



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ

**MEMENİN PAPİLLER LEZYONLARINDA CERRAHİ
SONRASI KANSERE YÜKSELME ORANLARININ VE
YÜKSELMEMEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

NURPER DENİZOĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

GENEL SENOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Füsun Taşkın

İSTANBUL-2025



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ

**MEMENİN PAPİLLER LEZYONLARINDA CERRAHİ
SONRASI KANSERE YÜKSELME ORANLARININ VE
YÜKSELMEMEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

NURPER DENİZOĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

GENEL SENOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Füsün Taşkın

İSTANBUL-2025

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.

19/06/2025

Nurper Denizoğlu

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca edindiğim bilgi birikimi ve deneyim, sadece mesleki gelişimime değil, aynı zamanda bilimsel bakış açımın derinleşmesine de katkı sağlamıştır. Bu sürecin başından itibaren bana ilham veren, yön gösteren ve akademik anlamda donanım kazanmama öncülük eden çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Füsun Taşkın’a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Her aşamada bilgisi ve desteğiyle akademik gelişimime katkı sağlayan Prof. Dr. Gül Esen İçten başta olmak üzere, Acıbadem Senoloji Araştırma Enstitüsü’nün tüm kıymetli akademisyenlerine teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve emeklerini paylaşarak birlikte öğrenme yolculuğumu anlamlı kılan başta Dr. Alev Dolu olmak üzere tüm meslektaşlarıma, bana huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan ve süreç boyunca desteklerini esirgemeyen çalışmakta olduğum Haydarpaşa GATA Radyoloji’nin bölüm başkanı Prof. Dr. Hakan Mutlu’ya ve sevgili mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca, bu yoğun dönemde her zaman yanımda olan, anlayışı ve desteğiyle beni güçlendiren sevgili eşim Ziya’ya, sevgisiyle bana ilham veren oğlum Emre’ye, kendi akademik yolculuğu sırasında süreç boyunca beni motive eden kardeşim Gülper’e, kişisel gelişimime katkıda bulunan kardeşim Caner’e ve her daim destekçim Mert’e, ellerini üzerimden çekmeyen Hülya ve Ferya ablalarıma ve canım ailemin diğer üyelerine, kalbimde ben yaşadığım sürece yaşayacak olan anneme, babama, ananeme ve dedeme sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışmanın, meme sağlığına yönelik bilimsel bilgiye katkı sunmasını ve klinik yaklaşımlara ışık tutmasını temenni ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2 GENEL BİLGİLER	5
2.1 Meme Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi	5
2.1.1 Meme Anatomisi ve Embriyolojisi.....	5
2.1.2 Memenin vasküler anatomisi, lenfatik drenajı ve innervasyonu	6
2.1.3 Meme histolojisi ve fizyolojisi.....	8
2.2 Memenin Lezyonları.....	9
2.2.1 Benign meme lezyonları.....	9
2.2.1.1 Kistler	9
2.2.1.2 Duktal ektazi	10
2.2.1.3 Yağ nekrozu	10
2.2.1.4 Galaktosel.....	11
2.2.1.5 Seroma	12
2.2.1.6 Fibroadenom (FA)	12
2.2.1.7 Hamartom	13
2.2.1.8 Lipom.....	13
2.2.1.9 Diğer benign meme lezyonları.....	14
2.2.1.10 Memenin inflamatuvar hastalıkları.....	15
2.2.2 Yüksek riskli (B3) meme lezyonları.....	18
2.2.2.1 Atipik duktal hiperplazi (ADH)	19
2.2.2.2 Lobuler neoplazi	20
2.2.2.3 Flat epitelyal atipi (FEA)	20
2.2.2.4 Radyal skar/kompleks sklerozan lezyonlar	21
2.2.2.5 Fibroepitelyal lezyonlar	22
2.2.2.6 Mukosel benzeri lezyon	23
2.2.2.7 Papiller lezyonlar (PL)	23
2.2.3 Malign meme lezyonları.....	25
2.2.3.1 Duktal karsinoma in situ (DKİS).....	25

2.2.3.2	İnvaziv duktal karsinom (İDK).....	27
2.2.3.3	İnvaziv lobüler karsinom (İLK).....	28
2.2.3.4	İnvaziv medüller karsinom.....	29
2.2.3.5	İnvaziv tübüler karsinom	29
2.2.3.6	İnvaziv müsinöz karsinom.....	30
2.2.3.7	İnvaziv papiller karsinom.....	30
2.2.3.8	Mikroinvaziv karsinom.....	31
2.2.3.9	Lenfoma.....	31
2.3	Memenin Görüntüleme Yöntemleri ve Papiller Lezyonlarda Görüntüleme Bulguları	32
2.3.1	Memenin görüntüleme yöntemleri.....	32
2.3.2	Memenin papiller lezyonlarında görüntüleme bulguları.....	34
3	GEREÇ VE YÖNTEM	36
4	BULGULAR	40
5	TARTIŞMA.....	51
6	SONUÇ	56
7	OLGULAR.....	57
8	KAYNAKLAR.....	63
9	EKLER	70
EK 1.	Etik Kurul Onayı.....	70
10	ÖZGEÇMİŞ	77

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ADH	Atipik Duktal Hiperplazi
AE	Açık Eksizyon
ALH	Atipik Lobüler Hiperplazi
BI-RADS	Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
DKİS	Duktal Karsinoma İn Situ
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FA	Fibroadenom
FEA	Flat Epitelyal Atipi
FEL	Fibroepitelyal Lezyon
FFDM	Tam Alan Dijital Mamografi
FT	Filloid Tümör
GA	Güven Aralığı
GM	Granülomatöz Mastit
İDK	İnvaziv Duktal Karsinom
İDP	İntraduktal Papillom
İGM	İdiyopatik Granülomatöz Mastit
İMK	İnvaziv Meme Kanseri
İPK	İnvaziv Papiller Karsinom
KİB	Kalın İğne Biyopsisi
KSL	Kompleks Sklerozan Lezyon
LKİS	Lobüler Karsinoma İn Situ
LN	Lobüler Neoplazi
MK	Müsinöz Karsinom
mm	Milimetre
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PL	Papiller Lezyon
RS	Radyal Skar
SA	Sklerozan Adenozis
TDLÜ	Terminal Duktal Lobüler Ünite

US	Ultrasonografi
VDB	Vakum Destekli Biyopsi
VDE	Vakum Destekli Eksizyon



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Memenin arteriyel anatomisi	7
Şekil 2. Memenin histolojik yapısı.....	9
Şekil 3. Görüntüleme yöntemlerinin sayısal dağılımı.....	38
Şekil 4. Olguların yaş dağılımı	41
Şekil 5. Tanısı yükselen ve yükselmeyen olguların lezyon boyutuna göre dağılımı .	42
Şekil 6. Olguların lezyon boyutuna göre dağılımı	43
Şekil 7. Mamografi bulgularının dağılımı.....	46
Şekil 8. Fırsatçı tarama olgusunun (a,c)aksiyel US (b) aksiyel RDUS görüntüleri...	57
Şekil 9. Memede ağrı şikayetiyle gelen olgunun aksiyel US (a,c) ve aksiyel MR görüntüleri.....	58
Şekil 10. Fırsatçı tarama olgusunun aksiyel RDUS (a) ve aksiyel US (b,c) görüntüleri.....	59
Şekil 11. Kanlı meme başı akıntısı olan olgunun aksiyel US (a,b,c) görüntüleri	60
Şekil 12. Memede ele gelen kitle sebebiyle tetkik edilen olgunun aksiyel RDUS (a) ve aksiyel MR (b,c) görüntüleri	61
Şekil 13. Memede ele gelen kitle sebebiyle tetkik edilen olgunun aksiyel RDUS (a), MMG (b) ve aksiyel US (c) görüntüleri.....	62

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. B sınıflaması	18
Tablo 2. Atipili ve atipisiz papillomların cerrahi eksizyon sonuçlarına göre dağılımı	40
Tablo 3. Semptom durumuna göre olguların dağılımı	42
Tablo 4. BIRADS kategorilerine göre tanıda yükselme oranları	44
Tablo 5. Olgularda demografik verilerin dağılımı	45
Tablo 6. Tanıda yükselme ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi	46
Tablo 7. Olgularda mamografi bulgularının dağılımı	47
Tablo 8. Mamografi bulgularının tanıda yükselmeye etkisi	47
Tablo 9. Mikrokalsifikasyon morfolojisine ve dağılımına göre tanıda yükselme oranları	48
Tablo 10. Olguların Ultrasonografi bulgularının dağılımı	49
Tablo 11. Ultrasonografi bulgularıyla tanıda yükselme ilişkisinin çok değişkenli analizi	49
Tablo 12. Manyetik Rezonans Görüntüleme bulgularına göre tanıda yükselme oranları	50
Tablo 13. Manyetik Rezonans Görüntüleme bulgularıyla tanıda yükselme ilişkisinin çok değişkenli analizi	50

ÖZET

Memenin Papiller Lezyonlarında Cerrahi Sonrası Kansere Yükselme Oranlarının ve Yükselmeye Etki Eden Faktörlerin Araştırılması

Bu çalışmada, görüntüleme eşliğinde biyopsi ile intraduktal papillom (İDP) tanısı almış olgularda cerrahi eksizyon sonrası tanısal yükselme oranlarının belirlenmesi ve bu yükselmeye etki eden faktörlerin analiz edilmesi amaçlanmıştır. 2022-2024 yılları arasında Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Atakent Hastanesi ve Maslak Hastanesi'nde görüntüleme rehberliğinde biyopsiyle papiller lezyon tanısı almış ve cerrahi eksizyon yapılmış olgular ile 2008-2020 yılları arasında toplam 30 merkezde biyopsiyle yüksek riskli lezyon tanısı alan olgulardan papiller lezyon tanılı hastalar seçilerek cerrahi eksizyon uygulanmış olgular çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak toplam 527 olgu analiz edildi. Tanısal yükselme, atipisiz papillomların cerrahi sonrası yüksek riskli benign veya malign; atipili papillomların malign tanıya dönüşmesi olarak tanımlandı. İstatistiksel analizler R yazılımı ile gerçekleştirildi. Biyopsi sonrası olguların %77,2'si atipisiz, %22,8'i atipili papillom olarak sınıflandırıldı. Cerrahi sonrası tanı %56,5'inde benign, %22,0'sinde yüksek riskli benign ve %21,4'ünde malign kategorideydi. Atipisiz papillomların %14,2'si malign, %19,7'si yüksek riskli benign tanıya yükselirken, atipili papillomlarda maligniteye yükselme oranı %45,8 olarak bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; ileri yaş ($p<0,001$), artmış lezyon boyutu ($p=0,01$), semptom varlığı ($p=0,008$), mamografide mikrokalsifikasyon ($p=0,008$) ve asimetri ($p=0,02$) saptanması ile radyoloji-patoloji uyumunun olmaması ($p=0,005$) cerrahi sonrası tanı yükselmesiyle anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuş, atipili lezyonları öngörmede lezyon boyutu için 23,5 mm eşik değeri belirlenmiştir. Yapılacak prospektif, çok merkezli çalışmalar intraduktal papillomların yönetimine yönelik güvenilir algoritmaların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: İntraduktal papillom, Papiller meme lezyonları, Atipi, Kalın iğne biyopsisi, Tanısal yükselme

ABSTRACT

Diagnostic Upgrade in Breast Papillary Lesions Following Surgical Excision: A Retrospective Analysis of Contributing Factors

This study aimed to determine diagnostic upgrade rates following surgical excision in cases diagnosed with intraductal papilloma (IDP) via imaging-guided biopsy and to evaluate the factors influencing these upgrades. The study included patients diagnosed with papillary lesions by imaging-guided biopsy and subsequently undergoing surgical excision at Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, Atakent and Maslak Hospitals (2022–2024), as well as patients with papillary lesions among high-risk lesions biopsies performed across 30 centers between 2008 and 2020 who also underwent surgery. A total of 527 cases were retrospectively analyzed. Diagnostic upgrade was defined as the transition of papillomas without atypia to atypical benign or malignant diagnoses, and papillomas with atypia to malignant diagnoses after surgery. Statistical analyses were performed using the R software. Following biopsy, 77.2% of cases were classified as papillomas without atypia and 22.8% as papillomas with atypia. Post-surgical pathology revealed 56.5% benign, 22.0% atypical benign, and 21.4% malignant lesions. Among papillomas without atypia, 14.2% were upgraded to malignant and 19.7% to atypical benign diagnoses, whereas 45.8% of papillomas with atypia were upgraded to malignancy. Multivariate logistic regression showed that older age ($p<0.001$), larger lesion size ($p=0.01$), presence of symptoms ($p=0.008$), microcalcifications ($p=0.008$), asymmetry ($p=0.02$), and radiologic-pathologic discordance ($p=0.005$) were significantly associated with upgrade. A lesion size cutoff of 23.5 mm was identified for predicting atypical lesions. Prospective multicenter studies are needed to develop evidence-based algorithms for the management of intraductal papillomas.

Keywords: Intraductal papilloma, Papillary breast lesions, Atypia, Core needle biopsy, Diagnostic upgrade

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignite olup, kadın kanserlerine bağlı ölümlerin de başlıca nedenidir (1). Erken tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak, meme kanserinin erken evrelerde saptanması büyük önem kazanmıştır. Bu doğrultuda, meme lezyonlarının doğru şekilde sınıflandırılması ve yönetilmesi, hastalığın seyri üzerinde doğrudan belirleyicidir.

Malign olmamakla birlikte kanser gelişimiyle ilişkili olan ve ilerleyen dönemlerde malignite riskini artıran lezyonlar "yüksek riskli meme lezyonları" olarak tanımlanmaktadır (2). İyi huylu (benign) ve kötü huylu (malign) lezyonlar arasında yer alan bu grup, literatürde premalign veya B3 lezyonlar olarak adlandırılmaktadır. Atipik duktal hiperplazi (ADH), lobüler neoplaziler (atipik lobüler hiperplazi [ALH], lobüler karsinoma in situ [LKİS]), yassı epiteliyal atipi (FEA), radial skar/kompleks sklerozan lezyonlar, fibroepitelyal lezyonlar ve papiller lezyonlar (PL) bu gruba dahildir (3,4).

Çalışmamızın konusu olan papiller lezyonlar, kalın iğne biyopsilerinde yaklaşık %6 oranında saptanmakta olup, histopatolojik olarak geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Benign intraduktal papillomlardan atipi içeren papillomlara (ADH, LN, DKİS), papiller duktal karsinoma in situ (DKİS), solid papiller karsinom ve kapsüllü papiller karsinoma kadar uzanan bu spektrum, tanı ve tedavi yönetiminde önemli bir klinik kararsızlık alanı oluşturmaktadır (3–5).

Geçmişte yüksek riskli lezyonlar için rutin cerrahi eksizyon önerilirken, günümüzde bazı benign papiller lezyonlarda cerrahinin gerekliliği tartışmalıdır (6). Kalın iğne biyopsisi ile benign olarak tanı alan papiller lezyonlar, cerrahi eksizyon sonrası atipi veya malignite içerebilir (7). Bununla birlikte, klinik, radyolojik ve patolojik veriler her zaman malignite riskini öngörmeye yeterli olmayabilir (7). Bu durum bazı hastalarda gereksiz cerrahi girişimlere yol açabilmektedir.

Atipi varlığı, papiller lezyonların biyolojik davranışını belirleyen önemli bir faktördür. Atipisiz papillomlar, normal popülasyona göre meme kanseri riskini 2–3 kat artırırken; atipi içeren papillomlarda bu risk 5–7 kata kadar çıkabilmektedir (3). Bunun yanı sıra, lezyon boyutu, semptom varlığı, meme başına olan uzaklık, eşlik eden mikrokalsifikasyonlar ve çoklu lezyon varlığı gibi parametrelerin de prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (8–10).

Bu çalışmada, görüntüleme eşliğinde biyopsi ile tanı alan atipili ve atipisiz papiller meme lezyonlarının cerrahi eksizyon sonrası atipi veya maligniteye yükselme oranlarının belirlenmesi ve bu yükselmeye etki eden faktörlerin analiz edilmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek bulguların, papiller lezyonların yönetiminde daha doğru, bireyselleştirilmiş ve kanıta dayalı karar süreçlerine katkı sağlaması hedeflenmektedir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

2.1.1 Meme Anatomisi ve Embriyolojisi

Meme glandları, ektoderm kökenli, toraks ön duvarında yerleşimli fonksiyonel modifiye apokrin bezlerdir. Meme dokusunun gelişimi, intrauterin yaşamın 6. haftasında, hem dişi hem de erkek embriyoda benzer şekilde başlamaktadır; ancak meme bezleri yalnızca doğum sonrası dönemde fonksiyonel hale gelir (2).

Fetal yaşamın 5. ila 6. haftaları arasında, aksilladan pelvise uzanan ve "süt çizgisi" (galaktik bant) olarak adlandırılan ektodermal kalınlaşma oluşur. 9. haftada bu bant üzerindeki meme kabartısı dışında kalan kısımlar gerilerken, meme kabartısı olan bölgede meme gelişimi devam eder. Atrofik sürecin tamamlanmaması durumunda, aksesuar meme dokusu veya aksesuar meme başları oluşabilir. 12. haftada, ektodermal kalınlaşmanın göğüs duvarı mezenkimine invajinasyonu ile meme dokusunun farklılaşması başlar. 12–16. haftalar arasında meme başı ve areola düz kas tabakası gelişir, epitel tomurcukları belirginleşir ve dallanmaya başlar. 16–20. haftalarda ise kıl folikülleri, apokrin bezler ve Montgomery bezleri oluşur; ilkel meme yapıları belirgin hale gelir. Üçüncü trimesterde, meme başı-areola kompleksi büyür ve pigmentasyon kazanır. Doğuma yakın dönemde, plasental seks hormonlarının etkisiyle epitel tomurcuklar kanalize olurken, lobüller de farklılaşmaya başlar (2).

Meme dokusu, meme bezleri, yağ dokusu ve bağ dokusundan oluşur. Neonatal dönemde, bağ dokusunun proliferasyonu meme ucunun belirginleşmesine yol açar. Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde, laktifer kanallar dallanarak terminal duktal lobüler ünite (TDLÜ) öncüsü olan terminal tomurcukları oluşturur. Erkeklerde bu yapı rudimenter kalırken, puberte döneminde kadınlarda hormonal etkilerle meme dokusu gelişimi hızlanır; yağ dokusu artar ve dermis altına yayılırken periduktal stromal dokular ve kan damarları çoğalır.

Ergenlik sürecinde meme gelişimi, Tanner evreleri ile tanımlanır:

- Evre I: Yalnızca meme ucunda hafif yükselme görülür; glandüler doku yoktur.
- Evre II: Meme ve meme ucu, göğüs duvarından belirgin çıkıntı yapar.
- Evre III: Glandüler doku hacmi artar; areola büyür ve rengi koyulaşır.
- Evre IV: Meme üzerinde ayrı bir meme ucu-areola kompleksi oluşur.
- Evre V: Meme konturu erişkin biçimini alır ve gelişim tamamlanır .

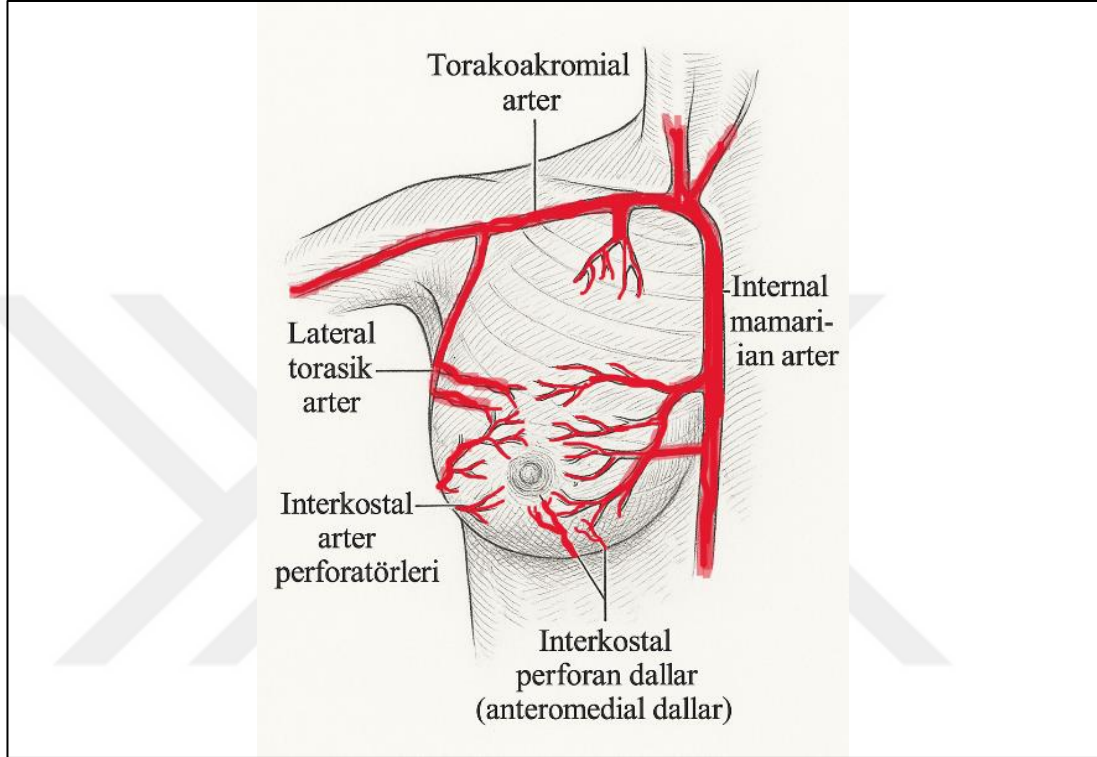
Olgun memede her biri anterior ve posterior meme fasyası tarafından çevrelenen 15–20 adet lob bulunur. Bu iki fasya arasında yer alan bağ dokusunun kalınlaşmasıyla oluşan Cooper ligamanları, memeye destek sağlar. Posterior suspensuar ligamanlarla birlikte memenin konumunun korunmasında rol oynarlar. Meme dokusunun tam olgunlaşması, genellikle ilk doğum sonrası tamamlanır. İleri yaşlarda ise glandüler dokuda azalma ve stromal dokuda artış ile karakterize edilen involüsyon süreci başlar. Anatomik olarak meme bezleri, göğüs ön duvarında 2/3.–6/7. kostalar arasında subkutan yerleşimlidir. Üst kısmında pektoralis major, lateral kısmında serratus anterior ve alt sınırında üst abdominal oblik kaslar tarafından desteklenir. Memenin koltuk altına doğru uzanan kısmı ise Spence’in aksiller uzantısı olarak adlandırılır.

Memenin santral bölümü, tüm süt kanallarının açıldığı nipple-areola kompleksinden oluşur. Areola çevresinde yer alan Montgomery bezleri, sebace bezlerdir. Ortalama bir erişkin memesi yaklaşık 10–12 cm çapında ve 5–7 cm kalınlığındadır (11).

2.1.2 Memenin vasküler anatomisi, lenfatik drenajı ve innervasyonu

Meme çok zengin bir vasküler ağa sahiptir. Memenin arteriyel beslenmesi memenin süperolateral, süperomedial ve derin bölümlerinden giren medial ve lateral mammarian dallar ve intramammarian anastomozlar ile sağlanır. Subklavian arterden kaynaklanan internal torasik arterin bir dalı olan internal mammarian arter ana besleyici arter olup memenin medial ve santral bölümlerini besler. Aksiller arterin dalı olan lateral torasik arter özellikle memenin lateral kısmı ile üst dış kadranın

beslenmesinden sorumludur. Torasik aortadan çıkan 2.-4. posterior interkostal arterlerin perforan dalları ise nipple-areola kompleksinin beslenmesinde önemli rol oynar ve özellikle meme başı koruyucu mastektomi gibi cerrahi girişimlerde bu arterlerin korunması meme başı beslenmesinin devamı için gereklidir(2,11).



