



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ

**DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU OLGULARINDA
MAMOGRAFİK VE ULTRASONOGRAFİK GÖRÜNTÜLEME
BULGULARI İLE MOLEKÜLER SUBTİPLERİN
İLİŞKİSİ**

ALEV DOLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

GENEL SENOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Selma Gül İçten

İSTANBUL-2025



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SENOLOJİ ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ

**DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU OLGULARINDA
MAMOGRAFİK VE ULTRASONOGRAFİK GÖRÜNTÜLEME
BULGULARI İLE MOLEKÜLER SUBTİPLERİN
İLİŞKİSİ**

ALEV DOLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

GENEL SENOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Selma Gül İçten

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

Alev Dolu

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. Gül Esen İçten teşekkürlerimi sunarım.

Her aşamada bilgisi ve desteğiyle akademik gelişimime katkı sağlayan Prof. Dr. Füsun Taşkın 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. Nurper Denizoğlu'na olmak üzere tüm meslektaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca, bu yoğun dönemde her zaman yanımda olan, anlayışı ve desteğiyle beni güçlendiren aileme 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.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ	3
2 GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 Memenin Embriyoloji, Fizyoloji ve Anatomisi.....	6
2.1.1 Embriyoloji: meme gelişimi	6
2.1.2 Konjenital anomaliler.....	7
2.1.3 Konjenital meme ucu inversiyonu.....	7
2.1.4 Ateliya	8
2.1.5 Politeliala	8
2.1.6 Memenin anatomisi	9
2.1.7 Memenin arteriyel ve venöz anatomisi	10
2.1.8 Lenf drenajı ve sinirler.....	10
2.1.9 Memenin histolojisi.....	12
2.1.10 Meme gelişimi ve fizyolojisi	13
2.1.10.1 Fetal gelişim.....	13
2.1.10.2 Çocukluk dönemi.....	13
2.1.10.3 Ergenlik dönemi.....	13
2.1.10.4 Meme olgunlaşma süresi ve tanner aşamaları	14
2.1.10.5 Menstrüel siklusta memedeki değişiklikler	15
2.1.10.6 Gebelik ve laktasyon dönemi	15
2.1.10.7 Laktasyonda memedeki değişiklikler	15
2.1.10.8 Menopozda memedeki değişiklikler	16
2.2 Memenin Lezyonları	16
2.2.1 Memenin benign lezyonları.....	16
2.2.2 Kistler.....	16
2.2.3 Fibrokistik hastalık.....	17
2.2.4 Apokrin metaplazi,	17
2.2.5 Yağ nekrozu, yağ kistleri	18
2.2.6 Lipom.....	18

2.2.7	Hamartomlar	19
2.2.8	Memenin enflamatuvar hastalıkları.....	19
2.2.9	Abse.....	20
2.2.10	Galaktosel	21
2.2.11	Fibroadenom (FA)	21
2.2.12	Adenozis, sklerozan adenozis.....	22
2.3	Yüksek Riskli Lezyonlar	22
2.3.1	Filloides tümör	23
2.3.2	Radial skar ve kompleks sklerozan adenozis	23
2.3.3	İntraduktal papillom	24
2.3.4	Atipik duktal hiperplazi	25
2.3.5	Flat epitelyal atipi	25
2.3.6	Lobüler neoplazi	26
2.4	Malign Meme Lezyonları	27
2.4.1	Duktal karsinoma in situ.....	27
2.4.2	İnvaziv kanserler.....	30
2.4.2.1	İnvaziv duktal karsinom	30
2.4.2.2	İnvaziv lobüler karsinom	31
2.4.2.3	Tübüler karsinom	31
2.4.2.4	Müsinöz karsinom.....	32
2.4.2.5	Papiller karsinom.....	32
2.4.2.6	Metaplastik karsinom.....	33
2.4.2.7	Nöroendokrin karsinom.....	33
2.4.2.8	Lenfoma	34
2.4.2.9	Paget hastalığı	34
2.4.2.10	Metastatik hastalık	35
2.4.3	Meme Kanserinde Moleküler Sınıflandırma.....	35
2.5	Meme Görüntüleme Yöntemleri.....	37
2.5.1	Mamografi	38
2.5.2	Tomosentez	42
2.5.3	Kontrastlı spektral mamografi	43
2.5.4	Ultrasonografi	43
2.5.4.1	B-mod ultrasonografi.....	43
2.5.4.2	Renkli doppler ultrasonografi	45
2.5.4.3	Mikrovasküler görüntüleme	46
2.5.4.4	Sonoelastografi	47
2.5.5	Magnetik rezonans görüntüleme	47
2.5.6	DKİS'te görüntüleme	50
2.6	Bulguların Değerlendirilmesi: BI-RADS Kategorizasyonu	52
3	GEREÇ VE YÖNTEM.....	55
3.1	Araştırma Popülasyonu ve Klinikopatolojik Veriler	55
3.2	Radyolojik Değerlendirme	56
3.3	Mamografik Değerlendirme.....	57
3.4	Ultrasonografik Değerlendirme	58
3.5	İstatistiksel Analiz	59
4	BULGULAR.....	60

4.1	Klinik ve Histopatolojik Bulgular	60
4.2	Mamografi Bulguları	65
4.3	Ultrasonografi bulguları.....	72
4.4	Mamografi ve Ultrasonografi Bulgularının Karşılaştırılması	77
5	OLGULAR	80
6	TARTIŞMA.....	97
7	SONUÇ	108
8	KAYNAKLAR	109
9	EK	121
	EK 1. Etik Kurul Onayı.....	121
10	ÖZGEÇMİŞ	123

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
CC	Kraniokaudal
DKİS	Duktal Karsinoma İn Situ
ER	Östrojen Reseptörü
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HR	Hormon Reseptör
IHC	İmmünohistokimya
İDK	İnvaziv Duktal Karsinom
İLK	İnvaziv Lobüler Karsinom
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MLO	Mediolateral Oblik
MMG	Mamografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PR	Progesteron Reseptörü
RT	Radyoterapi
SMG	Superb Mikrovasküler Görüntüleme
TDLU	Terminal Duktal Lobüler Ünite
US	Ultrasonografide
PPD	Pozitif Prediktif Değer
LKİS	Lobüler Karsinoma İn Situ
ALH	Atipik Lobüler Hiperplazi
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
DAG	Diffüzyon Ağırlıklı görüntüleme
MIP	Maksimum intensity projection

