89) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Bilinen meme kanseri olgularında çeşitli ulusal ve uluslararası kılavuzlara göre meme MRG'nin preoperatif değerlendirmede kullanılmasına yönelik öneriler (89)

KILAVUZLAR	ÖNERİLER
EUSOBI(2008)	Dens meme, invaziv lobüler kanser, karşı taraf memenin taranması(tüm hastalar)
EUSOMA(2010)	İnvaziv lobüler karsinoma, yüksek riskli hastalar, <60 yaş mamografi-US 1 cm fark, kısmi meme ışınlaması için uygun hastalar
ACR kılavuzu	Alt grup tanımlanmamış. Meme MR tümörün yaygınlığını belirlemek, tümörün derin fasya ile ilişkisini değerlendirmek ve karşı memenin taranması için yararlıdır.
NCCN meme kanseri kılavuzu	Alt grup tanımlanmamış. Meme MR isteğe bağlıdır
NICE meme kanseri kılavuzu	Klinik muayene, mamografi ve US'de tutarsızlık, mamografide boyut değerlendirmesini engelleyen dens meme yapısı, meme koruyucu cerrahi planlanan invaziv lobüler kanser olguları
Hollanda meme kanseri kılavuzu	Klinik muayene, mamografi ve US'de tutarsızlık, meme koruyucu cerrahi planlanan invaziv lobüler kanser olguları, mikroinvazyonlu DKİS, uzanımı belirsiz yüksek dereceli DKİS
Alman jinekoloji onkoloji grubu	Dens meme yapısında isteğe bağlı, meme başı tutulumu, invaziv lobüler karsinom, multifokal hastalık şüphesi, yüksek riskli hastalar

ACR = American College of Radiology, DKİS = duktal karcinoma in situ, EUSOBI = European Society of Breast Imaging, EUSOMA = European Society of Breast Cancer Specialists, NCCN = National Comprehensive Cancer Network, NICE = National Institute for Health and Care Excellence.

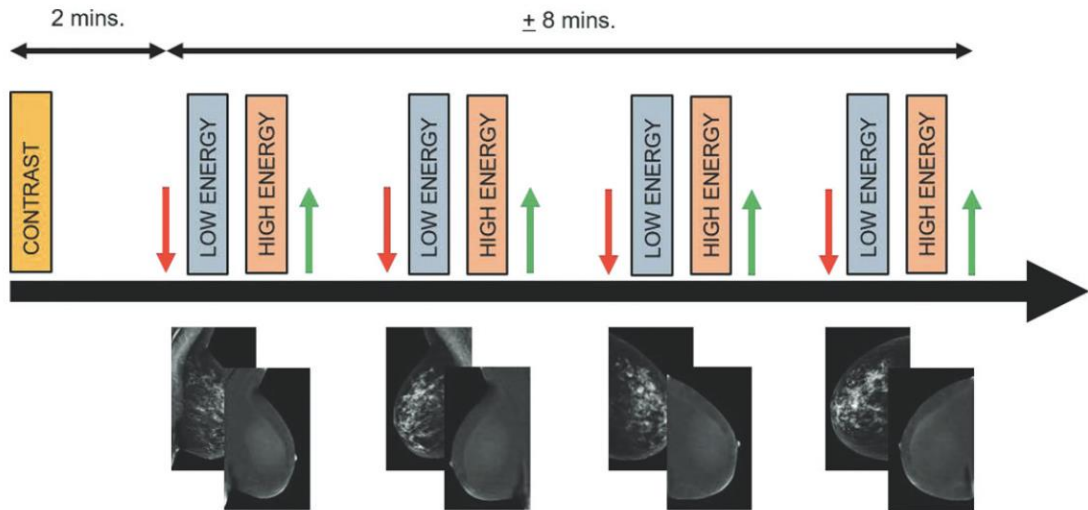
Preoperatif MRG ile aynı memede mamografide bulgusuz lezyonların saptanması yaygındır. Ek bulguların 2/3'ünün malign olduğu ve hastaların %20'sinde tedaviyi etkileyen ek hastalık tespit edildiği gösterilmiştir. Bu nedenle planlanan cerrahi işlemi etkileyen bulgular, tedavi öncesi patolojik incelemede doğrulanmalıdır (89). Meme MRG bilinen tek taraflı meme kanseri olan olguların %5.5-9.3'ünde gizli kontrateral hastalığı gösterir. Bu bulguların %37-48'i (%2-4) maligndir. Tespit edilen kanserler küçüktür (<1 cm) ve yaklaşık 1/3'ü DKİS'tir (89).

Houssami ve arkadaşları, yayınladıkları 19 çalışmayı içeren meta-analizde meme kanseri olan hastalarda preoperatif meme MR kullanımının cerrahi sınır pozitiflik oranını etkilemediğini belirtmiştir (91). Bununla birlikte preoperatif meme MR

kullanımının MKC’de daha düşük pozitif cerrahi sınır oranı sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (92).

2.3.3.5 Kontrastlı mamografi

Kontrastlı mamografi (KM) neovasküleritenin MRG’ye benzer şekilde gösterilmesi için geliştirilen, iyotlu kontrast madde kullanılan yeni bir tekniktir. Kontrastlı mamografi iyotlu kontrast maddenin düşük ve yüksek enerjide farklı X ışını absorbe etme özelliğine dayanır. Kontrastlı mamografide iyotlu kontrast maddenin enjeksiyonundan 2 dakika sonra görüntülemeye başlanır ve her iki memenin iki yönlü düşük (normal mamografi 25-34kV) ve yüksek enerjili (45-50 kV) mamogramları elde olunur. İncelemede 1.5 ml/kg kontrast madde kullanılır. Görüntülerin hangi sıra ile elde edileceği konusunda konsensus bulunmamaktadır. Genellikle öncelikle anormal olan tarafın her iki yön görüntülerini alıp, daha sonra normal tarafın görüntüleri alınmaktadır. Tetkik 10 dakika içerisinde kontrast madde glandüler dokudan kaybolmadan tamamlanmalıdır (93).



Şekil 2.7. Kontrastlı mamografi için görüntüleme protokolünün şeması

Görüntü alımından 2 dakika önce iyotlu kontrast madde enjekte edilir. Daha sonra her iki memenin CC ve MLO görüntüleri alınır. Her adımda kompresyon (kırmızı ok) uygulanır, ardından düşük ve yüksek enerjili görüntüler elde edilir. Her ekspozürden sonra kompresyon serbest bırakılır (yeşil ok).

Yapılan çalışmalarda KM'nin lezyon saptamada duyarlılığı %93-100, özgüllüğü %63-88 arasında değişmiştir. Kontrastlı mamografi, preoperatif evrelemede indeks tümör boyutunu doğru şekilde değerlendirmesi, ek hastalık bölgelerinin tespiti ve tespit edilen lezyonlarda yüksek pozitif prediktif değeri ile MR'a alternatif olabilir. Kontrastlı mamografi taramada özellikle dens memeye sahip kadınlarda tek başına dijital mamografi veya mamografi ve eklenen US ile karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllüğü artırabilir. Kontrastlı mamografinin NAKT'ye yanıtı değerlendirmede performansını değerlendiren çalışmalardaki veriler MRG'ye alternatif olabileceğini göstermektedir. Kontrastlı mamografi kılavuzluğunda biyopsi yapılabilir ve bu gelişmenin MR kılavuzluğunda biyopsi ihtiyacını azaltacağı düşünülmektedir. Kontrastlı mamografi, hastalar tarafından MRG'ye göre daha hızlı, daha rahat ve daha sessiz olduğu için iyi tolere edilmektedir. Meme MRG tetkikini çeşitli sebeplerle yaptıramayan hastalarda KM iyi bir seçenektir (93).

Kontrastlı mamografinin en önemli limitasyonu iyotlu kontrast madde reaksiyonlarıdır. Kontrastlı mamografi yapılması planlanan hastalar kontrast madde alerjisi öyküsü yönünden mutlaka sorgulanmalıdır. Kontrastlı mamografi sistem ayarlarına, meme kalınlığına ve mamografi cihazının tipine bağlı olarak ortalama glandüler dozda %20-80 artışa sebep olmaktadır. Kontrastlı mamografide özellikle toraks duvarı ve memenin medial kesimindeki lezyonlar görüntülenemeyebilmektedir. Bu lokalizasyonlarda lezyondan şüpheleniliyorsa meme MRG düşünülmelidir. Kontrastlı mamografinin negatif öngörü değeri %94-100 arasında değişmekle birlikte müsinöz karsinom ve invazif lobüler karsinom gibi zayıf veya hiç kontrastlanmayan lezyonlar yanlış negatifliğe sebep olabilirler (93).

2.3.4 Meme kanseri evrelemesi

Meme kanseri evrelemesinde güncel olarak AJCC 8. baskısı kullanılmaktadır. Amerikan Ortak Kanser Komitesine göre, meme kanseri evreleme sistemi invaziv karsinom ve DKİS için kullanılmalıdır. Meme lenfoması, meme sarkomu veya filloid tümörlerin evrelemesi için kullanılmamalıdır. Amerikan Ortak Kanser Komitesi 8. Baskı evreleme sistemi anatomik evreleme sistemi ve prognostik evreleme sistemini içermektedir. Son yıllarda tümör derecesi ve hormon reseptör ekspresyonu gibi

biyolojik faktörlerin prognozu belirlemek ve tedavi kararını yönlendirmek için hastalığın anatomik yaygınlığı kadar veya ondan daha fazla önemli olduğu anlaşıldığı için bu baskı prognostik biyobelirteçleri de içermektedir. Prognostik evrelemenin entegrasyonu meme kanseri için çok önemlidir, çünkü hastanın hormon reseptör durumuna dayanan tedavilerdeki son gelişmeler ve multigen panellerinden elde edilen bulgular tedavide önemli değişikliklere sebep olmuştur (94).

2.3.4.1 Anatomik evreleme

Anatomik evreleme klinik ve/veya patolojik değerlendirmeye göre primer tümör boyutunu (T), nodal durumu (N) ve uzak metastazı (M) içerir. Meme kanserinde evreyi belirlemek için Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network -NCCN) anamnez, fizik muayene, bilateral mamografi, ultrasonografi, patoloji değerlendirmesi ve hormon reseptörlerinin değerlendirilmesini tavsiye eder (95). Anatomik evreleme sistemi primer tümörler (Tis-T4), bölgesel lenf nodu durumu (N0-N3) ve uzak metastazlar (M0-M1) için kantitatif sınıflandırma sağlar ve bu kategoriler genel anatomik evrelemeyi (Evre 0-IV) belirlemek için birleştirilir (95).

2.3.4.1.1 Primer tümör (T)

T kategorisi tümör boyutuna ve bölgesel invazyona göre belirlenir.

Tablo 2.3. Primer tümör anatomik evreleme: klinik ve patolojik

T Kategorisi	Tümör Kriterleri
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	İnvaziv karsinom veya DKIS ile ilişkisi olmayan Paget hastalığı
T1	Tümör boyutu $\leq 20\text{mm}$
T1mi	Tümör boyutu $\leq 1\text{mm}$
T1a	Tümör boyutu $>1\text{mm} \leq 5\text{mm}$
T1b	Tümör boyutu $>5\text{mm} \leq 10\text{mm}$
T1c	Tümör boyutu $>10\text{mm} \leq 20\text{mm}$
T2	Tümör boyutu $>20\text{mm} \leq 50\text{mm}$
T3	Tümör boyutu $>50\text{mm}$

Tablo 2.3. Primer tümör anatomik evreleme: klinik ve patolojik (devam)

T4	Makroskopik değişikliklerle göğüs duvarına ve/veya cilde direkt yayılım gösteren tümör
T4a	Göğüs duvarı invazyonu gösteren tümör
T4b	Ülserasyon ve/veya satellit deri nodüller ve/veya ödem dahil makroskopik deri değişiklikleri
T4c	T4a ve T4b kriterlerine sahip olan tümör
T4d	İnflamatuvar kanser

Göğüs duvarı kostaları, interkostal kasları ve serratus anterior kasını içerirken pektoral kasları içermemektedir. Bu nedenle pektoral kasların tümör tarafından tutulumu (kostalar, interkostal kaslar, serratus anterior kası veya deri tutulumu olmadan) göğüs duvarı invazyonu olarak kabul edilemez ve T evrelemesini etkilemez. Görüntülemelerde tümörün en uzun boyutu ölçülmelidir. Aynı tümörün ölçümleri mamografi, US ve/veya MR’da farklılık gösteriyorsa MRG ölçümleri kullanılır (94).

2.3.4.1.2 Bölgesel lenf nodu (N)

Aksiller lenf nodu seviyeleri, lenf nodunun pektoralis minör kası ile ilişkisine göre tanımlanır. Level 1 aksiller lenf nodları pektoralis minör kasının lateral sınırının lateralinde, level 2 aksiller lenf nodları pektoralis minör kasının medial ve lateral sınırları arasında yer alır ve ayrıca interpektoral (Rotter’s) lenf nodlarını içerir. Level 3 aksiller lenf nodları pektoralis minör kasının medial kenarının medialinde ve klavikulanın altında yer alır (94).

Tablo 2.4. Klinik anatomik bölgesel lenf nodu evrelemesi

N Kategorisi	Lenf nodu Kriterleri
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
NO	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf hareketli level 1 ve/veya level 2 lenf nodlarına metastaz
N1mi	Mikrometastazlar
N2	Aynı taraf sabit level 1 ve/veya level 2 lenf nodlarına metastaz veya aksiller metastaz olmadan aynı taraf internal mamarian lenf noduna metastaz
N2a	Aynı taraf sabit level 1 ve/veya level 2 lenf nodlarına metastaz
N2b	Aksiller metastaz olmadan aynı taraf internal mamarian lenf noduna metastaz

Tablo 2.4. Klinik anatomik bölgesel lenf nodu evrelemesi (devam)

N3	Level 1 ve/veya level 2 aksiller metastaz olan veya olmayan aynı taraf level 3 aksiller lenf nodlarına metastazlar; veya level 1 ve/veya level 2 aksiller metastazı olan aynı taraf internal mamarian lenf nodlarına metastazlar; veya ipsilateral supraklavikuler lenf noduna metastaz
N3a	Level 1 ve/veya level 2 aksiller metastazlar olan veya olmayan ipsilateral level 3 aksiller lenf nodlarına metastazlar
N3b	Level 1 ve/veya level 2 aksiller metastazı olan aynı taraf internal mamarian lenf nodlarına metastazlar
N3c	Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarına metastaz

Servikal lenf nodları, kontralateral internal mamarian, aksiller ve supraklavükler lenf nodlarının metastazı uzak metastaz olarak kabul edilir (M1) (95).

2.3.4.1.3 Metastaz (M)

Tablo 2.5. Uzak metastazlar: anatomik EVRELEME (klinik ve patolojik)

M Kategorisi	M Kriterleri
M0	Klinik veya görüntüleme ile uzak metastaz bulgusu yok
cM0(i+)	Klinik veya görüntüleme ile uzak metastaz kanıtı yok ancak metastazların klinik belirti ve semptomlarının yokluğunda dolaşımdaki kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında saptanan ≤ 0.2 mm'lik tümör hücreleri veya depozitleri
cM1	Klinik veya görüntüleme ile uzak metastaz bulgusu var
pM1	Solid organlarda histolojik olarak kanıtlanmış uzak metastaz veya bölgesel olmayan lenf nodlarında >0.2 mm'lik metastazlar

2.3.4.1.4 Anatomik evreleme sonucu

Primer tümör boyutu, bölgesel lenfadenopati ve uzak metastazların birlikte değerlendirilmesi genel anatomik evreleme ile sonuçlanır.

Tablo 2.6. Anatomik evreleme sonucu

EVRE	TNM
Evre 0	Tis,N0,M0
Evre IA	T1,N0,M0
Evre IB	T0,N1mi,M0 T1,N1mi,M0

Tablo 2.6. Anatomik evreleme sonucu (devam)

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	T Herhangi, N3, M0
Evre IV	T Herhangi, N Herhangi, M1

2.3.4.2 Prognostik belirteçler ve prognostik evreleme

St. Gallen uzman konsensüs paneli, meme kanseri tedavisi için moleküler subtip yaklaşımını benimsemiştir. Tedavi algoritmaları immünohistokimyasal belirteçlere bağlıdır. Günümüzde ER, PR, HER-2 ve ki-67, meme kanserinin moleküler alt tiplerini tanımlamak için kullanılan belirteçlerdir (96).

2.3.4.2.1 Tümör histolojik derecesi

Amerikan Ortak Kanser Komitesi kılavuzunun 8. baskısına göre Scarf, Bloom ve Richardson'ın histolojik derecelendirme sistemi tarafından tanımlanan tümör derecesi meme kanserinin evresini belirlemek için önerilen bir bileşendir (94). Glandın morfolojik özellikleri, pleomorfizm ve mitotik sayıların her birine birden üçe kadar bir puan verilir ve daha sonra dereceyi belirlemek için bu puanlar toplanır. Derece 1(3-5 puan) iyi diferansiye tümörü, derece 2 (6-7 puan) orta derece diferansiye tümörü, derece 3 (8-9 puan) kötü diferansiye tümörü temsil eder (97).Tümör histolojik derecesi,tümör boyutundan ve lenf nodu sayısından bağımsız olarak önemli bir prognostik faktördür (98).

2.3.4.2.2 Östrojen ve progesteron reseptörü

Östrojen reseptörü hem iyi huylu hem de neoplastik meme dokusunun gelişimini ve çoğalmasını düzenleyen östrojenle aktive olan bir nükleer transkripsiyon faktörüdür. Benzer şekilde PR de bir nükleer transkripsiyon faktörüdür ve ER yolunun bir bileşendir. Genellikle ER ve PR durumu birlikte hormon reseptör durumu olarak kabul edilir ve invaziv meme karsinomlarının %75'i hormon reseptörü pozitifdir (99). Bu tümörler daha düşük dereceli ve yavaş seyirli dirler. Progesteron reseptörü ve özellikle ER durumunun hedefe yönelik tedavinin ortaya çıkmasından bu yana güçlü pozitif prediktif faktörler olduğu bilinmektedir. Östrojen reseptörü ve PR için moleküler testler mevcut olmasına rağmen, hormon reseptör durumu en yaygın olarak patoloji laboratuvarında immünohistokimyasal boyama ile belirlenir. Genellikle nükleer pozitifliğin yüzdesi veya yüzde aralığı olarak puanlanırlar ve ≥ 1 pozitif olarak kabul edilir (99).

2.3.4.2.3 Her 2

ERB-B2 geni hem normal hem de neoplastik meme hücrelerinde bulunan bir büyüme faktörü reseptörü olan HER 2'yi kodlar. İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2'yi aşırı eksprese eden meme kanserleri genellikle daha agresiftir ve uygun tedavi yokluğunda yüksek metastaz oranları ve genel sağ kalımda azalma ile ilişkilidir. Meme kanseri teşhisi konulan tüm yeni hastalara HER 2 testi yapılmalıdır çünkü HER 2 pozitif tümörlü hastalarda hedefe yönelik tedaviler ile genel ve hastalıksız sağ kalımın iyileştirildiği gösterilmiştir (99). İnvaziv meme karsinomlarında HER 2'nin immün histokimyasal değerlendirilmesi patologlar tarafından HER 2 ekspresyonunun 0 dan 3+ e kadar skorlanmasıyla belirlenir. Skor 0 ve 1 HER 2 negatif, skor 2 belirsiz, skor 3 HER2 pozitif tümörü temsil etmektedir. Skor 2+ olan olgularda in situ hibridizasyon testi ile nihai HER 2 sonucu belirlenmektedir (100).

2.3.4.2.4 Ki-67

Ki-67 hücre proliferasyonunda yer alan bir nükleer proteindir. Kontrolsüz proliferasyon malignitenin özelliği olduğundan, ki-67 invaziv meme kanserli hastalarda test edilir. Prognostik ve prediktif önemi biraz belirsiz olsa da yüksek proliferatif oranın olumsuz olduğu düşünülür. Patoloji laboratuvarlarında ki-67 değerlendirme yöntemleri ER, PR ve HER-2 gibi standart değildir. İmmünohistokimyasal boyamada en yaygın olarak MIB-1 klonu kullanılmaktadır (99).

2.3.4.2.5 Multigen panel testi

Oncotype DX (Genomic Health, Redwood City, Calif) meme nüks skoru AJCC kılavuzunun 8.baskısında prognostik evrelemede yer almaktadır. Oncotype DX nüks skoru hormon tedavisine ek olarak adjuvan kemoterapinin ilave yararını değerlendirmek için hormon reseptör pozitif, lenf nodu tutulumu bulunmayan tümörler için kullanılmaktadır. T1 ve T2 tümörü olan hormon reseptörü pozitif HER 2 (-) ve lenf nodu tutulumu bulunmayan hastalar için Oncotype DX skorunun 11'den düşük olması tümörü T1aN0M0 veya T1bN0M0 tümörleri ile aynı prognostik kategoriye yerleştirir ve prognostik evre 1 olarak evrelendirilir (94).

2.3.5 Meme kanserinin moleküler subtiplendirmesi

Meme kanseri çeşitli histolojik ve yayılma paternlerini, terapötik yanıtlar, hasta sonuçları ve görüntüleme özelliklerini içeren heterojen bir hastalıktır. İlk kez 2000 yılında Perou ve ark meme kanserinin gen ekspresyon paternlerine göre moleküler alt tiplere ayrılabilceğini açıklamıştır (101). Meme kanserinin Luminal A, Luminal B, HER-2 pozitif ve bazal benzeri olmak üzere dört moleküler alt tipi bulunmaktadır (102).

2.3.5.1 Luminal subtipler

Luminal alt tipinin ayırt edici özelliği ER ekspresyonudur. Luminal adı bu tümörler tarafından eksprese edilen genler ile memenin luminal epitel hücreleri

tarafından eksprese edilen genler arasındaki benzerlikten gelmektedir. Luminal alt tipi meme kanserinin en yaygın alt tipidir, A ve B olmak üzere iki ayrı alt gruba ayrılır.

Luminal A tümörler tüm meme kanserlerinin yaklaşık %40'ını oluştururken luminal B tümörler % 20'sini oluşturmaktadır. Luminal A ve B meme kanserleri gen ekspresyon paternlerinde ve klinik prognozda önemli farklılıklara sahiptir. Luminal B tümörleri proliferatif genlerin daha yüksek ekspresyonu ve daha düşük progesteron reseptörü ekspresyonu ile luminal A tümörlerden ayrılmaktadır. Hücre proliferasyonunun iki immünohistokimyasal belirteci olan ki-67 ve proliferatif hücre nükleer antijenini kodlayan genler luminal B tümörlerde yüksek oranda eksprese edilir. Klinik uygulamada luminal B tümörler luminal A tümörlerden daha yüksek histolojik derece, daha düşük progesteron reseptörü ($<20\%$) ve daha yüksek ki-67 ekspresyonu ($>14\%$) ile ayırt edilir. Luminal B tümörlü hastalar luminal A meme kanserli hastalara göre daha kısa genel ve hastalıksız sağ kalım sürelerine sahiptir (102).

2.3.5.2 Her 2 pozitif subtip

İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 hücre proliferasyonu ve farklılaşmasına aracılık eden kaskadı başlatan, hücre dışı sinyaline bağlanan transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Tüm meme kanserlerinin %12-20'si HER 2 proteinini aşırı eksprese eder, bu da agresif tümör büyümesi ve kötü klinik ile sonuçlanır. HER 2, kısa genel ve hastalıksız sağ kalım süreleri ile ilişkili prognostik göstergedir (102).

2.3.5.3 Bazal benzeri subtip

Birçok meme kanseri geninin insan meme dokusunda bulunan iki farklı bazal ve luminal epitel hücre tiplerinden biri tarafından eksprese edildiğini bildirmiştir (101). Bazal meme kanseri alt tipinin gen ekspresyon özellikleri keratin 5, keratin 17, integrin B4, laminin ve proliferasyonla ilişkili genlerin yüksek ekspresyonunu içerir. Bazal benzeri meme kanserleri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur,

sıklıkla yüksek derecelidir. Tanı anında büyük boyutludur ve yüksek oranda lokal ve uzak nüks oranına sahiptir. Bazal benzeri kanserler ER, PR ve HER 2 ekspresyonu olmayan üçlü negatif kanserler arasında baskındır (102).

2.3.6 Meme kanseri tedavisi

Metastatik olmayan meme kanserinde, tümörü memeden ve bölgesel lenf nodlarından eradike etmek ve metastatik nüksü önlemek tedavinin ana hedefidir. Lokal tedavi cerrahi rezeksiyon ve postoperatif radyoterapi (RT) ile aksiller lenf nodlarının örneklenmesi veya çıkarılmasından oluşur. Sistemik tedavi ameliyat öncesi (neoadjuvan), ameliyat sonrası (adjuvan) veya her ikisi olabilir. Meme kanseri alt tipi uygulanan sistemik tedaviye rehberlik eder. Bu tedavi tüm hormon reseptörü pozitif tümörler için endokrin tedavi (bazı hastalarda kemoterapi de gerektirir), transtuzumab bazlı ERBB2'ye yönelik antikör tedavisi ve tüm ERBB2+ tümörler için kemoterapi (hormon reseptörü pozitif ise eş zamanlı endokrin tedavi de eklenir) ve TN meme kanseri için tek başına kemoterapidir (4).

Metastatik meme kanseri için terapötik hedefler yaşam süresini uzatmak ve semptomların hafifletilmesidir. Sistemik tedavinin temel kategorileri metastatik olmayan hastalardaki gibidir. Lokal tedavi modaliteleri (cerrahi-radyasyon) palyasyon amacı ile kullanılır.

Neoadjuvan tedavi özellikle HER 2 (+) ve TN meme kanserinde hastalık ameliyat edilebilir olduğunda bile standart tedavidir. Primer endokrin tedavi, komorbiditeler nedeniyle primer cerrahinin kontrendike olduğu ER+ meme kanserinde veya ER+ olup tümörün meme koruyucu cerrahiye uygun hale getirilmesini isteyen hastalarda kullanılır. Patolojik tam yanıt olan hastaların rezidüel hastalığı olan hastalardan daha iyi hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalıma sahip olduğu gösterilmiştir (103). Primer cerrahi oldukça etkili olmasına rağmen, erken evre meme kanserinde neoadjuvan tedavinin yaygın kullanımı, meme ve aksillada cerrahi eksizyon genişliğini azaltarak HER-2 (+) meme kanserli ve başlangıçta mastektomi gerektiren TN meme kanserli hastaların %40'ını MKC adaylarına

dönüştürmektedir. Neoadjuvan tedavinin kullanımı ayrıca klinik olarak lenf nodu negatif (cN0) ve cN pozitif hastalarda lenf nodu pozitifliğini azaltır (21).