Şekil 1. Memenin arteriyel anatomisi

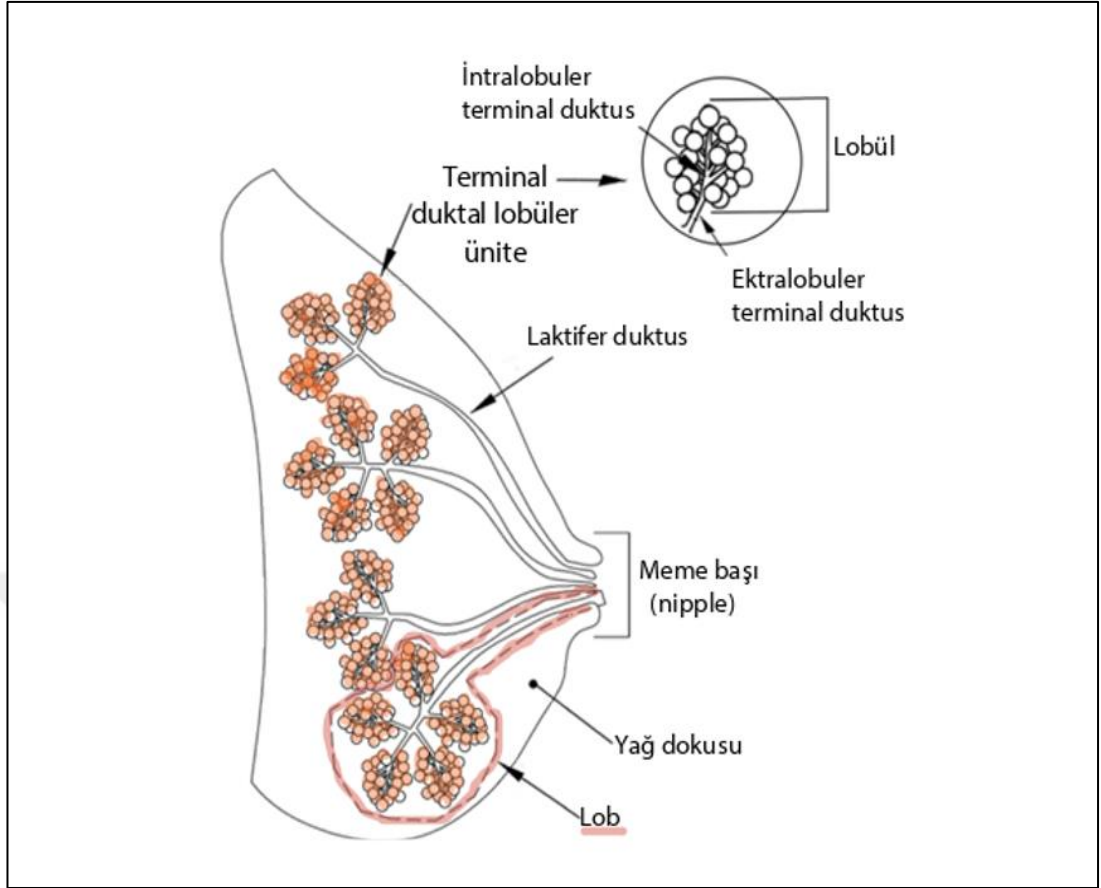
Venöz drenaj meme santralinden başlar ve derin ve yüzeysel venöz sistem olarak ikiye ayrılır. Yüzeysel venöz sistemi genellikle arteriyel sisteme eşlik etmez. Memenin süperomediyal ve inferomedial bölümünün venöz drenajı, 2.-5. interkostal aralıklardan geçerek internal torasik vene ve perforan venlere sağlanır. Derin venöz sistemi arteriyel sisteme eşlik eder. Memenin derin lateral bölümünün venöz drenajı lateral torasik ven aracılığı ile aksiller vene sağlanır. Süperolateral derin venler subklavian vene drene olurken posterior interkostal venler ise vertebral pleksusa açılarak meme kanserinin vertebra metastazlarından sorumludur. Memenin lenfatik drenaj yolları venöz drenaj yollarına paraleldir. Yüzeysel ve derin lenfatik pleksuslar subareolar alanda anastomoz yaparak büyük bölümü aksiller lenf nodlarına drene olmaktadır (2,11).

Meme, medial, lateral ve superior dallar olmak üzere üç sinir grubuyla innerve edilir. Medial dallar, 2.-6. interkostal sinirlerin anterior kutanöz dallarından kaynaklanır. Lateral dallar, 2.-6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dallarından kaynaklanır. Superior dallar ise servikal pleksusun supraklaviküler dallarından kaynaklanır. Sempatik lifler, vazomotor yanıtı kontrol ederken, glandüler sekresyon fonksiyonları hormonal olarak kontrol edilir (1). Meme başında sinir uçlarının doğrudan sonlanması, bu bölgenin uyarılara karşı oldukça hassas olmasını sağlar.

2.1.3 Meme histolojisi ve fizyolojisi

Meme; yağ dokusu, fibroglandüler parankim ve bağ dokusundan oluşur. Meme parankimi, lob olarak adlandırılan 15-20 birimden meydana gelir. Bu loblar, her biri 20-40 lobül içeren yapılardır ve her lobül, çapı birkaç milimetre olan 10-100 alveolden oluşur. Her alveol, meme sütündeki protein ve lipit bileşenlerini sentezleyebilen küboidal epitel hücreleri ve epitelyal hücrelerin kasılmasını sağlayan myoepitelyal hücrelerden meydana gelir (12). Memedeki loblar, laktifer duktuslara drene olur. Bu kanallar, meme ucuna ulaşmadan önce genişleyerek laktifer sinüsü oluşturur. Laktifer duktuslar çift katmanlı küboidal epitel hücreleri, daha küçük duktuslar tek katmanlı küboidal hücreleri, laktifer sinüsler ise çok katlı yassı epitel hücreleri ile döşelidir. Her bir lob memenin fonksiyonel ünitesi olan terminal duktal lobüler ünite (TDLÜ) ile sonlanır ki TDLÜ sakkül ve buna bağlı intralobüler duktustan oluşmaktadır. Sakkül yapıları laktasyon dönemi dışında az sayıda olup gebelik durumunda duktuslarla birlikte çoğalarak asinilere farklılaşır. Asiniler sekretuar hücreler olan luminal epitelyal hücreler ile döşelidir (13).

Sonuç olarak 10-100 adet asini intralobuler terminal kanallar ile birleşerek lobülleri, 20-40 adet lobül ise ekstralobüler terminal kanallarla birleşerek sayısı 15-20 arasında değişen lobları oluşturur. Meme lobları önce segmenter laktiferöz kanallar, sonra ana laktiferöz kanallara açılarak meme başına ulaşırlar (11,12). Memenin glandüler yapıları arasında ise bağ ve yağ dokusu yer almaktadır.



Şekil 2. Memenin histolojik yapısı

2.2 Memenin Lezyonları

2.2.1 Benign meme lezyonları

2.2.1.1 Kistler

Kadınlarda en yaygın görülen meme lezyonları arasında yer alır. Bu lezyonlar, terminal duktal lobüler ünitenin (TDLÜ) sıvı birikimiyle genişleyip gerilmesi sonucunda oluşur. Her yaş grubunda ve farklı boyutlarda görülebilmektedir. Çapı 1-2 mm ölçülenleri mikrokist, 2 cm'den büyük olanları ise makrokist olarak adlandırılır. Yapılarına göre basit, komplike ve kompleks kistler olmak üzere üç başlıkta değerlendirilmektedir.

Basit kistler, ince cidarlı, ultrasonda (US) anekoik ve keskin konturlu izlenen, berrak seröz içerikli BI-RADS 2 kategoride benign lezyonlardır ve 40 yaş altı hasta grubunda sadece US, 40 yaş üstü semptomatik hasta grubunda Mamografi (MMG) ve US ile değerlendirilir.

Komplike kistler adından da anlaşılacağı üzere yoğun içerikli kistler olup US incelemede hipoeikoik izlenirler. Solid-kistik ayırımı yapılamadığı durumlarda veya kuşku seviye veren görüntüsü olduğunda BI-RADS 3 olarak kategorize edilerek takip edilmelidirler.

Kompleks kistler, kalın cidar ve/veya septasyon, mural nodül, düzensiz duvar görünümü, Renkli Doppler US (RDUS) incelemede internal kan akımı gibi bir veya birden fazla malignite açısından kuşku özelliğe sahip kistler olup BI-RADS 4 olarak kategorize edilir ve biyopsi gerektirir(14)

2.2.1.2 Duktal ektazi

Duktal ektazi çoğunlukla retroareolar duktuslarda non-spesifik dilatasyon olarak tanımlanmakla birlikte kronik periduktal enflamasyonun eşlik ettiği sıvı dolu duktal yapılar ile karakterize bir durumdur. Normal duktal yapılar, ultrasonografi incelemesinde ya hiç tespit edilemez ya da sadece 1-2 mm kalınlığında, ince, anekoik veya hipoeikoik tübüler formlar şeklinde gözlemlenmektedir. Ektazi tanısı, retroareolar laktifer sinüs düzeyinde 3 mm, perifer alarlarda 2 mm'den fazla olmak üzere duktus dilatasyonu olması ile konur. Perifer al duktal dilatasyon varlığı, duktus duvarlarında düzensizlik veya duktus duvarında fokal kalınlaşma varlığı ve ektazik duktusa komşu hipoeikoik doku alanı varlığında BI-RADS 4 olarak kabul edip altta yatan malignite şüphesini ekarte etmek için biyopsi yapmak gerekmektedir (15).

2.2.1.3 Yağ nekrozu

Yağ nekrozunun en yaygın tetikleyicisi, hipoksiye bağı gelişen iskemidir. İskemik hasar sonrasında yağ hücrelerinin parçalanması, nekrotik lipid materyaliyle

dolu intraselüler vakuollerin oluşumuna yol açar. Yağ hücrelerinin hasar görmesi, lipaz enzimlerinin interstisyuma salınmasına neden olur. Bu enzimler, trigliseridlerin yıkımına ve serbest yağ asitlerinin açığa çıkmasına, süreç sonunda nekroza yol açar ve membranöz yağ nekrozu olarak adlandırılan bir kavitasyon meydana gelir. Eş zamanlı olarak hasar görmüş kan damarlarından interstisyuma fibrinojen salınır ve trombin tarafından katalize edilerek aktif fibrine dönüşür, bu süreç fibrozisin gelişiminde kilit rol oynar. Sonuç olarak, kistik boşluk içindeki nekrotik yağ dokusu yoğun fibröz doku ile çevrelenir. Bazen, negatif yüklü yağ asitleri, pozitif yüklü kalsiyum iyonlarıyla bağlanarak sabunlaşma sürecini başlatır. Bu reaksiyon, yağ nekrozu içinde kalsifikasyonun gelişmesine neden olur (16).

Yağ kisti olarak adlandırılan ve içinde nekrotik yağ bulunan loküle kavite, MMG'de içeriğindeki yağ nedeniyle radyolüsen bir lezyon olarak görülür ve ince, yoğun, fibröz bir periferik cidara sahiptir. Yağ kistleri, yağ nekrozunun patognomonik bulgularıdır ve distrofik kalsifikasyonlardan sonra MMG'deki ikinci en sık görülen bulgudur (17). Yağ kistinin fibröz duvarı zaman içinde kalsifiye olabilir ve önceden "yumurta kabuğu kalsifikasyonu" olarak adlandırılan ince, yoğun bir çepersel kalsifikasyon oluşturabilir.

Meme yağ nekrozuna yol açan yaygın etiyolojik faktörler arasında travma (en sık emniyet kemeri), girişimsel ve cerrahi işlemler, radyoterapi, warfarin gibi sistemik antikoagülasyon tedavileri, enfeksiyon ve idiyopatik hastalık bulunur. Vakaların çoğunda görüntüleme yöntemleriyle lezyonun benign olduğuna dair tipik olarak tanısı konabilse de yağ nekrozu oluşum süreci boyunca farklı evrelerde meme kanserini taklit edebilmekte ve radyolog için tanısal zorluk oluşturabilmektedir; dolayısıyla böyle durumlarda maligniteyi dışlamak amacıyla histolojik örnekleme yapılması gerekliliği doğmaktadır (16).

2.2.1.4 Galaktosel

Laktasyonda en sık görülen meme kitlesi olup katılaşmış süt içeren retansiyon kisti ile karakterizedir. Küboid veya yassı epitel ile çevrili kistik kitleler olup değişen

oranlarda su, yağ, protein ve laktoz içerir. Enfekte olabilir veya nekrotik debris içerebilir. Görüntüleme bulguları yağ içeriği ve lezyon yaşına bağlı olarak değişmekle birlikte tipik görüntüleme bulgusu MMG’de yağ-sıvı seviyesinin izlenmesidir. Ultrasonografide yuvarlak veya oval, iyi sınırlı olup içeriğine sekonder anekoik veya komplike kist şeklinde görülebilmektedir. Lezyon yaşına bağlı olarak ekojenitesi artarak solid kitlelerle karışabilmektedir. RDUS incelemede kanlanma olmaması ile solid lezyonlardan ayrılır (18).

2.2.1.5 Seroma

Memenin cerrahi girişimleri sonrası en sık gelişen komplikasyonu olup postoperatif erken veya geç dönemde oluşan koleksiyonlar ile karakterizedir. Nadiren masif veya purulan hale gelebilir. Oluşumundaki en önemli faktör cerrahi operasyonun kapsamı ve süresidir. Hastanın sonraki tedavisini geciktirebilir ve/veya yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir (19,20). Ultrasonografide seröz veya hemorajik içeriğe göre anekoik veya hipoekoik koleksiyon şeklinde izlenir.

2.2.1.6 Fibroadenom (FA)

Memenin en sık tümörü olan fibroadenomun lobüler kökeni ve lobüler proliferasyonun da östrojen uyarısına verilen bir yanıt olması nedeniyle; östrojene karşı alışılmadık düzeyde duyarlı hale gelen bir lobülden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Histolojik olarak FA; bağ dokusu stroması zemininde epitelyal hücrelerle döşenmiş kanal benzeri yapılardan oluşur. Histolojik açıdan perikanaliküler ve intrakanaliküler olmak üzere iki gruba ayrılrsa da, bu ayrımın klinik açıdan bir önemi yoktur ve sıklıkla her iki yapı aynı lezyonda birlikte bulunabilir. Sitolojik olarak FA; benign epitelyal hücre tabakaları ile karakterizedir. Fibroadenomlar her yaş grubunda görülebilmekle birlikte östrojene duyarlı olduklarından en sık 25-35 yaş arasında görülürler ve 40 yaş sonrası fibroadenomların görülme sıklığı azalır, menapoz sonrası ise involüsyona uğrarlar. Bu sebeple postmenapozal dönemde yeni gelişen FA ön tanıli lezyonların mutlaka biyopsi ile verifiye edilmesi gerekmektedir. Nadiren (%0.1-0.3 oranında) malign tranformasyon görülebilir. Fibroadenomdaki (FA) stromal

değişiklikler arasında juvenil FA'da görülen artmış stromal hücresellik, miyoid ve osteokondroid metaplazi, stromal dev hücrelerin varlığı ve miksoid değişim yer alır. Bu stromal değişiklikler içerisinde klinik olarak en önemli olanı miksoid değişim gösteren FA'dır. Miksoid özellik gösteren fibroadenomlar, hipervasküler tümörlerdir ve hızlı büyüyerek daha büyük boyutlara ulaşabilirler. Miksoid tip FA varlığında eşlikçi diğer organ tümörleri (hipofiz adenomu, miksoma vs) de akla gelmelidir (21). Radyolojik görüntülemelerde tipik olarak düzgün ve keskin konturlu, yuvarlak, oval veya lobüle şekilli olan fibroadenomlarda; %20'nin üzerinde boyut artışı olması, sınırların belirsizleşmesi ve mikrokalsifikasyon kümesi gelişmesi durumlarında perkütan biyopsi endikasyonu doğar (22).

2.2.1.7 Hamartom

Meme hamartomları, nadir görülen (tüm meme lezyonlarının %4.8'i), sınırları net olmayan, iyi huylu meme tümörleridir. Hamartomlar ilk olarak 1928 yılında Prym tarafından "mastoma" olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bildirilen birçok vaka, adenolipom, fibroadenolipom veya lipofibroadenom olarak sınıflandırılmıştır. Hamartom terimi ilk kez 1971 yılında kullanılmıştır (23). Etiyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte gerçek bir tümöral süreçten ziyade normal meme parankimini oluşturan glandüler, fibröz ve yağ doku elemanlarının değişen oranlarda ve normal parankime göre farklı organize olmasıyla karakterize disgenezi durumu olarak kabul edilir. Meme hamartomlarının 'meme içinde meme görünümü' olarak adlandırılan tipik bir mamografik görünümü vardır. Radyolüsen lezyonlar içerisinde yağ dokusu ile birlikte değişen miktarlarda fibröz ve adenomatöz doku bulunur; lezyonlar düzgün sınırlara ve bazen ince bir kapsüle sahip olabilir. Ultrasonografide meme hamartomları, sonolüsen yağ dokusu içeren, ekojen fibröz bileşenlerle birlikte heterojen internal eko paterni gösteren lezyonlar olarak değerlendirilir (23).

2.2.1.8 Lipom

Memenin matür adipoz dokudan oluşan, iyi sınırlı, mobil ve yumuşak benign mezenkimal tümörleridir. Orta yaş grubundaki kadınlarda daha sık görülür.

Mamografide tümüyle yağ dansitesinde görülür. Lipomların çevresinde ince bağ dokusu kapsülü görülebilir (24).

2.2.1.9 Diğer benign meme lezyonları

Adenozis TDLÜ’de glandüler dokunun neoplastik olmayan proliferasyonunu kapsar. Sklerozan adenozis (SA), memenin hem epitelial hem de mezenkimal bileşenini içeren, lobül merkezli, benign ve genellikle asemptomatik bir proliferatif süreçtir. Genellikle perimenopozal dönemdeki kadınlarda tarama mamografisi sırasında veya başka nedenlerle yapılan histopatolojik incelemelerde tesadüfen saptanır. SA, diğer benign veya malign proliferatif süreçlerin bir bileşeni olarak da görülebilir. Her ne kadar SA premalign bir lezyon olarak kabul edilmese de, meme karsinomu gelişme riskini iki kat artırdığı bilinmektedir (25). Genişlemiş asinüsün etrafındaki stromal fibrozis tarafından distorsiyone edilmesi sebebi ile radyolojik görüntüleme özellikleri yapısal bozulma, fokal asimetri ve şüpheli mikrokalsifikasyon ile prezante olabilir ve BI-RADS 4 kategorisinde yer alarak biyopsi ile doku tanısı gerektirir (25).

Pseudoanjyomatöz stromal hiperplazi (PASH), sıklıkla başka meme patolojileriyle birlikte tesadüfen saptanan benign bir meme patolojisidir. PASH'ın etiyolojisi ve patogenezi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı bulgular PASH'ın hormon bağımlı olduğunu düşündürmektedir. Pseudoanjyomatöz stromal hiperplazi (PASH), meme dokusunun stromasında ortaya çıkan nadir ve benign bir mezenkimal proliferasyondur. PASH'ın klinik öyküsü, bulguları ve görüntüleme özellikleri değişkenlik gösterir. PASH tipik olarak kalsifikasyon içermez ve US’de genellikle oval veya yuvarlak iyi sınırlı hipoeoik kitle olarak izlenir. Ancak görüntüleme özellikleri tanı için spesifik değildir ve çoğunlukla biyopsisi gerekmektedir (26).

Fibrokistik değişiklikler klinik olarak semptomatik hastalarda ve tarama sırasında sıkça görülür ve meme parankimindeki TDLÜ’den gelişir. Etyolojide östrojen ve progesteron dengesizliği olduğu düşünülmektedir. Mikro ve makro kistler, adenozis,

atipili veya atipisiz epithelial hiperplazi, apokrin metaplazi gibi klasik özellikleri yanında patolojik olarak proliferatif olmayan lezyonlar, atipi olmayan proliferatif lezyonlar ve atipili proliferatif lezyonlar olarak üç başlıkta incelenir. Solid kitleler, şüpheli kalsifikasyonlar ve yapısal distorsiyon gibi görüntüleme bulguları tanı amacıyla biyopsisini gerektirebilir. Bu tür durumlarda fibrokistik değişikliklerin farklı görünümünün bilinmesi, radyolojik-patolojik uyumu değerlendirmede yardımcı olur. Fibrokistik değişikliklerin tedavisi genellikle konservatiftir (27).

2.2.1.10 Memenin inflamatuvar hastalıkları

İnflamatuvar meme hastalıkları, meme dokusunun inflamasyon veya infeksiyonunu içeren bir dizi durumu kapsar. Memede ağrı, şişme, kızarıklık ve sıcaklık gibi klinik belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilir. İnflamatuvar meme hastalıkları malign, infeksiyöz ve non infeksiyöz inflamatuvar hastalıklar olmak üzere üç başlık altında değerlendirilebilir.

Akut mastit ve meme absesi infeksiyon sebebiyle meme dokusunun inflame olması sonucu gelişir. Laktasyonel (puerperal) veya nonlaktasyonel (nonpuerperal) olabilir. En sık sebepleri; bakteriyel infeksiyonlar, duktus obstrüksiyonu ve hormonal dengesizliklerdir. Olguların büyük çoğunluğu laktasyonun ilk aylarında meme başında oluşan yarık ve çatlaklardan Stafilokok aureus ve streptokok geçmesiyle meydana gelir. Meme parankimine yayılarak lokalize koleksiyon veya multipl meme absesi oluşturabilirler. Mastit olgularının %5-11'inde abse ile komplike olmaktadır. Tedavisi; antibiyotik ve aspirasyon, abse boyutu 3cm'den büyük ise cerrahi drenaj şeklindedir. Bazen yaygın nekroz varlığında fibrozis ile iyileşirler, bu durum meme başında çekintiye sebep olabilmektedir. Tekrarlayan ve geçmeyen olgularda granümatöz mastit ve malignite ekarte edilmelidir (28–30).

Periduktal mastit (Zuska's disease) memenin subareolar ağırlı eritamatöz kitle ile prezante olan, erkeklerde de görülebilen, periduktal alanda yoğun kronik ve granümatöz inflamasyon ile karakterize inflamatuvar hastalığıdır. Patogenezinde, epitelin deskuamasyon süreci nedeniyle anormal bir duktusun tıkanması rol oynar; bu

durum kanal dilatasyonu, salgıların stazı ve periduktal inflamasyona yol açar. Meme başı duktuslarında keratinize skuamöz epitel görülmesi histolojik olarak tipik özelliğidir. Olguların %90'ında sigara ile ilişkili olup laktasyonla ilişkili değildir. Bazen bakteriyel infeksiyon eklenebilir, abse formasyonu ve fistül gelişimi görülebilir. Tedavisi etkilenen duktal yapının cerrahi olarak eksizyonudur (31).