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. Sol memede MMG’de segmental mikrokalsifikasyonlar (A,B), Gri skala USG’de kitle-dışı hipoekoik lezyon ve tru-cut Bx (C,D), MRG kitlesel olmayan kontrast tutulumu (E,F) 81
- Şekil 2. Sol memede MMG’de ince pleomorfik mikrokalsifikasyonlar (A,B), Gri skala USG’de belirsiz sınırlı kitle-dışı lezyon (C,D), işaretleme ve spesmen grafisinde kalsifikasyonlar (E,F) 83
- Şekil 3. Sağ memede MMG’de segmental ince pleomorfik mikrokalsifikasyonlar (A,B), Gri skala USG’de kitle dışı lezyon (C,D), MRG’de nodüler kontrast tutulumu (E,F), spesmen grafisinde mikrokalsifikasyonlar (G) 85
- Şekil 4. Sağ memede MMG’de spiküle kitle ve distorsiyon (A,B), Gri skala USG’de düzensiz hipoekoik lezyon ve tru-cut Bx (C,D), MRG’ de yoğun kontrast tutulumu gösteren spiküle lezyon (E) 87
- Şekil 5. Sağ alt-iç kadranda MMG’de global asimetri (A,B), Gri skala USG’de kistik açıklıklı heterojen kitle dışı lezyon (C,D) 89
- Şekil 6. Sol memede MMG’de ince pleomorfik mikrokalsifikasyonlar (A,B), Gri skala USG’de mikrokalsifikasyon içeren belirsiz sınırlı kitle dışı lezyon (C,D), tru cut Bx (E)..... 91
- Şekil 7. Sol memede MMG’de kaba heterojen mikrokalsifikasyonlar (A,B), Gri skala USG’de kistik içerikli kitle dışı lezyon ve tru cut Bx (C,D) 93
- Şekil 8. Sol memede MMG’de ince pleomorfik mikrokalsifikasyonlar (A,B), Gri skala USG’de bulgu yok (C) 94
- Şekil 9. Sol memede MMG’de segmental mikrokalsifikasyon (A,B), Gri skala USG’de mikrokalsifikasyon içeren lezyon (C,D), MRG’de kitlesel olmayan kontrast tutulumu (E,F)..... 96

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Meme kanseri moleküler alt gruplarının moleküler özellikleri.....	37
Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	60
Tablo 3. Histopatolojik bulgular.....	61
Tablo 4. Klinikopatolojik özelliklere göre hastaların reseptör durumunun karşılaştırılması.....	63
Tablo 5. Moleküler subtiplere göre klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması	64
Tablo 6. Klinik özelliklere göre grade ve komedo nekroz oranlarının karşılaştırılması.....	65
Tablo 7. Hastaların mamografi bulguları	66
Tablo 8. MMG bulgularına göre reseptör durumlarının karşılaştırılması	67
Tablo 9. MMG bulgularına göre moleküler subtiplerin karşılaştırılması	69
Tablo 10. MMG bulgularına göre grade ve komedo nekroz varlığı.....	70
Tablo 11. Başvuru şekline göre yaş ve MMG bulgularının dağılımı	72
Tablo 12. Hasta ultrasonografi bulguları.....	73
Tablo 13. USG bulgularına göre reseptör durumlarının karşılaştırılması	74
Tablo 14. USG bulgularına göre hastaların moleküler subgruplarının karşılaştırılması.....	75
Tablo 15. USG Bulgularına göre hastaların grade ve komedo nekroz oranlarının karşılaştırılması.....	76
Tablo 16. Başvuru şekline göre USG bulgularının dağılımı	77
Tablo 17. MMG ve USG bulgularının karşılaştırılması	78
Tablo 18. Cerrahi sınır yakınlığı ile anlamlı bir ilişkisi olan değişkenlerin analiz sonuçları	79
Tablo 19. Ameliyat öncesi MMG ve USG lezyon boyutu ile ameliyat sonrası patolojik lezyon uyumu	79

ÖZET

Duktal Karsinoma in Situ Olgularında Mamografik ve Ultrasonografik Görüntüleme Bulguları ile Moleküler Subtiplerin İlişkisi

Bu çalışmanın amacı, duktal karsinoma in situ (DKİS) olgularında mamografi ve ultrasonografi (USG) bulgularının reseptör durumu ve moleküler alt tiplere göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemek ve bu bulguların histopatolojik prognostik faktörlerle olası ilişkilerini değerlendirmektir. Bu retrospektif çalışmaya pür DKİS veya pür DKİS+mikroinvazyon (≤ 1 mm invaziv odak) tanısı almış toplam 119 DKİS olgusu dahil edilmiştir. Tümör boyutu, cerrahi sınırlar, nükleer grade, komedo nekroz ve hormon reseptör (ER, PR) ile HER-2 reseptör durumu gibi klinik ve histopatolojik veriler kaydedilmiştir. Lezyonlar reseptör durumuna göre 4 moleküler alt tipe ayrılmıştır. Mamografi ve USG görüntüleri BI-RADS 5. baskıya göre yeniden değerlendirilmiştir. USG’de lezyonlar kitle veya kitlesel olmayan olarak sınıflandırılmıştır. Radyolojik ve histopatolojik bulgular SPSS 27 ile karşılaştırılmıştır. HER2-pozitif lezyonlar USG’de daha sık izlenmiştir ($p=0.024$). USG’de kalsifikasyon varlığı, HER2-pozitif (%54) ve PR-negatif (%51) lezyonlarda daha sık izlenmiştir ($p<0.05$). USG’de kitle şeklinde ($p=0.003$) ve BI-RADS 1 ($p<0.001$) olarak değerlendirilen lezyonlar daha fazlaydı. Lezyon boyutu USG’de daha küçüktü ($p<0.001$). Yüksek nükleer dereceli DKİS’lerde mamografide daha sık kalsifikasyon izlenmiştir ($p=0.015$). Komedo nekroz olanlarda ince pleomorfik kalsifikasyon ($p=0.005$) ve daha büyük boyut ($p=0.029$) izlenmiştir. Tarama ile saptanan olgularda mamografik kalsifikasyonlarda grup dağılımı (%54 vs %39; $p=0.042$) ve semptomatik hastalarda asimetrik lezyonlar ($p=0.002$) daha sıklı. Tarama ile saptanan lezyonlar her iki modalitede de daha küçüktü ($p<0.001$). Cerrahi sınıra 2 mm’den yakın tümörler büyük boyut, kalsifikasyon varlığı, segmental kalsifikasyon dağılımı ve genç yaş ile ilişkili idi ($p<0.05$). DKİS’te mamografik ve ultrasonografik özellikler moleküler alt tipler ve prognostik faktörlerle anlamlı ilişki göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Duktal karsinoma in situ, Mamografi, Ultrasonografi, Moleküler alt tip, Reseptör durumu

ABSTRACT

Correlation of Mammographic and Ultrasonographic Features with Molecular Subtypes in Ductal Carcinoma in Situ

This retrospective study aimed to determine whether mammographic and ultrasonographic (US) findings in ductal carcinoma in situ (DCIS) differ according to receptor status and molecular subtypes, and to evaluate their relationship with histopathological prognostic factors. A total of 119 DCIS cases (with or without microinvasion ≤ 1 mm) were analyzed. Data included tumor size, margins, grade, necrosis, and receptor status (ER, PR, HER2). Lesions were classified into four molecular subtypes. Imaging was re-evaluated per BI-RADS 5th edition. Lesions were categorized as mass or nonmass on US. HER2-positive lesions were more frequently visualized on US ($p=0.024$). On US, calcifications were more common in HER2-positive (54%) and PR-negative lesions (51%) ($p=0.015$ and $p=0.046$, respectively). Masses (18.8% vs 7.9%; $p=0.003$) and BI-RADS 1 categorization ($p<0.001$) were more frequent on US than mammography. Median lesion size was smaller on US (15 mm vs 26 mm; $p<0.001$). On mammography, high-grade lesions had more calcifications ($p=0.015$). Comedo necrosis was associated with fine pleomorphic calcifications (51%; $p=0.005$) and larger lesions (24 mm vs 16 mm; $p=0.029$). Grouped calcifications were more frequent in screen-detected cases ($p=0.042$), while asymmetric density was more common in symptomatic patients ($p=0.002$). Screen-detected lesions were smaller than symptomatic ones on both modalities ($p<0.001$). Lesions ≤ 2 mm surgical margin were associated with larger size, presence of calcification, segmental calcifications, and younger age ($p<0.05$). In conclusion, mammography and US findings in DCIS correlate significantly with molecular subtype and may have prognostic implications.