Erken evre meme kanseri için tedavi seçenekleri arasında MKC ve rekonstrüksiyonlu veya rekonstrüksiyonsuz mastektomi yer almaktadır. Sistemik tedavinin de yaygın kullanımı bölgesel nüksün azalmasına katkıda bulunmuştur. Meme koruyucu cerrahi ve ardından RT sonrası bölgesel nüks oranları, 10 yılda ER(+) ve HER 2(+) tümörler için %2-3 TN meme kanseri için %5'tir ve mastektomi sonrası görülen bölgesel nüks oranlarından farklı değildir. Memede, göğüs duvarında veya bölgesel lenf nodlarında klinik olarak gizli tümör depozitlerini ortadan kaldırmak için postoperatif RT, MKC veya risk faktörlerinin varlığında mastektomi sonrası çoğu kadına önerilmektedir (21). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) tarafından yapılan 22 randomize çalışma ve 8135 kadını kapsayan bir meta-analizde, aksiller lenf nodu tutulumu olan, mastektomi yapılmış hastalarda postop RT'nin, 10 yıllık nüks oranını %10.6, 20 yıllık mortaliteyi ise %8.1 azalttığı gösterilmiştir (104). Yine EBCTG tarafından yapılan 17 randomize çalışmadan 10801 kadını kapsayan bir başka meta-analizde MKC sonrası RT'nin, 10 yıllık nüks oranlarında lenf nodu tutulumu bulunmayan hastalarda %15.4, lenf nodu tutulumu bulunan hastalarda ise %21.2 azalma, 15 yıllık mortalite oranlarında ise %3.3 (lenf nodu tutulumu bulunmayan hastalar) ve %8.5 (lenf nodu tutulumu bulunan hastalar) sağladığı gösterilmiştir (105).

Tablo 2.7. Meme kanseri subtipleri için sistemik tedavi seçenekleri, prevalans ve prognoz

	<i>HR+, ERBB2-</i>	<i>ERBB2+(HR+ veya HR-)</i>	<i>Triple Negatif</i>
Patolojik tanım	Tümör hücrelerinin ≥ 1 'i ER veya PR reseptör proteinleri için pozitif boyanır.	Tümör hücreleri ERBB2 proteini için güçlü şekilde(3+) boyanır veya ERBB2 geni tümör hücrelerinde amplifiye edilir.	Tümör ER,PR veya ERBB2 pozitifliği için herhangi bir patolojik kriteri karşılamıyor.
Meme kanseri vakalarının yüzdesi (%)	70	15-20	15
Prognoz			
Evre 1 (5 yıllık meme kanserine özgü sağ kalım)	≥ 99	≥ 94	≥ 85

Tablo 2.7. Meme kanseri subtipleri için sistemik tedavi seçenekleri, prevelans ve prognoz (devam)

Metastatik (medyan genel sağ kalım)	4-5 yıl	5 yıl	10-13 ay
Tipik sistemik tedaviler ve süreleri	a. HT(tüm hastalar) • Tamoksifen,letrozol, anastrozol veya exemastane • 5-10 yıl b. KT(bazı hastalar) • Adriamisin/siklofosdamid(AC) • Adriamisin/siklofosdamid/paklitaksel (AC-T) • Doseetaksel/siklofosdamid(TC) • 12-20 hafta	a. KT ve ERBB2 hedefli tedavi (tüm hastalar) • Paklitaksel/transtuzumab • Adriamisin/siklofosdamid/paklitaksel/transtuzumab ±pertuzumab • Doseetaksel/karboplatin/transtuzumab±pertuzumab • 12-20 hafta KT • 1 yıl ERBB2 hedefli tedavi b. HT (HR+ ise) • Tamoksifen,letrozol, anastrozol veya exemastane • 5-10 yıl	a. KT(tüm hastalar) • AC • AC-T • TC • 12-20 hafta

HR: Hormon reseptörü, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, HT: Hormonoterapi, KT: Kemoterapi

2.3.6.1 Cerrahi tedavi

Meme kanseri heterojen bir hastalıktır ve gerek cerrahi, gerekse medikal tedaviler hastalığın etiyolojisine ve hastaya göre değişiklik gösterebilir. İlk modern meme cerrahisi William Halsted tarafından 1882’de tanımlanmıştır (106). Tıbbın gelişmesi ile özellikle meme kanseri cerrahisinde gelişmeler olmuş ve daha iyi kozmetik sonuçlarla daha az nüks oranına ve morbiditeye sahip cerrahilere doğru evrim geçirmiştir.

Günümüzde meme kanserinde cerrahi iki alanı kapsamaktadır. Birincisi memeye, ikincisi aksillaya uygulanabilen cerrahi yaklaşımlardır. Memeye uygulanan cerrahi teknikler radikal mastektomiden daha az morbiditeye ve daha iyi kozmetik sonuçlara sahip olan deri koruyucu/ meme başı koruyucu mastektomilere doğru gelişim göstermiştir Diğer taraftan ise radyoterapinin meme kanseri tedavisine girmesi ile birlikte MKC gündeme gelmiştir. Onkoplastik cerrahi teknikler geliştikçe daha büyük tümörlerde bile güvenle MKC yapılmaya başlanmıştır. Teknolojinin gelişmesi ile günümüzde endoskopik/robotik cerrahi teknikleri günlük kullanıma girmiştir (106).

2.3.6.1.1 Meme koruyucu cerrahi

Günümüzde meme kanseri tedavisinde, uygun hastalarda MKC öncelikle tercih edilmektedir. Pratik kullanımda segmental mastektomi, lumpektomi, kadranektomi, parsiyel mastektomi gibi aralarında küçük farklar bulunan eşdeğer terimler kullanılmaktadır. Memenin tamamının değil sadece tümörlü alanın temiz cerrahi sınır olacak şekilde çevre sağlam doku ile birlikte çıkartıldığı cerrahi işlemler için MKC terimini kullanmak anlam karmaşasını engelleyebilir.

MKC’de amaç memenin kaybına neden olmadan, kabul edilebilir kozmetik sonuçlar ve düşük lokal nüks oranları ile mastektomiye eş değer sağkalım sağlamaktır (107,108). Özellikle T1 (<2cm) tümörler başta olmak üzere tümör/meme oranı uygun hastalarda standart olarak kullanılmaktadır.

Meme kanseri cerrahisinde MKC uygulanabilmesinin en önemli şartlarından birisi RT olmasına rağmen günümüzde özellikle iyi prognostik özellikler gösteren erken evre tümörlerde MKC sonrası RT uygulanmadan endokrin tedavi ile takip protokollerini inceleyen çalışmalar sürmektedir (109).

Birçok hastada MKC mastektomiye alternatif olsa da her hastaya uygulamak mümkün değildir. Meme koruyucu cerrahi kontrendikasyonları temel olarak cerrahi sınır, kozmetik sonuç ve RT gerekliliğine dayanır. Yeterli temiz cerrahi sınır ve kabul edilebilir kozmetik sonuçlar ile MKC yapılamaması veya hastanın RT almasının sakıncalı olduğu durumlarda MKC kontrendikedir (110).

MKC Kesin Kontrendikasyonları

- Multisentrik hastalık
- Görüntülemelerde yaygın şüpheli veya malign mikrokalsifikasyonların bulunması
- Yaygın DKİS
- Enflamatuvar meme kanseri
- MKC sonrası kabul edilebilir kozmetik sonuç sağlanamaması
- ATM mutasyonu için homozigot olmak

- Gebelikte ilk trimester

MKC Göreceli Kontrendikasyonları

- Göğüs duvarına veya memeye RT hikayesi
- Deriyi tutan aktif bağ dokusu hastalığı bulunması: Hasta RT göremeyeceği için MKC yapmak uygun değildir.
- Yaygın patolojik sınır pozitifliği
- T3 tümörler
- Tümör/meme oranının yüksek olması
- Li-Fraumeni sendromu (p53 mutasyonu) olması
- Meme kanserine yatkınlığı artıran mutasyonlar bulunması (BRCA1, BRCA2 gibi)

Göğüs duvarına veya memeye RT hikayesi göreceli bir kontrendikasyondur. Eğer RT üzerinden 10 yıl geçmiş ise multidisipliner toplantılarda tartışılarak MKC kararı verilebilse de bu hastalarda mastektomi ve gerekirse rekonstrüksiyon tercih edilmelidir. Ancak daha önceki RT üzerinden uzun zaman geçmemiş ise MKC kontrendikedir. Daha önce meme kanseri nedeni ile MKC uygulanmış ve radyoterapi görmüş hastalarda nüks durumunda ikinci kez MKC ve intraoperatif radyoterapi uygulamasının olumlu sonuçlarını gösteren yayınlar mevcut olsa da henüz standart uygulamaya girmemiştir (111). T3 (>5cm) tümörlerde meme boyutu uygun ise onkoplastik teknikler ile MKC yapılabilir. Otuz yedi bin iki yüz altmış sekiz hastayı içeren bir çalışmada mastektomi ve MKC grupları arasında toplam sağ kalım farkı olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da görüldüğü gibi tümör boyutundan daha çok tümör/meme oranı önemlidir. Ancak kabul edilebilir bir kozmetik sonuç sağlamak için T3 tümörlerde genellikle mastektomi ve eş zamanlı rekonstrüksiyon tercih edilmekte veya NAKT ile tümör boyutunun küçültülmesi sonrası MKC hedeflenmektedir. Skleroderma, Sjögren sendromu gibi aktif bağ dokusu hastalığı olan hastalarda RT'ye bağlı komplikasyonlar görülebileceği için bu hastalarda MKC uygun değildir. Meme kanserine yatkınlığı arttıran genetik mutasyonlar bulunması (örnek: BRCA1, BRCA2 mutasyonu) MKC için kontraendikasyon oluşturmamakla birlikte bu hastalarda risk azaltıcı cerrahi olarak bilateral mastektomi tercih

edilmelidir. İleri yaş veya genç yaş MKC için kontraendikasyon değildir. Özellikle İLK'ler daha sinsi seyredebilse ve radyolojik görüntülemelerde daha küçük görülebilse de tümörün histolojik tipi de MKC için kontraendikasyon oluşturmaz. Hastada bölgesel lenf nodlarında metastaz olması MKC için kontraendikasyon oluşturmamaktadır. Kabul edilebilir bir kozmetik sonuç elde edildiği sürece tümörün memedeki yerleşimi MKC'ye engel değildir (112).

İlk tanı sırasında tümör/meme oranının yüksek olması nedeni ile MKC için uygun olmayan hastalarda alternatif bir seçenek NAKT'dir (113). Neoadjuvan kemoterapinin buradaki amacı tümörün boyutunu küçültmek ve MKC uygulanabilir seviyeye getirmektir (114). Hasta MKC uygunluğu için NAKT sonrası tekrar değerlendirilmelidir. Meme koruyucu cerrahi kontraendikasyonları NAKT sonrası da geçerlidir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası MKC planlamada önemli bir nokta da tümörün neoadjuvan tedavi öncesi metal klip ile işaretlenmesidir. Neoadjuvan kemoterapi öncesi ele gelen veya radyolojik olarak seçilebilen bir tümörde patolojik tam veya tama yakın cevap alınması durumunda daha sonra tümör yatağı saptanamayabileceği için NAKT öncesi tümör merkezine görüntüleme rehberliğinde klip yerleştirilir (115). Neoadjuvan kemoterapi sonrası bu klipli alan işaretlenerek (ROLL veya tel ile) MKC gerçekleştirilir.

Ele gelen kitlelerin eksizyonu sırasında kitle sınırı palpe edilir ve temiz cerrahi sınır gözetilerek çıkartılır. Ancak ele gelmeyen kitlelerde bu durum söz konusu olmayacağı için bu kitlelerin radyolojik işaretleme rehberliğinde eksizyonu gereklidir. Bu işaretlemeler memedeki lezyonun en iyi görüldüğü radyolojik görüntüleme rehberliğinde (mamografi, US veya MRG) yapılmalıdır. Günümüzde çok çeşitli yöntemler kullanılmakla birlikte en sık tel rehberliği (wire-guided) ve ROLL tekniği (radionüklid rehberliğinde okült lezyon lokalizasyonu) kullanılmaktadır (116).

Tel rehberliğinde MKC planlanan hastalarda memedeki non-palpabl lezyon veya klipli alan radyolojide uygun yöntem kılavuzluğunda işaretlenir. Takiben tel rehberliğinde lezyon veya klipli alan eksize edilir. ROLL rehberliğinde MKC planlanan hastalarda ise memedeki ele gelmeyen lezyon veya klipli alan radyolojide

radyoizotop ile işaretlenir. Takiben gama prob ile yeri saptanarak eksizyon yapılır. Hangi yöntemin kullanılacağı kliniğin imkanlarına ve cerrahi deneyime göre değişir. Her iki yöntemin de avantaj ve dezavantajları mevcuttur (117). İğne-tel sistemi ile işaretleme yöntemi daha ucuz olmasına karşın daha fazla cerrahi deneyim gerektirmektedir. Ayrıca ameliyat öncesi veya sırasında telin kayma riski mevcuttur. ROLL tekniğinde bu riskler olmamakla birlikte daha pahalı bir yöntemdir ve nükleer tıp bölümü gerektirir.

Onkoplastik cerrahi, onkoloji ve plastik cerrahi prensiplerini birleştirerek, MKC sonrası oluşan defektleri, ilerletme flepleri ile doldurmayı ve daha iyi bir kozmetik sonuç elde etmeyi hedeflemektedir. Özellikle tümör/meme oranının >%20 olduğu veya 80 gramdan daha fazla doku çıkartılması gerektiği durumlarda onkoplastik cerrahi gereklidir. Ayrıca meme boyutunun büyük olduğu hastalarda redüksiyon mammaplasti şeklinde yapılan onkoplastik cerrahi ile daha etkili bir radyoterapi için meme boyutu da küçültülebilir. Onkoplastik cerrahi sonuçları standart MKC ile benzerdir (118).

Meme koruyucu cerrahinin komplikasyonlarından olan seroma tümör yatağında seröz sıvı birikmesidir. Hastaların neredeyse tamamında olmakla birlikte çoğunlukla sessiz seyreder ve tedavi gereksinimi doğurmazlar. Mastektomiye göre MKC’de seroma riski çok daha düşüktür (119). Şişlik, ağrı, akıntı gibi durumlarda tedavi gereklidir. Tedavi aralıklı aspirasyon ve nadiren drenajdır. Tedavi edilmemiş semptomatik seromalar enfeksiyon riskini arttıracak gibi yara iyileşmesini engeller, dolayısıyla ek tedavilerde gecikmeye neden olabilir. Meme koruyucu cerrahi sonrası enfeksiyon nadirdir. Tedavi edilemez ise meme apsesi veya doku nekrozuna neden olabilir (120).

2.3.6.1.2 Ameliyat öncesi lezyon işaretleme

Başarılı bir MKC tedavi programı genel cerrah, radyolog ve diğer branşlar arasında multidisipliner iletişim ve planlama gerektirir. Amaç, hedef dokuyu yeterli cerrahi sınırlar ile güvenli bir şekilde çıkarmak, sağlıklı meme dokusunun gereksiz rezeksiyonunu önlemek ve sağkalımı tehlikeye atmadan iyi kozmetik sonuç

sağlamaktır (121). Corsi ve arkadaşları, tek bir lokalizasyon aracı veya tekniğinin yeterli cerrahi sınır elde etmek için diğerlerinden daha iyi olmadığını, her multidisipliner cerrahi ekibin beceri ve teknolojiye dayalı en etkili lokalizasyon ve sınır değerlendirme tekniğinin kullanması gerektiğini belirtmişlerdir (122). Bu çalışmadan sonra telsiz ameliyat öncesi lokalizasyon cihazları ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.

Ameliyat öncesi lezyonun işaretlenmesi için genel süreç, kullanılan teknikten bağımsız olarak aynıdır. İşlemden önce radyolog ilgili görüntüleme ve patoloji bulgularını gözden geçirir, daha sonra lokalizasyon prosedürüne rehberlik etmek için en iyi görüntüleme yöntemini seçer. Tipik olarak mamografi veya US kılavuzluğu nadiren MRG veya bilgisayarlı tomografi (BT) kılavuzluğu kullanılır (116). İşlem sırasında lokalizasyon cihazı yerleştirilir ve cihazın yerini doğrulamak için işlem sonrası mamogram görüntüsü alınır. Radyolog daha sonra resim arşivleme ve iletişim sisteminde (PACS) bulunan, işleme ait görüntülerle birlikte bir diyagram çizerek cerrah için prosedürü özetler. Lezyonun bulunduğu yerde deriyi işaretlemek ve hasta sırt üstü cerrahi pozisyonda iken deri-lezyon derinliğini veya deriden lokalizasyon cihazı derinliğini not etmek cerraha yardımcı olabilir (116).

İğne-tel sistemi ile işaretleme standart preoperatif lokalizasyon tekniğidir. Bu yöntemde distal tel segmenti lezyona komşu olacak, proksimal tel segmenti memenin dışında kalacak şekilde perkütan olarak memeye yerleştirilir. Teller mamografi, US, MRG veya BT kılavuzluğunda yerleştirilebilir. Telin MRG ile uyumluluğu, telsiz lokalizasyon yöntemlerine göre üstünlüğüdür. İşleme rehberlik edecek görüntüleme modalitesi hedef lezyonun en iyi nasıl görüldüğü ve hasta konforunun nasıl optimize edileceği düşünülerek seçilir. Teller ameliyat günü yerleştirilir. Telin yerleştirildiği andan cerrahi eksizyona kadar yerinde kalması gerektiğinden bu işlem hasta uyumunu gerektirir. İki cm den büyük lezyonları satellit nodüllü kitleleri, bir kitleden uzanan eşlik eden mikrokalsifikasyonları veya mikrokalsifikasyonların segmental veya lineer dağılımı için çoklu teller kullanılabilir. Çeşitli iğne uzunluklarına (3-15 cm) ve intradüserlara (16-20G) sahip iğne-tel sistemi tek kullanımlık sterilize edilmiş paketlerde mevcuttur. Telin distal ucu, teli hedef lezyonun yakınında tutmak için kanca, diken veya helezon şekillerine sahip olabilir (116).

İğne-tel sistemi ile işaretlemenin çeşitli komplikasyonları cerrahi başarıyı olumsuz etkileyebilir. Telin göğüs duvarına paralel yerleştirilmesi, tel ucunun cilde sabitlenmesi, meme hareketinin en aza indirilmesi ve ameliyathaneye en kısa geçiş süresi komplikasyonlara karşı koruma sağlayabilir. Tel migrasyonu, pnömotoraks, ağrı, hematoma, enfeksiyon, telin kırılması, hemoptizi, hemotoraks, meme implantı delinmesi gibi komplikasyonlar meydana gelebilir (121). Ameliyat sırasında tel kırılırsa kalan tel parçaları oluşabilir. Standart telle işaretleme prosedüründe spesmen radyografisi ile tüm telin eksize edilip edilmediği dökümanite edilir. Telin tamamının çıkarılmadığı saptanırsa radyolog cerrahi eksik tel parçalarının aranması ve çıkartılması için bilgilendirmelidir (121).

İğne-tel sistemi ile işaretleme palpe edilemeyen meme kanserlerinin preoperatif işaretlenmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Buna rağmen kılavuz telin, ameliyat öncesinde veya ameliyat sırasında yer değiştirmesi, ameliyat sabahı radyoloji bölümünde gerçekleşmesi ve lojistik problemlere sebep olması, zaman alıcı olması, hastaların ağrı ve rahatsızlık tanımlaması gibi bir takım sınırlılıkları vardır. Telle işaretleme yönteminde yeniden ameliyata ve ek maliyete sebep olan %17 oranlarına varan pozitif cerrahi sınır sorunu mevcuttur. Bu nedenle meme kanseri cerrahisi sırasında yapılan lezyon lokalizasyonunda iyileştirme çabaları zorunludur (123).

Telsiz lokalizasyon yöntemleri, tel prosedürü ile ilgili bazı zorluklardan kaçınmayı sağlayan tel ile lokalize etmeye alternatif güvenilir yöntemlerdir. Bunların örnekleri iyot 125 (125I), radyoaktif çekirdekler (Advantage I-125 Iso Aid, Port Richey, Fla), radar reflektörleri (Savi SCOUT; Cianna Medical, Aliso Viejo, Calif), manyetik tohum işaretleri (Mag-seed; Endomagnetics, Cambridge, England) ve radyofrekans tanımlama etiketleridir (RFID) (LOCALizer; Hologic, Marlborough, Mass) (116). Telsiz işaretleme sistemlerinin, 12-18G iğne transdüserına yüklenmiş tek kullanımlık sterilize edilmiş 5-12 mm boyutunda cihaz, yeniden kullanılabilir küçük bir konsol ve özel el tipi prob olmak üzere üç bileşeni vardır (121).

Telsiz lokalizasyon yöntemlerinin telle işaretleme göre avantajları şunlardır;

- Tel dislokasyonu gibi komplikasyonları önler
- Kozmetik yaklaşım için cerrahi seçenekleri iyileştirir

- Önceden yerleştirme sayesinde radyoloji ve cerrahinin çalışma programları birbirinden bağımsız belirlenir
- Radyologun lezyona ulaşım yolu, tercih edilen cerrahi yaklaşımdan bağımsızdır
- Hedefli aksilla diseksiyonu için erişimi sağlar

2.3.6.1.2.1 Radyoaktif telsiz lokalizasyon yöntemleri

2.3.6.1.2.1.1 Radyoaktif I125 çekirdek lokalizasyonu

Radyoaktif çekirdek lokalizasyonu ilk kez 2001 yılında telle işaretlemeye alternatif yöntem olarak tanımlanmıştır. Bu tarihten itibaren telle işaretleme yöntemi ile karşılaştırma amacı ile yapılan birçok çalışmada cerrahi sınır, yeniden eksizyon ve ameliyat oranlarında, spesmen boyutunda ve kozmetik sonuçlarda telle işaretlemeye göre daha başarısız olmadığı gösterilmiştir (121). I125'in 60 günlük yarı ömrü vardır. Radyoaktivite düşük olduğundan radyoaktif çekirdekler yerindeyken hastaya veya ailesine özel talimat verilmesine gerek yoktur. Radyoaktif çekirdeğin yerleştirilmesi ameliyattan 0-5 gün önce yapılabilir. Cerrah hedef alanın ve radyoaktif çekirdeğin yerini belirlemek için gama probu kullanır (121).

2.3.6.1.2.1.2 Radionüklid rehberliğinde okült lezyon lokalizasyonu (ROLL)

Bu teknikte ameliyattan hemen önce stereotaktik veya US kılavuzluğunda tümöre sıvı bir radyoaktif tracer (Tc-99m) enjekte edilir. Operasyon sırasında gama probu kullanılarak lezyon lokalizasyonu belirlenir (124).

2.3.6.1.2.2 Radyoaktif olmayan telsiz lokalizasyon yöntemleri (SCOUT, MAGSEED, RFID)

2.3.6.1.2.2.1 Scout radar cihazı

SCOUT, kızılötesi ışık ve radar teknolojisini kullanan telsiz, radyoaktif olmayan lokalizasyon teknolojisidir. SCOUT, meme lezyonlarının lokalizasyonu için Ağustos

2014’de onaylanmıştır. On iki mm’lik SCOUT cihazı ameliyattan 0-30 gün önce görüntüleme rehberliğinde 16G iğne ile yerleştirilir. Cerrah hedef alanı ve SCOUT’u belirlemek ve çıkartmak için kızılötesi ışık yayan özel bir intraoperatif prob kullanır. Kırk beş mm’den daha derine yerleştirilen SCOUT deriden algılanabilir bir sinyal üretemeyebilir. Hasta sırtüstü cerrahi pozisyondayken lezyonların çoğu hedef derinliktedir (121).

2.3.6.1.2.2.2 Magseed cihazı

MAGSEED demir partükülleri içeren, ameliyattan 30 gün önceye kadar kullanılabilen bir markerdir. Meme lezyonlarının lokalizasyonu için Ağustos 2016’da FDA onayı almıştır. MAGSEED 5 mm uzunluğundadır mamografi, US veya BT kılavuzluğunda yerleştirilebilir. Özel Sentimag probu, operasyon sırasında MAGSEED’in lokalizasyonunu saptar ve cerrah bu sayede doğru lokalizasyondan eksizyonu gerçekleştirir. MAGSEED 4 cm’den derin lokalizasyona yerleştirildiğinde deriden algılanabilir sinyal üretemeyebilir. MAGSEED MR uyumludur fakat demir içeriği sebebi ile yaklaşık 4-6 cm’lik artefakt meydana gelmektedir (121).

2.3.6.1.2.2.3 Radyofrekans tanımlama etiketi (RFID)

Radyofrekans tanımlama etiketi sistemleri radyo dalgaları ile bilgi aktarımının sağlandığı sistemlerdir. Radyofrekans tanımlama etiketi bakırla sarılmış ferrit çubuk ve mikroişlemci içerir, operasyondan 30 gün önceye kadar yerleştirilebilir. Hasta sırtüstü cerrahi pozisyondayken etiket, cilt yüzeyindeki özel halka probunun 6 cm derininde ve intraoperatif özel kalem probunun 4 cm. derininde tespit edilebilir. Cerrah bu yolla doğru alandan eksizyonu gerçekleştirir (121).

Tablo 2.8. Çeşitli lezyon işaretleme yöntemlerinin özeti

Lokalizasyon Tekniği	Negatif cerrahi sınır oranı	Dezavantajlar
Telle işaretleme	%71-%87	Telin disloke olması, vazovagal ataklar, pnömotoraks
Karbon işaretleme	%81	Maligniteyi taklit edebilen yabancı cisim reaksiyonları
ROLL	%75-%94	Maliyet, nükleer tıp laboratuvarı ihtiyacı, cerrahlar için intraoperatif prob ihtiyacı, Tc-99m injeksiyonu
Marker işaretleme	%90-%92	Markerin hareket etmesi, cerrah eğitim ihtiyacı
Hematom-US kılavuzluğunda işaretleme	%89-%97	Cerrah eğitimi ihtiyacı, DKİS'in saptanmasında zorluk
Kavite traşı	%91-94	Operasyon süresinin uzaması, cerrahi sınır değerlendirme araçlarının gerekliliği
Radyoaktif çekirdek işaretleme	Telle işaretlemeye göre daha başarısız değil	I125 çekirdeklerini izleme, depolama, nakliye ve imha konusunda katı nükleer tıp kuralları

2.3.6.1.3 Meme koruyucu cerrahide cerrahi sınır

Hem invazif karsinom hem de intraduktal karsinom için meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda lokal nüksü en aza indirmek için optimal negatif cerrahi sınır konusu halen tartışmalıdır. Cerrahi sınır pozitifliği ipsilateral kanser tekrarlama riskini 2 kat arttırmaktadır. Pozitif cerrahi sınır nedeniyle tekrar cerrahi uygulamak etkin kanser tedavisi sağlar, ancak, artan komplikasyon oranları, kozmetik başarının azalması, maliyet artışı gibi sonuçlar nedeniyle, mümkün olduğunca tek basamaklı cerrahi amaçlanır.