Plazma hücreli mastit büyük ve orta boyutlu duktusların genişlemesi ve koyu kıvamlı materyal ile dolu olması ile karakterize, bakteriyel olmayan kronik meme iltihabıdır. Periduktal stromada lenfoplazmositer infiltrasyon ve granülomlar bulunabilir. Mamografide genellikle bilateral, sıklıkla simetrik ve uzun eksenler meme ucu yönünde olan kalın, lineer, çubuk veya puro şeklinde 10 mm uzunluğa kadar ulaşabilen kalsifikasyonlar karakteristik bir görünüme sahiptir (32,33).

Granümatöz mastit (GM), memenin nadir görülen, kronik ve benign inflamatuvar bir hastalıdır. Patolojik olarak GM, tipik olarak meme lobüllerinin merkezinde yerleşen lökomonositler, lenfositler, nötrofiller ve multinükleer dev hücreler içeren kazeifikasyon göstermeyen granümatöz lezyonlar şeklinde ortaya çıkar. Son yirmi yılda sıklığı hızlı bir şekilde artan GM, özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür ve uzun süreli, tekrarlayıcı bir seyir izler. GM tanısında klinik bulgular ve histopatolojik özellikler gerekli olsa da, günümüzde tanı ve tedavi konusunda uluslararası kabul görmüş standart rehberler bulunmamaktadır(34). GM, primer (idiyopatik) ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır:

Primer Granümatöz Mastit (İdiyopatik): Etiolojisi belirli olan diğer granümatöz mastit türlerinin dışlanmasıyla konulan bir tanıdır. Sıklıkla genç-orta yaş kadınlarda (ortalama 30 yaş), doğumayı izleyen 5 yıllık periyotta, memede tek taraflı, ani başlayan, ağrılı ele gelen kitle şeklinde prezante olur. Sıklıkla periferik yerleşimli, birden fazla eş zamanlı kitle veya inflamasyon alanları şeklinde de ortaya çıkabilir. Hastaların %50'ye varan kısmında eritem ve şişlik gelişebilir. Vakaların yaklaşık %37'sinde abse oluşumu izlenir (35). Steril, nonkazeifiye lobuloseptik granümatöz inflamasyonla karakterizedir. İnflamatuvar patern baskın ise oluşan aseptik abse formasyonlarının varlığında cilde açılan fistül ve cilt ülserleri

görülebilmektedir. İdiyopatik granülatöz mastit (İGM) genellikle haftalar veya aylar sürebilen, tekrarlayıcı bir seyir göstermekle birlikte, genellikle benign karakterlidir ve zaman içinde kendiliğinden gerileyebilir. Ciltte retraksiyon, ülserasyon, meme başında çekilme ve akıntı gibi bulgular da tanımlanmıştır. Aksiller lenfadenopati görülebilir ve bu durum meme kanseri şüphesini artırabilir. İGM olgularında aksiller lenfadenopati sıklıkla reaktif özellikte olup, hastaların yaklaşık %28'inde görülür (36).

Sekonder granülatöz mastit:

İnfeksiyöz granülatöz mastit: Tüberküloz, aktinomisetler, parazitler, mantarlar gibi patojenik mikroorganizmaların etiyolojik incelemeyle tespit edilebildiği durumlardır.

İnfeksiyöz olmayan granülatöz mastit: Patogenezinde patojen mikroorganizma bulunmayan, ancak granülatöz değişimlerle seyreden çeşitli inflamatuvar durumları içerir. Bu grup, Wegener granülatöz mastiti, dev hücreli arterit mastiti, memenin sklerozan lenfogradülatöz inflamasyonu, yabancı cisim granülatozu, sarkoidoz ve yağ nekrozu gibi otoimmün veya inflamatuvar kökenli hastalıkları kapsar (28,34,37,38).

Granülatöz mastit (GM) ile ilgili yapılan çalışmalarda mamografik bulgular genellikle nonspesifiktir. En sık karşılaşılan bulgular; fokal asimetrik yoğunluk artışı, sınırları belirsiz yoğunluk artışı, kitle etkisi veya sınırları düzensiz ve net olmayan kitleler şeklindedir (39,40). GM'de etkilenen popülasyonun genellikle genç olması nedeniyle, mamografik bulgular yoğun meme dokusunda tespit edilemediği için mamografinin duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle US sıklıkla ilk tercih edilen yöntemdir. Bu hastalarda en sık karşılaşılan ultrasonografik bulgular, tübüler uzantılara sahip, heterojen, hipoekoik, sınırları belirsiz lezyonlardır. Ancak düzenli veya düzensiz konturlu hipoekoik lezyonlar gibi farklı bulgular da görülebilir (41). GM şüphesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle meme parankiminin özellikleri nedeniyle US ve MMG'nin sınırlı kaldığı genç hastalarda yararlı olabilir ve tanıya

katkı sağlayabilir ancak inflamatuvar meme kanserinin dışlanması için biyopsiyi geciktirmemelidir. Olguların büyük çoğunluğu klinik ve radyolojik özellikleriyle kanseri taklit eder ve doku tanısı gerektirir (42,43).

2.2.2 Yüksek riskli (B3) meme lezyonları

Yüksek riskli meme lezyonları, eş zamanlı ya da komşu meme kanseri ile ilişkili olabilen ve yaşam boyu meme kanseri gelişme riskini artıran, heterojen özellikler gösteren bir lezyon grubudur (5). Meme lezyonlarında minimal invaziv biyopsiler için dünya genelinde en yaygın kullanılan patolojik sınıflama, B sınıflamasıdır.

Tablo 1. B sınıflaması

B Kategorisi	Tanım
B1	Normal doku veya tanı için kullanılamayan materyal
B2	Benign (iyi huylu) lezyon
B3	Belirsiz biyolojik potansiyele sahip benign lezyonlar
B4	Malignite şüpheli
B5	Malign lezyon
└ B5a	İn situ karsinom
└ B5b	İnvaziv karsinom
└ B5c	İnvaziv ya da in situ olduğu belirlenemeyen malign lezyon
└ B5d	Farklı histolojik kökene sahip malignite veya metastaz

Not: Kaynak: Meme Kanseri Tanı, Tedavi ve Takip için Disiplinler Arası S3-Kılavuzu. Uzun versiyon 4.4, Haziran 2021.(4)

Memenin B3 lezyonları, malignite potansiyeli belirsiz lezyonlar olarak tanımlanmakta olup, sıklıkla mikrokalsifikasyonlar veya kitleler gibi radyolojik görüntüleme yöntemleriyle saptanır (3,7). Şüpheli radyolojik bulgular sonrası yapılan perkütan görüntüleme eşliğinde biyopsilerde, vakaların yaklaşık %5-9'unda malignite potansiyeli belirsiz (B3) lezyon tanısı konulur (8). Tarama programlarının yaygınlaşması ve daha duyarlı görüntüleme yöntemlerinin kullanımı nedeniyle bu lezyonların tanısı giderek daha sık konulmaktadır. Cerrahi eksizyon sonrasında tanının

maligniteye yükselme riski ve sonraki dönemde malignite gelişme riski bu lezyonlar arasında farklılık gösterir. Bu nedenle B3 lezyonların klinik yönetimi önem taşır.

Malignite potansiyeli belirsiz B3 lezyonlar arasında; ADH, LN (ALH ve LKİS), FEA, radyal skar (kompleks sklerozan lezyonlar), atipili veya atipisiz papiller lezyonlar, filloid tümör ve filloid tümörün dışlanamadığı fibroepitelyal lezyonlar ile çeşitli mukozel benzeri lezyonlar yer alır.

2.2.2.1 Atipik duktal hiperplazi (ADH)

Atipik duktal hiperplazi (ADH), memenin en sık tanı konulan B3 lezyonlarından biridir. Patolojik olarak, maksimum çapı 2 mm olan veya terminal duktulo-lobüler ünitenin (TDLÜ) sadece bir bölümünü tutan küçük, düşük dereceli proliferatif epitelyal intraduktal lezyondur. Klonal bir proliferasyon şeklinde gelişir ve sıklıkla kalsifikasyonlarla ilişkilidir (3). ADH'nin düşük dereceli DKİS'ten ayrımı yalnızca lezyon boyutuna bağlıdır ve 2 mm'den büyük lezyonlar düşük dereceli DKİS olarak adlandırılır. Lezyon boyutunun ameliyat öncesi KİB veya VDB ile kesin olarak belirlenememesi nedeniyle, ya vakum destekli eksizyon ya da cerrahi eksizyon ile ek örnekleme yapılması gereklidir (8,44,45).

Mamografide en sık mikrokalsifikasyon kümeleri, kitleler veya asimetrik dansiteler ile prezante olur (44). Ultrasonografide ADH, kitle veya sınırları belirsiz hipoekoik bir alan olarak görülebilir. Manyetik rezonans görüntülemeye, ADH spesifik olmayan bir görünüme sahiptir ve kitle ya da kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde ortaya çıkar (8,46). ADH'nin DKİS veya invaziv kansere yükselme oranı, tedavi yaklaşımı açısından kritik öneme sahiptir ancak oldukça değişkendir ve literatürde %5 ile %50 arasında bildirilmektedir. Radyolojik patolojik uyumsuzluk olan olgularda, görüntülemeye kitle saptananlarda ve tanı için KİB kullanılan vakalarda bu oran daha yüksektir (8,47). Vakum destekli biyopsi yapılan vakalarda ise oran %22'ler civarında bildirilmektedir (44).

2.2.2.2 Lobüler neoplazi

Lobüler neoplazi (LN), memenin terminal duktal-lobüler ünitesinden (TDLÜ) kaynaklanan, birbirine tutunamayan monomorfik hücrelerin atipik proliferasyonu ile karakterize invaziv olmayan bir lezyondur. Bu hücrelerin birbirine tutunamaması, hücreler arası yapışmayı sağlayan bir protein olan E-kaderinin kaybından kaynaklanmaktadır (48,49).

LN, atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve lobüler karsinoma in situ (LKİS) gibi epitel hücrelerinin neoplastik proliferasyon spektrumunu içerir. LKİS’de terminal duktal lobüler ünitenin (TDLÜ) asinüslerinin yarısından fazlası atipik hücrelerle dolmuş ve genişlemiştir. ALH’de ise asinüslerin yarısından daha azı atipik hücrelerle dolmuş ve genişleme göstermiştir.

Lobüler neoplazi (LN), invaziv meme kanseri için hem bir risk faktörü hem de zorunlu olmayan bir öncül lezyon olarak kabul edilmektedir. Her yaşta görülebilmese de rağmen, en sık premenopozal kadınlarda tespit edilmektedir (48). Lobüler karsinoma in situ (LKİS) tanısı alan kadınlarda, genel popülasyona kıyasla meme kanseri gelişme riski 7-10 kat artmaktadır (50). Kalın iğne biyopsisi (KİB) ile klasik tip LN tanısı konulduğunda, hasta daha sıkı bir tarama programına alınabilir ya da lezyonun eksizyonel biyopsisi düşünülebilir. Bu durumda, hasta invaziv karsinom gelişme riski konusunda bilgilendirmeli ve mevcut tarama ile kemoprevensiyon önerileri hakkında detaylı danışmanlık sağlanmalıdır (8).

2.2.2.3 Flat epitelyal atipi (FEA)

Dünya Sağlık Örgütü nükleer sitolojik atipi göstermeyen ve B2 lezyonu olarak tanımlanan kolumnar hücre lezyonları ile nükleer atipi sergileyen yassı epitelyal atipi (FEA)'yı ayırt etmekte ve FEA'yı B3 lezyonu olarak sınıflandırmaktadır (3,51,52). FEA olarak adlandırılan atipili kolumnar hücre hiperplazisi, genellikle diğer şüpheli lezyonlarla birlikte görülür ve hem malign hem de benign lezyonlarla ortak görüntüleme özelliklerine sahiptir. Mamografide, FEA'ya bağlı kalsifikasyonlar

çoğunlukla küme oluşturan, amorf veya ince pleomorfik morfolojide izlenir. Ultrasonografide, FEA düzensiz şekilli, mikrolobüle kenarlı veya hipoeoik kitleler olarak görülebilir. Manyetik rezonans görüntülemeye, FEA gizli kalabilir veya non-spesifik özelliklere sahip kitleler ya da non-mass (kitle dışı) kontrast tutulumu şeklinde ortaya çıkabilir (3,53). FEA'nın biyolojik davranışı hakkında mevcut kanıtlar sınırlıdır. FEA vakalarının bir kısmı invaziv karsinoma ilerleyebilse de, bu ilerleme riski, atipik duktal hiperplazi (ADH) ve lobüler neoplazi (LN) ile ilişkili risklere kıyasla oldukça düşüktür. Ayrıca, FEA'nın riski, eşzamanlı olarak bulunan potansiyel ADH ve LN varlığına bağlı olarak da belirlenebilir. Birkaç çalışma, atipi içermeyen kolumnar hücre lezyonlarının sonraki dönemde invaziv meme kanseri gelişimi için hafifçe artmış bir riskle (1.5 kat) ilişkili olduğunu göstermiştir; ancak bu risk, eşzamanlı proliferatif lezyonlarla ilişkili riskten bağımsız değildir (3,51). Kalın iğne biyopsisinde (KİB) FEA saptandıktan sonra yapılan vakum destekli eksizyon (VDE) veya açık eksizyonda (AE) %30'a varan oranlarda malignite (DKİS veya invaziv meme kanseri) ortaya çıkabilir. AE sonrası yükselme oranı, çeşitli büyük derleme makalelerinde %1 ile %8 arasında değişen oranlarla incelenmiştir. Bununla birlikte, hedeflenen kalsifikasyonların %90'ından fazlası ortadan kaldırılmışsa, bireysel denemeler de dahil olmak üzere son veriler, radyolojik takip ile terapötik VDE fikrini desteklemektedir (3).

2.2.2.4 Radyal skar/kompleks sklerozan lezyonlar

Radyal skar (RS) ve kompleks sklerozan lezyonlar (KSL), merkezi fibroelastik bir nidus ve onu çevreleyen merkezden periferik doğru radyal yayılım gösteren duktuslar ve lobüller ile karakterize nadir meme lezyonlarıdır. Sıklıkla kalsifikasyonlar ve sklerozan adenozis ile ilişkilidirler. 1 cm' den küçük lezyonlar RS olarak adlandırılırken, 1 cm' den büyük olanlara KSL denmektedir. KİB'de RS/KSL'nin görülme sıklığı %0.1 ile %1 arasında değişmektedir. KİB'de tespit edildiklerinde, cerrahi sonrası tanıda maligniteye yükselme potansiyeli nedeniyle, görüntüleme ve patoloji özellikleri dikkatlice değerlendirilmelidir (54).

Tomosentez kullanımının artmasıyla birlikte, RS/KSL tespiti de artmıştır; mamografide bu lezyonlar tipik olarak, kitle ile ilişkili olsun veya olmasın yapısal distorsiyon olarak saptanır. Ultrasonografide, RS/KSL genellikle saptanması zordur ve parankimal distorsiyon veya hipoekoik kitle olarak kendini gösterir. Manyetik rezonans görüntülemesinde, radyal skar (RS) genellikle spiküle görünümlü ve yapısal distorsiyonla karakterizedir; bu bulgular kontrast tutulumu olsun veya olmasın gözlenebilir. Bu görüntüleme özellikleri, RS'nin invaziv meme kanserini taklit etmesine neden olabilir (3,54).

KİB'de atipi ile ilişkili RS/KSL, cerrahi eksizyonda %16 ila %29 oranında maligniteye dönüşüm gösterir; bu nedenle cerrahi eksizyon esastır. Buna karşılık, atipi ile ilişkili olmayan, özellikle ≤ 1 cm boyutundaki RS/KSL, cerrahide %3'ten az maligniteye dönüşüm oranına sahiptir; bu da eksizyon yerine görüntüleme takibini tercih etme olanağı sağlamaktadır (54).

2.2.2.5 Fibroepitelyal lezyonlar

Fibroepitelyal lezyonlar (FEL), meme radyologları ve patologları tarafından en sık karşılaşılan meme kitleleri arasındadır. Bu lezyonlar, fibroadenomlar (FA) ve filloid tümörler (FT) dahil olmak üzere, benign ve malign bir dizi lezyonu kapsar ve hem epitelyal hem de stromal proliferasyon ile karakterizedir. FA'lar tipik olarak genç premenopozal kadınlarda görülür, en sık 20-30 yaş aralığında ortaya çıkar ve oval şekilli, iyi sınırlı, hipoekoik kitleler olarak görüntülenir. Bazı FA varyantları hormonal etkilere özellikle duyarlı olup hızlı büyüme gösterebilir (örneğin, juvenil FA ve laktasyonel adenomlar), ancak çoğu basit FA yavaş büyür ve menopoz sonrası gerileme eğilimindedir (22,55).

FT'ler ise benign, borderline (sınırdaki) veya malign olabilir ve daha çok 40-50 yaşlarındaki orta-ileri yaş kadınlarda görülür. FT'ler genellikle büyüyen, elle hissedilebilen kitleler olarak ortaya çıkar ve FA'lara kıyasla genellikle daha büyük boyutta ve bazen düzensiz şekilli olmalarıyla dikkat çekerler. FA ve FA varyantları genellikle büyük ve semptomatik olmadıkça konservatif olarak yönetilirken, FT'ler

perkütan biyopside yetersiz örnekleme riski ve borderline veya malign FT'lerin malignite potansiyeli nedeniyle cerrahi olarak çıkarılır(55).

Görüntüleme ve histolojik görünümler arasındaki benzerlikler nedeniyle, FEL'ler radyologlar ve patologlar için tanısal bir zorluk oluşturabilir. Radyologlar, yeterli doku örneklemesi sağlayarak doğru tanıyı kolaylaştırabilirler. FEL spektrumunun anlaşılması, uygun radyolojik-patolojik korelasyonu sağlamaya ve FT'lerin zamanında teşhis ve yönetimine rehberlik etmeye yardımcı olabilir (55).

2.2.2.6 Mukosel benzeri lezyon

Mukosel benzeri lezyon, meme dokusunun stromasında serbest mukus havuzlarının bulunması olarak tanımlanır. Bu havuzların içinde epiteliyal yapılar bulunmaz ve genellikle rüptüre olmuş duktusların yakınında yer alır (8,51). Başlıca ayırıcı tanı, morfolojik ve immünohistokimyasal olarak dışlanması gereken müsinöz karsinomdur. Ultrason bulgusu çoğu zaman anekoik veya hipoekoik kistik lezyon içerisinde ekojen müsinöz materyalle karakterize kompleks kist şeklindedir. MRG'de sinyal paterni müsinöz içerikteki protein konsantrasyonuna göre değişir. Görüntüleme ve patoloji bulguları uyumluysa ve immünohistokimya ile müsinöz karsinom dışlanmışsa, hem açık eksizyon hem de terapötik vakum destekli biyopsi önlenebilir (3,8).

2.2.2.7 Papiller lezyonlar (PL)

PL benign saf papillomlar, eşzamanlı atipik lezyonlar (ADH/LN/DKİS) içeren papillomlar, papiller DKİS, enkapsüle ve solid papiller karsinomlar da dahil olmak üzere geniş bir histopatolojik spektrumu temsil eder (3,51). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) meme tümörleri sınıflandırmasının 5. baskısında, meme papiller lezyonları şunları içermektedir: intraduktal papillom (ADH/DKİS içeren intraduktal papillom dahil), papiller DKİS, enkapsüle papiller karsinom, solid papiller karsinom (in situ ve invaziv) ve invaziv papiller karsinom. İnvaziv mikropapiller karsinom ve ters polariteli uzun hücreli karsinom ise sırasıyla invaziv meme karsinomu ve nadir tümörler

grubunda sınıflandırılmaktadır (56). Bir intraduktal papillom (İDP), fibro-vasküler çekirdeği olan ve myoepitel ile kaplı çoğu zaman genişlemiş laktiferöz duktuslarla sınırlı benign bir lezyondur. İDP'ler, en yaygın papiller meme lezyonlarıdır benign meme lezyonlarının %5'ini oluştururlar. Bununla birlikte, meme karsinomu gelişme riskinde 2–3 kat artışa sebep olmaktadır(3). İntraduktal papillom, ya merkezi büyük laktiferöz kanallardan tek bir lezyon olarak ya da periferdeki terminal duktal lobüler ünitelerden birden fazla lezyon olarak ortaya çıkabilir (56). Bu lezyon hiperplazi, apokrin metaplazi, skuamöz metaplazi, enfarkt veya distorsiyon ile birlikte fibrozis ile ilişkili olabilir.

PL heterojen olabilir ve üzerine eklenmiş ADH görülebilir. Bir papillomda DKİS tanısı, yüksek dereceli olmayan ADH'nin 3 mm veya daha büyük olması durumunda konulur (8,57). Bu nedenle, mevcut olduğunda ADH'nin yaygınlığının değerlendirilmesi, ADH içeren bir papillom ile bir papillomdaki DKİS arasındaki ayrımı yapmak için kritiktir.

Çoğu papillom, 30 ile 50 yaş arasındaki perimenopozal kadınlarda görülür. Santral papillomlar, periferik papillomlardan daha yaygındır. Mamografide her zaman tespit edilemeyebilirler. Daha büyük lezyonlar, mikrokalsifikasyonlarla veya mikrokalsifikasyonsuz, iyi sınırlı yuvarlak veya oval şekilli opasiteler olarak görülebilir. Ultrasonda intraduktal bir lezyon olarak ortaya çıkarabilir. Genellikle seröz veya kanlı meme başı akıntısı mevcuttur. Galaktografi, intraduktal lezyonun oluşturduğu dolum defektlerini göstererek etkilenen kanalın tanımlanmasına yardımcı olur. Periferik papillomlar daha küçük, sıklıkla çok sayıda ve genellikle asemptomatiktir. Mamografide saptanan mikrokalsifikasyonlarla ilişkili olabilirler (57). PL, manyetik rezonans görüntülemeye tipik olarak iyi sınırlı, solid, kontrast tutan lezyonlar şeklinde görünür; bununla birlikte düzensiz şekil ve belirsiz sınırlara da sahip olabilirler (3).

Atipi içeren ya da içermeyen papiller lezyonların (PL) her ikisi de B3 lezyon olarak sınıflandırılrsa da, bu iki durumun yönetimi ve biyolojik davranışı tamamen farklıdır (3,51). Saf intraduktal papiller lezyonlarda cerrahi eksizyon sonrası

maligniteye yükselme oranı düşük olmakla birlikte eşlik eden atipi bulunan lezyonlarda bu oran %40'lara kadar çıkabilmektedir. Bu biyolojik olarak farklı iki lezyonun prognozunu belirleyen birçok faktör vardır; bunlar arasında lezyonun büyük boyutta olması, semptom varlığı, meme başından 5 cm'den daha uzakta periferik yerleşim, eşlik eden mikrokalsifikasyonlar ve çok sayıda lezyon bulunması sayılabilir (3,58,59).