Keywords: Ductal carcinoma in situ, Mammography, Ultrasonography, Molecular subtype, Receptor status

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Duktal karsinoma in situ (DKİS), basal membran invazyonu olmadan intraduktal malign epitelyal hücrelerin proliferasyonudur. Tarama mamografisinin yaygın kullanımından önce tüm meme kanserlerinin sadece %0.8 ila %5'inden sorumlu nadir bir durumdu (1). Son yıllarda, DKİS tespit sıklığı, mamografik tarama sayesinde büyük ölçüde artmıştır ve tarama popülasyonundaki meme kanserlerinin yaklaşık %30'una oluşturmaktadır (2-4). Mamografi, DKİS'in invaziv meme kanserine ilerlemeden önce erken tespit edilmesini mümkün kılmıştır.

DKİS'te asemptomatik hastalarda en sık rastlanan mamografik bulgu mikrokalsifikasyonlardır ve DKİS vakalarının yaklaşık %70'i sadece mikrokalsifikasyonların varlığına dayanarak teşhis edilir (5). Tarama mamografisinde tespit edilen DKİS, indolent (yavaş ilerleyen) DKİS'ten invaziv kansere ilerleyen agresif DKİS'e kadar heterojen bir hastalık grubudur.

Birçok araştırmacı, moleküler profillemeye ile invaziv meme kanserlerinin biyolojik özellikleri arasında önemli bir ilişki olduğunu rapor etmiştir (6-9). Bu çalışmalara göre moleküler alt tiplere göre prognostik farklılıkların yanı sıra lokal ve sistemik tedaviye yanıtta da önemli bir farklılık bulunmaktadır. Ancak, DKİS hastalarında moleküler profillemeye ile bireyselleştirilmiş hastalık yönetimi, hedefe yönelik tedavi, hastalığın prognozunun belirlenmesi ve aşırı tedavinin önlenmesi gibi konular henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Meme kanserinde immünohistokimya (IHC) ile östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ekspresyonunun değerlendirmesi ile yaklaşık olarak belirlenebilen biyolojik alt tipler, gen ekspresyon profiliyle luminal, HER2'den zengin ve bazal benzeri moleküler alt tiplerle kabaca ilişkilidir (10). HER2 durumu, invaziv meme kanserinde iyi bilinen bir prognostik ve prediktif belirteçtir. Ancak bugüne kadar DKİS'te HER2 ifadesinin klinik önemi henüz belirlenmemiştir. HER2 pozitiflik oranı, DKİS lezyonlarında %25-45 ve invaziv meme kanserlerinde %20-30 olarak rapor edilmiştir (11-13). Birden fazla çalışma, hem DKİS'de hem invaziv kanserlerde HER2 pozitifliği ile ilişkili olarak kötü prognoz ve yüksek nüks oranları olduğunu

göstermiştir (14-16). Mamografide mikrokalsifikasyonlarla ortaya çıkan DKİS olgularında, radyolojik bulgular ile moleküler biyobelirteç ilişkilerini araştıran çalışmalarda, bu tümörlerin sıklıkla HER2 pozitif özellik gösterdiği bildirilmiştir (17-20). Ayrıca bu çalışmalardan birinde, DKİS'te artmış mikrokalsifikasyon varlığının, duktal dağılımın, çubuk şeklinde (rod-like) ve granüler kalsifikasyon şeklinin HER2 reseptör varlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (19). Son yıllarda bu konuda az sayıda yeni çalışma da yayınlanmış olup bu çalışmalarda, DKİS hastalarında HER2 pozitif ve HER2 negatif vakalarda mamografik kalsifikasyonların morfoloji ve dağılımında anlamlı farklılıklar olduğu bildirilmiştir (21-26). Bae ve arkadaşları, DKİS hastalarında HER2 pozitif vakalarda, en sık segmental dağılım gösteren, ince lineer ve ince lineer dallanmış kalsifikasyonlar görüldüğünü bildirmiştir (21). Benzer şekilde Avdan ve arkadaşları da HER2 pozitif olgularda ince pleomorfik ve ince lineer mikrokalsifikasyonları daha baskın bulmuşlardır (24). Buna karşın, bazı çalışmalarda, HER2 durumu ile mikrokalsifikasyonların şekil ve dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (22). Bu konuda geniş olgu sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ultrasonografide (USG) tespit edilen DKİS oranı %8-50 arasında değişmektedir (27-30). DKİS'in spesifik USG bulguları bulunmamasına rağmen; en çok düzensiz şekilli ve belirsiz sınırlı hipoekoik kitleler görülmektedir (31-35). Ancak DKİS'in USG özelliklerini moleküler alt tipler açısından değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (34, 36-38).

DKİS'in standart tedavisi cerrahidir. Lokalize lezyonlarda meme koruyucu cerrahi (MKC) tercih edilirken, yaygın ya da çok odaklı hastalık varlığında mastektomi uygulanmaktadır. Cerrahiye ek olarak radyoterapi (RT) ve hormonal tedavi seçenekleri, hastanın klinik ve patolojik özelliklerine göre bireyselleştirilerek tedavi planına dahil edilmektedir. Uygulanan tedavi yöntemine bağlı olarak nüks oranları farklılık göstermekte olup, yalnızca MKC uygulanan hastalarda 13-17 yıllık takiplerde lokal nüks oranları %25-35 arasında değişmektedir. Bu nükslerin yaklaşık yarısını invaziv kanserler oluşturmaktadır (39). DKİS tanısı sonrası 10 yıl içerisinde hastalıktan ölüm riski %2'nin altındadır (39). Yüksek nükleer derece, solid veya kribriform morfoloji, komedo nekroz varlığı, büyük tümör boyutu, ER negatifliği ve

HER2 pozitifliği gibi özellikler, lokal nüks riskini ve invaziv kansere dönüşüm olasılığını artıran prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (15, 16).

Mamografik taramanın yaygınlaşmasıyla DKİS tanı sıklığı artmış, ancak bu vakaların bir kısmının klinik olarak önemsiz seyretmesi aşırı tanı (overdiagnosis) sorununu gündeme getirmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalar, özellikle düşük dereceli DKİS olgularında cerrahi tedavi yerine aktif izlem stratejisinin uygulanabilirliğini araştırmakta ve bu yaklaşımın güvenliği üzerine tartışmalar sürmektedir. Bu nedenle güncel araştırmalar, görüntüleme yöntemleriyle invaziv odak varlığını, lokal nüks potansiyelini ve invaziv kansere dönüşüm riskini öngörebilecek belirteçlerin tanımlanmasına odaklanmaktadır.