İnvaziv karsinomda MKC'nin güvenliğini belirleyen, prospektif randomize çalışmalarda tanımlanan tek kriter Ulusal Cerrahi Adjuvant Meme ve Bağırsak Projesi ile de tanımlanan tümör üzerinde mürekkep olmamasıdır (no ink on tumour). İnvaziv karsinomlu hastaların yaklaşık %25'i, DKİS olan hastaların 1/3'ü tekrar

ameliyat olmaktadır. Tekrar ameliyat olan bu hastaların yaklaşık yarısı cerrahi sınır negatif (tümör üzerinde mürekkep olmaması) iken, daha geniş negatif cerrahi sınırın hasta sonuçlarını iyileştirdiği inancı ile ameliyat olmaktadır. Patolog tarafından tanımlanan negatif cerrahi sınır, incelenen kesitlerin sayısı, kenar değerlendirme tekniği, tümörün üzerindeki düzensiz yağlı yüzeyden mürekkep geçtiğinde kenar olarak tanımlanan yer ve spesmen radyografisinde yapılan kompresyon gibi faktörlere bağlıdır (125). Ameliyathanede ve patoloji laboratuvarında meme spesmenlerinin boyut ve hacimlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, patoloji laboratuvarında ölçüm sırasında spemen hacminin ve boyutlarının azaldığını, azalan miktarın ise spesmen kompresyon cihazlarının kullanımıyla arttığı saptanmıştır (126). Sferik şekilli bir meme koruyucu cerrahi spesimeninin kenar yüzeylerini incelemek için yaklaşık 3000 kesitin gerekli olacağı tahmin edilmektedir ve negatif cerrahi sınır memede tümör olmadığını garanti etmemektedir. Bu durum negatif cerrahi sınırın memedeki kalıntı tümör yükünü radyoterapi ile kontrol edilebilecek kadar düşük olduğunu gösteren bir sınır olarak kabul edildiğini düşündürmektedir (125).

Meme koruyucu cerrahide yüksek oranda pozitif cerrahi sınır ile ilişkili olduğu gösterilen faktörler şunlardır; (127)

- Yaş (<46 yaş daha yüksek riskli)
- Büyük tümör boyutu
- Lobüler histoloji
- Küçük meme boyutu
- Multifokal tümör
- Yaygın in-situ komponent

Lokal nüks oranı hormon reseptörü ve HER 2 durumuna göre de değişiklik göstermektedir. Hormon reseptörü (+), HER 2(-) hastalarda lokal nüks oranı en düşük iken, üçlü negatif kanserlerde mastektomi veya MKC yapılmasına bağlı olmaksızın lokal nüks oranı en yüksektir (128). İnvaziv meme kanserli hastaların çoğunda uygulanan sistemik tedavi de lokal nüks riskini önemli ölçüde etkiler. Beş yıl tamoksifen kullanımı lokal nüks oranını yaklaşık %50 azaltırken, aromataz

inhibitörleri gibi yeni endokrin tedavilerin uzun süreli kullanımı lokal nüks oranını azaltır (129,130).

Houssami ve arkadaşları, yaptığı 33 çalışmayı ve erken evre meme kanserli 28.000 den fazla kadını içeren meta-analizde pozitif cerrahi sınır, RT ve hormonoterapiden sonra bile artan lokal rekürrens ile ilişkili bulunmuştur (131). Yine bu çalışmada temiz cerrahi sınır mesafesinin 1mm yerine 2mm ya da 5 mm olmasının lokal nüks riskini azaltmadığı görülmektedir. Cerrahi Onkoloji Derneği (Society of Surgical Oncology-SSO), Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği (American Society for Radiation Oncology-ASTRO) ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) MKC ve RT ile tedavi edilen invaziv kanserli hastalarda lokal nüks riskini en aza indirmek için uygun cerrahi sınır genişliği konusunda fikir birliği oluşturmak için 2014 yılında multidisipliner bir panel düzenlemiştir. Panel tümör üzerinde mürekkep olmamasının lokal kontrolü optimize ettiği ve daha geniş negatif cerrahi sınır elde etmenin gerekli olmadığı sonucuna varmıştır (132). Panel ayrıca bazı yüksek riskli alt kümeler için daha geniş negatif cerrahi sınır ihtiyacını da ele almıştır. Genç yaş ve üçlü negatif kanserlerin her ikisi de lokal nüks için bağımsız risk faktörleridir, fakat mevcut bulgular bunun sebebinin cerrahi eksizyonun boyutu değil tümör biyolojisi olduğunu göstermektedir (133).

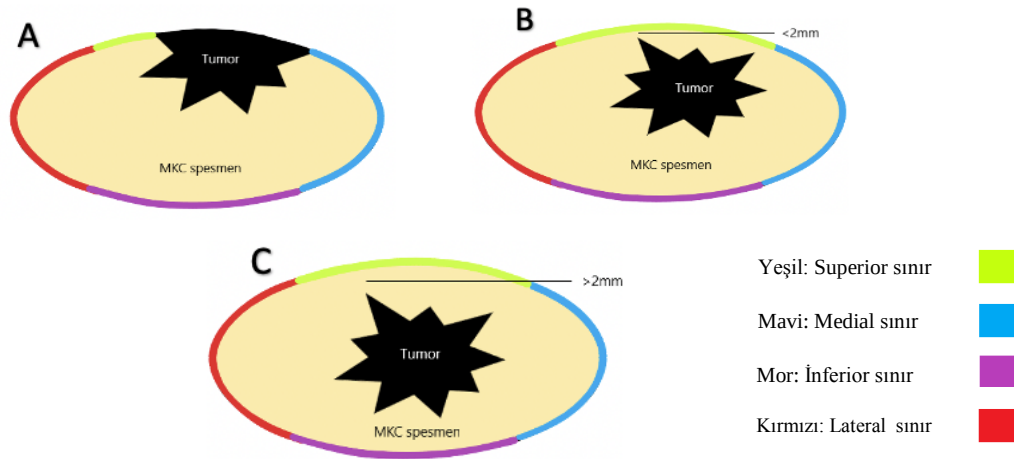
Duktal karsinoma in-situ sebebi ile MKC olan ve RT alan hastalar %1'den düşük ölüm oranına sahiptir (134). Duktal karsinoma in-situ tedavisi sonrası olan lokal nükslerin yarısı mortaliteyi artıran invaziv kanserler olduğundan, lokal kontrol önemlidir. Duktal karsinoma in-situ tanılı hastada koruyucu cerrahide lokal nüksle ilişkili faktörler genç hasta yaşı, semptomatik prezentasyon, hastalığın yaygınlığı ve nekroz varlığı gibi değiştirilemez faktörler ve cerrahi sınır genişliği ve adjuvan RT ve hormonoterapi gibi değiştirilebilir risk faktörlerdir. Adjuvan RT ve hormonoterapi lokal nüks sıklığını azaltmakta ve dolayısı ile prognozu iyileştirmektedir (135,136).

Pür DKİS olgularında tümörün büyüme paterninin invaziv kanserden farklı olması ve adjuvan tedavi farklılıkları, bu olgularda cerrahi sınırı değerlendirirken farklı bakış açısı gerektirir. Pür DKİS'de güvenli cerrahi sınır için, tümörde mürekkep olmamasından 10 mm'ye kadar sınır genişliklerini içeren farklı öneriler

vardır. Duktal karsinoma in-situ olgularında tümör yaygınlığı ve atlayarak tutulum yapma özelliği nedeniyle cerrahi sınırlar invaziv kanser gibi değerlendirilemez.

Duktal karsinoma in-situ büyüme paterninde kötü diferansiye lezyonların %90 ı devamlı büyümeye sahip iken iyi diferansiye lezyonların %70'i multifokal atlama paternine sahiptir. Atlama paternine sahip bu lezyonların %82 si 0-5 mm arasında atlama gösterirken, %8'i 10 mm'den fazla atlama aralığına sahiptir. Bu sebeple cerrahi sınır mesafesi az olduğunda, atlama aralığına denk gelebileceği ve önemli kalıntı tümör yükü ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (125).

Marinovich ve ark yaptığı DKIS tanılı 6353 kadını içeren meta-analizde negatif cerrahi sınırın lokal nüksü %50'den fazla azalttığını doğrulamıştır (137). Aynı çalışmada 2 mm'lik cerrahi sınırın, daha küçük boyutta negatif cerrahi sınırla karşılaştırıldığında lokal nükste önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir, 2 mm'den daha geniş negatif cerrahi sınırdan ise ek fayda sağlamamıştır. Hastanın adjuvan RT alıp almayacağı da cerrahi sınır kararını etkiler. Eğer hastaya adjuvan RT verilmeyecekse geniş temiz cerrahi sınır tercih edilir. ECOG-ACRIN (*Eastern Cooperative Oncology Group–American College of Radiology Imaging Network*) E5194 çalışmasında 2.5 cm'den küçük düşük-orta grade DKİS ve 1cm'den küçük yüksek grade DKİS tanısıyla RT verilmeden, en az 3 mm temiz sınır ile cerrahi yapılan olgularda 5 mm'den az, 5-9 mm, 1 cm ve daha geniş temiz sınır arasında anlamlı ilişki bulunmadı (138). İki bin dört yılında SSO, ASTRO ve ASCO'nun yaptığı multidisipliner konsensus panelinde 2 mm negatif cerrahi sınır mesafesinin lokal nüks riskini en aza indirdiği ancak daha geniş negatif cerrahi sınırın lokal nüks riskini daha fazla azaltmadığı sonucuna varmıştır. İlk cerrahi sonrası 2 mm'den yakın cerrahi sınır durumunda her zaman re-eksizyon gerekmediği, geride kalan tümör miktarı, yaş, tümör grade, ikinci cerrahinin kozmetik etkisi, hastanın risk toleransı gibi faktörlerle bireyselleştirilmiş kararlar verilmesinin uygun olduğu sonucuna varıldı (139).



A-Mikroskopik değerlendirmede tümör cerrahi sınıra bitişik, B-Tümör cerrahi sınıra <2 mm mesafede, C-Tümörün cerrahi sınıra olan mesafesi >2mm

Şekil 2.8. MKC'de cerrahi sınır

2.3.6.1.3.1 İntraoperatif cerrahi sınır değerlendirme

Yeterli cerrahi eksizyon sınırlarının elde edilmesi meme cerrahisinin önemli bir bileşenidir. Pozitif cerrahi sınır olan hastalarda lokal nüks oranları anlamlı olarak daha yüksektir. Bu sebeple cerrahi sınırların yönetimi lokal nüksü önlemek, ameliyat tekrarı ile ortaya çıkan morbidite ve maliyeti azaltmak için önemlidir. Bu amaçla ameliyat sırasında bir çok teknik kullanabilmektedirler (140).

2.3.6.1.3.1.1 Kaba makroskopik sınır değerlendirme

Bu teknikte spesmenin değerlendirilmesi için her yüzey Hint mürekkebi ile boyanır ve 6 yüzey tanımlanır. Daha sonra spesmen seri olarak kesilir ve kenar boşlukları patolog tarafından yorumlanır. Şüpheli sınırın intraoperatif reeksizyonu gerçekleştirilir. Bu tekniğin başarısı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu tekniğin kullanılması ile %25'e ulaşan ameliyat tekrarı oranları bildirildiği gibi, ameliyat tekrarı oranlarını azaltmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (5). Buna karşılık Fleming ve arkadaşları gros makroskopik değerlendirme ve intraoperatif re-eksizyon ile ameliyat tekrarı ihtiyacının %21.4 düştüğünü göstermiştir (141).

2.3.6.1.3.1.2 Donuk kesit inceleme

Cerrahi sınır durumunu değerlendirmek için spesmenin gros makroskopik değerlendirmesi genellikle yeterli olsa da, tümör bir sınıra çok yakınsa ameliyat tamamlanmadan önce net negatif cerrahi sınır elde edilebilmesi için şüpheli sınırın donuk kesit incelemesi yapılmalıdır. İnceleme, spesmenin dondurulması ve kesilmesi, ardından çözündürme, sabitleme ve boyamadan oluşmaktadır. Donma ve çözülme işlemi yağ dokusunda artefaktlara ve doku kaybına sebep olabilmektedir (142). Çok sayıda kohort çalışması ve Ulusal Cerrahi Kalite Geliştirme Projesi veritabanı donuk kesit incelemenin cerrahi sınır pozitifliği sebebi ile ameliyat tekrarı oranlarını azalttığını göstermiştir (140). Donuk kesit incelemenin ameliyat süresini uzatması, maliyet ve tüm spesmen sınırları üzerinde gerçekleştirilememesi verimli ve etkili bir değerlendirme aracı olarak kullanımını sınırlar (127).

2.3.6.1.3.1.3 İmprint/kazıma sitolojisi

Imprinted sitoloji eksize edilen kitlenin 6 kenarının lama baskısının yapılarak değerlendirildiği basit ve hızlı yöntemdir. Kesitler daha sonra sabitlenir ve boyanır. İnceleme kesitlere sadece malign hücrelerin yapışacağı ve yağ hücrelerinin yapışmayacağı prensibine dayanır (143). Donuk kesit inceleme gibi bu tekniğinde pozitif cerrahi sınır oranını azalttığını gösteren randomize çalışma bulunmamaktadır. Birkaç kohort çalışması imprinted sitoloji tekniğinin daha düşük oranda pozitif cerrahi sınır sağladığını göstermiştir (140).

2.3.6.1.3.1.4 Kavite tıraşı

Kavite tıraşı tekniği, ameliyat sonrası ana lumpektomi spesmeninin eksizyonundan sonra ameliyat sırasında her sınırdaki veya bazı durumlarda seçilen sınırlarda ek doku marjının rezeke edilmesini içerir. Kavite tıraşı tekniği randomize prospektif bir çalışmada ve çoklu kohort çalışmalarında daha düşük oranda pozitif cerrahi sınır ile ilişkilendirilmiştir. Pozitif cerrahi sınır oranının %25'ten yüksek olduğu ve intraoperatif patoloji değerlendirmesinin yapılamadığı merkezlerde pozitif cerrahi sınır oranını azaltmak için faydalı olabilir (140).

2.3.6.1.3.1.5 Spesmen radyografisi

Cerrahi sınır değerlendirmek için yapılan spesmen radyografisinin yeniden ameliyat oranlarını azaltmadığını belirten yayınlar olduğu gibi tam aksini ifade eden yayınlar da bulunmaktadır (8,140,144–147). Spesmen radyografisi mikrokalsifikasyonlar içeren lezyonlar için cerrahi sınır değerlendirmesinde yardımcı olabilir (140). Chan ve arkadaşları, 2015 yılında yayınladıkları meta-analizde spesmen radyografisinin yeterli cerrahi eksizyon sınırlarının elde edilmesinde patolojik değerlendirmeden daha başarısız olduğunu belirtmiştir (148). Bununla birlikte spesmen radyografisi, işaretlenmiş lezyonun çıkartıldığını ispatlamak ve mikrokalsifikasyonu olan seçilmiş hastalarda cerrahi sınır yönetimi için faydalıdır (140). Dijital meme tomosentezi, cerrahi sınır değerlendirmesinde spesmen radyografisinin duyarlılığını artırmaktadır (10).

Spesmen US, palpe edilemeyen lezyonlarda cerrahi sınır değerlendirmesinde tek başına güvenilir bir yöntem değildir. Cerrahi sınıra uzanımı bulunan özellikle intraduktal komponent veya lobüler karsinom varlığında US'nin yanlış negatiflik oranı yüksektir. Spesmen US sırasında yapılan kompresyon gereksiz yeniden eksizyonlara neden olabilir, cerrahi sınırdaki yanlış pozitiflik sıklığını artırır. Spesmen US'de saptanan 10 mm'lik cerrahi mesafenin histopatolojik olarak tümör üzerinde mürekkep olmamasını sağlamak için güvenli olduğunu gösteren çalışmalar vardır (12,149).

2.3.6.1.3.1.6 MarginProb cihazları

MarginProb cihazları radyofrekans spektroskopi kullanarak cerrahi sınır güvenliğini sağlarlar. Schnabel ve arkadaşları yayınladıkları randomize prospektif çalışmada, MarginProb kullanımının intraoperatif patoloji değerlendirmesinin yokluğunda pozitif cerrahi sınır oranını ve dolayısıyla yeniden ameliyat oranlarını azalttığını göstermişlerdir (150). Bununla birlikte MarginProb'un özgüllüğü %70'den azdır. MarginProb kullanımı yanlış pozitif oranını ve dolayısıyla ortalama eksize edilen doku hacmini de artırmaktadır (140).

2.3.6.1.3.1.7 Optik koherens tomografi

Optik koherens tomografi (OCT) spesmen üzerine, yakın kızılötesi ışık göndererek değerlendirmenin yapıldığı US görüntülemenin optik versiyonudur. Bu yöntemle yüzeyin 2 mm altında tümörün yüksek çözünürlüklü, gerçek zamanlı, çok boyutlu görüntüsü sağlanır. Tümör normal memenin fibröz ve yağlı dokusundan daha yüksek hücre yoğunluğuna ve daha yüksek nükleus-sitoplazma oranına sahip olduğundan daha yüksek saçılma özelliklerine sahiptir. Yapılan çalışmalar OCT'nin cerrahi sınır değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir yöntem olduğunu göstermiştir, ancak cerrahların şüpheli alanları şüpheli olmayan alanlardan ayırt edebilmesi için eğitim almaları gerekmektedir. Optik koherens tomografinin MKC'de intraoperatif sınır değerlendirilmesinde kullanılabilmesi için görüntüleme protokolleri ve değerlendirme kriterleri standardize edilmelidir (151).

2.3.6.1.3.1.8 Biyoimpedans spektroskopisi: clearedge cihazı

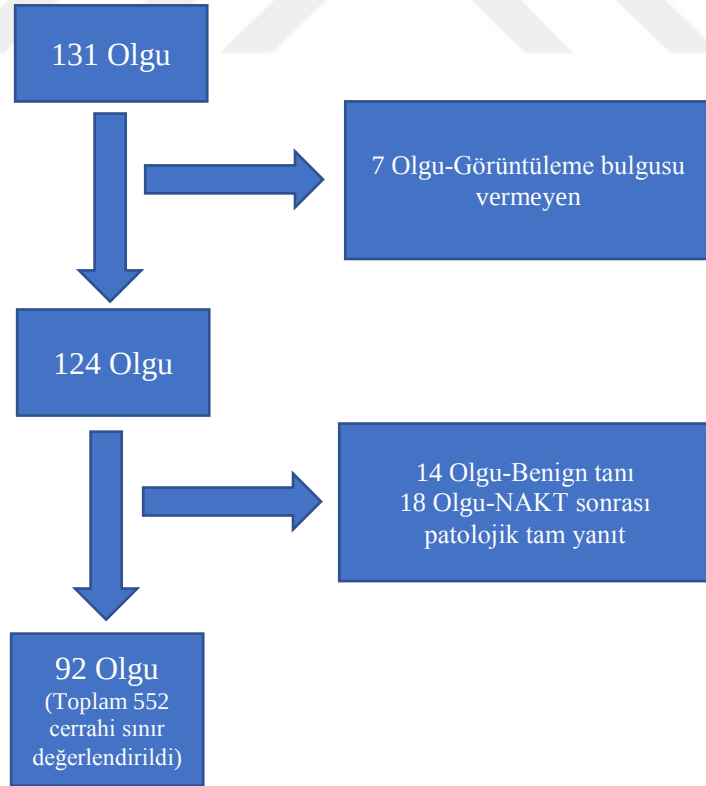
ClearEdge cihazı MKC sırasında rezeke edilen spesmenin doku dielektrik özelliklerindeki farklılıkları saptamak için biyo-impedans spektroskopisini kullanan elle taşınabilir görüntüleme cihazıdır. Bu cihaz hastanın normal glandüler dokusundan temel bir ölçüm gerçekleştirir ve spesmenin tüm kenarlarını taramak için normalleştirilmiş verileri kullanır (151). Meme koruyucu cerrahi sırasında intraoperatif cerrahi sınır değerlendirmesine ilişkin randomize bir çalışmada, ClearEdge cihazı ile tedavi edilen hastalarda yeniden ameliyat oranlarının spesmen radyografisi ile tedavi edilenlere göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. ClearEdge bir taramayı 5 dakikadan daha kısa sürede tamamlayabilmektedir, ancak duyarlılık ve özgüllükle eksikliklerinin giderilmesi gerekmektedir (152).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgu Seçimi

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Atakent Hastanesi meme görüntüleme ünitesinde, Eylül 2020 ile Nisan 2022 tarihleri arasında MKC sırasında elde edilen 131 spesmen mamografi, tomosentez ve ihtiyaç duyulması halinde US ile prospektif olarak değerlendirildi. Yüz otuz bir hastadan elde edilen spesmenlerden, işaretleme yapılmaksızın cerrahi eksizyon yapılarak spesmen görüntülemede bulgu vermeyen 7, benign tanı alan 14, NAKT sonrası patolojik tam yanıt olan 18 spesmen çalışma dışı bırakıldı. Neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidü tümörü olan 27 hasta ile birlikte toplam 92 hasta çalışmaya dahil edildi.

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından (01.10.2020 tarihli 2020-21/05 karar numarası ile) tıbbi etik yönden uygun bulundu. Tüm olgular bilgilendirilip yazılı onam alındı.



Şekil 3.1. Olgu seçimi akış şeması

3.2 Radyoloji Değerlendirmesi

Meme koruyucu cerrahi sırasında elde edilen spesmenler ameliyat sırasında meme görüntüleme ünitesinde değerlendirilmiştir. Olgularımızın radyografi ve tomosentez incelemesi Mammomat Revelation (Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya) cihazı ile yapılmıştır.

Spesmen radyografisi ve tomosentez incelemesi ortogonal iki planda kompresyon yapılmadan gerçekleştirilmiştir. Tomosentez incelemesinde 50°lik açı ve 1 mm lik kesit kalınlığıyla elde edilen projeksiyonlar rekonstrüksiyon sonrası iş istasyonuna gönderildi. Elde edilen görüntüler 5 MP yüksek çözünürlüklü iki monitörü olan mamografi iş istasyonunda (Syngo Via VB40 Breast care, Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya) değerlendirildi.

Tomosentez ve spesmen radyografisinde lezyonun görüntülenemediği olgularda US (Logiq S8, GE Healthcare; Chicago, Illinois, U.S.A.) 6-12 MHz geniş bandlı transduser ile yapıldı.

Lezyonların boyutu ölçülürken, kitleler için en iyi görüldüğü planda en uzun aksı, mikrokalsifikasyonlar için kapladığı alanın en uzun aksı iş istasyonunda ölçüm aracı kullanılarak ölçüldü.

Toplam 92 meme kanserli kadının peroperatif elde edilen spesmenlerinde toplam 552 cerrahi sınır değerlendirildi. Görüntüleme bulguları analiz edilirken hem her bir hasta için, hem de her bir cerrahi sınır için ayrı ayrı değerlendirmeler yapıldı. Altmış iki hasta ameliyat öncesi görüntüleme eşliğinde iğne-tel sistemi ile işaretlendi. Cerrahi sırasında, spesmenler radyolojiye ipekle işaretli olarak gönderildi: iki kısa iplik üst, bir uzun bir kısa iplik ön, iki uzun iplik lateral cerrahi sınırı gösteriyordu.

Mamografik meme dansitesi BIRADS sözlüğüne uygun olarak preoperatif mamografi görüntüleri kullanılarak, neredeyse tamamen yağlı meme (A), saçılmış glandüler dokunun olduğu meme (B), heterojen dens meme (C), aşırı dens meme (D) olarak sınıflandırıldı. Ameliyat öncesi meme görüntülemesinde tümör bulgusu kitle,

kitle dışı bulgu ya da mikrokalsifikasyon olarak sınıflandırıldı. Asimetri ya da yapısal bozulma gibi bulgular “kitle dışı bulgu” olarak değerlendirildi.

Spesmen radyografisi, tomosentez ve spesmen US görüntülerinde, lezyon (kalsifikasyonlar, kitle ve kitle dışı bulgular) kılavuzlara uygun olarak sınırdaki devamlılık gösteriyorsa pozitif, sınıra olan mesafe <2 mm ise şüpheli, ≥ 2 mm ise negatif olarak kabul edildi. Görüntüler meme görüntülemeye 20 yıl deneyimli ve 3 yıl deneyimli iki radyolog tarafından değerlendirildi. Ameliyat sırasında operasyon odası ile telefonla bağlantı kurularak intraoperatif radyoloji değerlendirmesinin sonuçları iletildi. Eğer cerrahi sınır kuşkusu varsa cerrah o sınıra yönelik re-eksizyon uyguladı. Re-eksizyon materyalleri sadece mikrokalsifikasyon olgularında tekrar radyolojiye gönderildi.

Tablo 3.1. Dijital meme tomosentezi parametreleri

Parametreler	
X Işın Tüpü	
Anot materyal	Tungsten(W)
Filtre	Rodyum(Rh),Titanyum(T)
Tüp hareketi	Devamlı
Flat-panel detektör	
Detektör	Amorf Selenyum
Pixel boyutu(μm)	85
Grid	Yok
Acquisition	
Tüp hareketi	Devamlı
Süpürme açısı	50
Şut sayısı	25
İnceleme süresi(sn)	25
Rekonstrüksiyon algoritması	Anatlitik veya eşsiz iteratif ve makine öğrenimi algoritmaları (EMPIRE)

3.3 Patoloji Değerlendirmesi

Cerrah tarafından cerrahi sütürler ile yön işaretlemesi yapılan lumpektomi spesmeninde, anterior cerrahi sınır mavi, posterior cerrahi sınır siyah, superior cerrahi sınır turuncu mürekkep ile işaretlendi. Spesmene 1-2 cm kalınlığında ardışık kesitler yapıldı. Makroskopik olarak tümörün cerrahi sınırlara uzaklığı

değerlendirildi. Şüpheli cerrahi sınır yakınlığı durumlarında kazıma sitoloji ya da donuk kesit inceleme ile değerlendirilerek tümörün cerrahi sınırlara uzaklığı belirtildi. İnvaziv tümör üzerinde mürekkep varsa ve in situ kanser sınıra 2 mm'den yakınsa o cerrahi sınır pozitif kabul edildi.

İncelemeler meme patolojisinde 10 yıl deneyimli iki patolog tarafından yapılarak, ameliyathane ile telefonla iletişim sağlandı.

3.4 Meme Koruyucu Cerrahi

Ele gelen kitlelerde işaretleme yapılmaksızın, ele gelmeyen kitle ve lezyonlarda iğne-tel işaretleme ile çıkartılan spesmen önce radyolojide, sonra patolojide değerlendirildi. Her iki yöntemle pozitif ya da kuşkulu olarak değerlendirilen cerrahi sınıra hedefli re-eksizyon yapıldı. Re-eksizyon materyali mikrokalsifikasyonlu lezyonlarda görüntüleme ile tekrar kontrol edildi. Operasyon sonrası patolojik değerlendirmede cerrahi sınır pozitifliği olan olgularda ikinci cerrahi uygulandı.