2.2.3 Malign meme lezyonları

2.2.3.1 Duktal karsinoma in situ (DKİS)

Duktal karsinoma in situ, memenin TDLÜ'lerinde bazal membran içinde sınırlı kalmış malign epitelyal hücrelerin oluşturduğu invaziv olmayan, öncü bir lezyondur (60). İnvaziv duktal karsinomun (İDK) gelişim modeli hiperplazi, atipik duktal hiperplazi, DKİS ve son olarak İDK'ye doğru sıralı bir ilerleme şeklindedir. Ancak, DKİS'ten İDK'ye geçiş mutlak değildir. Vakaların en az %13 ila %50'sinde İDK'ye ilerleme olsa da, hangi DKİS lezyonlarının invaziv hale dönüşeceğini tahmin etmek zordur (60). DKİS, invaziv meme kanserinin zorunlu olmayan bir öncü lezyonudur. Meme kanseri tarama programlarının yaygınlaşmasına bağlı olarak tanı konulan tüm meme kanserlerinin %25'ini oluşturur ve yüksek bir sağkalım oranı ile ilişkilidir (61). DKİS için histopatolojik özelliklere dayanan çeşitli sınıflamalar geliştirilmiştir. Bunlar temel olarak hücrelerin nükleer atipi derecesi, mitotik aktivite ve nekroz varlığını değerlendirerek prognostik amaçlı kullanılmaktadır. Buna göre DKİS; grade 1 (iyi diferansiye), grade 2 (orta diferansiye) ve grade 3 (kötü diferansiye) olarak üç dereceye ayrılır. Düşük nükleer dereceli DKİS, küçük ve üniform hücrelerden oluşur. Hücre çekirdekleri de küçük olmakla birlikte, komşu normal epitele göre daha büyüktür. Düşük nükleer dereceli DKİS sıklıkla kribriform veya mikropapiller yapıya sahiptir; çoğunlukla her iki patern de aynı lezyon içerisinde görülür. Birbirinden ayrı apoptotik hücreler veya küçük nekroz odakları görülebilir ve bunlara bağlı genellikle yoğunlaşmış sekresyonlar içinde kalsifikasyon oluşabilir.

Orta dereceli DKİS tanısı, neoplastik hücre çekirdekleri yüksek ve düşük dereceli DKİS arasında bir pleomorfizm derecesine sahip olduğunda konur. Nükleer-sitoplazmik oran genellikle orta dereceli hastalıkta yüksektir.

Ayrıca mikroskopik incelemede saptanan baskın büyüme paternine göre komedo, kribriform, solid, mikropapiller ve papiller olmak üzere farklı alt tipler tanımlanmıştır. Non-komedo alt tipler genellikle daha iyi diferansiyasyon gösterirken, komedo alt tipi solid alanlarda yaygın nekroz ve kalsifikasyon içermesi nedeniyle DKİS'in en malign formu olarak kabul edilir (62).

Sistematik mamografik taramanın uygulanmaya başlaması, DKİS saptanmasını önemli ölçüde artırmıştır; çünkü DKİS lezyonlarının %90 kadarı mamografide kalsifikasyonlar sayesinde belirlenmektedir (63). Bununla birlikte, artan DKİS tedavisi nedeniyle beklenen meme kanseri sebepli mortalite azalması umulduğu kadar belirgin olmamıştır. Günümüzde, invaziv meme kanserine (İMK) ilerleyecek yüksek riskli DKİS kalsifikasyonları ile ilerlemeyip indolent kalacak düşük riskli DKİS kalsifikasyonlarını doğru bir şekilde ayırt etmek mümkün değildir (63). Bu durum düşük riskli DKİS olgularının 'overtreatment' yani gereğinden fazla tedavi ile karşı karşıya olmaları sebebiyle tartışmalara yol açmaktadır.

Amerikan Radyoloji Koleji'nin Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS), mikrokalsifikasyon paternlerini standart hale getirerek şüpheli morfolojiye sahip kalsifikasyonları dört kategoriye ayırmaktadır: (1) amorf, (2) kaba heterojen, (3) ince pleomorfik ve (4) ince lineer veya ince lineer dallanan (64). Mamografide gözlenen tüm kalsifikasyonların DKİS veya invaziv meme kanseriyle ilişkili olmadığı unutulmamalıdır. Amorf kalsifikasyonlar vakaların yalnızca yaklaşık %20'sinde malignite ile ilişkiliyken, ince lineer kalsifikasyonların pozitif prediktif değeri daha yüksektir (%70-80). DKİS vakalarında kalsifikasyonlar en sık olarak lineer, lineer dallanma gösteren ve lineer dağılımda ince pleomorfik yapıdadır. Daha nadir olarak kitle, asimetrik dansite veya distorsiyon şeklinde görülebilir. Mamografide mikrokalsifikasyonlara kitlesel opasitenin eşlik ettiği durumlarda invaziv komponent açısından şüphe duyulmalıdır (63,65). Kalsifikasyon içeren DKİS

vakalarında ultrasonografide en sık rastlanan bulgular, kitle ya da genişlemiş kanal içinde saptanan ekojenik odaklardır. Kalsifikasyon içermeyen DKİS ise ultrasonografide genellikle düzensiz şekilli, mikrolobüle konturlu hipoekoik kitle olarak izlenir. Bu bulguya duktal genişleme ve yapısal distorsiyon eşlik edebilir (66).

2.2.3.2 İnvaziv duktal karsinom (İDK)

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, tüm malign tümörlerin %30'unu oluşturmakta ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir (67). İnvaziv duktal karsinom (İDK) meme kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. DKİS, meme duktal hücrelerinin malign karakterdeki büyümesinin bazal membranın iç tabakasıyla sınırlı kaldığı durumu ifade ederken, İDK ise duktusları aşarak stromaya yayılır (68). Meme kanserinin insidansında iki pik dönemi vardır; birincisi 45-49 yaş arasında, ikincisi ise 60-64 yaş arasında olup, menopoza sonrası dönemde insidans düz bir seyir izler (67). İDK, hücresel özelliklerine göre alt gruplara ayrılır. Belirgin bir hücre tipi içermeyenler İDK-NOS (Non otherwise specified) veya NST (No special type) olarak adlandırılır ve vakaların yaklaşık %85-90'ını oluşturur. Günümüzde meme kanserinin farklı moleküler alt tiplerinin birbirinden ayrı patolojik özelliklere ve klinik sonuçlara sahip olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Gen ekspresyon analizleri, invaziv meme kanserini beş ana moleküler alt tipe ayırmaktadır: luminal A, luminal B/HER2 negatif, luminal B/HER2 pozitif, HER2 pozitif ve üçlü negatif (triple negatif). Bu alt tipler, immünohistokimyasal olarak östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER2 ve Ki-67 indeksi ile ilişkilendirilmiştir. Her moleküler alt tip arasında önemli gen ekspresyon farklılıkları bulunmaktadır (68,69).

İDK, mamografide tipik olarak düzensiz kenarlı, spiküle konturlu lezyon olarak izlenir. Ultrasonografide ise sıklıkla hipoekoik yapıda, sınırları düzensiz ve posterior akustik gölgelenme oluşturan kitleler şeklinde görüntülenir. MRG'de tipik olarak düzensiz şekilli, spiküler uzantılar içeren ve belirgin kontrast tutulumu gösteren kitle şeklinde görülse de farklı görüntüleme bulgularıyla da ortaya çıkabilir. Dinamik

incelemede sıklıkla hızlı kontrast tutulumu izlenir ve kontrast madde erken dönemde yıkanma (wash-out) gösterir (69).

2.2.3.3 İnvaziv lobüler karsinom (İLK)

İnvaziv lobüler karsinom (İLK), invaziv duktal karsinomdan (İDK) sonra meme kanserinin en sık görülen ikinci histolojik alt tipidir ve tüm meme kanseri vakalarının %10-15'ini oluşturur. İLK'lerin çoğu, iyi prognostik özelliklere sahip olan luminal A subtipindedir; ancak İDK ile karşılaştırıldığında sonuçları hakkında çelişkili veriler bulunmaktadır ve bazı raporlar 10 yıldan sonra uzak nüks riskinin daha yüksek olduğunu öne sürmektedir (70). İLK, morfolojik olarak hücreler arası E-kaderin aracılı adezyon kaybı ile ilişkili karakteristik bir immünofenotipe sahiptir ve bu immünohistokimyasal ve morfolojik bulguların arka planında, E-kaderini kodlayan CDH-1 genindeki çift alelli genetik değişiklikler yatmaktadır (71).

Genelde multisentrik olup her iki memede görülme sıklığı %20'ler civarındadır. İnvaziv lobüler karsinomun (İLK) klinik ve radyolojik tanısı günümüzde hâlâ zordur ve bu durum, tanının atlanmasına veya gecikmesine neden olabilir. İLK'nin klinik bulguları arasında meme cildinde belirsiz bir kalınlaşma veya memede ele gelen şişlik, meme başında şekil değişikliği (örneğin içeri çekilme), ciltte gamzelenme veya memede küçülme bulunabilir. İLK'nin tanısının zor olmasının nedeni, yavaş büyüyen ve çevre dokulara sinsice yayılan doğası nedeniyle klinik olarak ele gelen belirgin bir kitle oluşturmaması ve mamografi ile ultrasonografideki bulgularının genellikle silik olmasıdır. İLK'nin insidansı son 20 yılda artmış olup, bu durum postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin kullanımının artmasına ve tanısız gelişmelere bağlanmaktadır. İLK, ortalama yaşı 57 olan daha ileri yaşlardaki kadınlarda ortaya çıkma eğilimindedir ve lobüler karsinoma in situ veya atipik lobüler hiperplazisi olan hastalarda daha sık görülür (72).

Mamografik bulgular arasında kitleler, asimetrier, yapısal distorsiyon ve nadiren mikrokalsifikasyonlar yer alır. Mamografinin duyarlılığı %57–81 arasındadır. Vakaların %8–16'sında mamografik bulgular negatif veya benign olabilir.

Mamografide bir anormallik saptandığında, genellikle yalnızca tek projeksiyonda (çoğunlukla kraniyokaudal projeksiyonda) görünür. Mamografi, tümör boyutunu sıklıkla olduğundan küçük gösterir. Ultrasonun duyarlılığı ise %68 ile %98 arasında değişmektedir. Sonografik bulgular kitle oluşumu, yapısal distorsiyon ve eşlik eden kitle olsun veya olmasın posterior akustik gölgelenmeyi içerebilir. MRG %93–95 arasında en yüksek duyarlılığa sahiptir ve hastalığın boyutunu primer tümörün büyüklüğü ile multifokal, multisentrik ve bilateral hastalık varlığını daha doğru şekilde gösterir. MRG bulguları, kitle ve kitlesel olmayan kontrastlanma alanlarını içermektedir (72).

2.2.3.4 İnvaziv medüller karsinom

Medüller kanser, invaziv meme kanserinin nispeten nadir görülen histolojik bir türü olup, tüm histolojik tiplerin yaklaşık %5'ini oluşturur (73). İyi prognozlu tümörler olup belirgin (%75'ten fazla) sinsityal büyüme paterni, iyi sınırlı olması, nükleer pleomorfizm, yaygın lenfoid infiltrasyon varlığı ve intraduktal komponent ya da mikrograndüler yapıların yokluğu ile ayırt edilir. Radyolojik olarak benign meme lezyonlarından ayırımı zordur (74).

2.2.3.5 İnvaziv tübüler karsinom

Tübüler meme karsinomu, iyi diferansiye bir adenokarsinomdur ve invaziv meme kanserinin nadir (%1-2) görülen histolojik bir alt tipidir. Genellikle mükemmel bir prognozla ilişkilidir. Daha çok ileri yaşlarda görülür. İyi diferansiye olmuş bu varyant standart invaziv duktal karsinom ile karşılaştırıldığında düşük lenf nodu tutulumu insidansı, düşük lokal nüks oranı ve yüksek genel sağkalım oranına sahiptir (75). Genellikle radyal skar zemininde gelişir ve radyolojik olarak bu sebeple radyal skardan ayırımı zordur (76).

2.2.3.6 İnvaziv müsinöz karsinom

Müsinöz karsinom (MK), tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur ve perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda daha sık görülür. Müsinöz karsinomun prognozu, duktal veya lobüler varyantlar gibi diğer meme malign tümörlerine kıyasla daha iyidir. Müsinöz meme karsinomu, bol miktarda ekstrasellüler müsinin varlığı ile karakterizedir. MRG'de yüksek müsin içeriğine sekonder T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens, T1 ağırlıklı sekanslarda izointens veya hipointens olması benign lezyonlara benzer görünümündedir. MK'nin iki temel alt tipi bulunmaktadır: daha sık görülen saf müsinöz karsinom (SMK) ve mikst müsinöz karsinom (MMK). Bir karsinomun saf müsinöz karsinom olarak tanımlanabilmesi için en az %90 oranında (intrasellüler veya ekstrasellüler) müsinde oluşması gerekir. Saf müsinöz meme kanseri (SMK), tüm malign meme tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur. Bu tür tümörler çoğu olguda ER ve PR pozitif özellik gösterir (77).

2.2.3.7 İnvaziv papiller karsinom

Malign papiller meme karsinomu, mikroskopik olarak farklı özellikler gösteren heterojen bir gruptur ve intraduktal papillom içerisinde gelişen duktal karsinoma in situ, papiller duktal karsinoma in situ, kapsüllü (veya intrakistik) papiller karsinom, solid papiller karsinom ve invaziv papiller karsinom (İPK) gibi çeşitli lezyonları içermektedir. Papiller karsinomlar, tüm meme karsinomlarının %2'sinden daha azını oluşturur; en sık postmenopozal kadınlarda görülür ve hastaların yaklaşık %50'sinde retroareolar bölgede ortaya çıkar. Kanlı ya da seröz meme başı akıntısı en sık görülen semptomdur (78).

Papiller karsinomlar, solid tip, invazyon göstermeyen intrakistik tip, invazyon odağı içeren intrakistik tip (genellikle duktal karsinom) ve invaziv papiller karsinom olarak alt gruplara ayrılır. Mamografide, papiller karsinomlar genellikle yuvarlak, oval veya lobüle şekillidir. Kenarları çoğunlukla iyi sınırlı olmakla birlikte, belirsiz de olabilir. Ultrasonografide papiller karsinomlar, hipoekoik solid kitle ya da septalar veya duvara bağlı papiller nodüler yapılar içeren kompleks kistik lezyon şeklinde

görülebılır. Renkli Doppler US görüntüleme sıklıkla lezyon içerisinde vaskülarite izlenir. MRG'de papiller karsinomlar heterojen kontrastlanan nodüller veya kontrastlanan kompleks kistik yapılar şeklinde görülebilir (57,78).

2.2.3.8 Mikroinvaziv karsinom

Yaygın mamografik taramalar sayesinde meme kanserinin erken teşhis oranının artması, sadece in situ karsinomun değil, mikroinvaziv karsinomun da görülme sıklığını arttırmıştır. Mikroinvaziv meme karsinomu 1 mm veya daha küçük boyutta, komşu meme stromasını infiltre eden bir veya net şekilde birbirinden ayrı birden fazla odak için kullanılan terimdir. Tüm meme kanserlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır (79). Mikroinvaziv meme kanseri, çoğunlukla yüksek nükleer dereceli DKİS zemininde gelişir ve genel olarak DKİS gibi iyi klinik sonuçlarla ilişkilidir ve 10 yıllık sağkalım oranı %98 'dir (79). Olguların büyük bölümü mamografide mikrokalsifikasyonlar ile karakterizedir.

2.2.3.9 Lenfoma

Primer meme lenfoması , nadir görülen bir non-Hodgkin lenfoma türüdür; daha önce tespit edilmiş başka bir lenfoma odağı olmaksızın memede ortaya çıkan primer malign lenfoma olarak tanımlanır (80). Tüm non-Hodgkin lenfomaların %1–2'sinden ve meme kaynaklı tüm malign neoplazmların %0.5'inden daha azını oluşturur, bu yönüyle oldukça nadir bir durumdur. Primer meme lenfomalarının çoğu B-hücre fenotipindedir . Genellikle klinik olarak elle hissedilebilen bir kitle şeklinde ortaya çıkar, görüntüleme bulguları spesifik değildir ve bazen iyi huylu kitleleri taklit edebilir (81).

Meme protezi ile ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma, rekonstrüktif veya estetik amaçlarla yerleştirilen tekstürlü meme implantlarının çevresinde gelişen, nadir bir T hücreli non-Hodgkin lenfoma türüdür (82). Meme protezi ile ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma, 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) lenfoid neoplazmlar sınıflamasında yeni bir geçici kategori olarak yer almıştır. İmplant yerleştirilmesinden

ortalama 10 yıl sonra, genellikle implant çevresinde effüzyona bağlı ani başlayan meme şişliği; daha nadir olarak ise kitle oluşturan hastalık şeklinde kendini gösterebilir (83).

2.3 Memenin Görüntüleme Yöntemleri ve Papiller Lezyonlarda Görüntüleme Bulguları

2.3.1 Memenin görüntüleme yöntemleri

Mamografi: Memenin temel görüntüleme yöntemi olan mamografi düşük enerjili (25-35 kVP) X ışınlarının kullanıldığı bir radyografi yöntemidir. 1960'lı yılların sonlarında geliştirilen dedike mamografi cihazları yıllar içerisinde teknik gelişmeler göstermiş, hedef-filtre kombinasyonları, özel tasarımlı ekran-film sistemleri ve mamografi gridleri, küçük fokal spot kullanımı gibi gelişmeler ile teknolojik ilerleme devam etmiştir. Meme pozisyonlama ve kompresyonda optimizasyonlar ile birlikte dijital teknolojiye gelişmeler keskin ve yüksek kontrast görüntülerin elde edilmesini sağlamıştır. Tam alan dijital mamografi (FFDM) sistemlerine geçiş ile birlikte tomosentez, dual enerjili kontrastlı mamografi gibi yeni teknikler uygulama alanına girmiştir (84).

Mamografi, meme kanseri taramasında altın standart tanı yöntemidir. Hem tarama hem de tanısal olgularda mamografide saptanan anormal bulgu varsa, ek pozisyon mamogramları alınabilir, ultrasonografi yapılabilir. Bunlarla çözülemeyen olgular problem çözücü meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikiyle değerlendirilebilir (85).

Ultrasonografi: Ultrasonografinin memede kullanımı 1980'lerin başından itibaren başlamış ve günümüzde iyonizan radyasyon içermemesi, kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir olması, kolay tolere edilir olması ve ucuz olması sebebiyle en sık başvuru görüntüleme yöntemlerinden biri olmuştur (84).

Meme değerlendirmesinde ultrasonografi öncelikle kistik ve solid lezyonları ayırt etmede kullanılmakla birlikte teknik gelişmeler ve yüksek frekanslı transduserlerin kullanımı ile uygulama alanı genişlemiştir. Mamografik duyarlılığın düşük olduğu dens meme yapısı varlığında, tanısal duyarlılığı arttırmak amacıyla tamamlayıcı ultrasonografi yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca mamografinin negatif sonuçlandığı ancak klinik belirtilerin olduğu olgularda, genç hastalarda, gebelik ve emzirme sürecinde, inflamatuvar meme hastalıklarının incelenmesinde, manyetik rezonans görüntüleme sonrasında ek değerlendirmelerde, meme protezlerinin incelenmesinde, erkek meme görüntülemesinde, neoadjuvan tedavi sürecinin takibinde, aksiller bölge incelemelerinde, cerrahi sonrası değerlendirmelerde ve girişimsel işlemlere rehberlik etmede de yaygın olarak kullanılmaktadır (86).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Meme MRG, yüksek kontrast çözünürlüğüne sahip olması, farklı düzlemlerde görüntü alınabilmesi, iyonize radyasyon içermemesi ve dinamik kontrastlı inceleme yapılabilmesi gibi özelliklerinden dolayı meme değerlendirmelerinde oldukça değerli bir görüntüleme tekniğidir. Temel kullanım alanları arasında; bilinen kanserlerin evrenenmesi, yüksek riskli kadınlarda meme kanseri taraması ve neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi bulunmaktadır. MRG fonksiyonel bir teknik olup memede fonksiyonel MRG kullanımı 1980'lerde başlamıştır (87,88) . Kontrast madde ile yapılan MRG incelemesi, damar geçirgenliğini intravenöz yolla verilen ve lokal T1 süresini kısaltarak T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışı sağlayan kontrast ajan (gadolinium şelatı) kullanarak değerlendirir. Bu tekniğin temel prensibi, neoanjiyogenez sonucu oluşan geçirgen damarların kontrast ajanın damar dışına normalden daha hızlı çıkmasına izin vermesi ve böylece hızlı bölgesel kontrastlanma oluşturmasıdır. Meme MRG tekniğinde gerçekteşen iyileştirmelere rağmen, bu prensip günümüzde hâlen tüm klinik MRG protokollerinin temelini oluşurmaktadır (89).

Galaktografi; eskiden meme başı akıntısını değerlendirmede altın standart olarak kabul edilmekteydi . Bu yöntem, kontrast madde enjeksiyonu yoluyla kanüle edilip opaklaştırılan duktusu mamografi çekimi ile doğrudan vizualize etmekle birlikte

spesifik bulgular ortaya koymamaktadır. Özellikle aralıklı meme başı akıntısı veya meme başı retraksiyonu olan hastalarda kanalın kanüle edilmesi her zaman mümkün olmayabilir ve özellikle 35 yaşın altındaki hastalarda iyonize radyasyon kullanımı yöntemin çok daha az tercih edilme sebeplerinin başında gelmektedir (90).

2.3.2 Memenin papiller lezyonlarında görüntüleme bulguları

Papiller tümörlerin görüntüleme ile benign ve malign ayrımı, bu lezyonların MRG, US ve MMG’de geniş bir görünüm spektrumuna sahip olması nedeniyle sıklıkla zordur. Ayrıca bazı benign lezyonlar ve papiller olmayan tümörler de papiller lezyonlarla örtüşen görüntüleme özellikleri gösterebilir; bu durum radyologlar açısından tanısal güçlüğü daha da artırmaktadır.

Mamografide, özellikle retroareolar bölgede yerleşmiş küçük papillomlar, meme yoğunluğu ve bu bölgedeki göreceli kompresyon eksikliği nedeniyle görülemeyebilir. Daha büyük lezyonlar, düzgün sınırlı, yuvarlak veya oval şekilli kitleler olarak görülebilir. Tek papillomların dörtte birinde mamografide benign görünümlü kalsifikasyonlar eşlik edebilir (57,78).

Ultrasonda intraduktal papillomlar, iyi sınırlı solid nodüller veya genişlemiş bir duktus içinde mural nodüller olarak görülebilir. Renkli Doppler US incelemede, papillomun vasküler sapından kaynaklanan akım saptanabilir. Bazen fokal genişlemiş bir duktus içindeki papillomlar, kist içi nodüller olarak yanlış yorumlanabilir. Bununla birlikte, dikkatli inceleme ile genellikle komşu genişlememiş duktus vizualize edilebilir (57,78).

MRG’de küçük intraduktal papillomlar görünmeyebilirken, daha büyük papillomlar intraduktal bileşeni olan veya olmayan kontrast tutan nodüller şeklinde izlenebilir. Bu nodüllerin kontrastlanması, homojen ya da heterojen olabilir, washout (erken kontrast yıkaması) veya plato kinetiği gösterebilir ki bu durum, papillomların invaziv malignitelerden ayırt edilmesini güçleştirebilir (57,78).

ADH veya DKİS ile ilişkili papillomlar, tüm görüntüleme yöntemlerinde benign papillomlarla benzer radyolojik bulgulara sahiptir. Bir papillom içindeki belirsiz kalsifikasyonlar DKİS varlığını düşündürebilse de, benzer mikrokalsifikasyonlar infarkt, kanama veya fibrozis durumlarında da gözlenebilir. Papillomların değerlendirilmesinde MRG'nin rolü belirsizdir. Ancak DKİS içeren papillomlarda MRG, çevre dokulardaki DKİS tutulumunun yaygınlığını belirlemede önemli rol oynar (57,78).