Bu retrospektif çalışmanın amacı, DKİS'te mamografi ve USG bulgularının moleküler subtiplere göre farklı olup olmadığını belirlemektir. Farklılık olduğu tespit edilebilirse, mamografi ve USG bulgularına dayanarak moleküler tipin tahmin edilebilmesi mümkün olacak, bu öngörü prognostik açıdan daha riskli olan olgularda biyopsi kararının daha hızlı verilmesini sağlayacaktır. DKİS tanısında kullanılması önerilen vakum biyopsi yöntemine ülkemizde birçok merkezde ulaşamadığı göz önüne alındığında, bu ayrımın yapılması önemlidir. Bu bilgiler biyopsi sonrası radyolojik-patolojik korelasyonda ve biyopsi tekrarı kararının verilmesinde faydalı olabilir. Ayrıca preoperatif biyopsi ile tanı almış DKİS olgularında, radyolojik olarak kötü prognostik faktörlerin belirlenmesi; cerrahların daha geniş lokal eksizyon yapmasını teşvik edebilir ve bu sayede pozitif sınır riskini ve ipsilateral in situ nüks riskini azaltabilir. Ayrıca radyolojik kötü prognostik faktörlerin varlığı, aksiller evreleme (sentinel lenf nodu biyopsisi-SLNB) gereksinimi olabilecek hastaların belirlenmesine ve pozitif cerrahi sınır varlığını ön görerek kimlerin adjuvan radyoterapiden daha fazla yarar sağlayacağını saptamaya olanak tanıyabilir. Bulgularımız özellikle mikrokalsifikasyon şeklinde ortaya çıkan lezyonlarda, prognostik olarak daha riskli olan grubun belirlenmesine yardımcı olacak ve klinik açıdan daha etkin şekilde yönetilmelerini sağlayacaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Memenin Embriyoloji, Fizyoloji ve Anatomisi

2.1.1 Embriyoloji: meme gelişimi

Meme bezleri, modifiye apokrin bezler olarak kabul edilir. Meme bezlerinin morfogenezi çeşitli gelişim aşamalarına ayrılabilir. İlk olarak aksilla ve inguinal bölge arasındaki ektoderm çizgisinde proliferasyonla kabarıklık oluşur. Bunu, ektodermden kaynaklanan birincil meme tomurcuğunun çevresindeki mezoderm içine invaginasyonu izler; bu, tomurcuğun çoğalması ve dallanmasıyla rudimenter bir kanaliküler ağacın oluşmasına yol açar.

Gelişimin erken dönemlerinde, gestasyonel 4-6. haftalar arasında, ventral vücut duvarı boyunca iki yanda kalınlaşmış ektoderm sırası ortaya çıkar (40). Bu bilateral kalınlaşma “süt çizgisi” olarak adlandırılır; gestasyonun 6-8. haftalarında göğüs duvarı dışında kalan alanda bu kabartı involusiyona uğramaktadır. Bu bölgede, süt çizgisi ektodermine proliferasyonu, birincil meme tomurcuğunun oluşumuna yol açar. Birincil meme tomurcuğu, invaginasyon yaparak, altındaki mezodermine derinliklerine uzanır ve gebeliğin onuncu haftasında 20’den fazla ikincil tomurcuğun oluşumuna yol açar. Bu süreçte, çevreleyen mezodermine yoğun meme mezenkimi haline yoğunlaşması ve farklılaşması görülür; bu doku epitel tomurcuğunun etrafında radyal olarak düzenlenir. İkincil tomurcuklar daha sonra uzunluk kazanır ve gebeliğin geri kalanında dallanır; sekizinci ayda kanallara dönüşerek, epidermis kaplı bir çukur olan meme çukurunda birleşirler (41). Doğumda, altındaki mezankimal elemanların proliferasyonu, çukurun dışı doğru çıkıntı yapmasına ve meme ucu oluşumuna yol açar. Hormonal etkiler daha sonra meme dokusunun büyümesini ve gelişimini yönlendirir (40, 42, 43).

Embriyonik meme bezi gelişimi, epidermis ile mezenkim arasında uygun mekansal ve zamansal hücresel iletişimi sağlamak için birden fazla sinyal yolunun aktivasyonunu içerir. Bu moleküler mekanizmalardan bazıları, süt hattının

spesifikasyonu ve meme tomurcuğu oluşumu gibi çeşitli süreçlerde fibroblast büyüme faktörü ve paratiroid hormonu benzeri proteinlerin önemli işlevsel roller üstlendiğini göstermiştir (41). Ancak, meme bezi morfogenezisini kontrol eden daha fazla genin de dahil olması muhtemeldir.

2.1.2 Konjenital anomaliler

Meme ile ilgili birçok anomali, hatalı embriyolojik mekanizmalardan kaynaklanır. Bu anomaliler, meme ucu, meme bezleri veya tüm meme dokusunun gelişimini etkileyebilir. Anomalilerin sınıflandırılması için birçok sistem mevcuttur ve bu sistemler, etkilenen meme bileşenlerine veya bu bileşenlerin konumlarına göre türleri gruplandırır.

2.1.3 Konjenital meme ucu inversiyonu

Konjenital meme ucu inversiyonu, meme çukurunun altında mezenkimal infiltrasyon ve çoğalmanın gerçekleşmemesi durumudur; bu da düz veya içe dönük meme uçlarına yol açar. Bu durum tek taraflı veya çift taraflı olabilir ve önemli fonksiyonel ve estetik sonuçlar doğurabilir. Bu durumun sıklığı, 1000 kadında 17.7 olarak tahmin edilmiştir (44); ancak bir Kore çalışmasında prevalansı %3.26 olarak bulunmuştur (45). Konjenital inversiyonlu meme uçlarının çoğunluğu umbilicated (göbek biçiminde) olarak sınıflandırılabilir, geri kalanları ise invaginat (içe dönük) olarak tanımlanır (45, 46). Önemli bir klinik nokta, konjenital inversiyonlu meme uçlarının, kanser, kronik duktal mastit, makromasti ve meme küçültme cerrahisi sonrası gibi ikincil veya kazanılmış meme ucu inversiyonlarından ayırt edilmesi gerektiğidir (46). İçe dönük meme uçlarını düzeltmek için birçok rekonstrüksiyon tekniği tarif edilmiştir. Bu teknikler, içe dönük meme ucunun boynunda sıkılık oluşturmaktan, laktoferöz kanalları kesmek ve yumuşak doku hacmi eklemekten, fibrozisin serbest bırakılması ve iplik sargısı dikişlerinin yerleştirilmesi ile duktus koruyucu işlemlere kadar çeşitlenir ve son zamanlarda beden takıları kullanılarak doku genişletme prensibine dayanan modern bir teknik de geliştirilmiştir (47).

2.1.4 Ateliya

Ateliya, meme ucu-areola kompleksinin yokluğu olarak tanımlanır. Bu durum neredeyse her zaman glandüler dokunun yokluğu ile birlikte ortaya çıkar ve bu da memenin tamamen yok olmasına yol açar. Amasti veya memenin tam yokluğu, bir veya her iki memenin ve meme ucunun yokluğu ile tanımlanan nadir bir durumdur. Bu durum, 6 haftalık gestasyonda meme sırtının gelişiminde bir başarısızlıktan kaynaklanır. Amasti tek taraflı olduğunda ve pektoral kasların yokluğu ile ilişkili olduğunda, Poland sendromu olarak bilinir. Ektodermal displazi ile ilişkili çift taraflı konjenital meme yokluğu, cinsiyetle bağlantılı resesif bir kalıtım modeli ile geçiş yapar ve bu nedenle sadece erkekleri etkiler. Diğer kalıtım kalıpları, otozomal dominant ve otozomal resesif olarak sınıflandırılmaktadır (48).