3.5 İstatistik Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 programı ve R (v. 4.2.0) programlama dili, Rstudio (v. 2022.02.2) yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, min-max değerler kullanılmıştır. İntraoperatif radyoloji ve patoloji değerlendirmesinin sonuçları arasındaki uyuma Kappa Uyum analizi ile bakılmıştır. İntraoperatif radyoloji ve histopatoloji değerlendirmenin tanısallık performansı, operasyon sırasında reeksizyonlardan önce elde edilen ilk spesmenin nihai histopatolojik cerrahi sınır durumuna göre duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD) hesaplanarak değerlendirildi. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. Kategorik değişkenler 2x2 gözlü tablolarda ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Hesaplanıp, tablolarda ek olarak verilen *p* değerleri two proportions z-test kullanılarak elde edilmiştir. *P*-değerinin

0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1 Hasta ve Tümör Özellikleri

Toplam 92 meme kanserli hastanın 552 cerrahi sınırı değerlendirildi. Ortalama yaş 54 ± 11.2 (31-84) idi. Ortalama histopatolojik tümör boyutu 20.8 ± 12.3 mm (3mm-60mm) idi. Spesmende ölçülen ortalama radyolojik tümör boyutu 22.6 ± 11.8 mm (6mm-51mm) idi. Tüm spesmenler mamografi ve tomosentez ile, 12 spesmen ise bunlara ek olarak US ile değerlendirildi. Operasyon sırasında 56 olguya radyoloji ya da patoloji yönlendirmesi ile hedefli re-eksizyon yapıldı. Re-eksizyonlar sonrası 4 olguda operasyon sonrası patolojik değerlendirmede cerrahi sınır pozitif. Çalışmamızdaki olguların demografik, klinik, histopatolojik ve görüntüleme özellikleri tablo 4.1 ve tablo 4.2’de özetlenmiştir (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Hastaların klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri

	Ort	± s.s.	Medyan	Min	Max
Yaş	54.0	± 11.2	53	31	84
Tümör sayısı	1.1	$\pm .4$	1	1	3
Preoperatif tümör radyolojik boyutu	22.6	± 11.8	19.5	6	51
Spesmen radyolojik tümör boyutu	23.0	± 13.5	20	6	65
Çıkan lenf nodu sayısı	6.0	± 6.3	3	1	36
Sentinel pozitif lenf nodu sayısı	1.7	± 1.0	1	1	5
Histopatolojik tümör boyutu	20.8	± 12.3	19	3	60

Ort: Ortalama, s.s:Standart sapma, Min:Minimum, Max:Maksimum

Tablo 4.2. Hastaların klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri

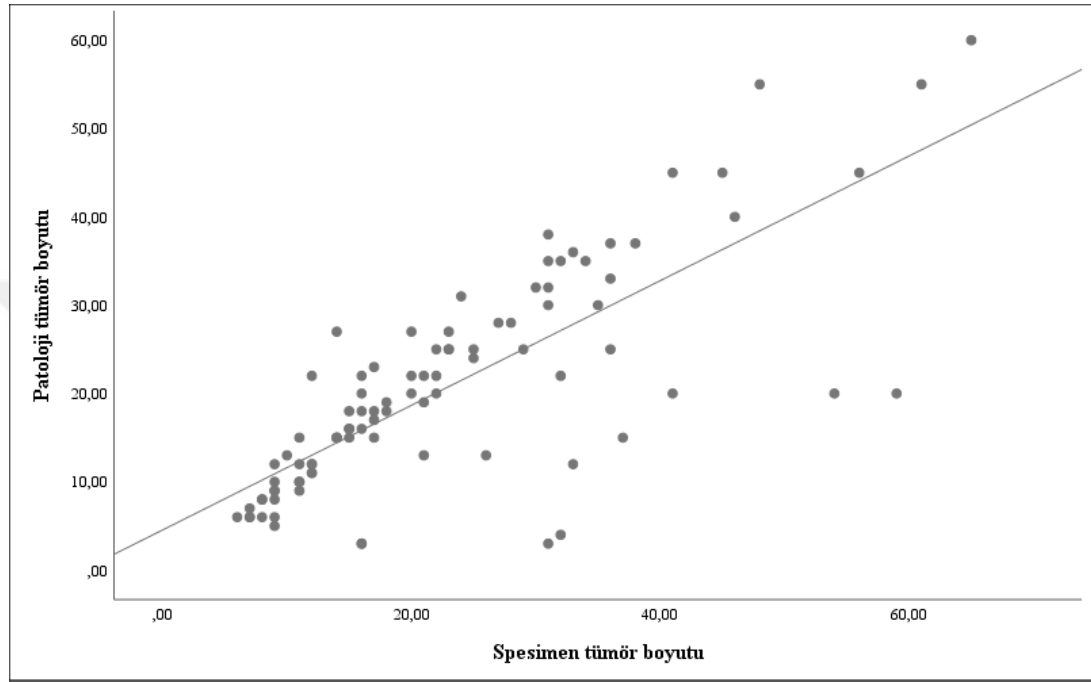
		Olgu Sayısı	Yüzde (%)
Menapoz durumu	Premenapoz	35	38
	Postmenapoz	57	62
Meme kanseri risk faktörü	Yok	75	81.5
	Var	17	18.5
Neoadjuvan kemoterapi	Yok	65	70.7
	Var	27	29.4
Tümör dağılımı	Tek	82	89.1
	Multifokal	10	10.9
Spesmen US	Yok	80	87
	Var	12	13
Spesmen US bulgusu	Yok	10	83.3
	Var	2	16.7
Operasyon sırasında hedefli re-eksizyon	Yok	36	39.1
	Var	56	60.9
Reeksizyonlar sonrası Cerrahi sınır pozitifliği	Yok	88	95.7
	Var	4	4.4
Tümör derecesi	1	14	15.2
	2	46	50
	3	32	34.8
Sentinel lenf nodu	Negatif	64	70.3
	Pozitif	27	29.7
İğne-tel sistemi ile işaretleme	Yok	30	32.6
	Var	62	67.4

Spesmende ölçülen radyolojik tümör boyutu ile histopatolojik tümör boyutu arasında iyi derecede uyumluydu ($p<0.001$) (Tablo 4.3),(Şekil 4.1).

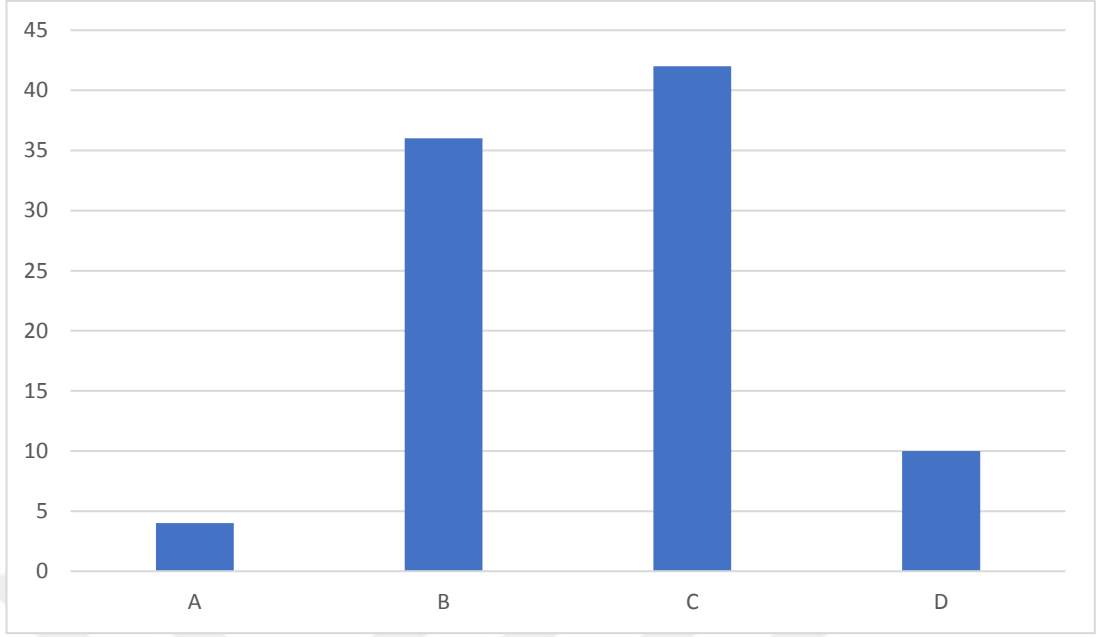
Tablo 4.3. Spesmende radyoloji tümör boyutu ile patoloji tümör boyutu arasındaki uyum (Spearman Korelasyon Testi)

Spesmen radyoloji tümör boyutu	Patoloji tümör boyutu	
	r	0.769
	p	<0.001

r:Korelasyon kat sayısı

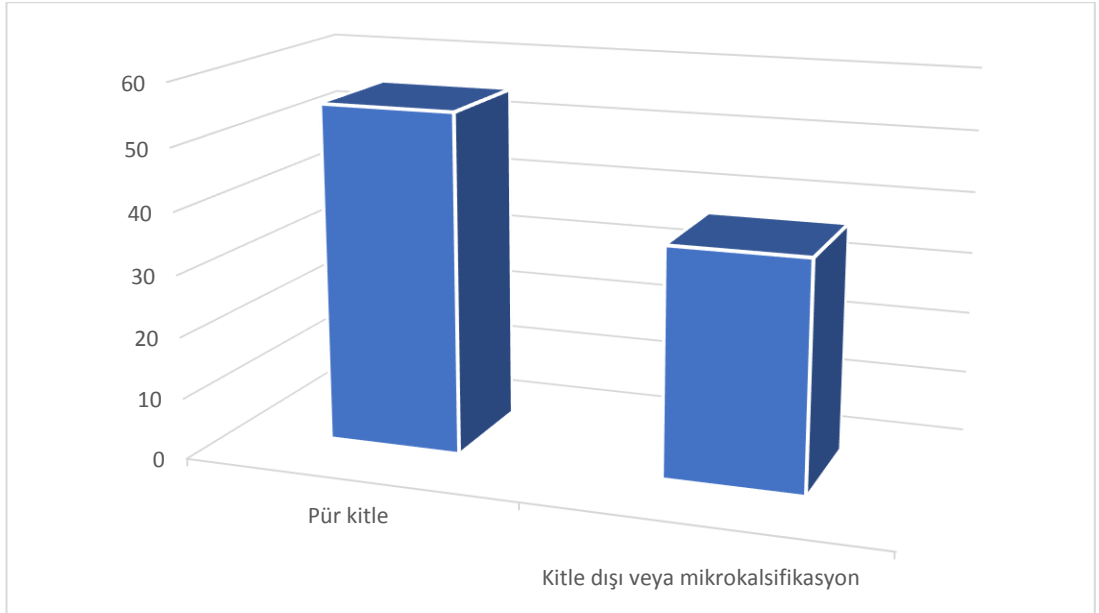


Şekil 4.1. Spesmende radyoloji tümör boyutu ile patoloji tümör boyutu arasındaki uyum



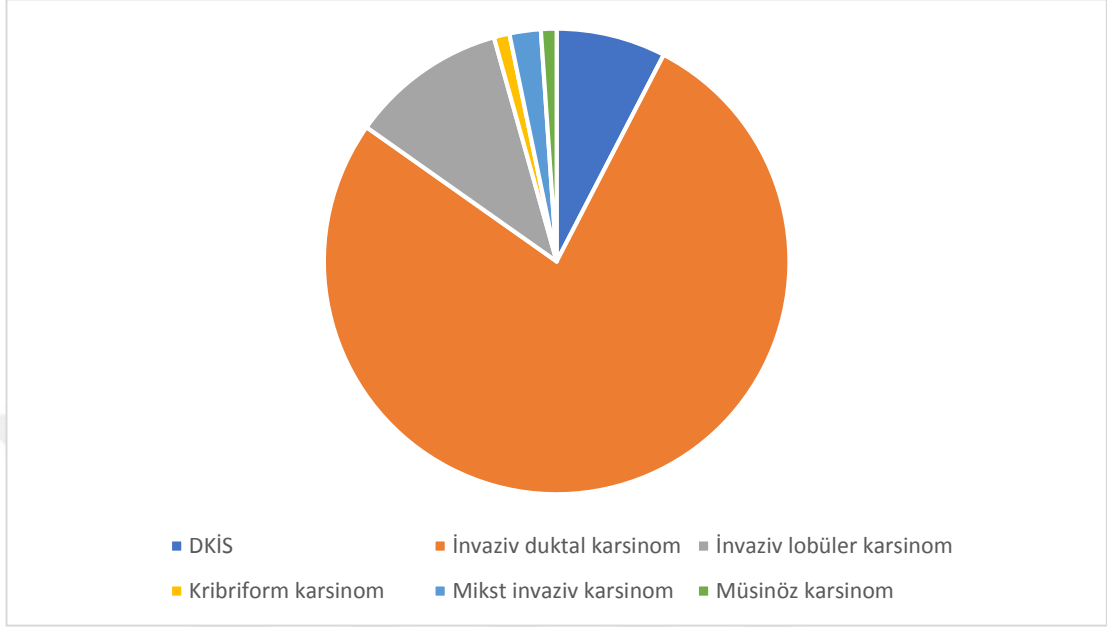
Şekil 4.2. Olguların mamografik meme dansitesine göre dağılımı

Çalışmadaki olguların 4'ü (%4) neredeyse tamamen yağlı, 36'sı (%39) saçılmış glandüler doku, 42'si (%46) heterojen dens, 10'u (%11) aşırı dens meme yapısına sahiptir (Şekil 4.2).



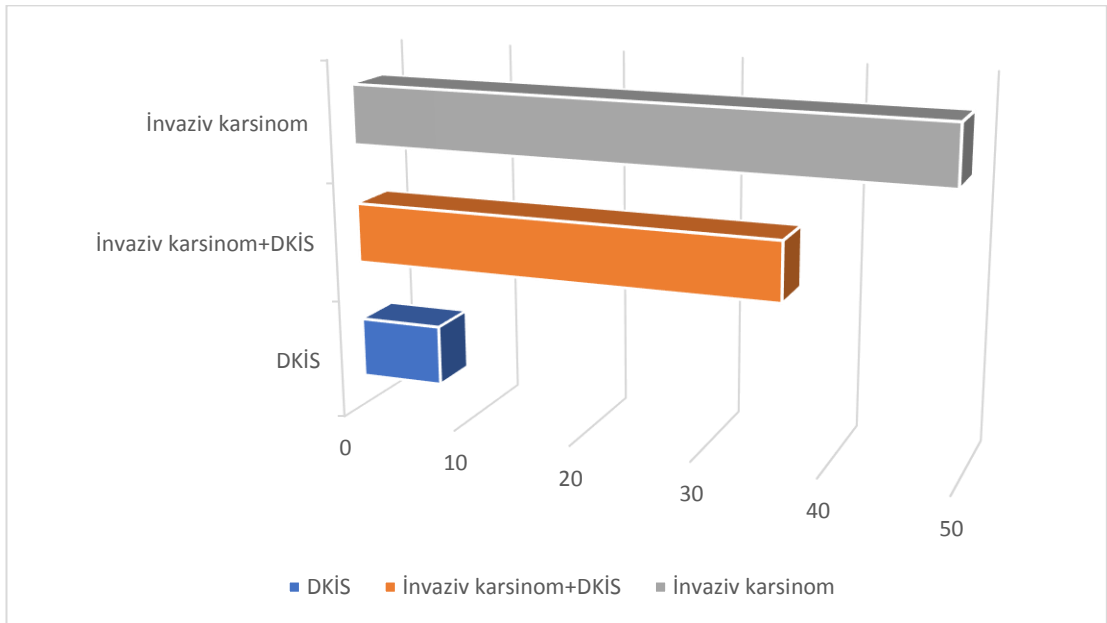
Şekil 4.3. Lezyonların radyolojik bulgularına göre dağılımı

Tümör bulgusu olarak 55 (%60) lezyonda pür kitle, 37 (%40) lezyonda kitle dışı veya mikrokalsifikasyon saptandı (Şekil 4.3).



DKİS: Duktal karsinoma in-situ

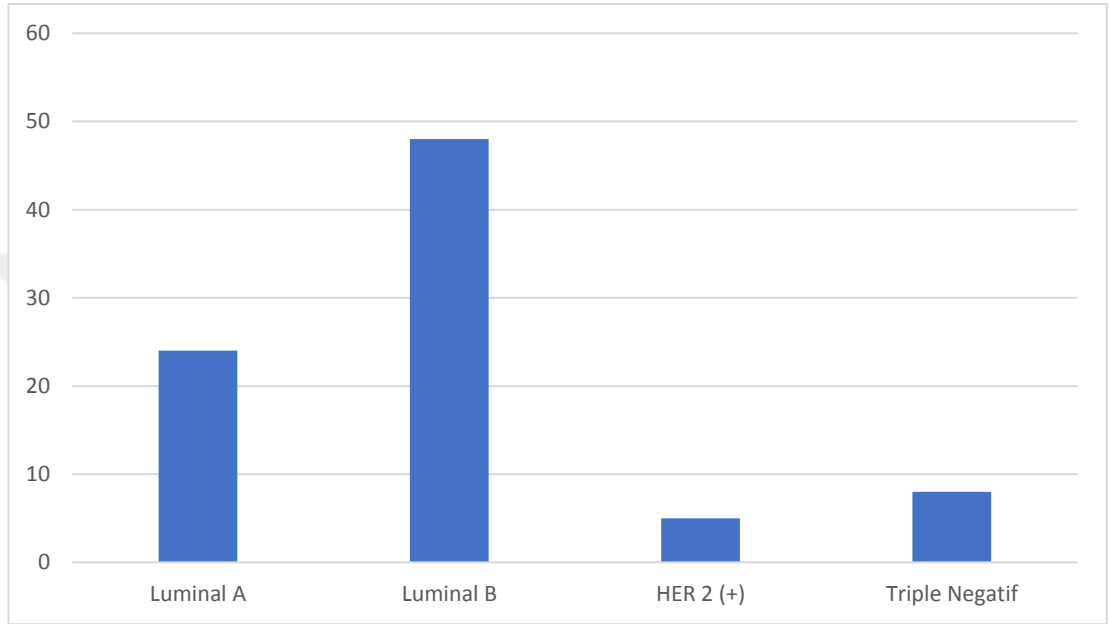
Şekil 4.4. Tümörlerin histopatolojik alt tiplere göre dağılımı



DKİS: Duktal karsinoma in-situ

Şekil 4.5. İnvaziv ve in-situ tümörlerin dağılımı

Toplam 92 kanserin 71'i (77%) invaziv duktal karsinom, 10'u (%11) invaziv lobüler karsinom, 7'si (%8) pür DKİS, 2'si (%2) mikst invaziv karsinom, 1'i (%1) kribriform karsinom, 1'i (%1) müsinöz karsinomdu. (Şekil 4.4) Kırk dokuz (%53) hasta pür invaziv karsinom, 36 (%39) hasta invaziv karsinom ve eşlik eden DKİS, 7 (%8) hasta pür DKİS tanısı aldı (Şekil 4.5).



HER 2: Human epidermal growth factor receptor 2

Şekil 4.6. İnvaziv tümörlerin moleküler alt tiplere göre dağılımı

Moleküler alt tiplere göre invaziv tümörlerin 24'ü (%28) luminal A, 48'i (%57) luminal B, 5'i (%6) HER 2 (+), 8'i (%9) TN tümördür (Şekil 4.6).

4.2 İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi

Operasyon sonrası patoloji sonuçlarında 92 olgunun 74'ünde (%80.4) cerrahi sınırlar negatif, 18'inde (%19.6) en az bir cerrahi sınır pozitif bulundu. İntraoperatif görüntüleme 52 (%56.5) olguyu gerçek negatif, 15 (%16.3) olguyu gerçek pozitif, 22 (%23.9) olguyu yanlış pozitif, 3 (%3.3) olguyu ise yanlış negatif değerlendirmiştir. İntraoperatif görüntülemenin olgulara göre duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %70.3, PÖD %40.5, NÖD %94.6 ve doğruluğu %72.8 saptanmıştır ($p < 0.001$) (Tablo 4.4). Toplam

552 cerrahi sınır için intraoperatif görüntülemenin duyarlılığı %60.5, özgüllüğü %93.4, PÖD %40.4, NÖD %97 ve doğruluğu %91.1 bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Olgulara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	15	22	37	83.3	70.3	40.5	94.6	72.8
	Negatif	3	52	55					
	Toplam	18	74	92					
95% Güven Aralığı					74.4 -92.2	68.6-72	38.2-42.8	91.2-98	71.4-74.3

Tablo 4.5. Cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	23	34	57	60.5	93.4	40.4	97.0	91.1
	Negatif	15	480	495					
	Toplam	38	514	552					
95% Güven Aralığı					58.2-62.9	93.0-93.7	38.8-41.9	96.6-97.4	90.8-91.5

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Spesmen radyografisi ve tomosentezde lezyon görülemediği için spesmen US yapılan 12 olgunun operasyon sonrası patolojik değerlendirmesinde 11'inde (%92) cerrahi sınırlar negatif, 1'inde (%8) 3 cerrahi sınır pozitif saptandı. Toplam 72 cerrahi sınır için spesmen US'nin duyarlılığı %66.7, özgüllüğü %97.1, PÖD %50, NÖD %98.5 ve doğruluğu %95.8 saptandı. Spesmen US yapılan 12 olgunun 4'ü (%33.3) aşırı dens, 6'sı (%50) heterojen dens, 2'si (%16.7) saçılmış glandüler doku yapısına sahipti.

4.3 İntraoperatif Patoloji Değerlendirmesi

Operasyon sonrası patoloji sonuçlarında 92 hastanın 74'ünde (%80.4) cerrahi sınırlar negatif, 18'inde (%19.6) en az bir cerrahi sınır pozitif bulundu. İntraoperatif patoloji değerlendirmesi; 37 (%40.2) olguyu gerçek negatif, 15 (%16.3) olguyu

gerçek pozitif, 37 (%40.2) olguyu yanlış pozitif, 3 (%3.3) olguyu ise yanlış negatif olarak değerlendirdi. İntraoperatif patoloji değerlendirmesinin olgulara göre duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %50 , PÖD %28.9, NÖD %92.5 ve doğruluğu %56.5 saptanmıştır (p=0.01) (Tablo 4.6). Toplam 552 cerrahi sınırı için intraoperatif patoloji değerlendirmesinin duyarlılığı %84.2, özgüllüğü %89.1, PÖD %36.4, NÖD %98.7 ve doğruluğu %88.8 bulundu (p<0.001) (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Olgulara göre intraoperatif patoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Patoloji Değerlendirmesi	Pozitif	15	37	52	83.3	50	28.9	92.5	56.5
	Negatif	3	37	40					
	Toplam	18	74	92					
95% Güven Aralığı					74.4-92.2	50.0-50.0	26.4-31.3	88.0-97.0	55.8-57.3

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.7. Cerrahi sınırlara göre intraoperatif patoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Patoloji Değerlendirmesi	Pozitif	32	56	88	84.2	89.1	36.4	98.7	88.8
	Negatif	6	458	464					
	Toplam	38	514	552					
95% Güven Aralığı					79.9-88.5	88,8-89.5	35.2-37.5	98.3-99.1	88.5-89.1

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

İntraoperatif radyoloji ve intraoperatif patoloji değerlendirmelerinin cerrahi sınırlardaki uyumuna pozitif ve şüpheliler birleştirilerek bakıldı. İntraoperatif radyoloji ve patoloji sonuçları arasında anterior, posterior, superior, inferior, lateral ve medialde orta derecede uyum olduğu görüldü (p<0.001). Lateral cerrahi sınırda en iyi uyum saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İntraoperatif radyoloji ve intraoperatif patoloji değerlendirmesi arasındaki uyum

		Anterior patoloji						
		Pozitif + Şüpheli			Negatif			
		n	C%	R%	n	C%	R%	
Anterior radyoloji	Pozitif Şüpheli +	14	66.7	73.7	5	7.0	26.3	p<0.001
	Negatif	7	33.3	9.6	66	93.0	90.4	K: 0.617
		Posterior patoloji						
		Pozitif + Şüpheli			Negatif			
		n	C%	R%	n	C%	R%	
Posterior radyoloji	Pozitif Şüpheli +	11	47.8	78.6	3	4.4	21.4	p<0.001
	Negatif	12	52.2	15.4	66	95.7	84.6	K: 0.500
		Superior patoloji						
		Pozitif + Şüpheli			Negatif			
		n	C%	R%	n	C%	R%	
Superior radyoloji	Pozitif Şüpheli +	13	68.4	72.2	5	6.9	27.8	p<0.001
	Negatif	6	31.6	8.1	68	93.2	91.9	K: 0.628
		İnferior patoloji						
		Pozitif + Şüpheli			Negatif			
		n	C%	R%	n	C%	R%	
İnferior radyoloji	Pozitif Şüpheli +	7	38.9	77.8	2	2.7	22.2	p<0.001
	Negatif	11	61.1	13.3	72	97.3	86.8	K: 0.446
		Lateral patoloji						
		Pozitif + Şüpheli			Negatif			
		n	C%	R%	n	C%	R%	
Lateral radyoloji	Pozitif Şüpheli +	10	62.5	76.9	3	4.0	23.1	p<0.001
	Negatif	6	37.5	7.6	73	96.1	92.4	K: 0.632
		Medial patoloji						
		Pozitif+Şüpheli			Negatif			
		n	C%	R%	n	C%	R%	
Medial radyoloji	Pozitif Şüpheli +	5	31.3	83.3	1	1.3	16.7	p<0.001
	Negatif	11	68.8	12.8	75	98.7	87.2	K: 0.397

Kappa Uyum Analizi, C%: Sütun Yüzdesi, R%: Satır Yüzdesi

İntraoperatif görüntülemenin, olgulara göre özgüllük ($p=0.011$) ve doğruluğu ($p=0.02$) intraoperatif patoloji değerlendirmesinden yüksek bulundu. Duyarlılık, PÖD ve NÖD’de anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.9).

Tüm cerrahi sınırlar için intraoperatif görüntülemenin duyarlılığı ($p=0.02$) intraoperatif patoloji değerlendirmesinden düşük bulundu. İntraoperatif görüntülemenin özgüllüğü ($p=0.015$) intraoperatif patoloji değerlendirmesinden yüksek bulundu. Pozitif öngörü değeri, NÖD ve doğrulukta anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.9. Tüm olgularda intraoperatif radyoloji ve intraoperatif patoloji değerlendirmesinin karşılaştırması

	İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi		İntraoperatif Patoloji Değerlendirmesi		p
Toplam olgu sayısı	n=92	95%GA	n=92	95%GA	
Pozitif cerrahi sınır	n=18 (19.6%)		n=18 (19.6%)		
Duyarlılık (%)	83.3	(74.4-92.2)	83.3	(74.4-92.2)	1
Özgüllük (%)	70.3	(68.6-72.0)	50.0	(50.0-50.0)	0.011
PÖD (%)	40.5	(38.2-42.8)	28.9	(26.4-31.3)	0.253
NÖD (%)	94.6	(91.2-97.9)	92.5	(88.0-97.0)	0.689
Doğruluk (%)	72,8	(71.4-74.3)	56.5	(55.8-57.3)	0.02

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri, GA: Güven aralığı

Tablo 4.10. Tüm cerrahi sınırlarda intraoperatif radyoloji ve intraoperatif patoloji değerlendirmesinin karşılaştırılması

	İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi		İntraoperatif Patoloji Değerlendirmesi		p
Toplam cerrahi sınır	n=552	95%GA	n=552	95%GA	
Pozitif cerrahi sınır	n=38 (6.9%)		n=38 (6.9%)		
Duyarlılık (%)	60.5	(58.2-62.9)	84.2	(79.9-88.5)	0.02
Özgüllük (%)	93.4	(93.0-93.7)	89.1	(88.8-89.5)	0.015
PÖD (%)	40.4	(38.8-41.9)	36.4	(35.2-37.5)	0.629
NÖD (%)	97.0	(96.6-97.4)	98.7	(98.3-99.1)	0.064
Doğruluk (%)	91.1	(90.8-91.5)	88.8	(88.5-89.1)	0.193

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri, GA: Güven aralığı

Meme dansitesi A ve B olan olgularda operasyon sonrası patolojik değerlendirmede 240 cerrahi sınırın 232'si (%97) negatif, 8'i (%3) pozitif saptandı. İntraoperatif görüntüleme 218 (%90.8) sınırı gerçek negatif, 4 (%1.7) sınırı gerçek pozitif, 14 (%5.8) sınırı yanlış pozitif, 4 (%1.7) sınırı ise yanlış negatif değerlendirdi. Dens olmayan memede intraoperatif görüntülemenin duyarlılığı %50, özgüllüğü %94.0, PÖD %22.2, NÖD %98.2 ve doğruluğu %92.5 saptandı (p<0.001) (Tablo 4.11).