Mamografide papiller karsinomlar genellikle yuvarlak, oval veya lobüle şekildedir. Çoğunlukla iyi sınırlı kitlelerdir; ancak invazyon bölgelerinde sınırları belirsizleşebilir. Genellikle çevresinde minimal fibrotik reaksiyon olduğundan spiküle sınırlar nadiren görülür. Tümör içindeki mikrokalsifikasyonlar genellikle pleomorfik karakterdedir, ancak bazen kaba veya punktat görünümlü olabilirler.

Ultrasonografide papiller karsinomlar, hipoekoik solid kitle veya septalar ya da mural papiller nodüller oluşumlar içeren kompleks kist şeklinde izlenebilir. Kitle içerisindeki anekoik alanlar, kistik bileşenleri veya kanamayı işaret edebilir. Renkli Doppler US incelemede sıklıkla iç vaskülarite veya büyük besleyici damarlar gözlenir (57,78).

MRG'de papiller karsinomlar heterojen kontrast tutan nodüller veya kontrastlanan kompleks kistler şeklinde görülebilir. Ancak papiller karsinomların MRG'deki morfolojik özellikleri ve kinetik eğrileri değişken olup benign papillomlarla örtüşebilir. MRG, papiller karsinom tanısını kesin olarak koymada yardımcı olamasa da, çok sayıda papiller lezyonun preoperatif haritalanmasında değerli olabilir ve böylece optimal cerrahi planlamayı kolaylaştırır (57,78).

Hem benign hem de malign lezyonlar papiller tümörleri taklit edebilir. Fokal olarak genişlemiş duktus içindeki koyulaşmış materyal, intraduktal papillomlara benzer bir görünüme sahip olabilir. Hematomlar veya yağ nekrozu, intrakistik papiller karsinomlara benzeyen mural nodüller veya kalın septalar içerebilir. Malign papiller olmayan santral nekroz veya duktal uzanım içeren tümörler de papiller karsinomları taklit edebilir ve kesin tanı için doku örnekleme gerektirir (78).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Acıbadem Üniversitesi ve Acıbadem Sağlık Kuruluşları Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'nun (ATADEK) onayına sunulmuş ve 18 Nisan 2024 tarih 2024/6 sayılı ATADEK toplantısında görüşülmüş olup 2024-6/227 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

2022-2024 yılları arasında Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Atakent Hastanesi ve Maslak Hastanesi'nde görüntüleme rehberliğinde yapılan biyopsiyle papiller lezyon tanısı alan olgular ile 2008-2020 yılları arasında Acıbadem Atakent ve Maslak Hastaneleri'nin de dahil olduğu ülkemiz genelinde toplam 30 merkezde görüntüleme rehberliğinde yapılan biyopsiyle yüksek riskli lezyon tanısı alan olgulardan oluşan çok merkezli retrospektif çalışmada (6) papiller lezyon tanısı alan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Toplam 527 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamıza retrospektif olarak dahil edilen tüm merkezlere ait olguların ultrasonografi (US), mamografi (MMG) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri, görüntüleme rehberliğinde yapılmış olan biyopsi işlemleri ve patolojik incelemeleri uluslararası kabul gören kalite ve standartlara uygun olarak yürütülmüştür.

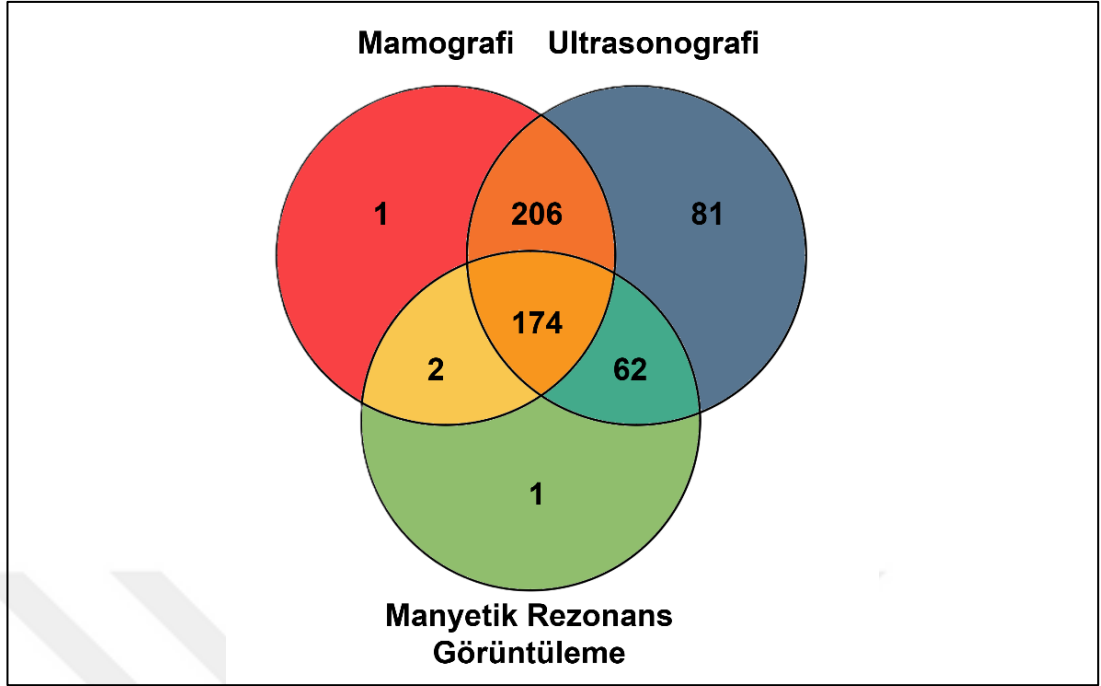
Hasta Seçimi: Bu çok merkezli retrospektif çalışmada görüntüleme rehberliğinde yapılan biyopsi sonucu papiller lezyon tanısı alan olguların cerrahi eksizyonu yapılmış olanlar seçilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Takibe alınan olgular ile biyopsi sonucu malign olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu olguların dosyalarından retrospektif olarak:

- Merkez bilgisi
- Hasta yaşı
- Hasta risk durumu (var/yok)
- Hasta semptom sorgusu (var/yok)
- Hastanın görüntüleme sorgusu (MMG, US, MRG var/yok)
- Mamografi bulgusu (var/yok, asimetri/kitle/mikrokalsifikasyon/yapısal bozulma)

- Mikrokalsifikasyon morfolojisi tanımlama (amorf/kaba heterojen/izlemde gelişmiş kuşkulu/ince lineer dallanan/ince pleomorfik)
- Mikrokalsifikasyon dağılımı (küme/segmental/bölgesel/çoklu grup/diffüz/lineer)
- Ultrason bulgusu (var/yok, kitle/kitle dışı)
- MRG bulgusu (var/yok, kitle/kitle dışı kontrastlanma)
- Lezyon boyutu (mm)
- BI-RADS kategorisi (BI-RADS 3/BI-RADS 4A/BI-RADS 4B/BI-RADS 4C/BI-RADS 5)
- Biyopsi tipi (kalın iğne biyopsisi/vakum destekli biyopsi)
- İğne kalınlığı (7-12G/14-16G)
- Örneklem sayısı (4'den az/4 ve üzeri)
- Biyopsi rehber yöntem (US/MMG/MRG)
- Görüntüleme eşliğinde biyopsi patoloji sonucu (atipisiz papillom/atipili papillom)
- Lezyonun radyoloji ve patoloji uyum durumu (var/yok)
- Cerrahi eksizyon patoloji sonucu (benign/yüksek riskli benign/malign)
- Cerrahi eksizyon sonrası patolojik tanıda yükselme durumu (var/yok) kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 527 olgunun 174'ünde (%33) bütün görüntüleme modaliteleri (mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme) uygulanmış olup hastaların dosyalarında bulunan görüntüleme modalitelerinin sayısal dağılımı şekilde detaylandırılmıştır.



Şekil 3. Görüntüleme yöntemlerinin sayısal dağılımı

Olguların görüntüleme rehberliğinde biyopsi ve cerrahi eksizyon patoloji sonuçları kaydedilerek karşılaştırılmıştır. Görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsi sonucu atipisiz papillom olan olgularda cerrahi eksizyon sonrası yüksek riskli benign veya malign tanı alanlar ile görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsi sonucu atipili papillom olan olgularda cerrahi eksizyon sonrası malign olarak raporlananlar tanıda yükselme olarak kabul edilmiştir. Tanıda yükselme oranına etki edebilecek faktörler irdelenmiştir.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizler R programlama dili ile R-studio ortamında yapılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılımları Q-Q tablosu, Kolmogorov-Smirnov Testi, çarpıklık ve basıklık değerleri ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (çeyrekler açıklığı), kategorik değişkenler için ise sıklık ve yüzde kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerde iki grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar Ki kare veya Fisher-kesin testleri ile yapılmıştır. Hasta yaşının, radyoloji patoloji korelasyonunun, lezyon

boyutunun, risk durumunun ve semptom varlığı durumunun tanıda yükselmeye olan etkisi lojistik regresyon modeli ile test edilmiştir. Mamografi bulguları, mikrokalsifikasyon tipi ve dağılımı, ultrasonografi görüntüleme bulguları, manyetik rezonans görüntüleme bulguları ayrı lojistik regresyon modelleri ile sınanmıştır. İki'den fazla kategoriye sahip değişkenlerin etkilerinin istatistiksel anlamı Wald testi ile sınanmıştır. Lezyon boyutlarının atipi tespitindeki etkisini görmek için lezyon boyutu ve atipi ile receiver-operating characteristic (ROC) eğrisi oluşturulmuştur. Youden indeksine göre atipili ve atipisiz ayrımında veri setinde eşik değeri araştırılmıştır.



4 BULGULAR

Çalışmamız dahilindeki toplam 527 papillomun görüntüleme rehberliğinde biyopsi sonucu %77,2'si (n:407) atipisiz, %22,8'i (n:120) atipili papillom olarak rapolanmış; cerrahi sonrası ise olguların %56,5'i benign, %22,0'si yüksek riskli benign, %21,4'ü malign olarak tanı almıştır. Çalışmamızdaki 527 papillom olgusunun yaklaşık beşte birinde cerrahi sonrası maligniteye yükselme saptanmıştır.

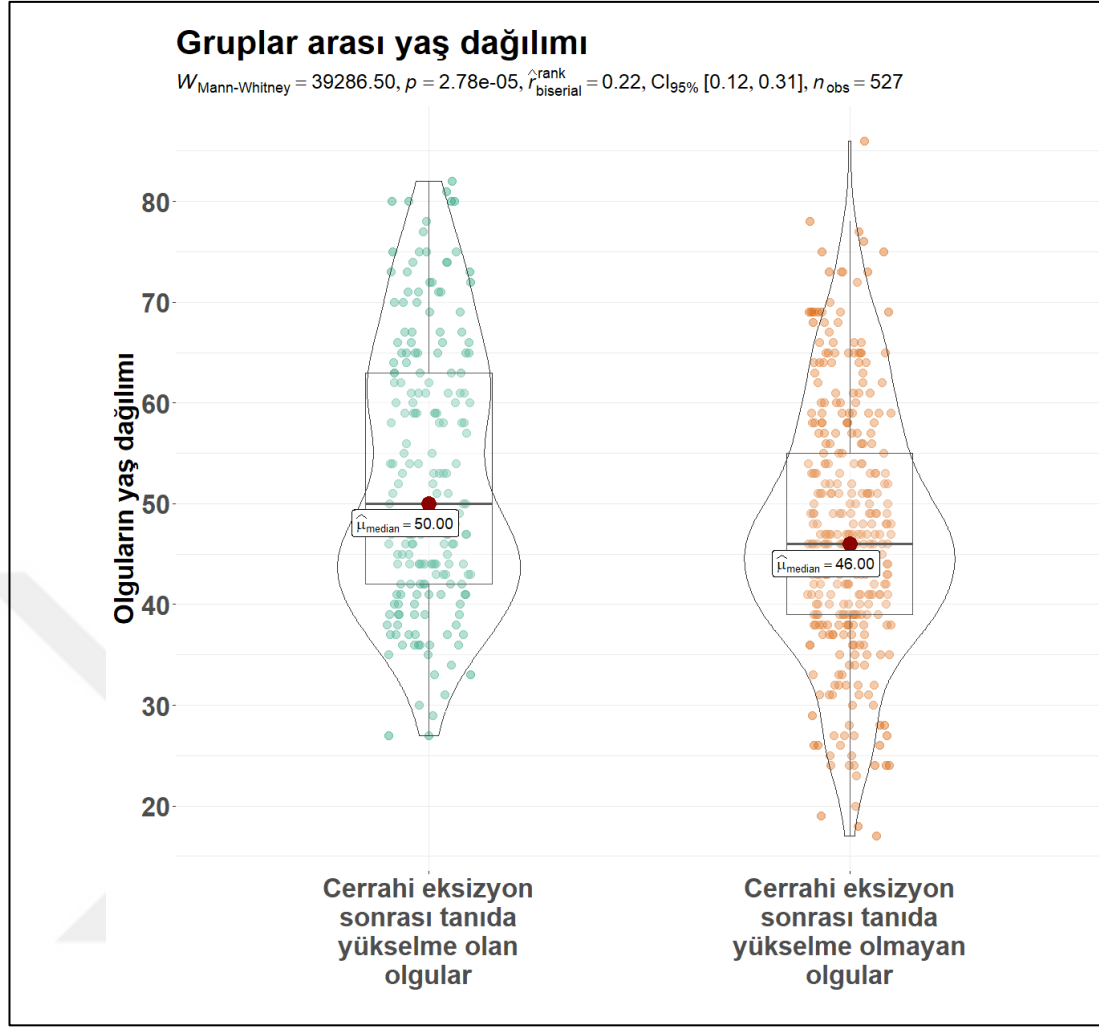
Atipisiz ve atipili papillom olgularını ayrı ayrı değerlendirdiğimizde (Tablo 2); görüntüleme rehberliğinde biyopsi sonucu atipisiz papillom tanısı alan 407 olgunun cerrahi eksizyon sonrası %66,1'i benign, %19,7'si yüksek riskli benign, %14,2'si malign tanı aldı.

Görüntüleme rehberliğinde biyopsi sonucu atipili papillom olan 120 olguda ise cerrahi eksizyon sonrası %24,2'si benign, %30'u yüksek riskli benign ve %45,8'i malign tanı aldı.

Tablo 2. Atipili ve atipisiz papillomların cerrahi eksizyon sonuçlarına göre dağılımı

Biyopsi Sonucu	Toplam Olgu Sayısı (n)	%	Cerrahi Sonrası Benign (n, %)	Cerrahi Sonrası Yüksek Riskli Benign (n, %)	Cerrahi Sonrası Malign (n, %)	Tanıda Yükselme Oranı (%)
Atipisiz papillom	407	77,2	269 (%66,1)	80 (%19,7)	58 (%14,2)	33,9
Atipili papillom	120	22,8	29 (%24,2)	36 (%30,0)	55 (%45,8)	45,8
Toplam	527	100	298 (%56,5)	116 (%22,0)	113 (%21,4)	21,4

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $49,4 \pm 12,9$ yıl olup, medyan yaş 47 olarak hesaplanmıştır. Tanıda yükselme ile artan yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Tanısı yükselen olguların medyan yaşı 50 iken, tanısı yükselmeyen olguların medyan yaşı 46 olarak belirlenmiştir (Şekil 4).



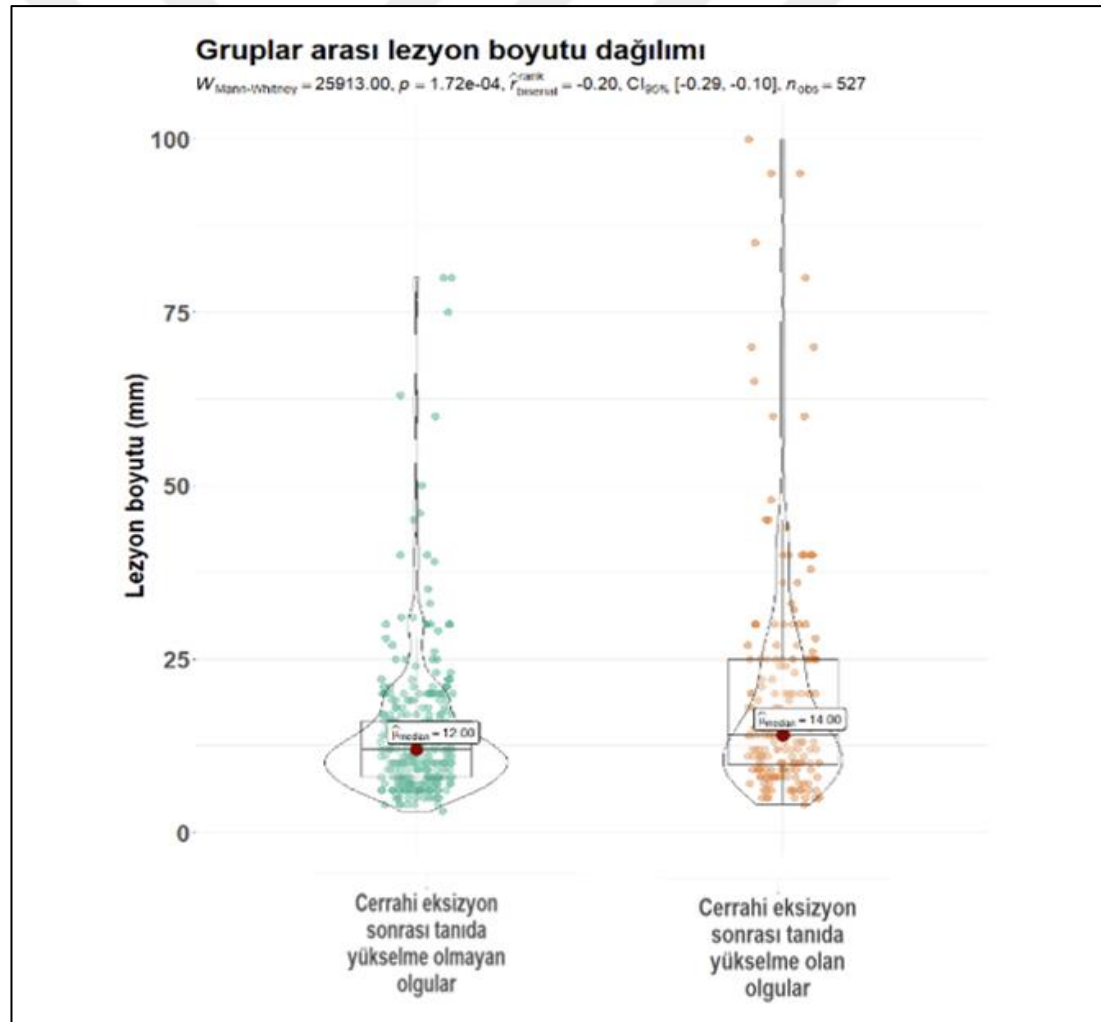
Şekil 4. Olguların yaş dağılımı

Çalışmamız dahilindeki 527 hastanın 301'i (%57,1) semptomatik ve 226'sı (%42,9) asemptomatiktir. Semptomlar arasında meme başı akıntısı, meme başında çekinti, ele gelen kitle, memede ağrı ve hassasiyet yer almaktadır. Cerrahi eksizyon sonrası semptomatik hastaların %42,2'sinde, asemptomatik hastaların ise %29,2'sinde tanıda yükselme gözlenmiştir. Semptom varlığıyla tanıda yükselme arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,002$) (Tablo 3).

Tablo 3. Semptom durumuna göre olguların dağılımı

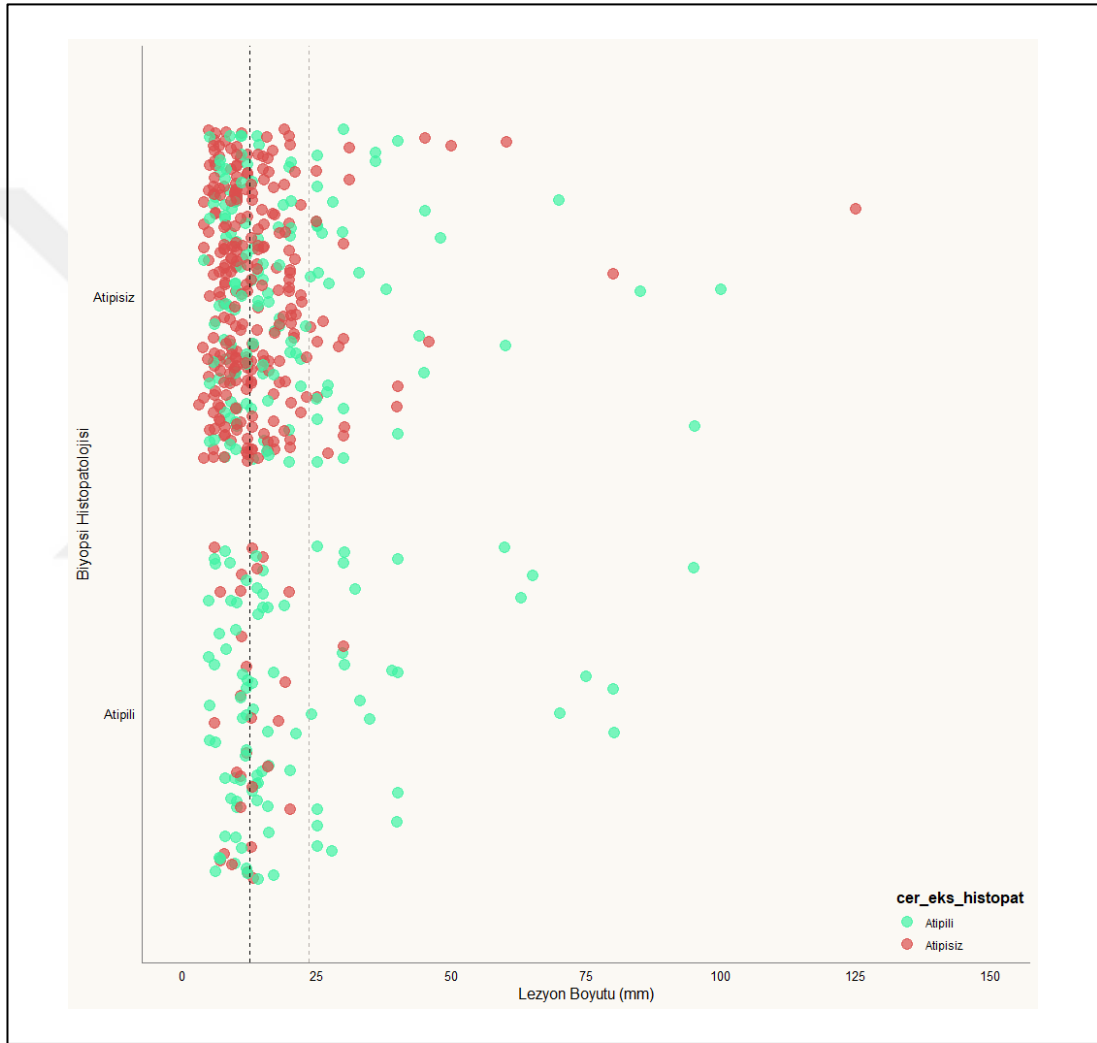
Semptom Durumu	Tanısı Yükselen (n=193)	Tanısı Yükselmeyen (n=334)	Toplam (n=527)
Semptom Var	127 (%65,8)	174 (%52,1)	301 (%57,1)
Semptom Yok	66 (%34,2)	160 (%47,9)	226 (%42,9)
Toplam	193 (%100)	334 (%100)	527 (%100)

Çalışmamızda cerrahi eksizyon sonrası tanısı yükselen olguların lezyon boyutu medyan değeri 14 mm, yükselmeyen olguların lezyon boyutu medyan değeri 12 mm olup lezyon boyutu ile tanıda yükselme arasında istatistiksel olarak fark mevcuttur ($p<0,001$).