Athelia, ayrıca Al-Awadi/Raas-Rothschild sendromu, koanal atrezi-athelia sendromu ve saçlı deri-kulak-meme sendromu gibi klinik özelliklerden biri de olabilir (49).

2.1.5 Politelia

Politelia, süt çizgisi boyunca bulunan ekstra-torasik bölgelerin gerilememesi sonucu ek meme uçlarının olduğu yaygın bir meme gelişimi anomalisidir. Bu kalıntılar, tam meme bezlerine de dönüşebilir ve bu duruma polimasti denir. Politelia en sık aksilla (koltuk altı) bölgesinde, ardından submammary (meme altı) bölgede meydana gelir. Aynı zamanda kasık bölgesinde de görülebilir. Ancak, embriyonik kalıntıların göç etmesi, meme çizgisi dışında, perine, vulva , arka uyluk ve boyun gibi ektopik bölgelerde politelia veya polimasti bulunmasına neden olabilir (50, 51). Politelia prevalansı, farklı etnik gruplar arasında önemli ölçüde değişiklik göstererek %0.22 ile %5 arasında değişmektedir (52). Beyaz Avrupalı çocuklarda politelia en düşük oranda (%0.22) (52), siyahi yenidoğanlarda %1.63 (53) ve Yahudi yenidoğanlarda %2.5 (54) olarak kaydedilmiştir.

2.1.6 Memenin anatomisi

Meme dokusu, göğüs ön duvarında 2-6. interkostal aralıklar arasında, lateralde ön aksiller çizgi, medialde sternum ile sınırlanan konik yapıda özelleşmiş bir apokrin bezdir. Meme dokusu, lobül ve duktuslardan oluşan parankim, yağ ve bağ dokusundan oluşur. Meme cildinin hemen altında, subkutan yağ dokusu bulunur. İki temel fasyası bulunmaktadır; derinin altındaki süperfisyel fasya ile pektoralis majör fasyasının ön tarafında yer alan derin fasya'dır. Yüzeyel fasya tabakası, yukarıda servikal fasya ve aşağıda yüzeysel abdominal duvar fasyası ile devamlılık gösterir. Meme derisinden pektoralis major kasının üzerindeki yüzeyel fasyanın derin tabakası doğru uzanan kalınlamış fibröz uzantılar, Cooper'ın ligamanları olarak bilinir. Cilt ve meme ucunu memeye bağlar. Klinik olarak, parankimal lezyonlar tarafından Cooper bağlarının bozulması ciltte çukurlaşma veya meme ucunun içe çekilmesine yol açabilir (55).

Memenin arka yüzeyinde Retromammarian bursa (Chassaignac bursa) olarak adlandırılan yüzeyel fasyanın derin tabakası ile meme arasında kalan potansiyel bir boşluk bulunmaktadır. Klinik olarak, bu alanın neoplastik ya da enflamatuar süreçlerle infiltrasyonu, memenin göğüs duvarına yapışması olarak kendini gösterebilir . Retromamar alan ve pektoral kas üzerindeki derin fasya, total mastektomi örneğinde meme ile birlikte çıkarılır (56). Meme ucu (papilla mamma), çok katlı yassı epitel ile kaplı konik bir çıkıntıdır ve süt kanallarının açılım yeridir. Papilla mamma çevresinde 1-2 cm genişliğinde kahverenginde halka areola mamma mevcuttur. Ergenlik öncesi memede, meme ucu pigmentli değildir. Melanin pigmentasyonu, meme ucu ve areolada menarş sırasında ve en belirgin olarak gebelik sırasında gerçekleşir. Gebelik ve emzirme sonrasında pigmentasyonun çeşitli dereceleri kalıcı olabilir. Montgomery bezleri, areolanın altında yer alan modifiye yağ bezleridir. Montgomery çıkıntıları aracılığıyla areolaya açılır ve gebelik sırasında büyür. Bu bezler, emzirme sırasında meme ucunun derisini yağlı maddeler salgılayarak kayganlaştırmaktan sorumludur (55). Sol meme genellikle sağ memeden daha büyüktür. Memenin boyutundaki küçük farklılıklar asimetriye yol açabilir ve bu durum normal kabul edilir. Ergenlik döneminde daha belirgin hale gelebilir ve popülasyonun %25'inde meme asimetrisi görülebilir (55).

2.1.7 Memenin arteriyel ve venöz anatomisi

Memenin arteriyel kanlanmasını, internal mammarian arter (a.torasika interna), aksiller arterin dalları olan lateral torasik arter, torasika suprema, torakoakromial arterin dalları ve interkostal arterler tarafından gerçekleştirilmektedir. Genellikle arteriyel beslenme internal torasik (mammarian) arter tarafından memenin santral ve medialine olmaktadır. Lateral ve süperior kesimlerin kanlanması lateral torasik arter tarafından, süperior meme dokusu ise; torakoakromial, subskapular ve torakodorsal arterler tarafından sağlanmaktadır (55).

Memenin venöz drenajı derin ve yüzeysel sistemler aracılığıyla sağlanır. Derin drenaj, arterlere paralel seyreden venlerle internal torasik ve lateral torasik venlere boşalır. Yüzeysel drenaj ise özellikle areola çevresindeki Haller'in venöz pleksusu aracılığıyla gerçekleşir. Bu pleksus, medialde internal torasik vene, lateralde lateral torasik vene ve yüzeysel kollateraller aracılığıyla karşı memeye drene olabilir (55).

2.1.8 Lenf drenajı ve sınırlar

Memenin lenfatik drenajı yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bunlar; subareolar pleksus ve pektoralis majör kasının önündeki derin pleksustur. Memede lenfatik drenaj derinden yüzeyle doğru, subdermal lenfatik ağdan periareolar pleksusa (Sappey pleksusu) ve oradan da genellikle aksillaya doğru olmaktadır. Daha az olarak internal mammarian lenf nodlarına drenaj gerçekleştirilmektedir. Ancak çoğunlukla her iki drenaj ağı birbiri ile ilişkilidir (55).

İnternal mammarian lenf nodları; sternumun kenarında, torasik damarlar boyunca yerleşen küçük çaplı lenf nodlarıdır. Memenin medial duvarından ve diafragmanın anteriorundan drenaj alır.

Aksiller lenf nodları yaklaşık 25-30 adet olmak üzere değişken sayıdadır. Lateral (humeral), anterior (pektoral), posterior (subskapular), santral ve apikal olmak üzere 5 gruba ayrılmaktadır.

Anterior (pektoral) lenf düğümleri, pektoralis minör kasının alt kısmında ve medial aksiller duvarda bulunan az sayıdaki lenf nodlarıdır. Göğüs anterior duvarından gelen lenfatik sıvıyı, santral ya da apikal lenf düğümlerine drene eder.

Posterior (subskapular) lenf düğümleri ise aksillanın posteriorunda yer alır. Çoğunlukla 7-8 adettirler. Göğüs posterior duvarından gelen lenfatik sıvıyı santral veya apikal lenf nodlarına drene eder.