Meme dansitesi C ve D olan olgularda operasyon sonrası patolojik değerlendirmede 312 cerrahi sınırın 282'si (%90) negatif, 30'u (%10) pozitif saptandı. İntraoperatif görüntüleme; 262 (%84) sınırı gerçek negatif, 19 (%6) sınırı gerçek pozitif, 20 (%6.4) sınırı yanlış pozitif, 11 (%3.5) sınırı ise yanlış negatif değerlendirdi. Bu sonuçlarla dens memede intraoperatif görüntülemenin duyarlılığı %63.3, özgüllüğü %92.9, PÖD %48.7, NÖD %96.0 ve doğruluğu %90.1 saptandı (p<0.001) (Tablo 4.12).

Mamografik meme dansitesi dens olan ve dens olmayan hastalarda, intraoperatif görüntülemenin duyarlılığında, özgüllüğünde, PÖD, NÖD ve doğruluğunda anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.11. Meme dansitesi A ve B olan olgularda cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirme			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	4	14	18	50	94.0	22.2	98.2	92.5
	Negatif	4	218	222					
	Toplam	8	232	240					
95% Güven Aralığı					50.0-50.0	93.2-94.8	14.1-30.3	97.3-99.1	91.8-93.3

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.12. Meme dansitesi C ve D olan olgularda cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirme			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	19	20	39	63.3	92.9	48.7	96.0	90.1
	Negatif	11	262	273					
	Toplam	30	282	312					
95% Güven Aralığı					60.0-66.7	92.3-93.6	47.9-49.5	95.3-96.7	89.5-90.6

Tablo 4.13. Meme dansitesine göre intraoperatif görüntülemenin karşılaştırılması

	Dens olmayan meme		Dens meme		p
Toplam cerrahi sınır	n=240	95%GA	n=312	95%GA	
Pozitif cerrahi sınır	n=8 (3.3%)		n=30 (9.6%)		
Duyarlılık (%)	50.0	(50.0-50.0)	63.3	(78.2-100.0)	0.498
Özgüllük (%)	94.0	(93.2-94.8)	92.9	(84.9-91.6)	0.629
PÖD (%)	22.2	(14.1-30.1)	48.7	(54.2-65.9)	0.051
NÖD (%)	98.2	(97.3-99.1)	96.0	(95.6-100.0)	0.142
Doğruluk (%)	92.5	(91.8-93.3)	90.1	(89.5-90.6)	0.314

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri, GA: Güven aralığı

Toplam 55 hastada görüntüleme bulgusu pür kitle, 37 hastada kitle dışı veya mikrokalsifikasyon idi. Kitleler için operasyon sonrası patolojik değerlendirmede değerlendirilen 330 cerrahi sınırın 322'si (%98) negatif, 8'i (%2) pozitif saptandı. İntraoperatif görüntüleme 304 (%92.1) cerrahi sınırı gerçek negatif, 6 (%1.8) sınırı gerçek pozitif, 18 (%5.5) sınırı yanlış pozitif, 2 (%0.6) sınırı ise yanlış negatif değerlendirdi. Kitleler için intraoperatif görüntülemenin duyarlılığı %75, özgüllüğü %94.4, PÖD %25, NÖD %99.3 ve doğruluğu %93.9 saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.14).

Kitle dışı veya mikrokalsifikasyon lezyonları için intraoperatif görüntülemenin duyarlılığı %56.7, özgüllüğü %91.7, PÖD %51.5, NÖD %93.1 ve doğruluğu %87.0 saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.15).

İntraoperatif görüntülemenin NÖD ($p<0.001$) ve doğruluğu ($p=0.006$), lezyon bulgusu pür kitle saptanan olgularda kitle dışı-mikrokalsifikasyon saptanan olgulardan yüksek bulundu. Kitle dışı-mikrokalsifikasyon lezyonları için intraoperatif görüntülemenin PÖD'si ($p=0.042$) kitlelere göre yüksek bulundu. Duyarlılık ve özgüllükte anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.16).

Tablo 4.14. Kitle saptanan olgularda intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	6	18	24	75	94.4	25	99.3	93.9
	Negatif	2	304	306					
	Toplam	8	322	330					
95% Güven Aralığı					57.7-92.3	93.8-95.0	19.2-30.8	98.7-100.0	93.4-94.5

Tablo 4.15. Kitle dışı lezyon ve mikrokalsifikasyon saptanan olgularda intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	17	16	33	56.7	91.7	51.5	93.1	86.9
	Negatif	13	176	189					
	Toplam	30	192	222					
95% Güven Aralığı					54.3-59.1	90.7-92.6	50.5-52.6	92.2-94.1	86.2-87.7

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.16. İntraoperatif radyoloji değerlendirmesinin pür kitle ve kitle dışı-mikrokalsifikasyon saptanan olgularda karşılaştırması

	Pür kitle		Kitle dışı veya mikrokalsifikasyon		p
Toplam cerrahi sınır	n=330	95%GA	n=222	95%GA	
Pozitif cerrahi sınır	n=8(2.4%)		n=30(13.5%)		
Duyarlılık (%)	75	(57.7-92.3)	56.7	(54.3-59.1)	0.331
Özgüllük (%)	94.4	(93.8-95.0)	91.7	(90.7-92.6)	0.237
PÖD (%)	25	(19.2-30.8)	51.5	(50.5-52.6)	0.042
NÖD (%)	99.4	(98.7-100.0)	93.1	(92.2-94.1)	<0.001
Doğruluk (%)	93.9	(93.4-94.5)	86.9	(86.2-87.7)	0.006

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri, GA: Güven aralığı

Duktal karsinoma in-situ tanısı olan (pür DKİS ve eşlik eden DKİS olguları) 43 hastada, operasyon sonrası patolojide 33'ünde (%77) cerrahi sınırlar negatif, 10'unda (%23) en az bir cerrahi sınır pozitif saptandı. İntraoperatif görüntüleme; 23 (%54) olguyu gerçek negatif, 9 (%21) olguyu gerçek pozitif, 10 (%23) olguyu yanlış pozitif, 1 (%2) olguyu yanlış negatif olarak değerlendirdi. İntraoperatif görüntülemenin DKİS olgularında duyarlılığı %90, özgüllüğü %69.7, PÖD %47.4, NÖD %95.8 ve doğruluğu %74.4 saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.17).

Duktal karsinoma in-situ olgularında intraoperatif patoloji değerlendirmesinin duyarlılığı %70, özgüllüğü %39.4, PÖD %25.9, NÖD %81.3 ve doğruluğu %46.5 bulundu ($p=0.590$) (Tablo 4.18)

Duktal karsinoma in-situ olgularında intraoperatif görüntülemenin özgüllük ($p=0.013$) ve doğruluğu ($p=0.008$) intraoperatif patoloji değerlendirmesinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Duyarlılık, PÖD ve NÖD'de anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.19).

Tablo 4.17. DKİS olgularında intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirme			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	9	10	19	90	69.7	47.4	95.8	74.4
	Negatif	1	23	24					
	Toplam	10	33	43					
95% Güven Aralığı					72.5-100.0	66.0-73.4	45.00-49.7	88.0-100.0	71.2-77.6

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.18. DKİS olgularında intraoperatif patoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirme			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Patoloji Değerlendirmesi	Pozitif	7	20	27	70	39.4	25.9	81.3	46.5
	Negatif	3	13	16					
	Toplam	10	33	43					
95% Güven Aralığı					57.6-82.4	36.7-42.1	20.9-31.0	71.6-91.0	45.3-47.7

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.19. DKİS olgularında intraoperatif radyoloji ve intraoperatif patoloji değerlendirmesinin karşılaştırılması

	İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi		İntraoperatif Patoloji Değerlendirmesi		p
Toplam olgu sayısı	n=43	95%CI	n=43	95%CI	
Pozitif cerrahi sınır	n=10(23.3%)		n=10(23.3%)		
Duyarlılık(%)	90	(72.5-100)	70	(57.6-82.4)	0.263
Özgüllük(%)	69.7	(66.0-73.4)	39.4	(36.7-42.1)	0.013
PÖD(%)	47.4	(45-49.7)	25.9	(20.9-31.0)	0.137
NÖD(%)	95.8	(88.0-100)	81.3	(71.6-90.9)	0.156
Doğruluk(%)	74.4	(71.2-77.6)	46.5	(45.3-47.7)	0.008

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri, GA: Güven aralığı

Duktal karsinoma in-situ olgularında 258 cerrahi sınırın 237'si (%92) negatif 21'i (%8) pozitif saptandı. İntraoperatif görüntüleme; 221 (%85.7) sınırı gerçek negatif 15 (%5.8) sınırı gerçek pozitif, 16 (%6.2) sınırı yanlış pozitif, 6 (%2.3) sınırı ise yanlış negatif olarak değerlendirdi. İntraoperatif görüntülemenin duyarlılığı %71.4 özgüllüğü %93.2, PÖD %48.4, NÖD %97.4 ve doğruluğu %91.5 saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.20).

İntraoperatif patoloji değerlendirmesinin duyarlılığı %71.4, özgüllüğü %85.2, PÖD %30, NÖD%97.1, doğruluğu %84.1 bulundu.

Pür invaziv karsinom olgularında, operasyon sonrası patolojik değerlendirmede 294 cerrahi sınırın 277'si (%94) negatif, 17'si (%6) pozitif saptandı. İntraoperatif görüntüleme; 259 (%88.1) sınırı gerçek negatif, 8 (%2.7) sınırı gerçek pozitif, 18 (%6.1) sınırı yanlış pozitif, 9 (%3.1) sınırı ise yanlış negatif olarak değerlendirmiştir. İntraoperatif görüntülemenin pür invaziv karsinom olgularında %47.1, özgüllüğü %93.5, PÖD %30.7, NÖD %96.6 ve doğruluğu %90.8 saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.21).

İntraoperatif patoloji değerlendirmesinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %92.4, PÖD %44.7, NÖD %100, doğruluk %92.9 bulundu.

Pür invaziv karsinom ve DKİS olgularında, cerrahi sınırlara göre intraoperatif görüntülemenin duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğunda anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4.22).

Tablo 4.20. DKİS olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	15	16	31	71.4	93.2	48.4	97.4%	91.5
	Negatif	6	221	227					
	Toplam	21	237	258					
95% Güven Aralığı					65.3-77.5	92.5-94.0	47.3-49.5	96.5-98.2	90.8-92.2

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.21. Pür invaziv kanser olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	8	18	26	47.1	93.5	30.7	96.6	90.8
	Negatif	9	259	268					
	Toplam	17	277	294					
95% Güven Aralığı					44.3-49.9	92.8-94.2	26.1-35.4	95.9-97.4	90.2-91.4

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.22. İntraoperatif radyoloji değerlendirmesinin DKİS ve pür invaziv karsinom olgularında karşılaştırılması

	DKİS bulunan olgular		Pür invaziv karsinom		p
Toplam cerrahi sınır	n=258	95%CI	n=294	95%CI	
Pozitif cerrahi sınır	n=21(8.1%)		n=17(5.8%)		
Duyarlılık(%)	71.4	(65.3-77.5)	47.1	(44.3-49.9)	0.128
Özgüllük(%)	93.2	(92.5-94.0)	93.5	(92.8-94.2)	0.908
PÖD(%)	48.4	(47.3-49.5)	30.7	(26.1-35.4)	0.175
NÖD(%)	97.4	(96.5-98.2)	96.6	(95.9-97.4)	0.642
Doğruluk(%)	91.5	(90.8-92.2)	90.8	(90.2-91.4)	0.786

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri, GA: Güven aralığı

İnvaziv lobüler kanser olgularında, operasyon sonrası patolojik değerlendirmede 60 cerrahi sınırın 51'i (%85) negatif, 9'u (%15) pozitif saptandı. İntraoperatif görüntüleme ile 47 (%78.3) sınır gerçek negatif, 2 (%3.3) sınır gerçek pozitif, 4 (%6.7) sınır yanlış pozitif, 7 (%11.7) sınır ise yanlış negatif değerlendirdi. İntraoperatif görüntülemenin invaziv lobüler kanser olgularında cerrahi sınırlara göre duyarlılığı %22.2, özgüllüğü %92.2, PÖD %33.3, NÖD %87.0 ve doğruluğu %81.7 saptanmıştır (p=0.185) (Tablo 4.23).

İnvaziv lobüler kanser olgularında intraoperatif patoloji değerlendirmesinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %88.2, PÖD %60, NÖD %100 ve doğruluğu %90 saptandı (p<0.001) (Tablo 4.24).

Non-lobüler kanser olgularında operasyon sonrası patolojik değerlendirmede 492 cerrahi sınırın 463'ü (%94) negatif, 29'u (%6) pozitif saptandı. İntraoperatif görüntüleme; 433 (%88) sınırı gerçek negatif, 21 (%4.3) sınırı gerçek pozitif, 30 (%6.1) sınırı yanlış pozitif, 7 (%1.6) sınırı ise yanlış negatif değerlendirdi. İntraoperatif görüntülemenin non-lobüler kanser olgularında cerrahi sınırlara göre duyarlılığı %72.4, özgüllüğü %93.5, PÖD %41.2, NÖD %98.2 ve doğruluğu %92.3 saptandı (p<0.001) (Tablo 4.25).

Nonlobüler kanser olgularında intraoperatif patoloji değerlendirmesinin duyarlılığı %79.3, özgüllüğü %89.2, PÖD %31.5, NÖD %98.6 ve doğruluğu %88.6 saptandı.

İnvaziv lobüler kanser olgularında, intraoperatif görüntülemenin duyarlılığı (p<0.001) ve NÖD'si (p=0.009) intraoperatif patoloji değerlendirmesine göre düşük bulundu. Özgüllük, PÖD ve doğrulukta anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.26).

İnvaziv lobüler kanser olgularında, non-lobüler kanser olgularına göre intraoperatif görüntülemenin duyarlılığı (p=0.008), NÖD (p=0.031) ve doğruluğu (p=0.021) daha düşük bulundu. Özgüllük ve PÖD'de anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.27).

Tablo 4.23. İnvaziv lobüler kanser olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	2	4	6	22.2	92.2	33.3	87.0	81.7
	Negatif	7	47	54					
	Toplam	9	51	60					
95% Güven Aralığı					6.0- 38.5	88.6-95.7	14.5-52.2	83.9-90.2	79.1-84.3

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.24. İnvaziv lobüler kanser olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif patoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Patoloji Değerlendirmesi	Pozitif	9	6	15	100	88.2	60	100	90
	Negatif	0	45	45					
	Toplam	9	51	60					
95% Güven Aralığı					78.2-100.0	84.9-91.60	54.2-65.8	95.6-100.0	87.1-92.9

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.25. Non-lobüler kanser olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	21	30	51	72.4	93.5	41.2	98.2	92.3
	Negatif	8	433	441					
	Toplam	29	463	492					
95% Güven Aralığı					67.9-77.0	93.1-93.9	39.6-42.8	97.8-98.6	91.91-92.64

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.26. İnvaziv lobüler kanser olgularında intraoperatif radyoloji ve intraoperatif patoloji değerlendirmesinin karşılaştırması

	İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi		İntraoperatif Patoloji Değerlendirmesi		p
Toplam cerrahi sınır	n=60	95%GA	n=60	95%GA	
Pozitif cerrahi sınır	n=9(15%)		n=9(15%)		
Duyarlılık (%)	22.2	(6.0-38.5)	100	(78.22-100)	<0.001
Özgüllük (%)	92.2	(88.6-95.7)	88.2	(84.87-91.6)	0.505
PÖD (%)	33.3	(14.5-52.2)	60	(54.16-65.84)	0.268
NÖD (%)	87.0	(83.9-90.2)	100	(95.64-100)	0.009
Doğruluk (%)	81.7	(79.1-84.3)	90	(87.08-92.92)	0.191

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri, GA: Güven aralığı

Tablo 4.27. İntraoperatif radyoloji değerlendirmesinin invaziv lobüler kanser ve non-lobüler kanser olgularında karşılaştırması

	İnvaziv lobüler kanser		Non-lobüler kanser		p
Toplam cerrahi sınır	n=60	95%GA	n=492	95%GA	
Pozitif cerrahi sınır	n=9(15%)		n=29(5.9%)		
Duyarlılık(%)	22.2	(6.0-38.5)	72.4	(67.9-76.9)	0.008
Özgüllük(%)	92.2	(88.6-95.7)	93.5	(93.1-93.9)	0.72
PÖD(%)	33.3	(14.5-52.2)	41.2	(39.6-42.8)	0.707
NÖD(%)	87.0	(83.9-90.2)	98.2	(97.8-98.6)	0.031
Doğruluk(%)	81.7	(79.1-84.3)	92.3	(91.9-92.6)	0.021

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri, GA: Güven aralığı

İnvaziv kanserlerde moleküler alt tiplere göre toplam 24 luminal A, 48 luminal B, 5 HER 2 pozitif ve 8 TN tümör vardı. Operasyon sonrası patolojik değerlendirmede luminal A ve luminal B için değerlendirilen 432 cerrahi sınırın 404'ü (%93) negatif, 28 (%7)'i pozitif saptandı. İntraoperatif görüntüleme 377 (%87.3) cerrahi sınırı gerçek negatif, 16 (%3.7) sınırı gerçek pozitif, 27 (%6.3) sınırı yanlış pozitif, 12 (%2.8) sınırı ise yanlış negatif değerlendirdi. İntraoperatif görüntülemenin luminal A ve luminal B tümör olgularında duyarlılığı %57.1, özgüllüğü %93.3, PÖD %37.2, NÖD %96.9 ve doğruluğu %91.0 saptandı (p<0.001) (Tablo 4.28).

Operasyon sonrası patolojik değerlendirmede HER 2 (+) ve TN tümör olgularında değerlendirilen 78 cerrahi sınırın 73'ü (%93.6) negatif, 5'i (%6.4) pozitif saptandı. İntraoperatif görüntüleme 69 (%88.5) sınırı gerçek negatif, 4 (%5.1) sınırı gerçek pozitif, 4 (%5.1) sınırı yanlış pozitif, 1 (%1.3) sınırı ise yanlış negatif değerlendirdi. İntraoperatif görüntülemenin HER 2 (+) ve TN tümör olgularında duyarlılığı %80, özgüllüğü %94.5, PÖD %50, NÖD %98.6 ve doğruluğu %93.6 saptandı (p<0.001) (Tablo 4.29).

Luminal A-luminal B ve HER 2 (+)-TN tümör olguları arasında intraoperatif radyoloji değerlendirmesinin duyarlılık, özgüllük, PÖD, NÖD ve doğruluğunda anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.30).

Tablo 4.28. Luminal A ve luminal B tümör olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	16	27	43	57.1	93.3	37.2	96.9	91.0
	Negatif	12	377	389					
	Toplam	28	404	432					
95% Güven aralığı					54.5-59.8	92.9-93.8	34.9-39.5	96.4-97.4	90.6-91.4

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.29. HER 2(+) ve triple negatif tümör olgularında cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	4	4	8	80	94.5	50	98.6	93.6
	Negatif	1	69	70					
	Toplam	5	73	78					
95% Güven Aralığı					49.6-100.0	92.0-97.1	50.0-50.0	95.8-100.0	91.2-95.9

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.30. İntraoperatif radyoloji değerlendirmesinin luminal A-luminal B ve HER 2(+)-triple negatif tümör olgularında karşılaştırması

	Luminal A ve Luminal B		HER 2(+) ve Triple negatif		p
Toplam cerrahi sınır	n=432	95%GA	n=78	95%GA	
Pozitif cerrahi sınır	n=28 (6.5%)		n=5 (6.5%)		
Duyarlılık (%)	57.1	(54.5-59.8)	80	(49.6-100)	0.310
Özgüllük (%)	93.3	(92.9-93.8)	94.5	(92.0-97.1)	0.692
PÖD (%)	37.2	(34.9-39.5)	50	(50.0-50.0)	0.502
NÖD (%)	96.9	(96.4-97.4)	98.6	(95.8-100.0)	0.390
Doğruluk(%)	91.0	(90.6-91.4)	93.6	(91.2-95.9)	0.425

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri, GA: Güven aralığı

Neoadjuvan kemoterapi almış olgularda operasyon sonrası patolojik değerlendirmede 162 cerrahi sınırın 145'i (%90) negatif, 17'si (%10.5) pozitif saptandı. İntraoperatif görüntüleme 138 (%85.2) sınırı gerçek negatif, 7 (%4.3) sınırı gerçek pozitif, 7 (%4.3) sınırı yanlış pozitif, 10 (%6.2) sınırı ise yanlış negatif değerlendirdi. İntraoperatif görüntülemenin NAKT almış olgularda duyarlılığı

%41.2, özgüllüğü %95.2, PÖD %50, NÖD %93.2 ve doğruluğu %89.5 saptandı (p<0.001) (Tablo 4.31).

NAKT almış olgularda intraoperatif patoloji değerlendirmesinin duyarlılığı %88.2, özgüllüğü %94.5, PÖD %65.2, NÖD %98.6 ve doğruluğu %93.8 saptandı (p<0.001) (Tablo 4.32).

NAKT almamış olgularda operasyon sonrası patolojik değerlendirmede 390 cerrahi sınırın 369 (%94.6)'u negatif, 21 (%5.4)'i pozitif saptandı. İntraoperatif görüntüleme; 342 (%87.7) sınırı gerçek negatif, 16 (%4.1) sınırı gerçek pozitif, 27 (%6.9) sınırı yanlış pozitif, 5 (%1.3) sınırı ise yanlış negatif değerlendirdi. İntraoperatif görüntülemenin NAKT almamış olgularda duyarlılığı %76.2 özgüllüğü %92.7, PÖD %37.2, NÖD %98.6 ve doğruluğu %91.8 saptandı (p<0.001) (Tablo 4.33).

NAKT almamış olgularda intraoperatif patoloji değerlendirmesinin duyarlılığı %81, özgüllüğü %87, PÖD %26.2, NÖD %98.8 ve doğruluğu %86.7 saptandı.

NAKT almış hastalarda intraoperatif görüntülemenin duyarlılığı (p=0.004) ve NÖD'si (p=0.023) intraoperatif patoloji değerlendirmesine göre düşüktür. Özgüllük, PÖD ve doğrulukta anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.34).

NAKT almamış olgularda intraoperatif görüntülemenin duyarlılığı (p=0.029) ve NÖD'si (p=0.006) NAKT almış olgulara göre yüksektir. Özgüllük, PÖD ve doğrulukta anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.35).

Tablo 4.31. NAKT almış olgularda cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirme			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	7	7	14	41.2%	95.2%	50%	93.2%	89.5%
	Negatif	10	138	148					
	Toplam	17	145	162					
95% Güven Aralığı					36.3-46.0	93.9-96.5	50.0-50.0	92.0-94.5	88.4-90.6

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.32. NAKT almış hastalarda cerrahi sınırlara göre intraoperatif patoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Patoloji Değerlendirmesi	Pozitif	15	8	23	88.2	94.5	65.2	98.6	93.8
	Negatif	2	137	139					
	Toplam	17	145	162					
95% Güven Aralığı					78.2-98.3	93.2-95.8	60.5-69.9	97.2-100.0	92.7-95.0

Tablo 4.33. NAKT almamış olgularda cerrahi sınırlara göre intraoperatif radyoloji ve postoperatif patoloji değerlendirmesi

		Nihai patoloji değerlendirmesi			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
		Pozitif	Negatif	Toplam					
İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi	Pozitif	16	27	43	76.2	92.7	37.2	98.6	91.8
	Negatif	5	342	347					
	Toplam	21	369	390					
95% Güven Aralığı					69.4-83.0	92.2-93.2	34.9-39.5	98.0-99.1	91.3-92.3

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Tablo 4.34. NAKT almış hastalarda intraoperatif radyoloji ve patoloji değerlendirmesinin karşılaştırması

	İntraoperatif Radyoloji Değerlendirmesi		İntraoperatif Patoloji Değerlendirmesi		p
Toplam cerrahi sınır	n=162	95%GA	n=162	95%GA	
Pozitif cerrahi sınır	n=17 (10.5%)		n=17 (10.5%)		
Duyarlılık (%)	41.2	(36.3-46.0)	88.2	(78.2-98.3)	0.004
Özgüllük (%)	95.2	(93.9-96.5)	94.5	(93.2-95.8)	0.790
PÖD (%)	50.0	(50.0-50.0)	65.2	(60.5-69.9)	0.363
NÖD (%)	93.2	(92.0-94.5)	98.6	(97.2-100.0)	0.023
Doğruluk (%)	89.5	(88,4-90,6)	93.8	(92.7-95.0)	0.159

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri, GA: Güven aralığı

Tablo 4.35. İntraoperatif radyoloji değerlendirmesinin NAKT almış ve almamış olgularda karşılaştırması

	NAKT almış		NAKT almamış		p
Toplam cerrahi sınır	n=162	95%GA	n=390	95%GA	
Pozitif cerrahi sınır	n=17(10.5%)		n=21(5.4%)		
Duyarlılık (%)	41.2	(36.3-46.0)	76.2	(69.4-83.0)	0.029
Özgüllük (%)	95.2	(93.9-96.5)	92.7	(92.2-93.2)	0.287
PÖD (%)	50.0	(50.0-50.0)	37.2	(34.9-39.5)	0.401
NÖD (%)	93.2	(92.0-94.5)	98.6	(98.0-99.1)	0.006
Doğruluk (%)	89.5	(88.4-90.6)	91.8	(91.3-92.3)	0.400

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri, GA: Güven aralığı

4.4 Postoperatif Histopatolojik İnceleme

Operasyon sırasında hedefli re-eksizyon yapılmadan önce 18(%19.6) olguda, 38(%6.9) cerrahi sınır pozitif tespit edildi. Pozitif cerrahi sınır en çok 9 (%23.6) cerrahi sınır ile superiorda izlenirken, en az 4 (%10.5) cerrahi sınır ile anterior cerrahi sınırda izlenmiştir. Bulgular Tablo 4.36 özetlenmiştir (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. Hedefli reeksizyonlar öncesi postoperatif histopatolojik sonuçlar

İlk spesmen cerrahi sınır	Negatif		Pozitif	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
Olgu sayısı	74	80.4	18	19.6
Cerrahi sınır sayısı	514	93.1	38	6.9
Anterior	88	95.7	4	4.4
İnferior	86	93.5	6	6.5
Lateral	84	91.3	8	8.7
Medial	87	94.6	5	5.4
Posterior	86	93.5	6	6.5
Superior	83	90.2	9	9.8

İntraoperatif görüntüleme ve patoloji değerlendirmesi ile toplam 18 hastada, postoperatif sonuçlara göre cerrahi sınırı pozitif olan olguların yaşları 34-72 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 50.3 ± 10.5 idi (34-72). Ortalama histopatolojik tümör boyutu 31.3 ± 17 mm'dir

(3 mm-60mm). Histopatolojik değerlendirmede 10 İDK, 4 İLK, 3 pür DKİS, 1 mikst invaziv karsinom tümör bulunmaktadır. Sekiz hasta pür invaziv, 7 hasta invaziv karsinom ve eşlik eden DKİS, 3 hasta pür DKİS tanısı aldı. Tümör bulgusu olarak 5 lezyonda kitle, 13 lezyonda kitle dışı veya mikrokalsifikasyon saptandı. Moleküler alt tiplere göre 1 luminal A, 12 luminal B, 1 HER 2 (+), 1 TN tümör bulunmakta idi. Olguların klinik, görüntüleme ve histopatolojik özellikleri tablo 4.37 ve tablo 4.38’de özetlenmiştir.