Şekil 5. Tanısı yükselen ve yükselmeyen olguların lezyon boyutuna göre dağılımı

Bu çalışmada ROC analizi temelinde hesaplanan Youden indeksi ile yapılan değerlendirmede, görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsi sonucu atipili ve atipisiz papiller lezyonların ayırımında eşik değeri 23,5 mm bulunmuştur. Büyük lezyonlarda atipi görülme olasılığı artarken, küçük lezyonların atipisiz tanı alma olasılığı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Görüntüleme rehberliğinde biyopsi sonucu atipili ve atipisiz papiller lezyon tanısı alan hastalarda lezyon boyutu Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. Olguların lezyon boyutuna göre dağılımı

Çalışmamızda, olguların %97,5’ine ultrasonografi rehberliğinde, %1,9’unda MMG ve %0,6’sında MRG rehberliğinde biyopsi yapıldı. Beş yüz yirmi yedi hastanın 517’sine (%98,1) kalın iğne biyopsisi (KİB), 10’una ise (%1,9) vakum destekli biyopsi (VDB) yapılmıştır. Biyopsilerin %96,6’sında iğne kalınlığı 14–16 Gauge, %3,4’ünde

7-12 Gauge idi. Biyopsiye rehberlik eden görüntüleme yöntemi, uygulanan biyopsi türü ve iğne kalınlığı açısından olguların sayısal dağılımı dengesiz olduğundan bu değişkenlere yönelik tanıda yükselmeye ilişkili istatistiksel analiz yapılamamıştır. VDB ile tanı alan 10 (%1,9) olgudan 3'ünde (%30) cerrahi eksizyon sonrası tanıda yükselme saptanmıştır.

Toplam 527 olgunun BI-RADS kategorileri kaydedilmiş olup dağılım Tablo 4'de özetlenmiştir. Cerrahi eksizyon sonrası tanısı yükselen ve yükselmeyen hasta gruplarının arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Cerrahi eksizyon sonrası BI-RADS 4C grubunda %55,9, BI-RADS 4B grubunda %42,3 ve BI-RADS 4A'da ise %31,9 oranında tanıda yükselme saptandı. Cerrahi eksizyon sonrası tanısı yükselen 193 hastanın %3,6'sı (n:7) BI-RADS 3, %47,7'si (n:92) BI-RADS 4A, %30,1'i (n:58) BI-RADS 4B, %17,1'i (n:33) BI-RADS 4C ve %1,5'i (n:3) BI-RADS 5 kategori sınıfındadır.

Tablo 4. BI-RADS kategorilerine göre tanıda yükselme oranları

BI-RADS Kategorisi	Toplam Olgu (n)	Toplamdaki Oran (%)	Tanısı Yükselen Olgu (n)	Tanısı Yükselenlerin İçindeki Oran (%)	Kategori İçi Tanı Yükselme (%)
BI-RADS 3	38	7,2	7	3,6	18,4
BI-RADS 4A	288	54,6	92	47,7	31,9
BI-RADS 4B	137	26,0	58	30,1	42,3
BI-RADS 4C	59	11,2	33	17,1	55,9
BI-RADS 5	5	0,9	3	1,5	60,0
Toplam	527	100	193	100	

Çalışmamıza dahil edilen 527 olgunun %76,3'ünde (n=402) radyolojik bulgular ile patolojik tanıları arasında uyum mevcutken, %23,7'sinde (n=125) uyumsuzluk saptandı.

Cerrahi sonrası tanısı yükselen 193 olgunun 131'inde (%67,9) radyoloji-patoloji uyumu mevcuttu. Tanısı yükselmeyen 334 olgunun 271'inde (%81,1) uyum vardı. Radyoloji-patoloji uyumu olan olgularda cerrahi sonrası tanıda yükselme riski,

uyumsuz olgulara kıyasla %46 oranında daha düşük bulundu (OR:0,54; %95 GA: %35–%84; p=0,005).

Tablo 5. Olgularda demografik verilerin dağılımı

Veriler	Yükselen Hastalar (n=193)	Yükselmeyen Hastalar (n=334)	p Değeri
Yaş*			
Ortalama	52,9 (±13,2)	47,3 (±12,3)	<0,001
Medyan	50 (21)	46 (16)	
Risk (var)	43 (%22,3)	84 (%25,1)	0,52
Semptom (var)	127 (%65,2)	174 (%52,1)	0,002
Lezyon boyutu*			
Ortalama	20,2 (±19,4)	14,4 (±11,9)	<0,001
Medyan	14 (15)	12 (8,75)	
BI-RADS			<0,001
3	7 (%3,6)	31 (%9,2)	-
4A	92 (%47,7)	196 (%58,7)	-
4B	58 (%30,1)	79 (%23,7)	-
4C	33 (%17,1)	26 (%7,8)	-
5	3 (%1,5)	2 (%0,6)	-
Radyoloji Patoloji Korelasyonu (var)	131(%67,9)	271 (%81,1)	<0,001

*İlk satırda ortalama verilmiştir (±standart sapma), ikinci satırda medyan verilmiştir (çeyrekler arası aralık).

Tablo 6’da gösterilen demografik veriler temel alınarak yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre:

- Radyoloji-patoloji uyumunun varlığı, cerrahi sonrası tanıda yükselme riskini anlamlı düzeyde azaltmakta olup, bu olgularda maligniteye yükselme olasılığı %46 daha düşüktür.
- Lezyon boyutundaki her 1 mm’lik artış, tanıda yükselme olasılığını %2 oranında artırmaktadır.
- Hasta yaşındaki her bir yıllık artış, tanıda yükselme riskini %3 oranında artırmaktadır.
- Yüksek risk grubunda olmak, cerrahi sonrası tanıda yükselme açısından anlamlı bir etkide bulunmamıştır.

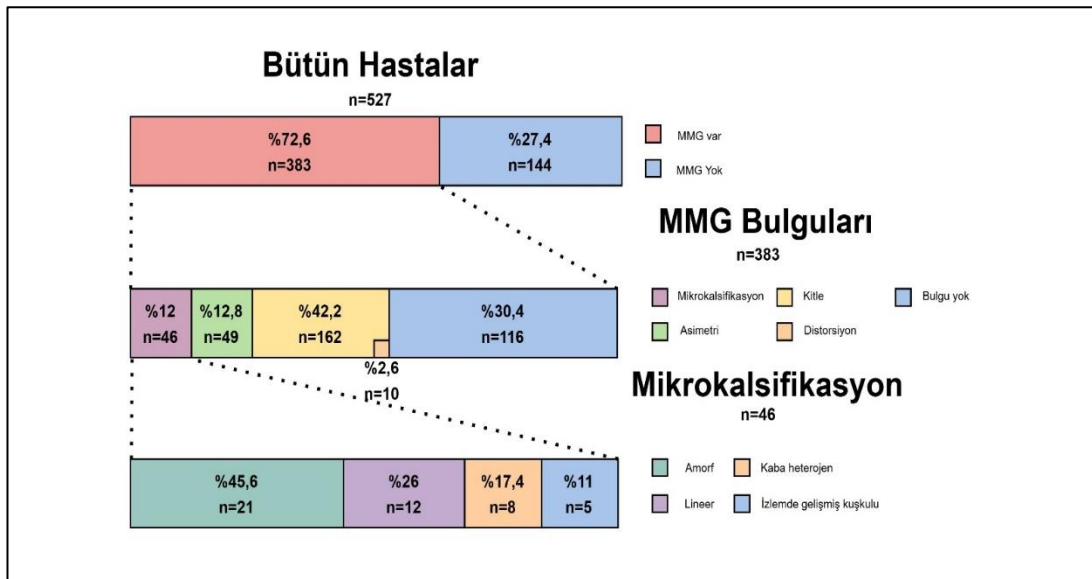
- Semptom varlığı, tanıda yükselme olasılığını %69 oranında artırmakta olup anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

Tablo 6. Tanıda yükselme ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi

Veriler	Logaritmik göreceli olasılıklar oranı	Göreceli olasılıklar oranı	%95 Güven aralığı	Z değeri	p değeri
Radyoloji Patoloji Korelasyonu (var)	-0,61	0,54	0,35 – 0,84	-2,76	0,005
Lezyon boyutu (mm)	0,02	1,02	1 – 1,03	2,51	0,011
Yaş (yıl)	0,03	1,03	1,02 – 1,05	4,45	<0,001
Risk (var)	-0,08	0,92	0,59 – 1,43	-0,37	0,7
Semptom (var)	0,52	1,69	1,15 – 2,49	2,65	0,008

Çalışmamıza dahil edilen 527 olgudan 383'ünün (%72,6) mamografisi bulunmaktadır. Mamografisi olan olguların % 12'sinde (n:46) mikrokalsifikasyon, %12,8'inde (n:49) asimetri, %42,3'ünde (n:162) kitle, %2,6'sında (n:10) distorsiyon izlenirken, %30,2'sinde (n:116) mamografide bulgu saptanmamıştır.

Mamografi bulgularına göre dağılım şekil 7'de ayrıntılı olarak gösterilmektedir.



Şekil 7. Mamografi bulgularının dağılımı

Mamografisi olan 383 hastanın 149'unun (%38,9) tanısı cerrahi sonrasında yükselmiştir. Mamografi yapılan hastaların 267'sinde (%69,7) mamografi bulgusu vardı. Olguların dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Olgularda mamografi bulgularının dağılımı

Cerrahi eksizyon sonrası tanıda yükselme	Yükselen Hastalar (n=111)	Yükselmeyen Hastalar (n=156)	p Değeri
Mamografi Bulguları	-	-	0,07
Asimetri	24 (%21,2)	25 (%16)	-
Kitle	58 (%51,3)	104 (%66,7)	-
Mikrokalsifikasyon	23 (%20,3)	23 (%14,7)	-
Distorsiyon	6 (%5,3)	4 (%2,6)	-

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde mamografi bulgularının tanıda yükselmeye anlamlı etkisi olduğu bulundu ($p=0,01$). Özellikle asimetri varlığı, tanıda yükselme olasılığını %118 oranında artırarak anlamlı bir risk faktörü olarak öne çıktı. Mikrokalsifikasyon varlığının tanıda yükselme riskini %147 oranında artırdığı saptandı. Bu çalışmada MMG'de kitle ve distorsiyon bulguları tanıda yükselmeye ilişkili bulunmadı. Bulgular Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Mamografi bulgularının tanıda yükselmeye etkisi

MMG bulgusu	Logaritmik göreceli olasılıklar oranı	Göreceli olasılıklar oranı	%95 Güven aralığı	Z değeri	P değeri
Asimetri	0,78	2,18	1,12 - 4,25	2,31	0,02
Kitle	0,24	1,27	0,79 - 2,05	0,97	0,33
Mikrokalsifikasyon	0,9	2,47	1,27 - 4,85	2,65	0,008
Distorsiyon	1,23	3,41	0,93 - 13,9	1,83	0,07

Mamografi ile mikrokalsifikasyon saptanan 46 olgudan 23'ünde (%50) cerrahi sonrası tanıda yükselme izlenmiştir. Mikrokalsifikasyon varlığı tanıda yükselme riskini artırırken mikrokalsifikasyonun tipi (amorf, kaba heterojen, izlemde gelişmiş kuşku, lineer) ve dağılım paterni (küme, segmental, bölgesel, çoklu gruplar, diffüz, lineer) cerrahi sonrası tanıda yükselmeye etkili değildi ($p=0,39$; $p=0,2$).

Tablo 9. Mikrokalsifikasyon morfolojisine ve dağılımına göre tanıda yükselme oranları

Cerrahi eksizyon sonrası tanıda yükselme	Yükselen Hastalar (n=23)	Yükselmeyen Hastalar (n=23)	p Değeri
Mikrokalsifikasyon tipi			0,39
Amorf	9 (%39,1)	12 (%52,2)	-
Kaba heterojen	6 (%26,1)	2 (%8,7)	-
İzlemde gelişmiş kuşkulu	3 (%13,1)	2 (%8,7)	-
Lineer	5 (%21,7)	7 (%30,4)	-
Mikrokalsifikasyon dağılımı			0,20
Küme	11 (%47,9)	17 (%73,8)	-
Segmental	3 (%13)	3 (%13)	-
Bölgesel	5 (%21,7)	1 (%4,4)	-
Çoklu gruplar	2 (%8,7)	0 (%0)	-
Diffüz	0 (%0)	1 (%4,4)	-
Lineer	2 (%8,7)	1 (%4,4)	-

Bu parametrelerin cerrahi sonrası tanıda yükselme ilişkisini daha doğru değerlendirmek amacıyla yapılan lojistik regresyon analizinde de benzer şekilde, mikrokalsifikasyon tipi ve dağılım paternlerinin maligniteye yükselme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Toplam 527 hastadan 523'ünün (%99,2) ultrasonografi incelemesi vardı. Bu hastaların 191'inin (%36,5) tanısı cerrahi sonrasında yükselmiştir. Ultrasonografi incelemesi olan 523 hastadan 515'inin (%98,5) US bulgusu vardı. Ultrasonografi bulguları kitle ve kitle dışı bulgular olarak iki grupta değerlendirildi. Hem kitle hem de kitle dışı bulgu varlığının cerrahi sonrası tanıda yükselme ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Ultrasonografi bulgusu olan hastaların 457'sinde (%88,7) kitle, 58'inde (%11,3) kitle dışı bulgu tespit edildi. Kitle bulunan hastaların 157'sinin (%34,4), kitle dışı bulgu bulunan hastaların 32'sinin (%55,2) tanısı cerrahi sonrasında yükselmiştir. Ultrasonografi incelemesi olan hastaların bulguları ve cerrahi sonrası tanıda yükselme oranları Tablo 10'da ve çok değişkenli analizi Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Olguların Ultrasonografi bulgularının dağılımı

Veriler	n	%	Cerrahi sonrası tanıda yükselme (n)	Cerrahi sonrası tanıda yükselme (%)	p değeri
Toplam hasta sayısı	527	100	193	36,6	–
US görüntülemesi olan hastalar	523	99,2	191	36,5	–
US bulgusu saptanan hastalar	515	98,5 ¹	189	36,7 ¹	–
US bulgusu:					
- Kitle	457	88,7 ²	157	34,4 ²	0,003
- Kitle dışı bulgu	58	11,3 ²	32	55,2 ²	

Not: ¹ Yüzdelere, US görüntülemesi yapılan toplam hasta sayısı (n=523) üzerinden hesaplanmıştır. ² Yüzdelere, US bulgusu olan toplam hasta sayısı (n=515) üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 11. Ultrasonografi bulgularıyla tanıda yükselme ilişkisinin çok değişkenli analizi

USG Bulgusu	Tanısı Yükselen (n)	Toplam Hasta (n)	Yükselme Oranı (%)	Logaritmik OR	OR	%95 Güven Aralığı	Z Değeri	P Değeri
Kitle	157	457	34,4	-0,65	0,52	0,06 – 4,4	-0,64	0,52
Kitle dışı bulgu	32	58	55,2	0,21	1,23	0,14 – 10,83	0,20	0,84

Çalışmamızda, 527 olgunun %45,3'üne (n=239) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulanmış olup, bu hastaların %37,7'sinde cerrahi sonrası tanıda yükselme izlenmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları kitle ve kitle dışı bulgular olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Hem kitle hem de kitle dışı bulgu varlığının cerrahi sonrası tanıda yükselme ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Manyetik rezonans görüntülemesi olan 239 hastanın 226'sında (%94,6) bulgu saptanmış, bunların büyük çoğunluğunu (%77,4; n=175) kitle, kalanını (%22,6; n=51) kitle dışı bulgular oluşturmuştur. Cerrahi sonrası tanıda yükselme oranı, kitle bulgusu olanlarda %37,7; kitle dışı bulgusu olanlarda ise %39,2 olarak saptanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme bulgularının dağılımı Tablo 12'de, bulguların cerrahi sonrası tanıda yükselme ile ilişkisini değerlendiren çok değişkenli lojistik regresyon analizi Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Manyetik Rezonans Görüntüleme bulgularına göre tanıda yükselme oranları

Veriler	n	%	Cerrahi sonrası tanıda yükselme (n)	Cerrahi sonrası tanıda yükselme (%)	p değeri
Toplam hasta sayısı	527	100	193	36,6	–
MRG yapılan hastalar	239	45,3	90	37,7	–
MRG bulgusu saptanan hastalar	226	94,6 ¹	86	38,1 ¹	–
MRG bulgu tipi:					
- Kitle	175	77,4 ²	66	37,7 ²	0,99
- Kitle dışı bulgu	51	22,6 ²	20	39,2 ²	

¹ Yüzdelere MRG yapılan toplam hasta sayısı (n=239) üzerinden hesaplanmıştır.

² Yüzdelere MRG bulgusu olan toplam hasta sayısı (n=226) üzerinden hesaplanmıştır.

Not: MRG’de kitle ve kitle dışı bulgu saptanan hastalar arasında cerrahi sonrası tanıda yükselme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,99).

Tablo 13. Manyetik Rezonans Görüntüleme bulgularıyla tanıda yükselme ilişkisinin çok değişkenli analizi

MR Bulgusu	Tanısı Yükselen (n)	Toplam Hasta Sayısı(n)	Yükselme Oranı (%)	Logaritmi k OR	OR	%95 Güven Aralığı	Z Değeri	p Değeri
Kitle	66	175	37,7	0,08	1,08	0,73 – 1,6	0,39	0,70
Kitle dışı bulgu	20	51	39,2	0,15	1,16	0,62 – 2,12	0,47	0,64

5 TARTIŞMA

Bu çok merkezli retrospektif çalışmada, görüntüleme eşliğinde biyopsi ile intraduktal papillom (İDP) tanısı alan 527 olgunun %21.4'ü cerrahi eksizyon sonrası malign tanı aldı. Cerrahi eksizyon sonrası 407 atipisiz papillomun %14.2'sinde histopatolojik incelemede kansere yükselme olurken, 120 atipili papillomun %45.8'i kansere yükseldi. Bu bulgular, her iki grupta da maligniteye yükselme riskinin varlığını ortaya koyarken, hücresel atipi varlığının riski arttırdığını göstermektedir. Literatürde, cerrahi sonrası maligniteye yükselme oranları atipisiz papillomlarda %0-33; atipili papillomlarda %9-75 arasında değişmektedir (3,8,9). Bu çalışmada, saptanan oranlar (%14,2 ve %45,8) literatürde bildirilen aralıklarla uyumlu bulunmuştur. Khan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KİB ile papiller lezyon tanısı almış olgular üç gruba ayrılarak (atipisiz İDP, atipili İDP, ADH/ALH içeren İDP) cerrahi sonrası malignite tanısı almamış hastalarda 10 yıllık kanserden uzak sağkalım olasılığı analiz edilmiştir. Bu analizde atipisiz İDP grubunda %93,8, atipili İDP grubunda %84,7, ADH/ALH içeren İDP grubunda %77,4 oranında sağkalım elde edilmiştir. Bu sonuçlar, papillomlarda histopatolojik farklılıkların uzun dönem malignite riskini doğrudan etkilediğini ve bu nedenle lezyonun histolojik karakterinin hasta yönetiminde ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır (9). Wen ve arkadaşlarının meta-analizinde, KİB ile tanı alan atipili papiller lezyonların %36,9'unun, atipisiz papiller lezyonların %7'sinin cerrahi eksizyon sonrası kansere yükseldiği bildirilmiştir (91). Literatürde atipi ya da ADH/ALH içeren intraduktal papillomların cerrahi sonrası yükselme oranlarının yüksek olduğu, bununla birlikte, görüntüleme eşliğinde yapılan biyopside atipi saptanmayan İDP olgularının cerrahi eksizyon sonrası beşte birinden fazlasında atipi, ADH/ALH ya da malignite tespit edilme olasılığı bulunduğu gösterilmiştir (9). Bizim çalışmamızda olgular KİB sonucuna göre iki gruba ayrılmış (atipisiz ve atipili papillom), cerrahi eksizyon sonrası benign, yüksek riskli benign ve malign olmak üzere üç grupta sınıflandırılmıştır. Atipik duktal hiperplazi (ADH) ve atipik lobuler hiperplazi (ALH) varlığı cerrahi eksizyon sonrası histopatolojik inceleme ile saptanabilmiş ve bu olgular yüksek riskli benign grupta değerlendirilmiştir. Çalışmamızda atipisiz papillomların %19,7'si cerrahi sonrası yüksek riskli benign gruba yükselmiştir. 2024 tarihli EUSOMA,

EUSOBI, ESP ve ESSO ortak kılavuzunda İDP’lerde eşlik eden ADH varlığının İDP’lerin maligniteye dönüşümünde en önemli prediktör olduğu, ADH varlığında malignite yükselme oranının %27–36 arası değiştiği bildirilmiştir (8).

Bu çalışmada papillomların cerrahi sonrası maligniteye yükselme riskiyle lezyon boyutu, radyoloji-patoloji uyumu, hasta yaşı ve semptom varlığı ilişkili bulundu. Lezyon boyutu 14 mm’nin üzerinde olan olgularda cerrahi sonrası tanıda yükselme riskinin arttığı saptandı. Oktay ve arkadaşları atipisiz İDP’lerde 15 mm’nin üzerindeki lezyonların maligniteye yükselme açısından anlamlı derecede riskli olduğunu göstermiştir (6). Lezyon boyutunun tanısal öngörü gücü açısından rolü tartışıldığında, çalışmamızda biyopsi ile saptanan papiller lezyonlarda atipi öngörüsünde eşik değer olarak 23,5 mm belirlenmiştir. Bu eşik değer üzerindeki lezyonlarda, biyopsi ile atipili papillom saptanma olasılığı anlamlı düzeyde artmaktadır. Bu bulgu, lezyon boyutunun, tanı öngörüsü açısından dikkate alınması gereken önemli bir parametre olduğunu göstermektedir. Glenn ve arkadaşları, papillomlarda atipi veya kanser tanısının atlanma riski olmaksızın güvenle izlenebilecek veya göz ardı edilebilecek bir boyut eşiği tanımlanamadığını ve lezyon boyutunun tanıda yükselme açısından belirleyici olmadığını söylemişlerdir (92). Çalışmalarında, boyutu 15 mm ve altındaki atipisiz papillomlarda cerrahi eksizyon sonrası atipiye (%17) ve maligniteye (%4,7); atipili papillomlarda maligniteye (%22) yükselme olması sebebiyle boyutla tanıda yükselme arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Ancak sınırlı örneklem büyüklüğü ve yalnızca küçük boyutlu lezyonların (≤ 15 mm) incelenmiş olması, lezyon boyutunun tek başına belirleyici olmadığını gösterebilse de, boyut ile tanıda yükselme riski arasındaki olası doğrusal ilişkinin istatistiksel olarak ortaya konması açısından yetersiz kalmaktadır.