Lateral (humeral) lenf düğümleri, aksiller venin posteromedialinde, lateral aksiller duvarda yerleşmiş olup, üst ekstremiteden gelen lenf sıvısını alır ve doğrudan santral lenf düğümlerine drene eder. Bunlar genellikle 4-6 adet düğümden oluşur.

Santral lenf düğümleri, pektoralis minör kasının derininde yer alan 3-4 büyük lenf düğümüdür. Anterior, posterior ve lateral lenf düğümlerinden gelen lenf sıvısını alarak apikal lenf düğümlerine iletir. Apikal (subklavikular) lenf düğümleri, aksillanın üst bölgesinde, aksiller venin medialinde bulunur ve tüm aksiller lenf düğümlerinden gelen efferent lenfatikleri alır. Drenaj, sağda duktus lenfatikus dekstere, solda ise duktus torasikus üzerinden gerçekleşir.

Rotter ganglionu pektoralis majör ve minör kasları arasındaki lenf nodlarıdır.

Klinik olarak aksiller lenf nodları, pectoralis minor kası ile olan konumlarına göre üç gruba ayrılır.

Seviye I, pectoralis minor kasının lateralinde bulunan nodları tanımlar ve bu gruba eksternal mamari, skapular, aksiller ven ve merkezi aksiller gruplar dahildir.

Seviye II düğümleri, pectoralis minor kasının altında yer alır ve merkezi aksiller grubu kapsar.

Seviye III düğümleri ise pectoralis minor kasının süperior ve medialinde bulunur.

3.seviye lenf nodlarından sonra akım yönü internal juguler ve supraklaviküler lenf nodlarına doğrudur. Memenin sinirsel uyarımı, dördüncü ila altıncı interkostal sinirlerin anterior ve lateral dalları tarafından gerçekleştirilir (57).

2.1.9 Memenin histolojisi

Meme bezi glandüler epitel, bağ dokusu stroma ve subkutan yağdan oluşur. Glandüler doku loblara ayrılmıştır ve her lob birçok lobül içerir. Bu lobüller, alveol kümeleriyle sonlanır. Bu dallanan kanal sistemi, meme başı-areola kompleksinden dışa ve aşağıya doğru radyal bir düzen içinde yayılır (58). Her bir meme lobülü, terminal duktuslarla laktiferöz duktuslara bağlanır ve bu kanallar, meme ucunda genişleyip laktiferöz sinüsleri meydana getirir. Bu sinüsler daha sonra çoklu deliklerle meme başını delip geçer. Meme lobların sayısı 15 ila 25 arasında değişmektedir. Duktuslar, tek katlı kübik epitel ile kaplanmışken, laktiferöz sinüs dışa açıldığı için çok katlı yassı epitel ile döşenmiştir. Her lobül ve lobülün terminal duktusu, memenin temel işlevsel birimi olan terminal duktolobüler üniteyi (TDLU) meydana getirir. Lüminal epitel hücreleri ile bazal membran arasında ise yıldızimsı miyoepitel hücrelerden oluşan bir katman bulunur. Terminal duktolobüler ünite (TDLU), invaziv meme kanserlerinin genellikle başladığı anatomik yapıdır. Sütü kanallar boyunca ilerleten miyoepitelyal hücrelerdir. Bu hücreler, bazal membran tarafından çevrelenmiş olup, bu membranın invazyonu in situ karsinom ile invaziv kanseri birbirinden ayıran temel farkı oluşturur.

Memenin loblara anatomik bölünmesi, meme diseksiyonunda veya histolojik kesitlerde belirgin değildir. Ancak bu işlevsel düzen klinik olarak önemlidir; bazı benign meme hastalıklarının büyük süt kanalı eksizyonu ile tedavi edilmesine ve bazı malign süreçlerin kadrantektomi ile tedavi edilmesine olanak sağlar (56).

Memenin destekleyici fibrotik stroma yapıları ve yağ dokusu, meme bezinin geri kalanını oluşturur. Yağ ve stromanın göreceli oranları, her yaştan kadınlar arasında büyük ölçüde değişir. Gençlikte baskın olan dokular epitel ve stromadır; bu dokular yaşlı kadınların memelerinde yağ dokusuyla yer değiştirilir. Yağ dokusu, bezin

yüzeyini çevreler ve loblar arasındaki boşlukları doldurur. Genellikle bol miktarda bulunur ve meme bezinin formunu ve boyutunu belirler. Areola ve meme başının hemen altında yağ dokusu bulunmaz (55).

2.1.10 Meme gelişimi ve fizyolojisi

2.1.10.1 Fetal gelişim

Fetal meme bezi gelişimi, gebeliğin erken dönemlerinde maternal hormonlara duyarlı olmayıp; bu dönemde meme yapıları oluşmaya başlar. Gebeliğin son haftalarında, fetal meme, maternal hormonlara yanıt verir ve bu da yenidoğanlarda kolostrum salgılanmasına ve meme tomurcuğunun belirgin şekilde büyümesine neden olur. Bu durum sağlıklı yenidoğanların yaklaşık %60'ında meydana gelir; bu, her iki cinsiyette de görülür. Bu belirtiler genellikle doğumdan sonraki ilk veya ikinci ay içinde, maternal hormonların bebeğin kan dolaşımından kaybolmasıyla kendiliğinden geriler ve tedavi gerektirmez (56).

2.1.10.2 Çocukluk dönemi

Maternal hormonların etkisi sona erdikten sonra, alveollerin ve çevresindeki destekleyici yapının gelişimi ergenliğe kadar duraklar. Çocukluk döneminde meme dokusu esas olarak epitel ile kaplı kanallardan ve bağ dokusundan oluşur. Genç kızlarda meme tomurcuğunun etrafında yapılan cerrahilerin dikkatle yapılması, yaralanma ve potansiyel büyüme bozuklukları riskini azaltmak için önemlidir (59).

2.1.10.3 Ergenlik dönemi

Telarş, yani meme gelişimi, genellikle ergenlikteki ilk belirtidir. Bu aşamada, hipotalamus-hipofiz-gonad aksının aktive olması ile; hipotalamustan salınan GnRH hipofizden FSH ve LH salınımını uyarır. FSH ve LH hormonları ise overden östrojen, progesteron ve farklı hormonların salgılanmasını sağlar. Östrojen memede stromal-yağ dokunun artması, duktuslarda uzama-dallanma, pigmentasyon ve areolanın

büyümesini teşvik eder (60, 61). Progesteron ise lobüler gelişimi, alveolar tomurcuğu ve epitel hücrelerin sekretuar yönde büyümesini sağlar. Diğer hormonlar, prolaktin, tiroid hormonu, insülin, büyüme hormonu ve adrenal kortikosteroidler de meme büyümesi ve farklılaşmasında rol oynar (60, 61).

Telarş ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 11.2 yıldır ve bu, 9.0 ile 13.4 yıl arasında değişmektedir (62).