Tablo 4.37. Hedefli re-eksizyonlar öncesi pozitif cerrahi sınır olan olguların özellikleri

	Ort	s.s.	Medyan	Min	Max
Yaş	50.3	±10.5	48.5	34	72
Tümör sayısı	1.2	±.5	1	1	3
Preoperatif tümör radyolojik boyutu	34.6	±14.8	38.5	9	51
Spesmen radyolojik tümör boyutu	37.9	±15.8	31	11	65
Çıkan lenf nodu sayısı	9.4	±9.6	5	1	36
Sentinel pozitif lenf nodu sayısı	2.1	±1	2	1	4
Histopatolojik tümör boyutu	31.3	±17	31.5	3	60

Ort: Ortalama s.s:Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

Tablo 4.38. Hedefli re-eksizyonlar öncesi pozitif cerrahi sınır olan olguların özellikleri

		Sayı	Yüzde (%)
Menapoz durumu	Premenapoz	10	55.6
	Postmenapoz	8	44.4
Meme dansitesi	A	0	.0
	B	6	33.3
	C	10	55.6
	D	2	11.1
Neoadjuvan kemoterapi	Yok	11	61.1
	Var	7	38.9
Lezyon bulgusu	Kitle	5	27.8
	Kitle dışı veya mikrokalsifikasyon	13	72.2
Tümör dağılımı	Tek	16	88.9
	Multifokal	2	11.1
Spesmen US	Yok	17	94.4
	Var	1	5.6
Spesmen US bulgu	Yok	0	.0
	Var	1	100.0

Tablo 4.38. Hedefli re-eksizyonlar öncesi pozitif cerrahi sınır olan olguların özellikleri (devam)

Histopatolojik alt tip	Duktal Karsinoma in-situ	3	16.7
	İnvaziv Duktal Karsinom	10	55.6
	İnvaziv Lobuler Karsinom	4	22.2
	Kribriform Karsinom	0	.0
	Mikst İnvaziv Karsinom	1	5.6
	Müsinöz Karsinom	0	.0
Moleküler alt tip	Luminal A	1	6.7
	Luminal B	12	80.0
	HER 2 (+)	1	6.7
	Triple Negatif	1	6.7
İnvaziv-in situ tümörler	DKİS	3	16.7
	İnvaziv karsinom	8	44.4
	İnvaziv karsinom ve DKİS	7	38.9
Tümör derecesi	2	11	61.1
	3	7	38.9
Sentinel lenf nodu	Negatif	10	55.6
	Pozitif	8	44.4
İğne-tel sistemi ile işaretleme	Yok	8	44.4
	Var	10	55.6

Postoperatif patolojik değerlendirmede pozitif cerrahi sınır saptanan 18 hasta için, intraoperatif görüntülemenin yalancı negatif değerlendirdiği üç olgunun ikisi kitle ve kitle dışı lezyonla saptanan invaziv lobüler kanserdi. Bu iki olgu da NAKT ile kısmi yanıt alınmış Luminal A ve B olguları. Üçüncü olgu, mikrokalsifikasyon bulgusu olan DKİS idi. Hastaların yaş ortalaması 50.3 idi. İntraoperatif patoloji değerlendirmesinin yalancı negatif sonuçlandığı 3 olgudan ikisi kitle dışı lezyon, biri kitle idi, tümünde eşlik eden mikrokalsifikasyonlar vardı. Bu olguların 1'i pür DKİS, 2'si DKİS'in eşlik ettiği luminal B ve HER 2 (+) invazif duktal kanserdi. Yaş ortalaması 54.3 idi. Bu olgularda mamografik meme dansitesi Tip B ve C idi.

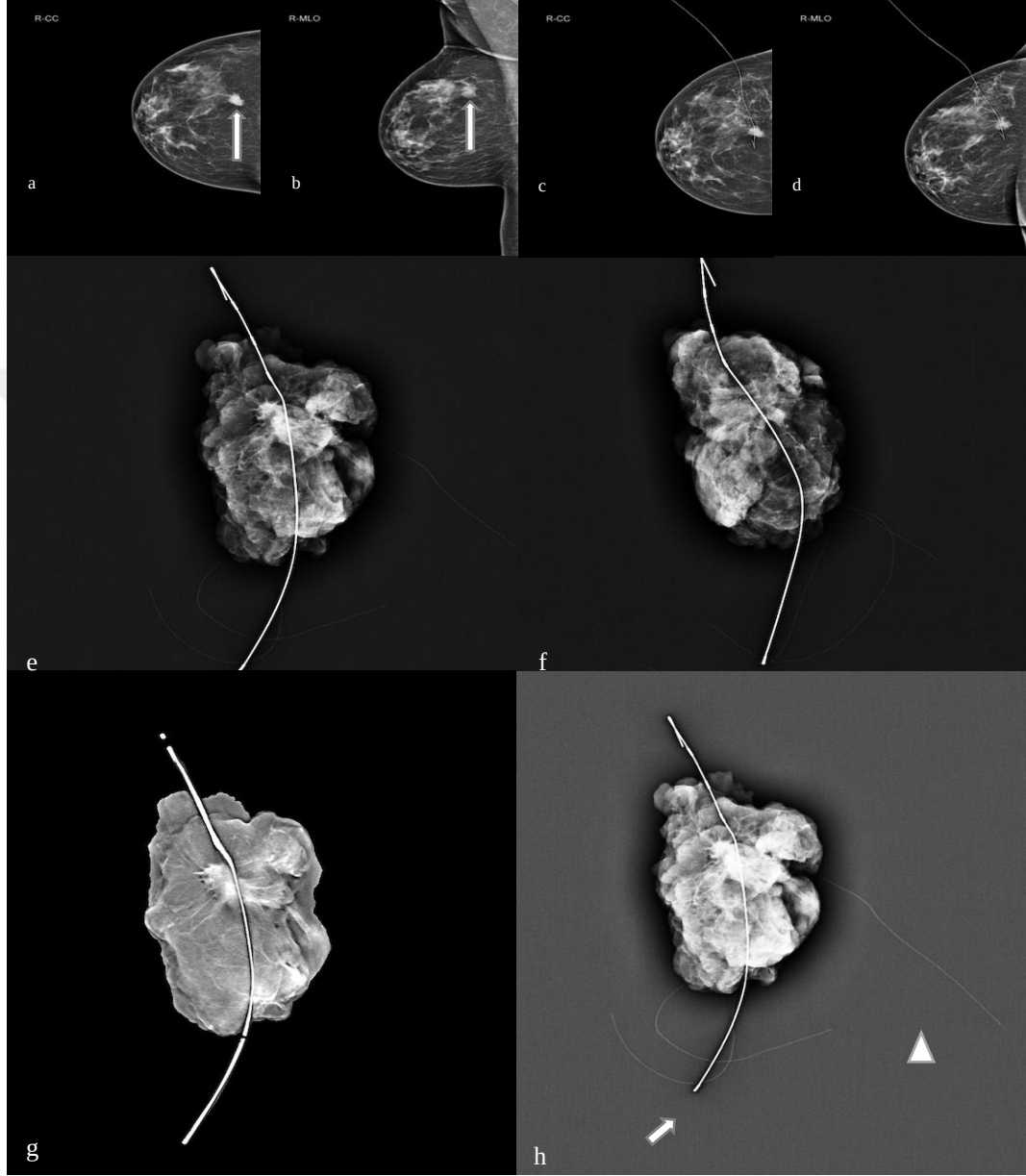
Toplam 4 hastada postoperatif cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle ikinci cerrahi yapıldı. Bu olgularda ortalama yaş 45.3, ortalama tümör boyutu 28.5 mm'dir. Bu dört olgunun ikisi İDK ve eşlik eden DKİS, ikisi pür DKİS idi. Olguların tümünde mikrokalsifikasyon bulgusu vardı. Bu hastaların tümü intraoperatif görüntülemeye en az bir cerrahi sınırı pozitif değerlendirilerek intraoperatif re-eksizyon yapılan

olgulardı. İntraoperatif patolojik değerdendirmede bu olguların ikisinde sınır pozitifliği saptanırken, ikisinde sınırlar nomal değerdendirildi.



5. OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1

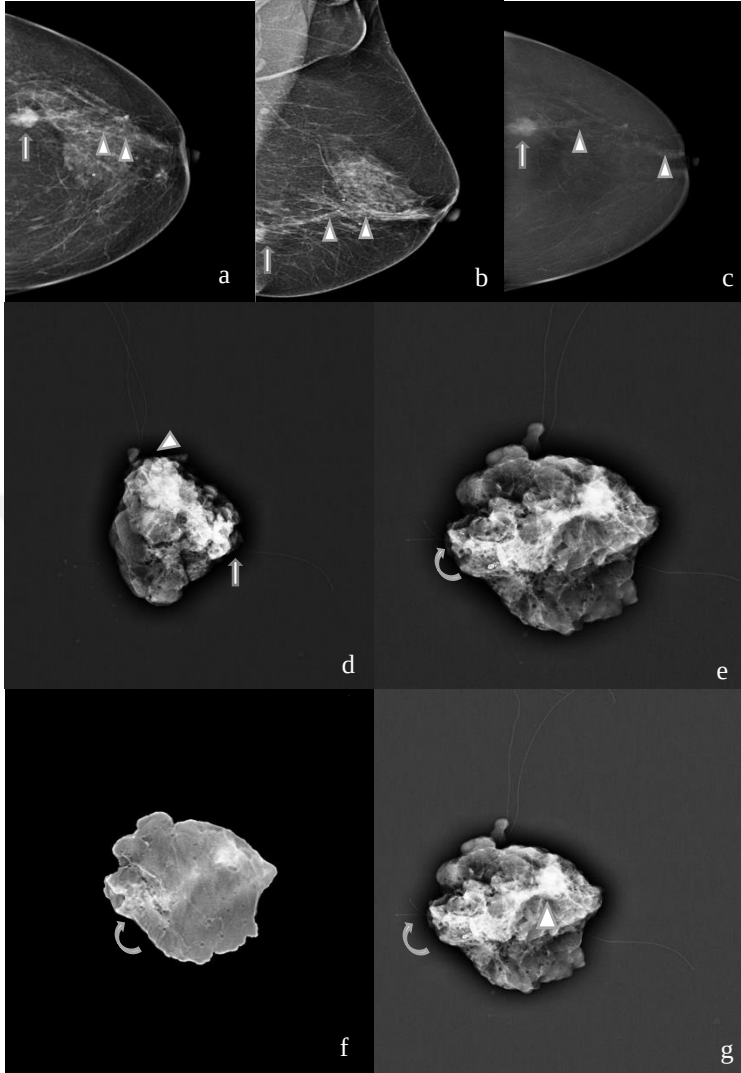


Resim 1. 46 yaşında kadın hastada sağ kraniokaudal (CC) ve sağ mediolateral oblik (MLO) mamogramlarda üst dış kadranda spiküle kitle (ok) mevcut (a,b). Kitle iğne-tel sistemi ile işaretlendi ve telin konumu doğrulandı (c,d). Spesmen iki yönlü radyografisi (e,f) ve tomosentez (g) görüntülerinde kitlenin negatif cerrahi sınır ile çıkartıldığı izleniyor. İki uzun iplik (ok) lateral cerrahi sınırı, tek uzun iplik (ok başı) anterior

cerrahi sınırı gösteriyor (h). İnteroperatif görüntüleme ve histopatolojik değeriendirmede cerrahi sınırlar negatif olarak belirtildi. Nihai histopatolojik incelemede negatif cerrahi sınır ile çıkartılmış müsinöz tümör olduğu doğrulandı.



OLGU 2



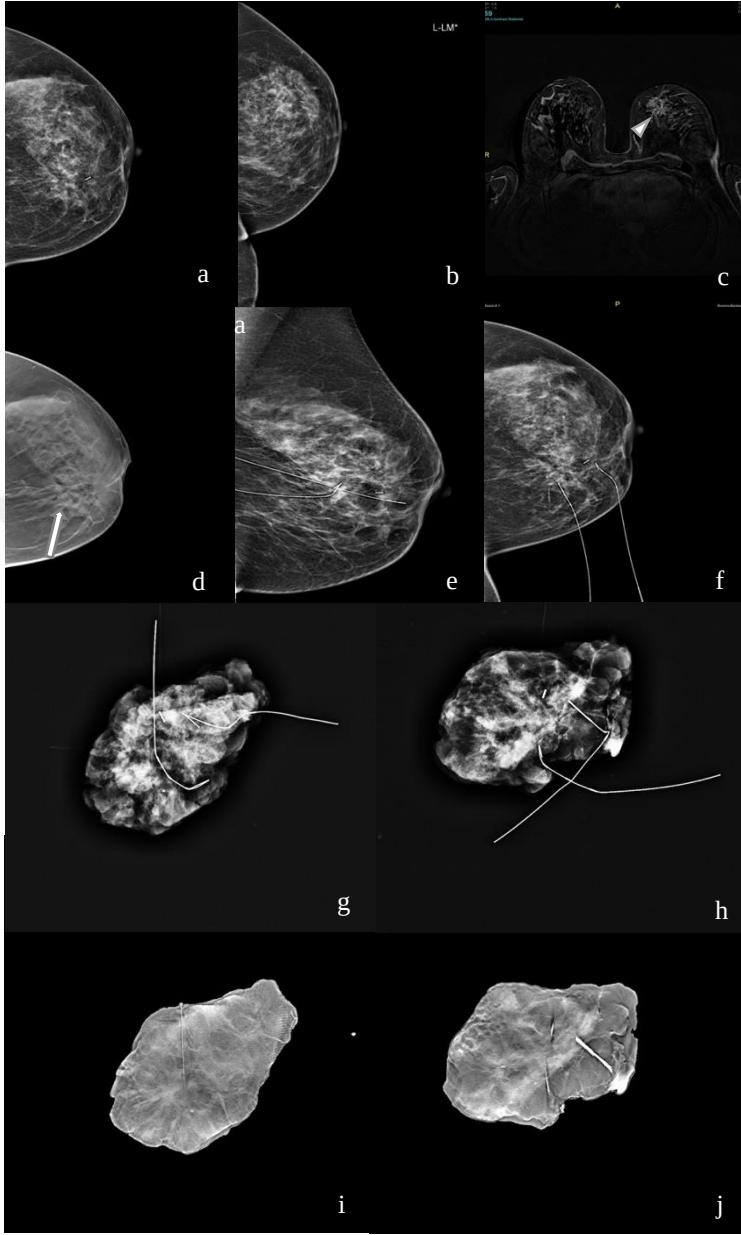
Resim 2. 60 yaşında kadın hastada sol meme kranioakudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) mamogramlarda alt dış kadranda düzensiz kenarlı yüksek dansiteli kitle (ok) ve kitle önünden başlayarak meme başına doğru uzanımı bulunan segmental-bölgesel pleomorfik mikrokalsifikasyonlar (ok başları) izleniyor (a,b). Yüksek enerjili görüntüde kitlenin belirgin boyanma (ok) ve kitleden meme başına doğru uzanımı bulunan heterojen ve segmental kitle dışı boyanma (ok başları) mevcut (c). Spesmenin iki yönlü grafisinde anterior (ok), lateral (ok başı) ve superiorda (eğimli ok) tümör cerrahi sınıra bitişiktir (d,e). Tomoseztez görüntüsünde tümörün superior sınıra bitişik (eğimli ok) olduğu izleniyor (f). İki kısa iplik (eğimli ok) superior cerrahi sınırı gösteriyor (g).

İntraoperatif görüntülemeye anterior, superior ve lateral cerrahi sınırların pozitif olduğu saptandı. İntraoperatif histopatolojik değerlendirme, cerrahi sınırların negatif

olduğunu belirtti. İntraopeatif görüntüleme yönlendirmesi ile anterior, superior ve lateral re-eksizyonlar yapıldı. Posoperatif histopatolojik incelemede superior ve lateral cerrahi sınırlardan ek tümör dokusu çıkartıldığı saptandı, anterior re-eksizyon materyalinde özellik görülmedi. Nihai histopatolojik incelemede negatif cerrahi sınır sağlandı (invaziv duktal karsinom ve eşlik eden DKİS).



OLGU 3

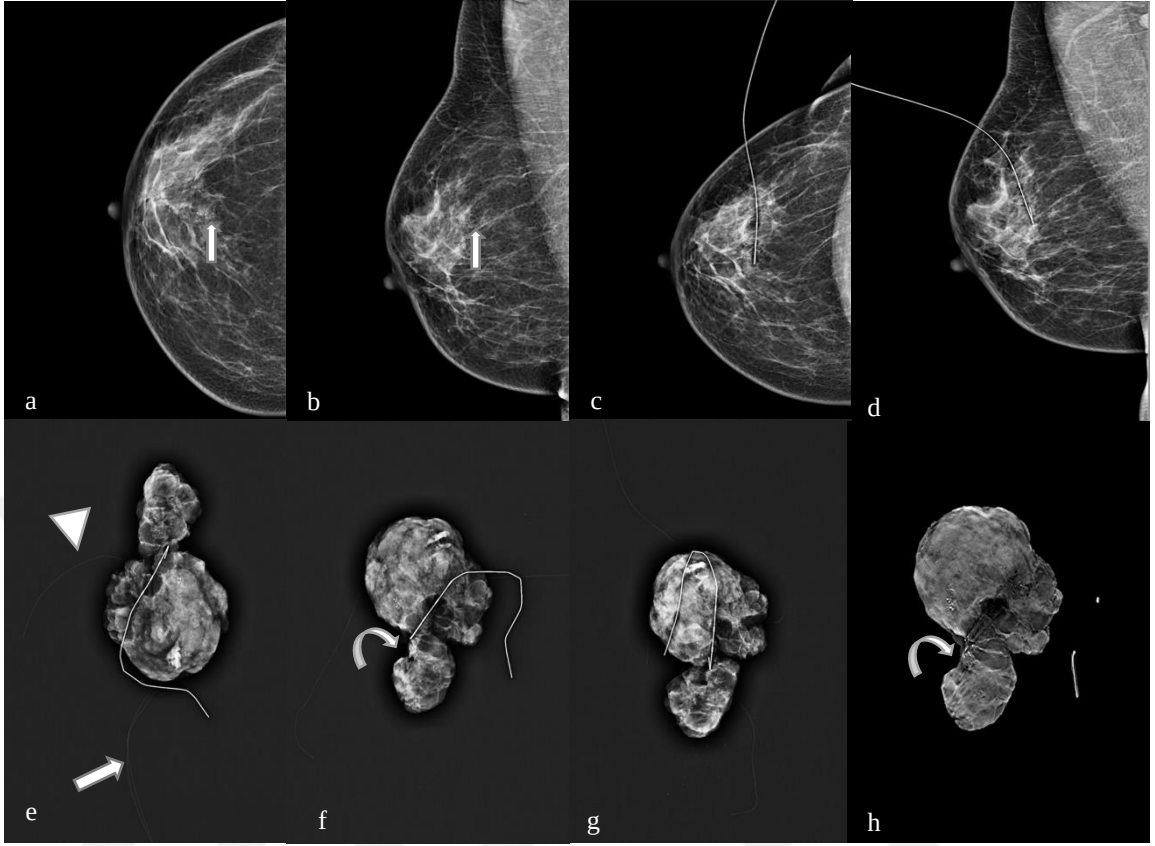


Resim 3. 35 yaşında, invaziv lobüler kanser tanılı hastada NAKT sonrası yapılan preoperatif kraniokaudal (CC) ve lateromedial (LM) mamogramlarda sol memede alt-iç kadranda tümör yatağında metalik marker mevcut (a,b). Tomosentez görüntülerinde marker posteriorunda geniş yapısal bozulma (ok) mevcut (c). Manyetik rezonans görüntülemeye tümör yatağında kitlesel olmayan boyanma (ok başı) izlendi (d). Tümör yatağında bulunan metalik marker ve posteriorunda bulunan geniş yapısal bozulma içine alınacak şekilde iki adet tel ile işaretlendi (e,f). İki yönlü sepesmen radyografilerinde ve tomosentez görüntülerinde lezyon negatif cerrahi sınır ile çıkartılmış olarak değerlendirildi (g,h,i,j).

İntraoperatif histopatolojik değerlendirmede superior, inferior, lateral, medial ve posterior sınırlarda cerrahi sınır pozitifliği saptandı. İntraoperatif patoloji değerlendirmesi ile re-eksizyon yapılan bu sınırlardan ek tümör dokusu çıkartıldı. Nihai histopatolojik değerlendirmede negatif cerrahi sınır sağlandı.



OLGU 4



Resim 4. 49 yaşında kadın hasta sağ memede üst-orta kadranda lineer-dallanan pleomorfik mikrokalsifikasyonlar (ok) mevcut.(a,b) Mikrokalsifikasyon kümesi iğne-tel sistemi ile işaretlendi ve telin konumu doğrulandı (c,d) Spesmen radyografisinde iki uzun iplik (ok) lateral, tek uzun iplik (ok başı) anterior cerrahi sınırı gösteriyor (e). Spesmen radyografisi (f,g) ve tomosentez (h) görüntülerde, mikrokalsifikasyonlar medial cerrahi sınıra (eğimli ok) bitişik olarak değerlendirildi.

İntraoperatif görüntüleme medial cerrahi sınırın, intraoperatif histopatolojik değerlendirme superior, inferior ve medial cerrahi sınırların pozitif olduğunu belirtti. Yapılan superior, inferior ve medial re-eksizyon materyallerinde özellik görülmedi. Nihai histopatolojik incelemede negatif cerrahi sınır sağlandı (invaziv duktal karsinom ve eşlik eden DKİS).

6. TARTIŞMA

Meme kanserinde MKC tedavinin başarısı, güvenli cerrahi sınır sağlanmasıyla mümkündür. İntraoperatif histopatolojik değerlendirme ve spesmen görüntüleme temiz cerrahi sınır sağlamak için yaygın kullanılan yöntemlerdir. Spesmen görüntülemede temel yöntem spesmen radyografisidir. Literatürde spesmen radyografisinin pozitif cerrahi sınır oranını ve dolayısıyla tekrar ameliyat oranını azalttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, tam aksini belirten yayınlar da bulunmaktadır (8,140,144–147). Mamografi teknolojisinin gelişmesiyle 2 boyutlu spesmen grafilerine eklenen 3 boyutlu tomosentez görüntüleme, hem lezyonu tanımlama duyarlılığını artırdı, hem de yön oryantasyonunu kolaylaştırdı (10,11,153–155). Tomosentez ile özellikle genç ve meme yapısı dens olan hastalarda spesmen US gereksinimi azaltılarak tek üniteye daha detaylı ve güvenilir görüntüleme sağlanmaktadır. Spesmen görüntülemede tomosentezin kullanılmasının re-eksizyon cerrahisi oranlarını azalttığı gösterilmiştir (156). Spesmen US, cerrahi sınır değerlendirilmesinde tek başına kullanıldığında güvenilir bir yöntem olmamakla birlikte, mamografi ile izlenemeyen lezyonların değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (12,149). Spesmen görüntülemede umut vadeden bir yöntem olan volümetrik spesmen görüntüleyicinin kullanılması ile 3 anatomik planda kesit görüntüleme sağlanır. Böylece hem cerrahi sınırın yönünü doğru saptamaktaki başarı artar, hem de tümör devamlılığı daha iyi görülebilir (157). Bu çalışmada tüm olgularda spesmen mamografisi ve tomosentez kullanıldı. Bu iki yöntemin yeterli bilgi vermediği 12 olguda spesmen US yapıldı. Görüntüleme yöntemlerinde cerrahi sınıra uzaklık için belirlenen farklı mesafelerde duyarlılık değişkendir. Güvenli mesafe 2 mm iken duyarlılık düşer ve 10 mm'ye çıkıldığında artar. Bu çalışmada tüm lezyon ve tümör tipleri için 2 mm'den yakın mesafe kuşkulu ve bitişik tümör pozitif kabul edilerek yapılan değerlendirmede spesmen görüntülemenin duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %70.3, PÖD %40.5, NÖD %94.5, doğruluğu %72.8 bulundu. Toplam 552 cerrahi sınır için bu oranlar sırasıyla %60.5, %93.4, %40.4, %97 ve %91.1 saptandı. Bu konuda farklı görüntüleme yöntemleriyle yapılan çalışmalarda, intraoperatif radyoloji değerlendirmesinin duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça değişken olup, duyarlılık %36-77, özgüllük ise %77-94 arasında değişmektedir

(8)(10)(11)(158). St. John ve arkadaşları, yayınladıkları meta-analizde spesmen radyografisinin duyarlılığını %53, özgüllüğünü ise %84 olarak belirtmiştir (13). Spesmen görüntüleme ile ilgili çalışmaların önemli bir kısmı, 2014 yılında DKİS ve invaziv meme kanseri için pozitif cerrahi sınır tanımının belirlendiği SSO-ASTRO kılavuzu yayınlanmadan önce yapılmıştır. Bu kılavuzdan önce pozitif cerrahi sınır tanımında fikir birliği bulunmaması, literatürdeki çalışmaların bir kısmının kılavuz öncesi olması, değişken sonuçların önemli bir nedenidir. Bizim bulgularımız, olgulara göre değerlendirildiğinde literatüre kıyasla daha iyi olmakla birlikte, cerrahi sınırlara bakıldığında literatür ile benzerdir. Bu farklılığın sebebi, spesmen sınırlarında yön farklılıkları nedeniyle 8 olguda pozitif cerrahi sınır yönünü yanlış veya eksik belirlememizdir.

Spesmen US yapılan 12 olguda toplam 72 cerrahi sınır için duyarlılık %66.7, özgüllük %97.1 saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda meme dansitesi arttıkça lezyonların spesmen radyografisi ve tomosentezde görünürlüğünün azaldığını ve US'nin spesmen değerlendirmesi için güvenilir bir seçenek olduğunu belirtmiştir (154,159). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak spesmen US dens meme yapısı olan hastalarda kullanıldı. Temiz cerrahi sınır için mesafenin 10 mm kabul edildiği çalışmalarda spesmen US'nin duyarlılığı %44-56, özgüllüğü %93-94 saptanmıştır (12,158). Az sayıda hastaya spesmen US yaptığımız ve bunların içerisinde sadece bir olguda cerrahi sınır pozitifliği bulunan çalışmamızda, bulgularımız literatürle uyumludur.