Salisbury ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, lezyon boyutu ve kalın iğne biyopsisinde atipi varlığı ile tanıda yükselme arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Ayrıca ileri yaş (> 55 yıl), papillomlarda tanısal yükselme açısından bağımsız bir belirleyici olarak bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda hastaların medyan yaşı 47, tanısı yükselen hastaların medyan yaşı 50 olup Salisbury ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde ileri yaşı intraduktal papillomlarda tanıda yükselme riskini arttırdığı

ve yaşın tanısallık yükselme ile ilişkili bağımsız bir değişken olabileceği saptanmıştır. Yapılan bir başka çalışmada ileri yaş ve yüksek BI-RADS kategorisinin tanıda yükselmeyle ilişkili parametreler olduğu gösterilmiştir (58). Buna karşın Han ve arkadaşlarının çalışmasında, hasta yaşı, lezyon boyutu, lezyon yerleşimi, alınan doku örneği sayısı ve BI-RADS kategorisi ile maligniteye yükselme arasında bir ilişki saptanmamıştır (94).

Bizim çalışmamızda tanıda yükselme oranlarının BI-RADS kategorisi arttıkça belirgin şekilde yükseldiği görüldü. BI-RADS 3 kategorisindeki olguların %18,4'ünde, BI-RADS 4A kategorisindeki olguların %31,9'unda, BI-RADS 4B kategorisindeki olguların %42,3'ünde, BI-RADS 4C kategorisindeki olguların %55,9'unda ve BI-RADS 5 kategorisindeki olguların %60'ında tanıda yükselme saptandı. Yakın tarihli bir meta-analizde, cerrahi sonrası tanıda yükselme ile ilişkili prediktif faktörler tanımlanmıştır (10). Bu faktörler arasında BI-RADS 4B, 4C veya 5 kategori saptanması, radyolojik ve patolojik bulgular arasında uyumsuzluk, mamografide kitle ve mikrokalsifikasyon olması yer almaktadır. Bu prediktörlerin varlığı ile ilişkili yükselme oranlarının %7.3 ile %31.1 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda mamografide asimetri varlığı, tanıda yükselme riskini %118 oranında, mikrokalsifikasyon varlığı %147 oranında artırmıştır. Buna karşın, mamografide kitle ve distorsiyon varlığı ile tanıda yükselme arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. Literatürde benign papiller lezyonlarda cerrahi sonrası tanıda yükselmeyi öngörmede görüntüleme bulgularının yetersizliğine sıklıkla vurgu yapılmaktadır (8,9,58). Çalışmamızda, US ve MRG bulgularına göre yapılan analizlerde her iki görüntüleme yönteminde de cerrahi sonrası tanıda yükselme ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar, görüntüleme bulgularının, papiller lezyonlarda cerrahi sonrası tanı yükselmesini öngörmede sınırlı prediktif güce sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, çalışmamızda ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemelerde yalnızca kitle ve kitle dışı bulgular temelinde bir sınıflama yapılmış, detaylı morfolojik özellikler ayrı ayrı değerlendirilmemiştir. Ayrıca, çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle, MRG'de diffüzyon sekansları ve ADC (apparent diffusion coefficient) değerlerine erişim mümkün olmamış; bu

parametrelerin tanısal değeri incelenememiştir. Tüm bu unsurlar, görüntüleme bulgularının tanısal katkısını tam olarak ortaya koymayı sınırlamış olup, çalışmanın önemli kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Cerrahi sonrası tanıda yükselmeyi etkileyebileceği öngörülen biyopsi yöntemi, kullanılan iğne kalınlığı ve alınan örnek sayısı gibi teknik parametreler, çalışmaya dahil edilen merkezlerde büyük ölçüde benzer protokollerle uygulandığından, bu değişkenlerin karşılaştırmalı analizi gerçekleştirilememiştir. Çalışmamızda biyopsilerin %98,1'i kalın iğne biyopsisi (KİB), %1,9'u vakum destekli biyopsi (VDB)dir. Vakum destekli biyopsi ile tanı alan olgu sayısının düşük olması sebebiyle yükselmeye ilişkisi değerlendirilememiştir. Yapılan çalışmalarda VDB ile tanı konulan papillomlarda yükselme oranı KİB ile yapılanlardan daha düşüktür (3,8,95,96). Özellikle atipisiz papillomlarda vakum eksizyonun cerrahiye iyi bir alternatif olduğu söylenmiştir (8,95,96).

Çalışmamızda radyoloji-patoloji uyumunun maligniteye yükselme riskini %46 azalttığı bulunmuş, görüntüleme bulgularının patolojik tanı ile uyumlu olmasının, papiller lezyonların klinik yönetiminde önemi gösterilmiştir. Bu nedenle, görüntüleme rehberliğinde biyopsi sonrası patoloji sonucu takibinin ve yapılan multidisipliner toplantıların tanı ve tedavi kararlarında kritik rol oynadığı aşıkardır. Radyoloji-patoloji uyumunun doğru şekilde değerlendirilmesi, sadece biyopsi sonucu ile sınırlı kalmamalı; görüntüleme bulgularının tümü sistematik olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Bu kapsamda, lezyonun morfolojik özellikleri, boyutu, mikrokalsifikasyon varlığı, BI-RADS kategorisi ve eşlik eden klinik semptomlar birlikte ele alınmalıdır. Görüntüleme bulguları ile histopatolojik tanı arasındaki korelasyonun dikkatle analiz edilmesi, multidisipliner toplantılarda ele alınarak bireyselleştirilmiş hasta yönetimi planlanması, tanı ve tedavi süreçlerinde vazgeçilmez bir basamak olmalıdır.

Üçüncü Uluslararası B3 Lezyonlar Konsensus Konferansı'nda belirsiz malignite potansiyeline sahip lezyonlara ilişkin konsensüs raporuna göre, eşlik eden ADH veya atipi olmayan İDP olguları VDB ile güvenle tedavi edilebilir; tam eksizyon

sağlandıysa görüntüleme ile izlem yeterlidir. Atipik duktal hiperplazi (ADH) veya atipi eşlik eden İDP olgularında cerrahi eksizyon önerilmektedir. Vakum destekli biyopsi ile tamamen çıkarılmış İDP olgularında görüntüleme ile izlem yönteminin yeterli olduğu sonucuna varılmıştır, daha büyük lezyonlar için ise cerrahi eksizyon ve sonrasında izlem önerilmektedir. Birden fazla papillom varlığında ya da papilloma ADH veya LN eşlik ettiğinde hastanın gelecekte kanser olma riski arttığından uzun dönem görüntüleme ile izlem önerilmektedir (3,8).

Bu çalışmada merkezlerimizin verilerine ek olarak, ülkemizde yüksek riskli lezyonlarda biyopsi ve izlem sonuçlarının derlendiği, 30 merkezin katıldığı retrospektif çalışmanın papiller lezyonları içeren verileri kullanıldı. Olguların çeşitliliği ve sayıca fazla olması çalışmanın gücünü arttıran bir tasarım sağladı. Öte yandan, çalışmanın retrospektif olması mevcut kayıtlarla sınırlı kalınmasına neden olmuş ve bazı klinik değişkenlerin analiz dışında kalmasına yol açarak önemli bir sınırlılık oluşturmuştur.

6 SONUÇ

Sonuç olarak, görüntüleme eşliğinde biyopsi ile tanı konulan papillomlarda cerrahi eksizyon sonrası maligniteye yükselme ile ilişkili parametreler çalışmamızda literatüre benzer şekilde hücrel atipi varlığı, ileri yaş, semptom varlığı, büyük lezyon boyutu, radyoloji-patoloji uyumsuzluğu ve mamografide mikrokalsifikasyon varlığı olarak belirlenmiş olup, ek olarak mamografide asimetri bulgusu da tanıya yükselmeyle anlamlı ilişki gösteren bir parametre olarak saptanmıştır (3,8,10,93,94). Bu parametrelerin varlığında, cerrahi eksizyonun tercih edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Hücrel atipisi olmayan papillomlarda da azımsanmayacak yükselme oranları nedeniyle, bu lezyonlarda atipi varlığına bakılmaksızın vakum eksizyonu cerrahiye güvenilir bir alternatif olabilir. Yapılacak prospektif, çok merkezli çalışmalar intraduktal papillomlarda tedavi kararını etkileyebilecek güvenilir parametrelerin saptanmasına, kanıta dayalı ve uygulanabilir klinik algoritmaların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

7 OLGULAR

Olgu 1

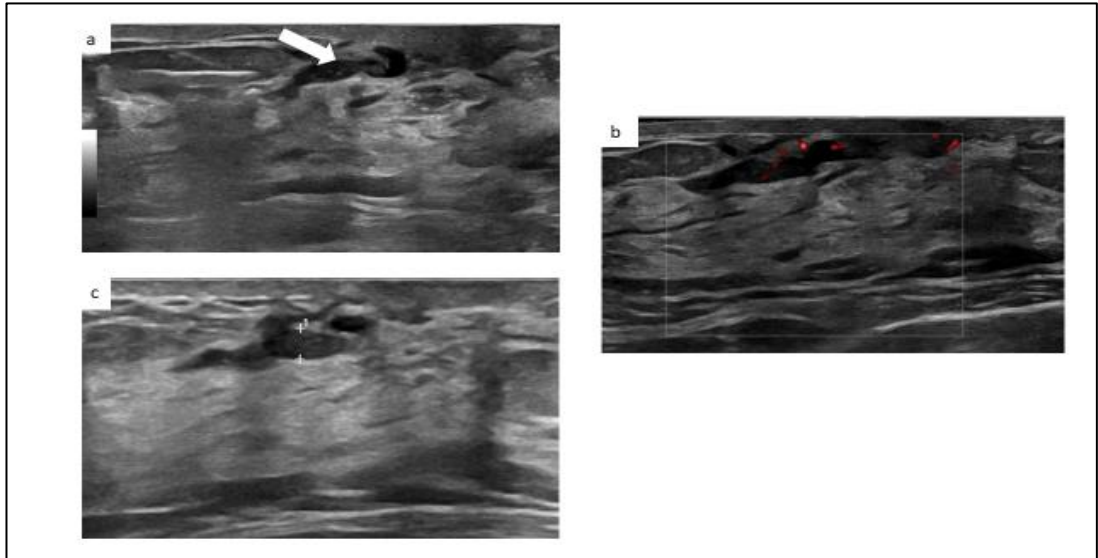
38 yaşında, ailede meme ca öyküsü olan asemptomatik hastada fırsatçı tarama;

- (a) Aksiyel US görüntüsünde sağ retroareolar alanda fokal ektazik duktus içerisinde hipoekoik solid komponentler (ok)
- (b) Aksiyel RDUS görüntüsünde solid komponentler içerisinde vaskülarizasyon varlığı
- (c) Ektazik duktus lümen çapı en geniş yerinde 2,7 mm

US rehberliğinde yapılan biyopsi sonucu: atipili intraduktal papillom

Cerrahi eksizyon sonucu: atipik duktal hiperplazi alanı içeren intraduktal papillom, çevre meme dokusunda atipisiz kolumnar hücre değişikliği, mürekkeple boyalı cerrahi sınırlara bitişik lezyon görülmedi.

Tamda yükselme: yok



Şekil 8. Fırsatçı tarama olgusunun (a,c)aksiyel US (b) aksiyel RDUS görüntüleri

Olgu 2

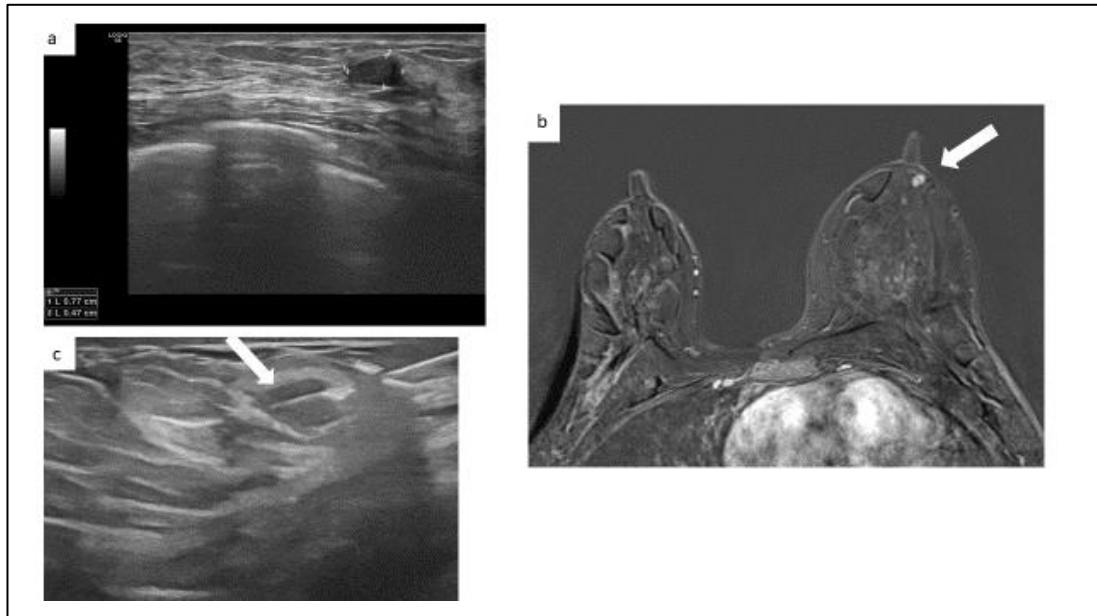
34 yaşında, memede ağrı şikayetiyle gelen hasta;

- (a) Aksiyel US görüntüsünde sol retroareolar alanda duktus içerisinde yaklaşık 8x5 mm boyutta oval şekilli düzgün konturlu hipoekoik solid nodül
- (b) Aksiyel MRG'de yağ baskılı T1 A seri subtrakte görüntüde sol retroareolar alanda kontrast maddeyle homojen boyanan düzgün konturlu ovoid şekilli nodül
- (c) Aksiyel US görüntüsünde; US rehberliğinde yapılan biyopside KİB iğnesinin solid nodül içerisinde geçtiği görülüyor (ok)

US rehberliğinde yapılan biyopsi sonucu: atipisiz intraduktal papillom

Cerrahi eksizyon sonucu: intraduktal papillom, stromal fibrozis, dilate benign duktus yapıları, kolumnar hücre hiperplazisi

Tanıda yükselme: yok



Şekil 9. Memede ağrı şikayetiyle gelen olgunun aksiyel US (a,c) ve aksiyel MR görüntüleri.

Olgu 3

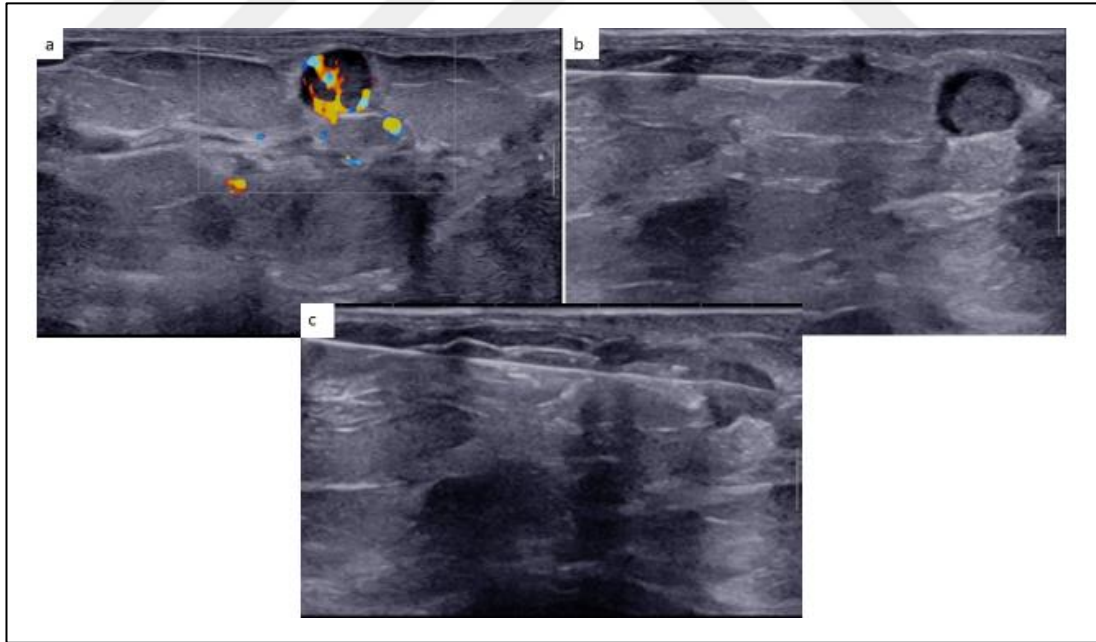
40 yaşında, asemptomatik hastada fırsatçı tarama

- (a) Aksiyel RDUS görüntüsünde sağ meme üst dış kadran periareolar alanda içerisindeki solid komponenti hipervasküler görünümde, yuvarlak şekilli düzgün konturlu kompleks kist
- (b-c) Aksiyel US görüntüsünde; US rehberliğinde yapılan biyopside KİB iğnesinin solid nodül içerisinde geçtiği görülüyor

US rehberliğinde yapılan biyopsi sonucu: atipisiz intraduktal papillom

Cerrahi eksizyon sonucu: intraduktal papillom, yaygın olağan duktal hiperplazi, kolumnar hücre hiperplazisi, apokrin metaplazi.

Tanıda yükselme: yok



Şekil 10. Fırsatçı tarama olgusunun aksiyel RDUS (a) ve aksiyel US (b,c) görüntüleri

Olgu 4

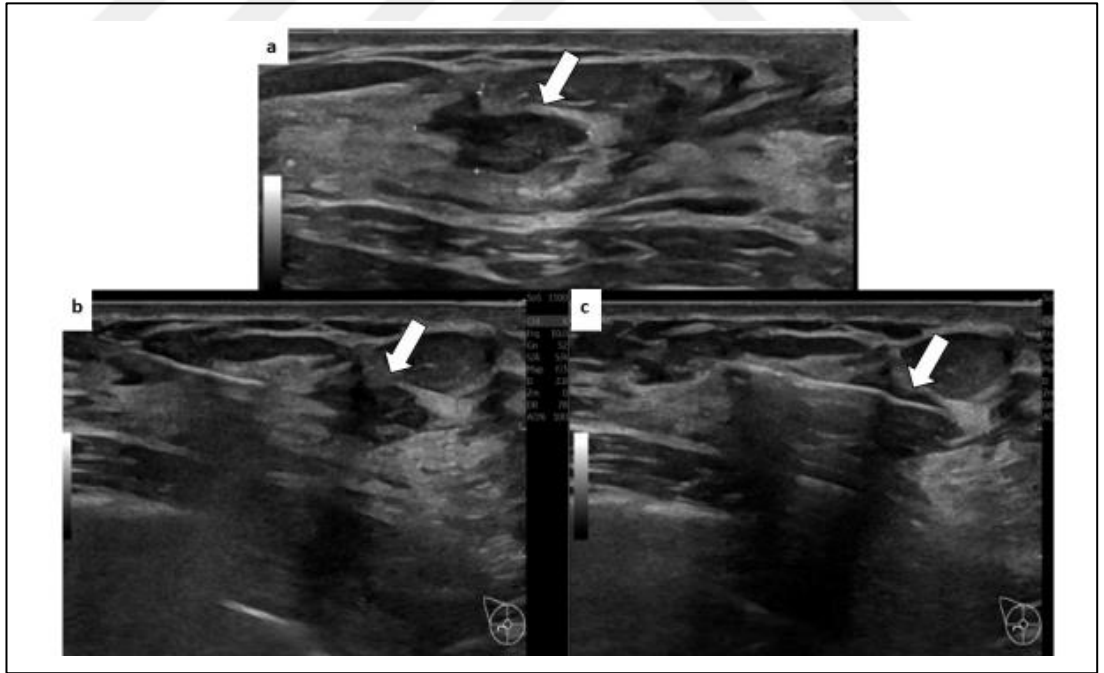
47 yaşında, kanlı meme başı akıntısı sebebiyle tetkik edilen hasta

- (a) Aksiyel US görüntüsünde sağ meme alt dış kadran periareolar alanda düzensiz şekilli, kenarlarında angulasyon izlenen heterojen hipoekoik 13x6 mm boyutta solid nodül
- (b-c) Aksiyel US görüntüsünde; US rehberliğinde yapılan biyopside KİB iğnesinin solid nodül içerisinden geçtiği görülüyor

Biyopsi sonucu: atipili intraduktal papillom

Cerrahi eksizyon sonucu: invaziv papiller karsinom

Tamda yükselme: var



Şekil 11. Kanlı meme başı akıntısı olan olgunun aksiyel US (a,b,c) görüntüleri

Olgu 5

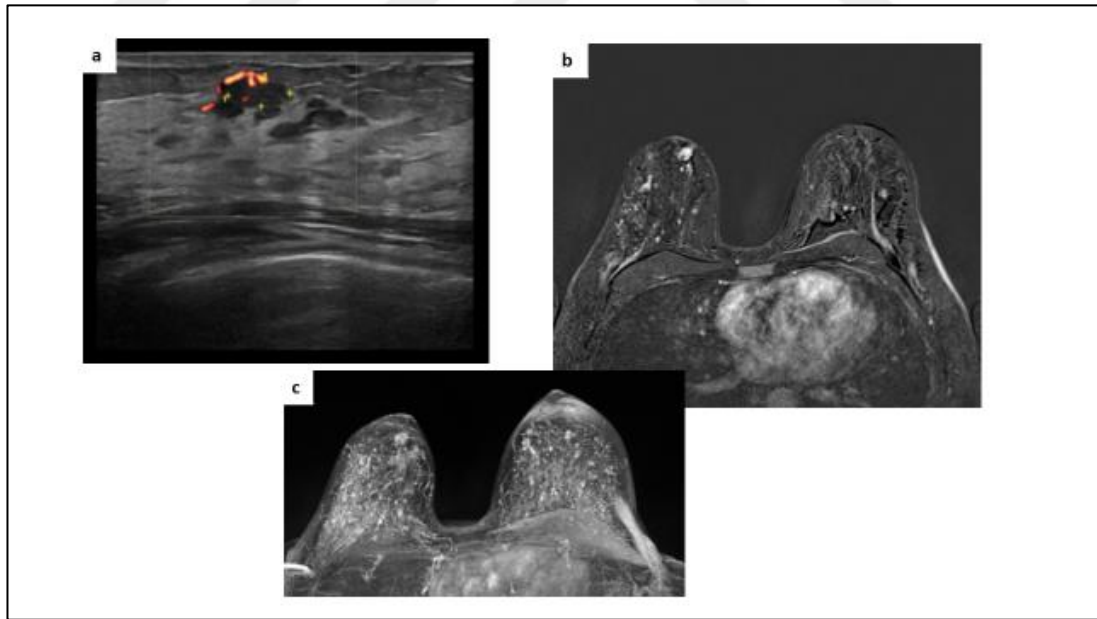
45 yaşında, ele gelen kitle sebebiyle tetkik edilen hasta

- (a) Aksiyel RDUS görüntüsünde sağ meme alt iç kadranda periareolar alanda düzensiz şekilli, mikrolobule konturlu yaklaşık 8x4 mm boyutta hipoekoik nodül
- (b-c) Aksiyel MRG yağ baskılı T1 A seri subtrakte görüntü ve MIP (maksimum intensite projeksiyonu) görüntüsünde sağ meme alt iç kadranda yüzeysel yerleşimli heterojen boyanan kitle

Biyopsi sonucu: atipili intraduktal papillom

Cerrahi eksizyon sonucu: invaziv solid papiller karsinom

Tamida yükselme: var



Şekil 12. Memede ele gelen kitle sebebiyle tetkik edilen olgunun aksiyel RDUS (a) ve aksiyel MR (b,c) görüntüleri