2.1.10.4 Meme olgunlaşma süresi ve tanner aşamaları

Ergenlik başladıktan sonra meme olgunlaşma süresi 18 ay ile 9 yıl arasında değişebilir. Ergenlik sırasında meme gelişimi Tanner aşamalarına göre sınıflandırılabilir; bu aşamalar, Tanner tarafından 1962 yılında oluşturulmuş, Reynolds ve Wines (1948) ile Stratz (1909) tarafından yapılan daha önceki çalışmalara dayanmaktadır (63, 64). Beş Tanner aşaması şunlardır:

- Aşama 1: Puberte öncesi evredir.
- Aşama 2: Meme tomurcuğunun oluşumu.
- Aşama 3: Küçük meme görünümü,
- Aşama 4: Çift konturlu görünüm; meme başı-areola kompleksi, meme kütlesinin üstünde bir tepe oluşturur.
- Aşama 5: Matür meme görünümü.

Bu aşamalar, ergenlikte meme gelişiminin ve olgunlaşmasının ilerlemesini yansıtır.

Periferal erken ergenlik, gonadotropin salınımına bağımsız olarak cinsiyet steroid hormonlarının salgılanmasından kaynaklanır; bu, McCune–Albright sendromunda, dışarıdan steroid verilmesi veya bir ovarian veya adrenal tümörden kaynaklanan endojen steroidlerin dolaşımında görülebilir (60, 61). Bazen prematür thelarş, benign olan ve yalnızca güvence ve gözlem gerektiren tamamlanmamış erken ergenlik biçimi olarak ortaya çıkabilir.

2.1.10.5 Menstrüel siklusta memedeki değişiklikler

Foliküler faz, menstruasyonun başlangıcından ovulasyona kadar olan dönemdir. Östrojen ve progesteronun düşmesiyle FSH artar, bu da folikül gelişimini ve östrojen salınımını tetikler. Artan östrojen, meme hücrelerinde mitozu ve hücrel proliferasyonu artırır, meme hacmi artar. Fazın sonunda östrojen zirve yapar, FSH baskılanır ve LH artışı ile ovulasyon gerçekleşir (60).

Luteal faz, LH zirvesi ile başlar ve progesteron salınımı artar. Bu, memede duktusların genişlemesine ve epitel hücrelerinin sekretuar hücrelere dönüşmesine neden olur. Progesteron ve östrojen seviyeleri düşer, meme hacmi menstruasyonun 5-7. günlerinde en düşük seviyeye iner (60).

2.1.10.6 Gebelik ve laktasyon dönemi

Meme bezinin en fazla farklılaşması ve büyümesi hamilelik ve laktasyon döneminde gerçekleşir. Gebelikte, luteal ve plasental hormonlar ile prolaktin etkisiyle meme büyür. İlk ayda östrojen, duktusların büyümesine ve lobüllerin gelişmesine neden olur. İkinci ayda, yüzeysel venler genişler, areola pigmentasyonu artar ve meme hassasiyeti yükselir. Prolaktin seviyeleri son trimesterde doğru artıp normalin 5 katına ulaşır. Progesteron etkisiyle ikinci trimesterde lobüller oluşur, prolaktin ise alveolleri kolostrumla doldurur. Üçüncü trimesterde lobüller daha fazla yer kaplar. Plasental somatomammotropin, adrenal hormonlar, büyüme hormonu ve tiroid hormonları da meme büyümesine katkıda bulunur.

2.1.10.7 Laktasyonda memedeki değişiklikler

Gebelik boyunca östrojen ve progesteron tarafından Prolaktin reseptörleri inhibe edilir. Doğum sonrası bu etki ortadan kalkar. Emzirme sırasında prolaktin ve oksitosin artar, bu hormonlar süt üretimini ve salgılanmasını sağlar. Emzirme sona erdiğinde süt salgısı birkaç ay içinde durur ve memeler eski boyutuna döner (60).

2.1.10.8 Menopozda memedeki değişiklikler

Menopozla birlikte östrojen ve progesteron azalır, lobüller küçülür ve glandüler doku yerini yağ dokusuna bırakır. Bağ dokusu kollajenize olur ve memede sarkma meydana gelir.

2.2 Memenin Lezyonları

Meme lezyonları, benign, yüksek riskli lezyonlar ve malign lezyonlar olarak sınıflandırılabilir.

2.2.1 Memenin benign lezyonları

Benign meme hastalıkları, toplumda oldukça yaygındır. Bu hastalıklar genellikle elle hissedilen kitleler, meme ağrısı (mastalji) ve radyolojik görüntüleme anormallikleri ile kendini gösterir. Benign meme lezyonlarının görülme sıklığı, ikinci dekada artmaya başlar ve dördüncü ile beşinci dekada gelindiğinde en yüksek düzeyine ulaşır. Buna karşılık, malign hastalıkların insidansı menopoz sonrası artmaya devam eder ve 70 yaş civarında zirve yapar. Memenin benign hastalıklarının etyolojisinde genetik faktörler, hormonal etkileşimler, hormon düzeyleri arasındaki dengesizlikler, aşırı hormonal uyarılma, duktal ve lobüler proliferasyon, yaşam tarzı ve çevresel faktörler yer almaktadır. Aşırı hormonal uyarılma sekresyon artışına ve bu sekresyonların birikimine bağlı duktal ektazi, kist, reaktif enflamatuvar değişiklikler ve fibrozis gelişimine yol açabilir. Ayrıca endokrinel uyarıyla duktal ve lobüler epitelin proliferasyonu, çeşitli derecelerde paternlerde epitelyal ve myoepitelyal proliferasyonlar ile adenozis, epitelyal hiperplazi ve epitelyal metaplazi oluşumuna neden olabilir (65).

2.2.2 Kistler

Memede kistler teminal duktal lobüler (TDLU) üniteden kaynaklanan içi sıvı dolu, yuvarlak veya oval şekilli kitlelerdir. Genelde reproduktif çağda yaygındırlar ve

kadın memesinde en sık görülen kitlelerdir. Kistler soliter, veya multiple olabilir. Mikrokistler (1-2 mm) olabilecekleri gibi bir araya gelerek ya da komşu duktülleri içererek makrokistlere dönüşebilirler. Kümeleşen mikrokistler ise milimetrik çaplı kistlerin bir araya gelmesi sonucudur. Kistler basit, komplike ve kompleks kist olmak üzere üçe ayrılır. Kistlerin teşhisinde tercih edilecek ilk görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (USG) (66). Basit kistler düzgün ve ince duvarlıdır. USG’de lümenleri anekoik gözlenmekte olup posteriorunda yoğun akustik güçlenme izlenmektedir. Komplike kistler genellikle ince septasyonlar veya yoğun içerikle karakterizedir ve bu nedenle daha hipoeoik bir görünüm sergilerler. Diğer taraftan, kompleks kistler, kalın cidarlı ve belirgin septasyonlar ya da solid bileşenler içeren lezyonlardır; bu lezyonlar, farklı ekojenite özelliklerine sahip çeşitli bileşenleri barındırır. İçlerinde bulunan kalın septalar ve solid bileşenler, Doppler incelemesi sırasında internal vaskülarizasyon gösterebilir. Eğer solid bir bileşen tespit edilirse, biyopsi ile örneklenmesi gerekir çünkü solid komponent benign papiller bir lezyona ya da maligniteye ait olabilir (67).