Hem MKC hem de mastektomi sırasında elde edilen spesmenlerle yapılan çalışmalarda, görüntüleme ile ölçülen tümör boyutu histopatolojik tümör boyutuna göre daha yüksek bulunmuştur (160,161). Bu çalışmada intraoperatif görüntülemeyle ölçülen tümör boyutu ile altın standart olan histopatolojik tümör boyutu arasında iyi derecede uyum saptandı. Mevcut bilgilerle benzer şekilde, intraoperatif görüntülemede ölçülen ortalama tümör boyutu, postoperatif histopatolojik tümör boyutuna kıyasla daha fazlaydı (görüntülemede 23 mm, patolojik değerlendirmede 20.8 mm).

İntraoperatif görüntüleme ile çalışmamızda 34 (%6.2) cerrahi sınırdan yanlış pozitif değerlendirme yapılmıştır. İntraoperatif spesmen radyografisinin yanlış pozitif cerrahi sınır oranlarında artışa ve dolayısıyla kötü estetik sonuçlara ve artmış morbiditeye sebep olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (8,162). Graham ve arkadaşları tarafından tanımlanan pankek fenomeni bu duruma olası bir açıklama sağlamaktadır. Bu çalışmada cerrahi eksizyondan sonra spesmenin ortalama uzunluğunda %46 ve ortalama hacminde %30 kayıp olduğu belirtilmiştir. Bu durum tümörün hatalı bir şekilde rezeksiyon sınırına yakın görünmesine sebep olur (126). Ayrıca spesmen radyografisi sırasında kompresyon uygulaması da bu duruma neden olabilir. Spesmen kompresyonunun, iyi görüntüleme elde etmek için gerekli olmamasına rağmen spesmen radyografisinde yaygın olarak kullanıldığı ve cerrahi sınırlarda distorsiyona sebep olduğu bildirilmiştir (163). Bizim çalışmamızda olduğu gibi, spesmene kompresyon yapılmayarak yanlış pozitif cerrahi sınır oranlarında azalma sağlanabilir.

Merkezimizde operasyon sırasında patolojik değerlendirmede spesmene kaba makroskopik inceleme, şüpheli cerrahi sınır durumunda donuk kesit inceleme veya imprint sitoloji yapılmaktadır. Bu çalışmada intraoperatif patoloji değerlendirmesinin duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %50, PÖD %28.9, NÖD %92.5 ve doğruluğu %56.5, tüm cerrahi sınırlar için ise bu oranlar sırasıyla %84.2, %89.1, %36.4, %98.7 ve %88.8 bulundu. İntraoperatif patoloji değerlendirmesi ile intraoperatif görüntüleme karşılaştırıldığında, olgulara göre yöntemlerin duyarlılıkları benzer iken, cerrahi sınırlara göre intraoperatif patolojik değerlendirmenin duyarlılığı daha yüksektir. Bu farkın en belirgin sebebi, tek tek cerrahi sınırlara bakıldığında görüntülemelerde cerrahi sınırdan yön saptamada hata ve eksiklikler olabildiği anlaşılmaktadır. İntraoperatif görüntülemenin özgüllüğü ve doğruluğu ise intraoperatif patoloji değerlendirmesinden yüksektir. Donuk kesit inceleme ile spesmen radyografisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, donuk kesit incelemenin doğruluğunun daha yüksek olduğu ve spesmen radyografisine göre tekrar operasyon oranlarını daha fazla azalttığı belirtilmiştir (164). Donuk kesit incelemenin pozitif cerrahi sınır oranları %25'ten yüksek olduğunda maliyet açısından etkin olduğu gösterilmiştir (140). Yapılan çalışmalarda gros makroskopik değerlendirme ile donuk kesit incelemenin

başarı düzeyleri farklıdır. Donuk kesit incelemenin duyarlılığının %83, özgüllüğünün ise %95 olduğu ve tekrar operasyon oranlarında %27'den %6'ya düşüş sağladığı gösterilmiştir (14). Mikroskopik değerlendirme olmaksızın spesmenin dilimlenip, görsel muayene ve palpasyon ile incelendiği kaba makroskopik değerlendirmenin duyarlılığı %49, özgüllüğü ise %86 olarak belirtilmiştir (6). Kaba makroskopik değerlendirmenin en önemli avantajları inceleme süresinin kısılması ve parafin incelemede doku örnek bütünlüğünün korunmasıdır. En önemli dezavantajı ise değerlendirici deneyimine bağımlı olmasıdır. Merkezimizde meme patoloji değerlendirmesi deneyimli meme patologlarınca yapıldığı için intraoperatif patolojik değerlendirme başarısı yüksektir. Chan ve arkadaşlarının yayınladığı meta-analizde, spesmen radyografisinin intraoperatif patoloji değerlendirmesine göre yeterli eksizyonun sağlanmasında başarısının daha düşük olduğu gösterilmiştir (148). Bizim çalışmamızda da intraoperatif patoloji değerlendirmesinin duyarlılığı intraoperatif radyoloji değerlendirmesinden yüksek bulundu.

Çalışmamızda hedefli re-eksizyonlar öncesi 18 olguda en az bir cerrahi sınır pozitif iken, intraoperatif görüntüleme ve patoloji değerlendirmelerinin yönlendirmesiyle yapılan re-eksizyonlar sonrası, nihai patolojik değerlendirme ile 4 olguda cerrahi sınır pozitifliği vardı. Cerrahi sınır pozitif olan hasta oranı, intraoperatif radyoloji ve patoloji değerlendirmesinin birlikte kullanılmasıyla %19.6'dan %4.3'e düştü. Cerrahi Onkoloji Derneği-ASTRO cerrahi sınır kılavuzu 2014 yılında yayımlandıktan sonra yeniden ameliyat oranlarının azaldığı belirtilmiştir (165). Spesmen radyografisinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, yeniden ameliyat oranlarında %6-13 arasında düşüş sağlandığı gösterilmiştir (8,146,147). Spesmen tomosentezinin, spesmen radyografisine göre yeniden ameliyat oranlarını daha fazla azalttığı gösterilmiştir (156). Kaba makroskopik değerlendirme, donuk kesit inceleme ve kazıma sitolojisi ile yapılan çalışmalarda ise yeniden ameliyat oranlarında %21-22 azalma sağlanabileceği gösterilmiştir (14,141). İntraoperatif radyoloji değerlendirmesi ve intraoperatif patoloji değerlendirmesi birlikte kullanıldığında bu başarı artmaktadır (166,167). Chagpar ve arkadaşlarının DKİS olgularında kaba makroskopik değerlendirme ve spesmen radyografisini birlikte kullanarak yaptıkları çalışmada, yeniden ameliyat oranlarında %34 azalma

sağlamıştır (167). Yapılan çalışmalarda intraoperatif cerrahi sınır değerlendirmesinden önce cerrahi sınır pozitif hasta oranı %30-50 arasında değişmektedir (8,141,146,147,167). İntraoperatif radyoloji ve intraoperatif patoloji değerlendirmesini birlikte kullandığımız çalışmamızda, hedefli re-eksizyonlardan önceki cerrahi sınır pozitif hasta oranımız literatüre göre düşüktür. Bize göre bunun en önemli nedenleri görüntüleme bulgularının operasyon odasına iyi yansıtılması, görüntüleme eşliğinde işaretlemenin etkin yapılması ve cerrahi ekibin deneyimli olmasıdır Hedefli re-eksizyonlar sonrası yeniden ameliyat oranlarında ise %15'lik bir azalma mevcuttur.

Meme dansitesi intraoperatif spesmen radyografisi başarısını etkileyen faktörlerden biridir. Meme görüntülemeye olduğu gibi spesmen görüntülemeye de meme dansitesi arttıkça spesmen radyografisinin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (149,159,168). Çalışmamızda heterojen dens ve aşırı dens meme yapısına sahip olgularda intraoperatif görüntülemenin duyarlılığı %63.3 özgüllüğü %92.9 saptanırken, neredeyse tamamen yağlı ve saçılmış glandüler doku bulunan olgularda bu oranlar sırasıyla %50, %94'tür. Meme dansitesinin artması ile intraoperatif radyoloji değerlendirmesinin duyarlılık ve özgüllüğünde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer sonuçların nedeni spesmen tomosentezi kullanmamız ve gerekli olgularda US kullanmamız olabilir.

Meme koruyucu cerrahi öncesi mamografide mikrokalsifikasyon bulunmasının, nihai histopatolojik değerlendirmede cerrahi sınır pozitifliği için bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir (169). Bizim çalışmamızda da nihai histopatolojik inceleme sonrası cerrahi sınır pozitifliği bulunan 4 (%100) olguda da mikrokalsifikasyon tek başına ya da eşlik eden bulgu olarak vardı. İntraoperatif spesmen değerlendirmenin başarısı, lezyon bulgusuna göre değişiklik göstermektedir (159). Görüntüleme, MKC yapılan mikrokalsifikasyonlu olguların intraoperatif cerrahi sınır değerlendirmesinde, intraoperatif patoloji değerlendirmesine göre daha önemli rol oynamaktadır (140). Çalışmamızda intraoperatif patoloji değerlendirmesinin yanlış negatif sonuç verdiği olguların tamamında mikrokalsifikasyon bulgusu vardı ve bu olguların hepsinde intraoperatif görüntüleme cerrahi sınır pozitifliğini saptadı. Literatürde mikrokalsifikasyon bulunmayan olgularda intraoperatif görüntülemenin doğruluğu

ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda preopreatif bulgular kitleler ve kitle dışı lezyonlar-mikrokalsifikasyonlar olarak gruplandığında, intraopeatif görüntülemenin duyarlılığında ve özgüllüğünde anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda pür DKİS ve invaziv karsinoma eşlik eden DKİS olgularında intraoperatif görüntülemenin cerrahi sınırlara göre duyarlılığını %71.4, özgüllüğünü %93.2 saptadık. Pür invaziv karsinomlu olgularda ise bu oranlar sırasıyla %47.1 ve %93.5 olarak sonuçlandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, DKİS olgularındaki duyarlılığımız pür invaziv karsinomlu olgularinkinden yüksektir. Yapılan çalışmalarda, intraoperatif radyoloji değerlendirmesinin duyarlılığının invaziv karsinom olgularında DKİS olgularından daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10,145,166). Bulgularımızın literatür ile uyumsuz olmasının sebebi, muhtemelen İLK olgularındaki başarı oranımızın düşük olması ve mikrokalsifikasyonlu DKİS olgularında işaretleme ve uygun eksizyon başarısı olabilir. Yapılan çalışmalarda DKİS uzanımının spesmen radyografisinde olduğundan daha küçük boyutta gösterildiği belirtilmiştir (170,171). Bu durumun olası açıklamalarından birisi mikrokalsifikasyonun olmadığı bölgelerde DKİS bulunabilmesidir (172). Ayrıca DKİS'in atlayarak tutulum yapma özelliği sebebi ile lezyonun eksize edilen kısmı ile devamlılığı bulunmayan, ek DKİS alanları geride kalabilir. Duktal karsinoma in-situ'nun spesmen cerrahi sınırına mikroskobik olarak <2 mm mesafede olması genellikle tekrar operasyonu gerektirir. Spesmen görüntülemede DKİS için güvenli radyolojik sınır henüz net olarak tanımlanmamıştır (173). Literatürde, DKİS olgularında güvenli histopatolojik cerrahi mesafeyi, 4 mm, 5mm ve 9.5 mm'lik radyolojik sınır ile sağlanabileceğini belirten çalışmalar vardır (170,171,173). Bununla birlikte radyolojik ve histopatolojik cerrahi sınır mesafeleri arasında iyi korelasyon olmadığını belirten yayınlar da bulunmaktadır (145,166). Schmachtenberg ve arkadaşları radyolojik mesafe için sınır değeri 5 mm belirledikleri çalışmalarında, DKİS'in eşlik ettiği invaziv karsinom olgularında spesmen radyografisinin duyarlılığını %22, özgüllüğünü %78 olarak belirtmiştir. Aynı çalışmada 10 mm'lik radyolojik sınır kullanıldığında ise, özgüllükte azalma olmakla birlikte duyarlılığın %10 arttığı saptanmıştır (166). Lange ve arkadaşları ise pür DKİS olgularında radyolojik sınır olarak 4 mm belirledikleri çalışmada, spesmen

radyografisinin duyarlılığının %72, özgüllüğünün %52 olduğunu belirtmiştir (173). Versteegden ve arkadaşları 9 çalışmayı içeren pür DKİS ve DKİS'in eşlik ettiği invaziv kanserlerin dahil edildiği meta-analizde, spesmen radyografisinin cerrahi sınır değerlendirmesinde duyarlılığının %22-77, özgüllüğünün %52-100 aralığında olduğunu belirtmiştir (174). Radyolojik mesafe için sınır olarak 2 mm'yi kullanmamız, özgüllüğümüzde artış sağlamış, ancak duyarlılığımızda literatüre göre düşmeye sebep olmamıştır. Bu çalışma, DKİS olgularında kabul edilir histopatolojik sınır değerlerini görüntülemeye de kullanabileceğimiz konusunda bir fikir vermektedir. DKİS olgularında cerrahi sınır güvenliğini sağlamak zor bir durum olup, sadece sınırlara mesafenin değil, mikrokalsifikasyon bulgusu vermeyen saçılmış potansiyel ek odakların da görüntüleme başarısını azalttığı bilinmektedir. Üç cm'den geniş aralıklarla yerleşmiş mikrokalsifikasyonlu DKİS olgularında görüntüleme spesmen görüntülemenin başarısı düşmektedir. Bu genellikle sınır mesafe değerinden bağımsız bir durumdur (175). Bu nedenle, özellikle 3 cm üstü geniş alanlarda dağınık mikrokalsifikasyonlar dışında, daha lokal yerleşmiş olanlarda cerrahi sınır için eşik değer patolojik değerlendirmede kullanıldığı gibi kullanılabilir.

İnvaziv duktal karsinom tanılı 71, İLK tanılı 10 hasta içeren çalışmamızda, İDK olan 10 (%14) hastada ve İLK olan 4 (%40) hastada hedefli re-eksizyonlar öncesi cerrahi sınır pozitifliği saptandı. Lobüler histolojinin cerrahi sınır pozitifliği için risk faktörü olduğu bilinmektedir (5,127,141). Çalışmamızda İLK olan hastalarda İDK'ya göre oransal olarak daha fazla cerrahi sınır pozitifliği saptanması literatür ile uyumludur. İnvaziv lobüler kanser olgularında intraoperatif görüntülemenin duyarlılığının %22.2, özgüllüğünün %92.2 olduğu çalışmamızda, intraoperatif görüntülemenin yanlış negatif tanı verdiği 3 hastadan 2'si İLK olan hastalardır. İntraoperatif görüntülemenin duyarlılığı İLK olan olgularda, İLK olmayan olgularla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktür. İnvaziv lobüler kanser olgularında intraoperatif histopatolojik incelemenin duyarlılığı %100 saptanmış olup intraoperatif radyoloji değerlendirmesine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Schmachtenberg ve arkadaşları İLK olgularında İDK olgularına göre spesmen radyografisinin duyarlılığının daha düşük olduğunu ve kaba makroskopik değerlendirmenin spesmen radyografisine göre daha yüksek duyarlılığa sahip

olduğunu belirtmişlerdir (166). Bizim bulgularımız da bu çalışmanın verileri ile benzerdir. Literatürde intraoperatif kaba makroskopik değerlendirmenin kullanıldığı bir başka çalışmada, İLK olgularında cerrahi sınır değerlendirmesinin, İDK olgularına göre başarısının daha az, duyarlılığının %60, özgüllüğünün ise %83 olduğu belirtilmiştir (141). Biz çalışmamızda intraoperatif radyoloji ve patoloji değerlendirmesini birlikte kullanarak, İLK olan hastalarda %100 duyarlılığa ulaştık ve 4 hastada da tekrar operasyonu engelledik.

Çalışmamızda HER 2 (+) 5 olgu ve TN 8 olgu bulunmaktadır. Olgu sayılarımız düşük olmakla birlikte çalışmamızda HER 2 (+) ve TN tümörlü hasta grubunda, luminal A ve luminal B tümörlü hasta gruplarına göre cerrahi sınır pozitifliğinde artış saptanmamış olup, intraoperatif radyoloji değerlendirmesinin duyarlılık ve özgüllüğünde anlamlı fark görülmemiştir. Literatürde cerrahi sınır pozitifliğinin moleküler subtipler arasında anlamlı farklılık göstermediğini belirten çalışmalar olmakla birlikte, 707.798 hastayı içeren büyük ulusal veri tabanı çalışmasında HER 2 reseptör pozitifliğinin cerrahi sınır pozitifliği için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (176,177).

Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda rezidü görüntüleme bulgusu varlığında intraoperatif görüntülemenin cerrahi sınırlara göre duyarlılığı %41.2, özgüllüğü %95.2 bulundu. Neoadjuvan kemoterapi almamış hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %76.2 ve %92.7'dir. Neoadjuvan kemoterapi almış olgularda intraoperatif histopatolojik değerlendirmenin cerrahi sınırlara göre duyarlılığı (%88.2) intraoperatif görüntülemeye göre yüksekti. Neoadjuvan kemoterapi almış hastalarda MKC'de intraoperatif sınır değerlendirmesi ile ilgili sınırlı çalışma vardır. Neoadjuvan kemoterapi almış 174 hastayı içeren bir çalışmada spesmen radyografisinin duyarlılığı %19.2, özgüllüğü %89.2 bulundu (178). Aynı merkezin daha önce yayınlanmış NAKT almamış hastalarını içeren çalışmasındaki veriler ile karşılaştırıldığında, NAKT almış hastalarda spesmen radyografisinin duyarlılığının NAKT almamış hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildirdiler (8,178). Bizim bulgularımız da benzerdir. Hedefli re-eksizyonlar öncesi NAKT almış 7 olguda cerrahi sınır pozitifliği saptanmış, intraoperatif radyoloji ve patoloji

yönlendirmesi ile yapılan hedefli re-eksizyonlar sonrası 5 olguda cerrahi sınır pozitifliği önlenmiştir.

Meme kanserinde MKC sonrası pozitif cerrahi sınır ile ilişkili parametreler; yaş (<46 yaş), büyük tümör boyutu, lobüler histoloji, küçük meme boyutu, multifokal tümör ve yaygın in situ komponenttir (127). Bizim çalışmamızda da hedefli re-eksizyonlar öncesi cerrahi sınır pozitif olan 18 olguda ortalama yaş genel hasta grubuna göre daha düşük (50.3'e karşı 54), ortalama tümör boyutu (31.3 mm'ye karşı 20.8 mm), İLK oranı (%22'ye karşı %11) ve in situ komponent olan hasta oranı (%56'ya karşı %47) daha fazla saptanmıştır. Layfield ve arkadaşları, 30 mm'den geniş alan kaplayan, yüksek dereceli ve ER (-) DKİS olgularında tekrar ameliyat oranlarının arttığını belirtmiştir (175). Çalışmamızda hedefli re-eksizyonlar sonrası cerrahi sınır pozitif olguların tamamında in-situ komponent bulunmaktadır ve ortalama tümör boyutu 28.5 mm'dir. Bu olgularının tamamı orta histolojik dereceli ve ER (+) tümörlerdi.

Çalışmamızın önemli sınırlılıklarından biri veri toplama süresi boyunca tüm MKC spesmenleri değerlendirilememiş olup, çalışma grubumuzu cerrahi sınır güvenliği konusunda daha riskli kabul edilen hastalar oluşturmaktadır. Preoperatif değerlendirmede tek kitle ve eşlik eden bulgusu olmayan, fizik bakıda ele gelen olguların bir kısmı radyolojiye yollanmadığı için, bu hasta grubu dahil edildiğinde görüntüleme başarısının artacağını öngörebiliriz. Spesmenin oryantasyonunun her olguda standart bir değerlendirmeyle sağlanamaması bir diğer sınırlılıktır. Literatürde özellikle küçük spesmenlerde %31.1'e ulaşan oryantasyon hatası bildirilmiştir (179). Kliniğimizde, spesmen oryantasyonundaki hataları azaltmak için standart işaretlemeler kullanılmaktadır. Tomosentez de kesit görüntülemeyle 3 boyutlu oryantasyon sağlayarak yönü doğru belirlemeyi kolaylaştırabilir. Spesmenin boyutuna ve şekline bağlı olarak yön belirlemede hatalar olabilir. Bu çalışmada pozitif sınır yönünü yanlış belirlediğimiz 8 (%9) olgu vardı. Yine de spesmenin boyutuna ve şekline göre spesmen oryantasyonunda güçlükler yaşanabilmektedir. Duktal karsinoma in-situ olgularında eşik değerin 2 mm kabul edilmesi de bir dezavantaj olarak görülebilir. Rua ve arkadaşları radyolojik mesafe olarak 10 mm'yi belirledikleri çalışmada DKİS olgularında duyarlılığı %33, özgüllüğü %80 olarak

belirtmiştir (145). Hisada ve arkadaşları radyolojik mesafe olarak 5 mm'yi kullandıkları çalışmalarında ise DKİS olgularında duyarlılığı %75, özgüllüğü %100 olarak belirtmiştir (180).Radyolojik mesafe için sınır olarak 2 mm'yi kullandığımız çalışmamızda DKİS olgularında duyarlılığımız %71 özgüllüğümüz %93'tür. Bizim bulgularımız da radyolojik mesafe olarak 5 mm'nin kullanıldığı bu çalışmaya benzerdir.



7. SONUÇ

Meme koruyucu cerrahi tedavide tekrar cerrahi oranlarını azaltmak için operasyon sırasında spesmen görüntüleme faydalı bir yöntemdir. Tek başına tüm pozitif sınırları tespit etmemekle birlikte, intraoperatif histolojik değerlendirmeye birlikte yüksek başarı sağlayabilir. Özellikle mikrokalsifikasyon içeren DKİS olgularında tekrar cerrahi oranlarını azaltmaya önemli katkısı vardır. Duktal karsinoma in-situ için cerrahi sınıra güvenli mesafe eşik değerleri için bir standart bulunmamaktadır. Histopatolojik cerrahi sınır kılavuz önerisi olan 2 mm eşik değer görüntüleme için de kullanışlı olabilir. Bu bulguların yeni çalışmalarla tamamlanması ve doğrulanması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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):209–49.
2. Türkyılmaz M. Türkiye kanser istatistikleri 2017. 2021;
3. Niell BL, Freer PE, Weinfurtner RJ, Arleo EK, Drukteinis JS. Screening for Breast Cancer. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2017;55(6):1145–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.06.004>
4. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(3):288–300.
5. Reyna C, DeSnyder SM. Intraoperative Margin Assessment in Breast Cancer Management. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2018;27(1):155–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.006>
6. Nunez A, Jones V, Schulz-Costello K, Schmolze D. Accuracy of gross intraoperative margin assessment for breast cancer: experience since the SSO-ASTRO margin consensus guidelines. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74373-6>
7. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, Cataliotti L, Cutuli B, Kühn T, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2017;86:59–81.
8. Funk A, Heil J, Harcos A, Gomez C, Stieber A, Junkermann H, et al. Efficacy of intraoperative specimen radiography as margin assessment tool in breast conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020;179(2):425–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05476-6>
9. Sujlana PS, Mahesh M, Vedantham S, Harvey SC, Mullen LA, Woods RW. Digital breast tomosynthesis: Image acquisition principles and artifacts. *Clin Imaging* [Internet]. 2019;55(April 2018):188–95. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2018.07.013>

10. Amer HA, Schmitzberger F, Ingold-Heppner B, Kussmaul J, El Tohamy MF, Tantawy HI, et al. Digital breast tomosynthesis versus full-field digital mammography—Which modality provides more accurate prediction of margin status in specimen radiography? *Eur J Radiol* [Internet]. 2017;93(November 2016):258–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.05.041>
11. Park KU, Kuerer HM, Rauch GM, Leung JWT, Sahin AA, Wei W, et al. Digital Breast Tomosynthesis for Intraoperative Margin Assessment during Breast-Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2019;(June 2018). Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07226-w>
12. Perera N, Bourke AG. The technique and accuracy of breast specimen ultrasound in achieving clear margins in breast conserving surgery. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2020;64(6):747–55.
13. St John ER, Al-Khudairi R, Ashrafian H, Athanasiou T, Takats Z, Hadjiminis DJ, et al. Diagnostic accuracy of intraoperative techniques for margin assessment in breast cancer surgery a meta-analysis. *Ann Surg*. 2017;265(2):300–10.
14. Esbona K, Li Z WL. Intraoperative imprint cytology and frozen section pathology for margin assessment in breast conservation surgery: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(10):3236–45.
15. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(1):91–5.
16. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2014;17(1):3–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tvir.2013.12.002>
17. Ju DG, Yurter A, Gokaslan ZL, Sciubba DM. Diagnosis and surgical management of breast cancer metastatic to the spine. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):263–71.

18. Ecanow JS, Abe H, Newstead GM, Ecanow DB, Jeske JM. Axillary staging of breast cancer: What the radiologist should know. *Radiographics*. 2013;33(6):1589–612.
19. Cahoon AR, Smith BD, Yang WT. Internal thoracic lymphadenopathy in breast cancer. *Radiographics*. 2017;37(4):1024–36.
20. Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia MG. *The developing human: Clinically oriented embryology*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.; 2008. 444 p.
21. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10286):1750–69. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3)
22. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(23):2402–16.
23. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329–33.
24. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228–39.
25. Group C, Cancer B. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10204):1159–68. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)
26. Jones JL. Progression of ductal carcinoma in situ: The pathological perspective. *Breast Cancer Res*. 2006;8(2):6–9.
27. Grimm LJ, Rahbar H, Abdelmalak M, Hall AH RM. Ductal Carcinoma in Situ: State-of-the-Art Review. *Radiology*. 2022;Feb;302(2):246–255.

28. Groen EJ, Hudecek J, Mulder L, van Seijen M, Almekinders MM, Alexov S, et al. Prognostic value of histopathological DCIS features in a large-scale international interrater reliability study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020;183(3):759–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05816-x>
29. van Seijen M, Jóźwiak K, Pinder SE, Hall A, Krishnamurthy S, Thomas JSJ, et al. Variability in grading of ductal carcinoma in situ among an international group of pathologists. *J Pathol Clin Res*. 2021;7(3):233–42.
30. Moon HJ, Kim EK, Kim MJ, Yoon JH, Park VY. Comparison of Clinical and Pathologic Characteristics of Ductal Carcinoma in Situ Detected on Mammography versus Ultrasound Only in Asymptomatic Patients. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(1):68–77.
31. Miligy IM, Toss MS, Shiino S, Oni G, Syed BM, Khout H, et al. The clinical significance of oestrogen receptor expression in breast ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* [Internet]. 2020;123(10):1513–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-1023-3>
32. Rauch GM, Kuerer HM, Scoggins ME, Fox PS, Benveniste AP, Park YM, et al. Clinicopathologic, mammographic, and sonographic features in 1,187 patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast by estrogen receptor status. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(3):639–47.
33. Avdan Aslan A, Gültekin S, Esendağlı Yılmaz G, Kurukahvecioğlu O. Is There Any Association Between Mammographic Features of Microcalcifications and Breast Cancer Subtypes in Ductal Carcinoma In Situ? *Acad Radiol*. 2021;28(7):963–8.
34. Barreau B, De Mascarel I, Feuga C, MacGrogan G, Dilhuydy MH, Picot V, et al. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: Review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations. *Eur J Radiol*. 2005;54(1):55–61.