Olgu 6

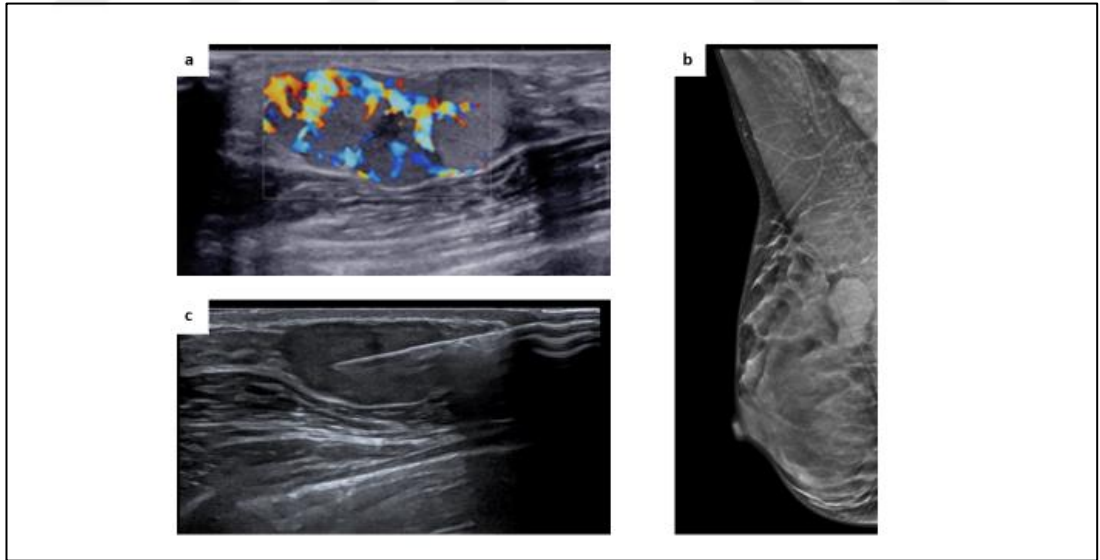
41 yaşında, ele gelen kitle sebebiyle tetkik edilen hasta

- (a) Aksiyel RDUS görüntüsünde sağ meme üst iç kadranda periferik yerleşimli oval şekilli, mikrolobule konturlu 28x18 mm boyutta hipoekoik kitle
- (b) Mamografide sağ MLO grafi üstte kısmen pektoral adele üzerine superpoze mikrolobule konturlu oval şekilli kitle
- (c) Aksiyel US görüntüsünde; US rehberliğinde yapılan biyopside KİB iğnesinin solid nodül içerisinden geçtiği görülüyor

Biyopsi sonucu: atipili intraduktal papillom

Cerrahi eksizyon sonucu: invaziv solid papiller karsinom

Tamida yükselme: var



Şekil 13. Memede ele gelen kitle sebebiyle tetkik edilen olgunun aksiyel RDUS (a), MMG (b) ve aksiyel US (c) görüntüleri

8 KAYNAKLAR

1. Jessica W. T. Leung, MD, FACR, FSBI WAB MD, PhD, FACR, FSBI. Diagnostic Imaging: Breast Third Edition. Canada: Elsevier; 2019.
2. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically oriented anatomy. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2014. 1134 s.
3. Elfgen C, Leo C, Kubik-Huch RA, Muenst S, Schmidt N, Quinn C, vd. Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Virchows Arch. Temmuz 2023;483(1):5-20.
4. AWMF, Alman Kanser Derneği (Deutsche Krebsgesellschaft e.V.) ve Alman Kanser Yardım Derneği (Deutsche Krebshilfe e.V.). Meme Kanserinde Tanı, Tedavi ve Takip için Disiplinler Arası S3-Kılavuzu. Uzun versiyon 4.4, Haziran 2021. 2021.
5. Bahl M. Management of High-Risk Breast Lesions. Radiol Clin North Am. Ocak 2021;59(1):29-40.
6. Oktay A, Aslan Ö, Taşkın F, Tunçbilek N, Esen İçten SG, Balcı P, vd. Outcomes of high-risk breast lesions diagnosed using image-guided core needle biopsy: results from a multicenter retrospective study. Diagn Interv Radiol. 01 Temmuz 2023;29(4):579-87.
7. D'Archi S, Carnassale B, Accetta C, Belli P, De Lauretis F, Di Guglielmo E, vd. Assessing Malignant Risk in B3 Breast Lesions: Clinical Insights and Implications. J Clin Med. 26 Aralık 2024;14(1):70.
8. Rubio IT, Wyld L, Marotti L, Athanasiou A, Regitnig P, Catanuto G, vd. European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO. Eur J Surg Oncol. Ocak 2024;50(1):107292.
9. Khan S, Diaz A, Archer KJ, Lehman RR, Mullins T, Cardenosa G, vd. Papillary lesions of the breast: To excise or observe? Breast J. Mayıs 2018;24(3):350-5.
10. Zhang X, Liu W, Hai T, Li F. Upgrade Rate and Predictive Factors for Breast Benign Intraductal Papilloma Diagnosed at Biopsy: A Meta-Analysis. Ann Surg Oncol. Aralık 2021;28(13):8643-50.
11. Uras C. Memenin Anatomisi, Fizyolojisi ve Gelişimi. İçinde: Meme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri; 2021. s. 1-9.
12. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. İçinde: Alipour S, Omranipour R, editörler. Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [a.yer 06 Mart 2025]. s. 3-7. (Advances in Experimental Medicine and Biology; c. 1252). Erişim adresi: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-41596-9_1
13. Carter, Darryl M.D. BOOK REVIEWS Rosen's Breast Pathology, 2nd ed. Carter, Darryl M.D. The American Journal of Surgical Pathology 26(7):p 956-957, July 2002.

14. Doshi DJ, March DE, Crisi GM, Coughlin BF. Complex Cystic Breast Masses: Diagnostic Approach and Imaging-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. Ekim 2007;27(suppl_1):S53-64.
15. Ferris-James DM, Iuanow E, Mehta TS, Shaheen RM, Slanetz PJ. Imaging Approaches to Diagnosis and Management of Common Ductal Abnormalities. *RadioGraphics*. Temmuz 2012;32(4):1009-30.
16. Majithia J, Haria P, Popat P, Katdare A, Chouhan S, Gala KB, vd. Fat necrosis: A consultant's conundrum. *Front Oncol*. 16 Şubat 2023;12:926396.
17. Weigel S, Heindel W, Heidrich J, Hense HW, Heidinger O. Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density. *Eur Radiol*. Temmuz 2017;27(7):2744-51.
18. Varshney B, Bharti JN, Saha S, Sharma N. Crystallising galactocoele of the breast: a rare cytological diagnosis. *BMJ Case Rep*. 25 Mayıs 2021;14(5):e242888.
19. Ebner F, Friedl TWP, De Gregorio A, Lato K, Bekes I, Janni W, vd. Seroma in breast surgery: all the surgeons fault? *Arch Gynecol Obstet*. Kasım 2018;298(5):951-9.
20. Denizoglu N, Ulus S, Işıklar I. A Rare Complication of Breast Implant: Late Massive Purulent Seroma in the Postpartum Period. *SN Compr Clin Med*. Aralık 2019;1(12):1001-3.
21. Yamaguchi R, Tanaka M, Mizushima Y, Hirai Y, Yamaguchi M, Kaneko Y, vd. Myxomatous fibroadenoma of the breast: correlation with clinicopathologic and radiologic features. *Hum Pathol*. Mart 2011;42(3):419-23.
22. Houssami N, Cheung MNK, Dixon JM. Fibroadenoma of the breast. *Med J Aust*. Şubat 2001;174(4):185-8.
23. Sevim Y, Kocaay AF, Eker T, Celasin H, Karabork A, Erden E, vd. Breast hamartoma: a clinicopathologic analysis of 27 cases and a literature review. *Clinics*. Ağustos 2014;69(8):515-23.
24. Poulos A. Diagnostic Breast Imaging: Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging, and Interventional Procedures. *J Med Radiat Sci*. Mart 2015;62(1):86-7.
25. Tan H, Zhang H, Lei Z, Fu F, Wang M. Radiological and clinical findings in sclerosing adenosis of the breast. *Medicine (Baltimore)*. Eylül 2019;98(39):e17061.
26. Alikhass A, Skarpathiotakis M, Lu FL, Curpen B. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast, imaging and clinical perspective: A review. *Breast Dis*. 2023;42(1):147-53.
27. Faguy K. Fibrocystic Breast Changes. *Radiol Technol*. Ocak 2022;93(3):303M-315M.
28. Omranipour R, Vasigh M. Mastitis, Breast Abscess, and Granulomatous Mastitis. İçinde: Alipour S, Omranipour R, editörler. *Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [a.yer 07 Mart 2025]. s. 53-61. (Advances in Experimental Medicine and Biology; c. 1252). Erişim adresi: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-41596-9_7
29. Wilson E, Woodd SL, Benova L. Incidence of and Risk Factors for Lactational Mastitis: A Systematic Review. *J Hum Lact*. Kasım 2020;36(4):673-86.
30. Yu JH, Kim MJ, Cho H, Liu HJ, Han SJ, Ahn TG. Breast diseases during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol Sci*. Mayıs 2013;56(3):143-59.

31. Serrano LF, Rojas-Rojas MM, Machado FA. Zuska's breast disease: Breast imaging findings and histopathologic overview. *Indian J Radiol Imaging*. Temmuz 2020;30(03):327-33.
32. Xing M, Zhang S, Zha X, Zhang J. Current Understanding and Management of Plasma Cell Mastitis: Can We Benefit from What We Know? *Breast Care*. 2022;17(3):321-9.
33. Hu J, Huang X. Combining ultrasonography and mammography to improve diagnostic accuracy of plasma cell mastitis. *J X-Ray Sci Technol Clin Appl Diagn Ther*. 09 Haziran 2020;28(3):555-61.
34. Yuan QQ, Xiao SY, Farouk O, Du YT, Sheybani F, Tan QT, vd. Management of granulomatous lobular mastitis: an international multidisciplinary consensus (2021 edition). *Mil Med Res*. 26 Nisan 2022;9(1):20.
35. Benson JR, Dumitru D. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Presentation, Investigation and Management. *Future Oncol*. 30 Haziran 2016;12(11):1381-94.
36. Pluguez-Turull CW, Nanyes JE, Quintero CJ, Alizai H, Mais DD, Kist KA, vd. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Manifestations at Multimodality Imaging and Pitfalls. *RadioGraphics*. Mart 2018;38(2):330-56.
37. Oztekin PS, Durhan G, Nercis Kosar P, Erel S, Hucumenoglu S. Imaging Findings in Patients with Granulomatous Mastitis. *Iran J Radiol* [İnternet]. 31 Mayıs 2016 [a.yer 07 Mart 2025];13(3). Erişim adresi: <https://brieflands.com/articles/ijradiology-18048>
38. Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, Khoury ME, David J, Labelle M, vd. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management. *Eur J Radiol*. Nisan 2013;82(4):e165-75.
39. Yildiz S, Aralasmak A, Kadioglu H, Toprak H, Yetis H, Gucin Z, vd. Radiologic findings of idiopathic granulomatous mastitis. *Med Ultrason*. 01 Mart 2015;17(1):39.
40. Sabaté JM, Clotet M, Gómez A, De Las Heras P, Torrubia S, Salinas T. Radiologic Evaluation of Uncommon Inflammatory and Reactive Breast Disorders. *RadioGraphics*. Mart 2005;25(2):411-24.
41. Larsen LJH, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous Lobular Mastitis: Imaging, Diagnosis, and Treatment. *Am J Roentgenol*. Ağustos 2009;193(2):574-81.
42. Al-Khawari HAT, Al-Manfouhi HA, Madda JP, Kovacs A, Sheikh M, Roberts O. Radiologic Features of Granulomatous Mastitis: Radiology of GM. *Breast J*. Kasım 2011;17(6):645-50.
43. Dilaveri C, Degnim A, Lee C, DeSimone D, Moldoveanu D, Ghosh K. Idiopathic Granulomatous Mastitis. Cabioglu N, editör. *Breast J*. 25 Ocak 2024;2024:1-9.
44. Cullinane C, Byrne J, Kelly L, O Sullivan M, Antony Corrigan M, Paul Redmond H. The positive predictive value of vacuum assisted biopsy (VAB) in predicting final histological diagnosis for breast lesions of uncertain malignancy (B3 lesions): A systematic review & meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. Temmuz 2022;48(7):1464-74.
45. McMahon M, Haigh I, Chen Y, Millican-Slater R, Sharma N. Role of vacuum assisted excision in minimising overtreatment of ductal atypias. *Eur J Radiol*. Ekim 2020;131:109258.

46. Liberman L, Holland AE, Marjan D, Murray MP, Bartella L, Morris EA, vd. Underestimation of Atypical Ductal Hyperplasia at MRI-Guided 9-Gauge Vacuum-Assisted Breast Biopsy. *Am J Roentgenol*. Mart 2007;188(3):684-90.
47. Nicosia L, Latronico A, Addante F, De Santis R, Bozzini AC, Montesano M, vd. Atypical Ductal Hyperplasia after Vacuum-Assisted Breast Biopsy: Can We Reduce the Upgrade to Breast Cancer to an Acceptable Rate? *Diagnostics*. 19 Haziran 2021;11(6):1120.
48. Heller SL, Gao Y. Update on Lobular Neoplasia. *RadioGraphics*. 01 Ekim 2023;43(10):e220188.
49. Genco IS, Tugertimur B, Chang Q, Cassell L, Hajiyeveva S. Outcomes of classic lobular neoplasia diagnosed on breast core needle biopsy: a retrospective multi-center study. *Virchows Arch*. Şubat 2020;476(2):209-17.
50. Lunt L, Coogan A, Perez CB. Lobular Neoplasia. *Surg Clin North Am*. Aralık 2022;102(6):947-63.
51. WHO. Breast Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition 2019. <https://notti-ngham-repository.worktribe.com/output/4758580>. Accessed 15 Jan 2023.
52. Xie CL, Whitman GJ, Middleton LP, Bevers TB, Bedrosian I, Chung HL. Isolated Flat Epithelial Atypia: Upgrade Outcomes After Multidisciplinary Review-Based Management Using Excision or Imaging Surveillance. *J Breast Imaging*. 22 Eylül 2023;5(5):575-84.
53. Santucci D, Faiella E, Calabrese A, Favale L, Zobel BB, De Felice C. Our Radiological Experience on B3 Lesions: Correlation Between Mammographic and MRI Findings With Histologic Definitive Result. *Clin Breast Cancer*. Ekim 2019;19(5):e643-53.
54. Yan P, Bean G, Bao J, Dashevsky BZ. Radial Sclerosing Lesion (Radial Scar): Radiologic-Pathologic Correlation. *J Breast Imaging*. 05 Kasım 2024;6(6):646-57.
55. Zhang M, Arjmandi FK, Porembka JH, Seiler SJ, Goudreau SH, Merchant K, vd. Imaging and Management of Fibroepithelial Lesions of the Breast: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 01 Kasım 2023;43(11):e230051.
56. Ni Y, Tse GM. Papillary lesions of the breast – review and practical issues. *Semin Diagn Pathol*. Eylül 2022;39(5):344-54.
57. Kulka J, Madaras L, Floris G, Lax SF. Papillary lesions of the breast. *Virchows Arch*. Ocak 2022;480(1):65-84.
58. MacColl C, Salehi A, Parpia S, Hodgson N, Ramonas M, Williams P. Benign breast papillary lesions diagnosed on core biopsy: upgrade rate and risk factors associated with malignancy on surgical excision. *Virchows Arch*. Aralık 2019;475(6):701-7.
59. Kuehner G, Darbinian J, Habel L, Axelsson K, Butler S, Chang S, vd. Benign Papillary Breast Mass Lesions: Favorable Outcomes with Surgical Excision or Imaging Surveillance. *Ann Surg Oncol*. 01 Haziran 2019;26(6):1695-703.
60. Hong YK, McMasters KM, Egger ME, Ajkay N. Ductal carcinoma in situ current trends, controversies, and review of literature. *Am J Surg*. Kasım 2018;216(5):998-1003.

61. Farante G, Toesca A, Magnoni F, Lissidini G, Vila J, Mastropasqua M, vd. Advances and controversies in management of breast ductal carcinoma in situ (DCIS). *Eur J Surg Oncol*. Nisan 2022;48(4):736-41.
62. Pinder SE, Ellis IO. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH)--current definitions and classification. *Breast Cancer Res BCR*. 2003;5(5):254-7.
63. Van Leeuwen MM, Doyle S, Van Den Belt-Dusebout AW, Van Der Mierden S, Loo CE, Mann RM, vd. Clinicopathological and prognostic value of calcification morphology descriptors in ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review and meta-analysis. *Insights Imaging*. 05 Aralık 2023;14(1):213.
64. ACR. ACR (2013) ACR BI-RADS atlas: breast imaging reporting and data system. 5th edn.
65. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, vd. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med*. 07 Ocak 2020;172(1):46-56.
66. Wang LC, Sullivan M, Du H, Feldman MI, Mendelson EB. US Appearance of Ductal Carcinoma in Situ. *RadioGraphics*. Ocak 2013;33(1):213-28.
67. Cerimele F, Tagliati C, Salvatori F, Baldassarre S, Di Martino A, Calamita V, vd. Invasive ductal carcinoma mammographic findings: Correlation with age, breast composition and tumor size. *Breast Dis*. 05 Kasım 2021;41(1):45-9.
68. Goh CW, Wu J, Ding S, Lin C, Chen X, Huang O, vd. Invasive ductal carcinoma with coexisting ductal carcinoma in situ (IDC/DCIS) versus pure invasive ductal carcinoma (IDC): a comparison of clinicopathological characteristics, molecular subtypes, and clinical outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol*. Temmuz 2019;145(7):1877-86.
69. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, vd. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. Eylül 2013;24(9):2206-23.
70. Mouabbi JA, Hassan A, Lim B, Hortobagyi GN, Tripathy D, Layman RM. Invasive lobular carcinoma: an understudied emergent subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. Haziran 2022;193(2):253-64.
71. Cserni G. Invasive lobular carcinoma of the breast: we diagnose it, but do we know what it is? *Pathologica*. Ekim 2024;116(5):273-84.
72. Manning P, Fazeli S, Lim V, Ladd WA, Eghtedari M, Chong A, vd. Invasive Lobular Carcinoma: A Multimodality Imaging Primer. *RadioGraphics*. Temmuz 2022;42(4):E115-6.
73. Fisher ER, Kenny JP, Sass R, Dimitrov NV, Siderits RH, Fisher B, vd. Medullary cancer of the breast revisited. *Breast Cancer Res Treat*. Ekim 1990;16(3):215-29.
74. Martinez SR, Beal SH, Canter RJ, Chen SL, Khatri VP, Bold RJ. Medullary carcinoma of the breast: a population-based perspective. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. Eylül 2011;28(3):738-44.

75. Sullivan T, Raad RA, Goldberg S, Assaad SI, Gadd M, Smith BL, vd. Tubular Carcinoma of the Breast: a Retrospective Analysis and Review of the Literature. *Breast Cancer Res Treat.* Ekim 2005;93(3):199-205.
76. Zandrino F, Calabrese M, Faedda C, Musante F. Tubular carcinoma of the breast: pathological, clinical, and ultrasonographic findings. A review of the literature. *Radiol Med (Torino).* Eylül 2006;111(6):773-82.
77. Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, vd. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast Edinb Scotl. Şubat 2020*;49:87-92.
78. Eiada R, Chong J, Kulkarni S, Goldberg F, Muradali D. Papillary Lesions of the Breast: MRI, Ultrasound, and Mammographic Appearances. *Am J Roentgenol.* Şubat 2012;198(2):264-71.
79. Hacking SM, Leonard KL, Wu D, Banks M, Graves T, Wang L, vd. Microinvasive breast cancer and the role of sentinel lymph node biopsy. *Sci Rep.* 20 Temmuz 2022;12(1):12391.
80. Joks M, Myśliwiec K, Lewandowski K. Primary breast lymphoma – a review of the literature and report of three cases. *Arch Med Sci.* 2011;1:27-33.
81. Sakhri S, Aloui M, Bouhani M, Bouaziz H, Kamoun S, Slimene M, vd. Primary breast lymphoma: a case series and review of the literature. *J Med Case Reports.* 28 Haziran 2023;17(1):290.
82. Rotili A, Ferrari F, Nicosia L, Pesapane F, Tabanelli V, Fiori S, vd. MRI features of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Br J Radiol.* 01 Eylül 2021;94(1125):20210093.
83. Sharma B, Jurgensen-Rauch A, Pace E, Attygalle AD, Sharma R, Bommier C, vd. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Review and Multiparametric Imaging Paradigms. *RadioGraphics.* Mayıs 2020;40(3):609-28.
84. Oktay A. Meme Ultrasonografisi. İçinde: *Meme Hastalıklarında Görüntüleme.* Dünya Tıp Kitabevi; 2020. s. 129-55.
85. Taskin F. Dijital Meme Tomosentezi ve Kontrastlı Mamografi. *Türk Radyoloji Semin.* 10 Eylül 2014;2(2):182-91.
86. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology.* Eylül 2013;268(3):642-59.
87. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, vd. MR Imaging of the Breast Using Gadolinium-DTPA: J Comput Assist Tomogr. Mart 1986;10(2):199-204.
88. Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology.* Mart 1989;170(3):681-6.
89. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology.* Eylül 2019;292(3):520-36.
90. Lam WWM, Chu WCW, Tang APY, Tse G, Ma TKF. Role of Radiologic Features in the Management of Papillary Lesions of the Breast. *Am J Roentgenol.* Mayıs 2006;186(5):1322-7.
91. Wen X, Cheng W. Nonmalignant Breast Papillary Lesions at Core-Needle Biopsy: A Meta-analysis of Underestimation and Influencing Factors. *Ann Surg Oncol.* Ocak 2013;20(1):94-101.

92. Glenn ME, Throckmorton AD, Thomison JB, Bienkowski RS. Papillomas of the breast 15 mm or smaller: 4-year experience in a community-based dedicated breast imaging clinic. *Ann Surg Oncol*. Nisan 2015;22(4):1133-9.
93. Salisbury T, Gurung A, Koonmee S, Ali L, Ondic O, Bhan R, vd. Upgrade Rate and Predictive Factors Associated With Breast Papillary Lesions on Core Biopsy: A Canadian Experience. *Int J Surg Pathol*. Ekim 2023;31(7):1206-16.
94. Han SH, Kim M, Chung YR, Yun BL, Jang M, Kim SM, vd. Benign Intraductal Papilloma without Atypia on Core Needle Biopsy Has a Low Rate of Upgrading to Malignancy after Excision. *J Breast Cancer*. 2018;21(1):80.
95. Li X, Gao H, Xu M, Wu Y, Gao D. Breast papillary lesions diagnosed and treated using ultrasound-guided vacuum-assisted excision. *BMC Surg*. Aralık 2020;20(1):204.
96. Willers N, Neven P, Floris G, Colpaert C, Oldenburger E, Han S, vd. The Upgrade Risk of B3 Lesions to (Pre)Invasive Breast Cancer After Diagnosis on Core Needle or Vacuum Assisted Biopsy. A Belgian National Cohort Study. *Clin Breast Cancer*. Haziran 2023;23(4):e273-80.

9 EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



EK 1. Etik Kurul Onayı (devam)



EK 1. Etik Kurul Onayı (devam)



EK 1. Etik Kurul Onayı (devam)



EK 1. Etik Kurul Onayı (devam)



EK 1. Etik Kurul Onayı (devam)



EK 1. Etik Kurul Onayı (devam)



10 ÖZGEÇMİŞ