35. ACR. 2013 ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System. 5th ed. Carl J. D'Orsi, editor. American College of Radiology, 2014; 2014. 689 p.
36. Bragg A, Candelaria R, Adrada B, Huang M, Rauch G, Santiago L, et al. Imaging of noncalcified ductal carcinoma in situ. *J Clin Imaging Sci.* 2021;11(34):1–6.
37. Su X, Lin Q, Cui C, Xu W, Wei Z, Fei J, et al. Non-calcified ductal carcinoma in situ of the breast: comparison of diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis, digital mammography, and ultrasonography. *Breast Cancer.* 2017;24(4):562–70.
38. Shehata M, Grimm L, Ballantyne N, Lourenco A, Demello LR, Kilgore MR, et al. Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment. *J Breast Imaging.* 2019;1(3):166–76.
39. Fan X, Vogt S, Krausz T, Newstead GM, Karczmar GS. Ductal Carcinoma in Situ: X-ray Imaging Reveals Gadolinium Uptake within Neoplastic Mammary Ducts in a Purpose: Methods: Results: Conclusion: 2009;253(2):399–406.
40. Jansen SA, Newstead GM, Abe H, Shimauchi A, Schmidt RA, Karczmar GS. Pure ductal carcinoma in situ: Kinetic and morphologic MR characteristics compared with mammographic appearance and nuclear grade. *Radiology.* 2007;245(3):684–91.
41. Yamada T, Mori N, Watanabe M, Kimijima I, Okumoto T, Seiji K, et al. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiographics.* 2010;30(5):1183–98.
42. Bartram A, Gilbert F, Thompson A, Mann GB, Agrawal A. Breast MRI in DCIS size estimation, breast-conserving surgery and oncoplastic breast surgery. *Cancer Treat Rev [Internet].* 2021;94(February):102158. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102158>

43. Rahbar H, Partridge SC, Eby PR, Demartini WB, Gutierrez RL, Peacock S, et al. Characterization of ductal carcinoma in situ on diffusion weighted breast MRI. *Eur Radiol*. 2011;21(9):2011–9.
44. Kim SY, Cho N, Hoi Y, Shin SU, Kim ES, Lee SH, et al. Ultrafast dynamic contrast-enhanced breast MRI: Lesion conspicuity and size assessment according to background parenchymal enhancement. *Korean J Radiol*. 2020;21(5):561–71.
45. Choi BB, Kim SH, Park CS, Cha ES, Lee AW. Radiologic findings of lobular carcinoma in situ: Mammography and ultrasonography. *J Clin Ultrasound*. 2011;39(2):59–63.
46. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2018;11(1):123–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.path.2017.09.009>
47. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(4):290–303.
48. Oktay A. Meme Hastalıklarında Görüntüleme. 2014. 360 p.
49. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M. Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. *Semin Oncol* [Internet]. 2019;46(2):121–32. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.03.002>
50. Lopez JK, Bassett LW. Invasive lobular carcinoma of the breast: Spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. *Radiographics*. 2009;29(1):165–76.
51. Metovic J, Bragoni A, Osella-Abate S, Borella F, Benedetto C, Gualano MR, et al. Clinical Relevance of Tubular Breast Carcinoma: Large Retrospective Study and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11(April).

52. Günhan-Bilgen I, Oktay A. Tubular carcinoma of the breast: Mammographic, sonographic, clinical and pathologic findings. *Eur J Radiol.* 2007;61(1):158–62.
53. Liu XY, Jiang YZ, Liu YR, Zuo WJ, Shao ZM, Grewal P. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of invasive cribriform carcinoma of breast: A SEER population-based study. *Med (United States).* 2015;94(31):1–8.
54. Lee YJ, Choi BB, Suh KS. Invasive cribriform carcinoma of the breast: Mammographic, sonographic, MRI, and 18 F-FDG PET-CT features. *Acta radiol.* 2015;56(6):644–51.
55. Chu Z, Lin H, Liang X, Huang R, Zhan Q, Jiang J, et al. Clinicopathologic characteristics of typical medullary breast carcinoma: A retrospective study of 117 cases. *PLoS One.* 2014;9(11):9–14.
56. Pintican R, Duma M, Chiorean A, Fetica B, Badan M, Bura V, et al. Mucinous versus medullary breast carcinoma: mammography, ultrasound, and MRI findings. *Clin Radiol [Internet].* 2020;75(7):483–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.12.024>
57. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. Medullary carcinoma of the breast: Mammographic and US appearance. *Radiology.* 1989;170(1 I):79–82.
58. Jeong SJ, Lim HS, Lee JS, Park MH, Yoon JH, Park JG, et al. Medullary carcinoma of the breast: MRI findings. *Am J Roentgenol.* 2012;198(5):482–7.
59. Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast [Internet].* 2020;49:87–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.11.002>
60. Yeh ED, Jacene HA, Bellon JR, Nakhliis F, Birdwell RL, Georgian-Smith D, et al. What radiologists need to know about diagnosis and treatment of

inflammatory breast cancer: A multidisciplinary approach. *Radiographics*. 2013;33(7):2003–17.

61. Lu Y, Chen Y, Zhu L, Cartwright P, Song E, Jacobs L, et al. Local Recurrence of Benign, Borderline, and Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2019;26(5):1263–75. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-07134-5>
62. McCarthy E, Kavanagh J, O'Donoghue Y, McCormack E, D'Arcy C, O'Keeffe SA. Phyllodes tumours of the breast: Radiological presentation, management and followup. *Br J Radiol*. 2014;87(1044).
63. Chao TC, Lo YF, Chen SC, Chen MF. Sonographic features of phyllodes tumors of the breast. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(1):64–71.
64. McMullen ER, Zoumberos NA, Kleer CG. Metaplastic breast carcinoma update on histopathology and molecular alterations. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(12):1492–6.
65. Djomehri SI, Gonzalez ME, da Veiga Leprevost F, Tekula SR, Chang HY, White MJ, et al. Quantitative proteomic landscape of metaplastic breast carcinoma pathological subtypes and their relationship to triple-negative tumors. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-15283-z>
66. Choi BB, Shu KS. Metaplastic carcinoma of the breast: Multimodality imaging and histopathologic assessment. *Acta radiol*. 2012;53(1):5–11.
67. Günhan-Bilgen, Isil, Aysenur Memis EEÜ 1 OZ 2 NÖ. Metaplastic Carcinoma of the Histopathologic Correlation. *Am J Roentgenol*. 2002;(June):1421–5.
68. Bitencourt AGV, Gama RRM, Graziano L, Negrão EMS, Sabino SMPS, Watanabe AHU, et al. Breast metastases from extramammary malignancies: Multimodality imaging aspects. *Br J Radiol*. 2017;90(1077).
69. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: Mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2011;31(7):1973–88.

70. Raj SD, Shurafa M, Shah Z, Raj KM, Fishman MDC, Dialani VM. Primary and secondary breast lymphoma: Clinical, pathologic, and multimodality imaging review. *Radiographics*. 2019;39(3):610–25.
71. Surov A, Wienke A, Abbas J. Breast leukemia: An update. *Acta radiol*. 2012;53(3):261–6.
72. Tabár L, Gad A, Holmberg L., Ljungquist U, Fagerberg CJ., Baldetorp L, et al. Reduction in Mortality From Breast Cancer After Mass Screening With Mammography. *Lancet*. 1985;325(8433):829–32.
73. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AMF, Chen THH. The randomized trials of breast cancer screening: What have we learned? *Radiol Clin North Am*. 2004;42(5):793–806.
74. TÜRK RADYOLOJİ DERNEĞİ MEME KANSERİ TARAMA REHBERİ. 2021.
75. <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>.
76. Lee SC, Jain PA, Jethwa SC, Tripathy D, Amashita MWY. Radiologists' role in breast cancer staging: Providing key information for clinicians. *Radiographics*. 2014;34(2):330–42.
77. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *Am J Roentgenol*. 2004;183(4):1149–57.
78. Tabar L, Fagerberg G, Chen H - H, Duffy SW, Smart CR, Gad A, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results swedish two- county trial. *Cancer*. 1995;75(10):2507–17.
79. Sechopoulos I. A review of breast tomosynthesis. Part I. The image acquisition process. *Med Phys*. 2013;40(1):1–12.

80. Taskin F. Dijital Meme Tomosentezi ve Kontrastlı Mamografi. Türk Radyoloji Semin. 2014;2(2):182–91.
81. Chong A, Weinstein SP, McDonald ES, Conant EF. Digital breast tomosynthesis: Concepts and clinical practice. Radiology. 2019;292(1):1–14.
82. Fontaine M, Tourasse C, Pages E, Laurent N, Laffargue G, Millet I, et al. Local tumor staging of breast cancer: Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis. Radiology. 2019;291(3):594–603.
83. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: Use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology. 1995;196(1):123–34.
84. Committee CS. Acr Practice Parameter for the Performance of a Diagnostic Breast Ultrasound Examination. 2007;1076:523–7.
85. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: State of the art. Radiology. 2013;268(3):642–59.
86. Moon WK, Noh DY, II. Multifocal, multicentric, and contralateral breast cancers: bilateral whole-breast US in the pre- operative evaluation of patients. Radiology. 2002;224(2):569–76.
87. Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, et al. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. Insights Imaging. 2018;9(4):449–61.
88. van Zelst JCM, Mann RM. Automated three-dimensional breast US for screening: Technique, artifacts, and lesion characterization. Radiographics. 2018;38(3):663–83.
89. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the art. Radiology. 2019;292(3):520–36.
90. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic breast MR imaging: Are signal intensity time course data useful

for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*. 1999;211(1):101–10.

91. Houssami N, Turner RM, Morrow M. Meta-analysis of pre-operative magnetic resonance imaging (MRI) and surgical treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(2):273–83.
92. Gommers JJJ, Duijm LEM, Bult P, Strobbe LJA, Kuipers TP, Hooijen MJH, et al. The Impact of Preoperative Breast MRI on Surgical Margin Status in Breast Cancer Patients Recalled at Biennial Screening Mammography: An Observational Cohort Study. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2021;28(11):5929–38. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09868-1>
93. Jochelson MS, Lobbes MBI. Contrast-enhanced Mammography : State of the Art. 2021;10065(c).
94. Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American joint committee on cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: What the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2018;38(7):1921–33.
95. Teichgraeber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast cancer staging: Updates in the AJCC cancer staging manual, 8th edition, and current challenges for radiologists, from the AJR special series on cancer staging. *Am J Roentgenol*. 2021;217(2):278–90.
96. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. 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):1736–47.
97. Elston CW, Ellis O. no cit Elston1991 Grading.Pdf. *Histopathology*. 1991;19:403–10.
98. Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamarthandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: A study of 161 708 cases of breast

cancer from the SEER program. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(8):1048–52.

99. Tirada N, Aujero M, Khorjekar G, Richards S, Chopra J, Dromi S, et al. Breast cancer tissue markers, genomic profiling, and other prognostic factors: A primer for radiologists. Radiographics. 2018;38(7):1902–20.
100. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, 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. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(2):241–56.
101. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747–52.
102. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. J Breast Imaging. 2021;3(1):12–24.
103. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384(9938):164–72.
104. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet [Internet]. 2014;383(9935):2127–35. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8)
105. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. Lancet [Internet]. 2011;378(9804):1707–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)

106. Jones C, Lancaster R. Evolution of Operative Technique for Mastectomy. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2018;98(4):835–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.04.003>
107. Wang J, Wang S, Tang Y, Jing H, Sun G, Jin J, et al. Comparison of Treatment Outcomes With Breast-conserving Surgery Plus Radiotherapy Versus Mastectomy for Patients With Stage I Breast Cancer: A Propensity Score-matched Analysis. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2018;18(5):e975–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.06.002>
108. Almahariq MF, Quinn TJ, Siddiqui Z, Jawad MS, Chen PY, Gustafson GS, et al. Breast conserving therapy is associated with improved overall survival compared to mastectomy in early-stage, lymph node-negative breast cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 2020;142(xxxx):186–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.09.018>
109. Jagsi R, Griffith K, Harris E, Wright J, Recht A TA. Planned Interim Analysis Results from a Prospective Multicenter Single Arm Cohort Study of Patients Receiving Endocrine Therapy but Not Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer with Favorable Biologic Features. In: *International Journal of Radiation Oncology* . 2019. p. 57–8.
110. . Jordan RM OJ. Breast Cancer Conservation Therapy. *StatPearls*. 2021.
111. Smanyakó V, Mészáros N, Újhelyi M, Fröhlich G, Stelczer G, Major T, et al. Second breast-conserving surgery and interstitial brachytherapy vs. salvage mastectomy for the treatment of local recurrences: 5-year results. *Brachytherapy*. 2019;18(3):411–9.
112. Mazor AM, Mateo AM, Demora L, Sigurdson ER, Handorf E, Daly JM Aggon AA, Anderson PR, Weiss SE BR. Breast conservation versus mastectomy in patients with T3 breast cancers (> 5 cm): an analysis of 37,268 patients from the National Cancer Database. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;Jan;173(2):301-311.

113. Arlow RL, Paddock LE, Niu X, Kirstein L, Haffty BG, Goyal S, Kearney T, Toppmeyer D, Stroup AM KA. Breast-conservation Therapy After Neoadjuvant Chemotherapy Does Not Compromise 10-Year Breast Cancer-specific Mortality. *Am J Clin Oncol*. 2018;Dec;41(12):1246–51.
114. Lu J, Steeg PS, Price JE, Krishnamurthy S, Mani SA, Reuben J, et al. Breast cancer metastasis: Challenges and opportunities. *Cancer Res*. 2009;69(12):4951–3.
115. Koo JH, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, Park VY, Kim MJ. Comparison of breast tissue markers for tumor localization in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Ultrasonography*. 2019;38(4):336–44.
116. Patel MM, Scoggins ME. The Wire and Beyond : Recent Advances in Breast Imaging Preoperative Needle Localization. 2019;1–21.
117. Hawkins SC, Brown I, King P, El-Gammal M, Stepp K, Widdison S, et al. Time to go wireless? A 15-year single institution experience of radioisotope occult lesion localisation (ROLL) for impalpable breast lesions. *Eur J Surg Oncol [Internet]*. 2017;43(1):62–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.08.018>
118. De La Cruz L, Blankenship SA, Chatterjee A, Geha R, Nocera N, Czerniecki BJ, et al. Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Systematic Literature Review. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(10):3247–58.
119. Ebner F, Friedl TWP, de Gregorio A, Lato K, Bekes I, Janni W, et al. Seroma in breast surgery: all the surgeons fault? *Arch Gynecol Obstet [Internet]*. 2018;298(5):951–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4880-8>
120. Gil-Londoño J-C, Nagles-Pelaez J-A, Maya-Salazar W-A, Madrid J, Maya-Restrepo M-A, Agudelo-Pérez R-A, et al. Surgical site infection after breast cancer surgery at 30 days and associated factors. *Infectio*. 2017;21(2).

121. Hayes MK. Update on Preoperative Breast Localization. 2017;55:591–603.
122. Corsi F, Sorrentino L, Bossi D, Sartani A, Foschi D. Preoperative localization and surgical margins in conservative breast surgery. *Int J Surg Oncol*. 2013;2013(Table 1).
123. Davey MG, O'Donnell JPM, Boland MR, Ryan ÉJ, Walsh SR, Kerin MJ, et al. Optimal localization strategies for non-palpable breast cancers –A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast*. 2022;62(February):103–13.
124. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R, Goldsmith CH, Kahn moui K. Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2011;37(5):388–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2011.01.018>
125. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? *Cancer*. 2018;124(7):1335–41.
126. Graham RA, Homer MJ, Katz J, Rothschild J, Safaii H, Supran S. The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. *Am J Surg*. 2002;184(2):89–93.
127. Nayyar A, Gallagher KK, McGuire KP. Definition and Management of Positive Margins for Invasive Breast Cancer. *Surg Clin North Am*. 2018;98(4):761–71.
128. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: A systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(3):831–41.
129. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087–106.
130. Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: Can

radiotherapy ever be safely withheld? *Radiother Oncol* [Internet]. 2009;90(1):14–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2008.05.002>

131. Houssami N, Macaskill P, Luke Marinovich M, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):717–30.
132. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of surgical oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):704–16.
133. Pilewskie M, King TA. Age and molecular subtypes: Impact on surgical decisions. *J Surg Oncol*. 2014;110(1):8–14.
134. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):888–96.
135. Davidson N, Gelber R, Piccart M, Pruneri G, Pritchard K, Ravdin P, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst - Monogr*. 2010;41(41):162–77.
136. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):478–88.
137. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):3811–21.
138. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the

breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3938–44.

139. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, 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):4040–6.
140. Gray RJ, Pockaj BA, Garvey E, Blair S. Intraoperative Margin Management in Breast-Conserving Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(1):18–27.
141. Fleming FJ, Hill ADK, Mc Dermott EW, O'Doherty A, O'Higgins NJ, Quinn CM. Intraoperative margin assessment and re-excision rate in breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(3):233–7.
142. Laucirica R. Intraoperative assessment of the breast: Guidelines and potential pitfalls. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129(12):1565–74.
143. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg*. 2002;184(5):383–93.
144. Laws A, Brar MS, Bouchard-Fortier A, Leong B, Quan ML. Does intra-operative margin assessment improve margin status and re-excision rates? A population-based analysis of outcomes in breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Surg Oncol*. 2018;118(7):1205–11.
145. Rua C, Lebas P, Michenet P, Ouldamer L. Evaluation of lumpectomy surgical specimen radiographs in subclinical, in situ and invasive breast cancer, and factors predicting positive margins. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2012;93(11):871–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2012.07.010>
146. Ciccarelli G, Di Virgilio MR, Menna S, Garretti L, Ala A, Giani R, et al. La radiografia del pezzo operatorio negli interventi conservativi delle lesioni mammarie non palpabili: Attendibilità diagnostica nella valutazione dei margini di resezione. *Radiol Medica*. 2007;112(3):366–76.

147. Chagpar AB, Butler M, Killelea BK, Horowitz NR, Stavris K, Lannin DR. Does three-dimensional intraoperative specimen imaging reduce the need for re-excision in breast cancer patients? A prospective cohort study. *Am J Surg* [Internet]. 2015;210(5):886–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.05.018>
148. Chan BKY, Wiseberg-Firtell JA, Jois RHS, Jensen K, Audisio RA. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12).
149. Londero V, Zuiani C, Panozzo M, Linda A, Girometti R, Bazzocchi M. Surgical specimen ultrasound: Is it able to predict the status of resection margins after breast-conserving surgery? *Breast* [Internet]. 2010;19(6):532–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2010.06.001>
150. Schnabel F, Boolbol SK, Gittleman M, Karni T, Tafra L, Feldman S, et al. A randomized prospective study of lumpectomy margin assessment with use of marginprobe in patients with nonpalpable breast malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1589–95.
151. Pradipta AR, Tanei T, Morimoto K, Shimazu K, Noguchi S, Tanaka K. Emerging Technologies for Real-Time Intraoperative Margin Assessment in Future Breast-Conserving Surgery. *Adv Sci*. 2020;7(9).
152. Dixon JM, Renshaw L, Young O, Kulkarni D, Saleem T, Sarfaty M, et al. Intra-operative assessment of excised breast tumour margins using ClearEdge imaging device. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2016;42(12):1834–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.07.141>
153. Garlaschi A, Fregatti P, Oddone C, Friedman D, Houssami N, Calabrese M, et al. Intraoperative digital breast tomosynthesis using a dedicated device is more accurate than standard intraoperative mammography for identifying positive margins. *Clin Radiol*. 2019;74(12):974.e1-974.e6.

154. Polat YD, Taşkın F, Çildağ MB, Tanyeri A, Soyder A, Ergin F. The role of tomosynthesis in intraoperative specimen evaluation. *Breast J.* 2018;24(6):992–6.
155. Romanucci G, Mercogliano S, Carucci E, Cina A, Zantedeschi E, Caneva A, et al. Diagnostic accuracy of resection margin in specimen radiography: digital breast tomosynthesis versus full-field digital mammography. *Radiol Medica* [Internet]. 2021;126(6):768–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11547-021-01337-9>
156. Partain N, Calvo C, Mokdad A, Colton A, Pouns K, Clifford E, et al. Differences in Re-excision Rates for Breast-Conserving Surgery Using Intraoperative 2D Versus 3D Tomosynthesis Specimen Radiograph. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2020;27(12):4767–76. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08877-w>
157. Kulkarni SA, Kulkarni K, Schacht D, Bhole S, Reiser I, Abe H, et al. High-Resolution Full-3D Specimen Imaging for Lumpectomy Margin Assessment in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2021;28(10):5513–24. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10499-9>
158. Moschetta M, Telegrafo M, Introna T, Coi L, Rella L, Ranieri V. original article Role of specimen US for predicting resection margin status. 2015;36(October):201–4.
159. Kim JY, Jung YS, Han SH, Sung JH, Hur MH. Indications and methods of intraoperative specimen radiography in breast-conserving surgery. *Transl Cancer Res.* 2020;9(11):6625–8.
160. Seo N, Kim HH, Shin HJ, Cha JH, Kim H, Moon JH, et al. Digital breast tomosynthesis versus full-field digital mammography: Comparison of the accuracy of lesion measurement and characterization using specimens. *Acta radiol.* 2014;55(6):661–7.

161. Wienbeck S, Uhlig J, Fischer U, Hellriegel M, von Fintel E, Kulenkampff D, et al. Breast lesion size assessment in mastectomy specimens. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(37):e17082.
162. Ota K, Rivera C, Martin M. Specimen mammography distorts margin status in patients undergoing breast conserving surgery for early-stage breast cancer. *Breast J*. 2017;23(6):760–1.
163. Clingan R, Griffin M, Phillips J, Coberly W, Jennings WC. Potential Margin Distortion in Breast Tissue by Specimen Mammography. *Arch Surg*. 2003;138(12):1371–4.
164. Weber WP, Engelberger S, Viehl CT, Zanetti-Dallenbach R, Kuster S, Dirnhofer S, et al. Accuracy of frozen section analysis versus specimen radiography during breast-conserving surgery for nonpalpable lesions. *World J Surg*. 2008;32(12):2599–606.
165. Kuritzky A, Reyna C, McGuire KP, Sun W, DeSnyder SM, Aubry S, et al. Evaluation of 2014 margin guidelines on re-excision and recurrence rates after breast conserving surgery: A multi-institution retrospective study. *Breast [Internet]*. 2020;51:29–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.02.013>
166. Schmachtenberg C, Engelken F, Fischer T, Bick U, Poellinger A, Fallenberg EM. Intraoperative specimen radiography in patients with nonpalpable malignant breast lesions. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren*. 2012;184(7):635–42.
167. Chagpar A, Yen T, Sahin A, Hunt KK, Whitman GJ, Ames FC, et al. Intraoperative margin assessment reduces reexcision rates in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery. *Am J Surg*. 2003;186(4):371–7.
168. Jin M, Kim JY, Kim TH, Kang DK, Han SH, Jung Y. Intraoperative specimen mammography for margin assessment in breast-conserving surgery. *J Breast Cancer*. 2019;22(4):635–40.

169. Kim SHH, Cornacchi SD, Heller B, Farrokhyar F, Babra M, Lovrics PJ. An evaluation of intraoperative digital specimen mammography versus conventional specimen radiography for the excision of nonpalpable breast lesions. *Am J Surg* [Internet]. 2013;205(6):703–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.08.010>
170. Mazouni C, Rouzier R, Balleyguier C, Sideris L, Rochard F, Delaloge S, et al. Specimen radiography as predictor of resection margin status in non-palpable breast lesions. *Clin Radiol*. 2006;61(9):789–96.
171. Britton PD, Sonoda LI, Yamamoto AK, Koo B, Soh E, Goud A. Breast surgical specimen radiographs: How reliable are they? *Eur J Radiol*. 2011;79(2):245–9.
172. Poellinger A, Diekmann S, Dietz E, Bick U, Diekmann F. In patients with DCIS: Is it sufficient to histologically examine only those tissue specimens that contain microcalcifications? *Eur Radiol*. 2008;18(5):925–30.
173. Lange M, Reimer T, Hartmann S, Glass, Stachs A. The role of specimen radiography in breast-conserving therapy of ductal carcinoma in situ. *Breast* [Internet]. 2016;26(December 2011):73–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2015.12.014>
174. Versteegden DPA, Keizer LGG, Schlooz-Vries MS, Duijm LEM, Wauters CAP, Strobbe LJA. Performance characteristics of specimen radiography for margin assessment for ductal carcinoma in situ: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(3):669–79.
175. Layfield DM, See H, Stahnke M, Hayward L, Cutress RI, Oeppen RS. Radiopathological features predictive of involved margins in ductal carcinoma in situ. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(2):137–44.
176. Horattas I, Fenton A, Gabra J et al. Does Breast Cancer Subtype Impact Margin Status in Patients Undergoing Partial Mastectomy? *Am Surg*. 2022;
177. WJ H, AS E, JS R, C P, DH B. Rates of margin positive resection with breast conservation for invasive breast cancer using the NCDB. *Breast*

- [Internet]. 2021;60:86–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.08.012>
178. Schaefgen B, Funk A, Sinn HP, Bruckner T, Gomez C, Harcos A, et al. Does conventional specimen radiography after neoadjuvant chemotherapy of breast cancer help to reduce the rate of second surgeries? *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022;191(3):589–98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06466-3>
179. Molina MA, Snell S, Franceschi D, Jorda M, Gomez C, Moffat FL, et al. Breast specimen orientation. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(2):285–8.
180. Hisada T, Sawaki M, Ishiguro J, Adachi Y, Kotani H, Yoshimura A, et al. Impact of intraoperative specimen mammography on margins in breast-conserving surgery. *Mol Clin Oncol*. 2016;5(3):269–72.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



SAYI: ATADEK-2020/21

01.10.2020

KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Prof. Dr. Füsün Taşkın, Dr. Servet Erdemli,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“Meme Koruyucu Cerrahi Sırasında Yapılan Spesimen Görüntülenmesinde Tomosentez Kullanımının Mamografiye Katkısı Ve Cerrahi Sınır Değerlendirilmesinde Spesimen Görüntüleme Bulguları İle Patolojik Sonuçların Karşılaştırılması”** başlıklı proje 01.10.2020 tarih 2020/21 Sayılı ATADEK Toplantısında görüşülmüş olup 2020-21/05 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus

ATADEK Başkanı

Ek 2: Özgeçmiş

Kişisel Bilgiler

Adı	Servet	Soyadı	Erdemli
Doğum Yeri	Konya	Doğum Tarihi	20.10.1990
Uyruğu	T.C.	Telefon	
E-mail			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	2014
Lise	Meram Fen Lisesi	2007

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Radyoloji Anabilim Dalı	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi	2020-2022
Radyoloji Anabilim Dalı	İstanbul Medeniyet Üniversitesi	2016-2020
Kardiyoloji Anabilim Dalı	Marmara Üniversitesi	2015-2016
Hadim Devlet Hastanesi	T.C.Sağlık Bakanlığı	2014-2015

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi
Almanca	Orta	Orta	Orta