2.2.3 Fibrokistik hastalık

Fibrokistik değişiklikler, reproduktif çağıdaki kadınları etkileyen meme değişimlerini tanımlayan klinik ve histopatolojik bir kavramdır (68). Bu değişimlerin, östrojenin hormonal yüksekliğinden geliştiği düşünülmektedir. Kistler, apokrin metaplazi, epitel hiperplazisi ve adenozis gibi çeşitli benign lezyonlar bu gruba dahildir. Malignite riski ortadan kaldırıldığında, bu lezyonlar genellikle klinik olarak önemli değildir (69).

2.2.4 Apokrin metaplazi,

Duktal epitelin granüler, eozinofilik sitoplazmaya sahip sekretuar epitelyuma dönüşümüdür. Genellikle dilate asiniler (mikrokistler) veya makrokistler şeklinde görülür; adenozis içinde de oluşabilir. Mamografide punktat, amorf, kaba heterojen veya pleomorfik kalsifikasyonlar kitle olmaksızın görülebilir. Mikrokistlerde

“kalsiyum sütü” oluşabilir. Ultrasonografi (USG)’de mikrokist kümeleri, MRG’da çevresel ve iç septalarda kontrastlanma görülebilir (70).

2.2.5 Yağ nekrozu, yağ kistleri

Memede yağ dokusunun direkt travma, girişimsel işlemler, cerrahi ya da radyoterapi gibi çeşitli işlemlere sekonder hasar görmesi sonucu ortaya çıkan nekrozis ile karakterize nonsüpüratif inflamatuvar prosesdir. Radyolojik bulgular yağ nekrozunun evresine göre değişiklik göstermektedir. Ultrasonda erken dönemde hemorajik bir alan olarak, sonrasında ise dokunun inflamatuvar yanıtına sekonder gelişen fibrozise bağlı olarak düzensiz sınırlı, hipoekoik, akustik gölge veren kitleler şeklinde izlenebilir. Bu durum memenin malign lezyonları ile karışabilmektedir.

Yağ kisti bir çeşit yağ nekrozu olup yağlı nekrotik materyal içermektedir. USG görüntülemesinde yağ kistleri basit bir anekoik kist ya da kompleks kistik lezyon şeklinde izlenebilir. Ancak akustik güçlenme gösteren kompleks kistlerin aksine yağ kistleri akustik gölgelenme göstermektedir. Geç dönemde dokunun inflamatuvar reaksiyonlarına sekonder yağ kistlerine fibrozis, yapısal distorsiyon ya da periferik kalsifikasyonlar eşlik edebilir. Mamografide güvenilir olarak teşhis edilebilirler. Tipik olarak düzgün sınırlı, radyolusent kitleler olarak görülürler. Çevresinde düzgün bir kapsül yapısı vardır. İç yapılarında düzgün septalar ve kapsülünde tipik yumurta kabuğu şeklinde (çepersel) kalsifikasyon gelişebilir. Manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), tüm sekanslarda yağ intensitesinde olup etraflarında bir kapsül şeklinde rim bulundurulur. Kontrast madde uygulandıktan sonra bu lezyonlar genellikle kontrast tutulumu gözlenmez; ancak bazı yağ kistlerinde ince çepersel tarzda ya da cidarında küçük nodüller tarzında kontrast tutulumu gözlemlenebilir (65).

2.2.6 Lipom

Subkütan dokuda yerleşen ve matür yağ dokusundan oluşan benign mezenkimal tümörler lipomlar olarak adlandırılır. Çoğunlukla ince bir kapsülle çevrelenmiş şekilde bulunurlar. Fizik muayenede yumuşak ve hareketli özellikleriyle tanınan lipomlar,

mamografide düzgün sınırlara sahip, radyolüsent yapılar olarak gözlemlenir. Ultrasonografide ise ince bir kapsülle çevrili, fuziform şekilli ve uzun aksı cilde paralel yerleşimli lezyonlar şeklinde görüntülenirler. Ayrıca bu lezyonlar, cilt altı yağ dokusuyla karşılaştırıldığında izoekoik, hipoeikoik ya da hipereikoik ekojenite gösterebilir ve içerisinde ince septasyonlar barındırabilir.

2.2.7 Hamartomlar

Hamartomlar meme parankimini oluşturan dokuların anormal dizilimine bağlı ortaya çıkan benign lezyonlardır. Çevre yağ doku tarafından oluşturulan psödokapsül ile çevrilidirler. Genel olarak teşhisleri mamografi ile konur. Mamografide, düzgün sınırlı ve içerisinde yağ ile meme dokusu bulunan yumuşak doku kitlesi görülmesi hamartomlar için karakteristik bir bulgudur. Eğer mamografide şüpheli bir görünüm varsa, ultrasonografi (USG) ile daha ileri inceleme yapılmalıdır. Kalın iğne biyopsisinde genellikle normal meme dokusuyla uyumlu sonuçlar elde edilir. Hamartom tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) zorunlu değildir (65).

2.2.8 Memenin enflamatuvar hastalıkları

Akut mastit, genellikle reproduktif dönemde görülen, enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz kaynaklı, meme dokusunda enflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Tedavi edilmediğinde kronik mastit, abse veya fistül gibi komplikasyonlara ilerleyebilir. Klinik olarak ağrı, kızarıklık, şişlik, ödem ve ısı artışı ile presente olur. İki ana türü vardır: laktasyonel (puerperal) ve nonlaktasyonel mastit. Laktasyonel mastit, özellikle emzirme döneminin ilk 12 haftasında süt stazı ya da enfeksiyon nedeniyle gelişir ve memede ağrı, eritem ve ateş gibi tipik bulgularla kendini gösterir. Doğru emzirme teknikleri genellikle geriler, fakat semptomlar devam ederse antibiyotik tedavisi gerekebilir. Nonlaktasyonel mastit ise steroid kullanımı, travma, diyabet, tüberküloz, karsinom gibi çeşitli nedenlerle gelişebilir. Bu grupta en göze çarpan, Zuska hastalığı sigara kullanımının sorumlu olduğu subareolar enfeksiyon, dilate duktusların etrafında inflamasyon gelişmesiyle tanımlanır. Tanı koyarken ultrasonografi (USG) sıklıkla kullanılır. Ultrasonda dilate duktuslar, sıvı

koleksiyonları, büyük hipoekoik abseler ve cilt kalınlaşması tespit edilebilir. Mamografide cilt kalınlaşması, artmış meme dansitesi, retiküler çizgilerin kalınlaşması, abse veya mikrokalsifikasyonlar görülebilir. MRG: Abseler ve inflamasyonun yaygınlığını gösterebilir ancak malignite ile inflamasyonu ayırt etmede sınırlıdır; ancak retroareolar dilate duktuslarda kontrastlanmış duvarlar gibi anlamlı bulgular verebilir. Mastit tedavisinde uygun antibiyoterapi, emzirme desteği ve izlem stratejileri büyük önem taşır (71).

Memede granümatöz mastit enfeksiyon dışı nedenlerle ortaya çıkan sıklıkla patogenezi belirsiz olan bir hastalık grubudur. Etyolojide çoğunlukla otoimmün nedenler ön plana çıkmakla birlikte patogenezin belirsiz olduğu durumlarda idiyopatik granümatöz mastit (İGM) adını alır. Granümatöz mastite yol açan hastalıklar sarkoidoz, Wegener granulomatozu, yabancı cisim reaksiyonları, tüberküloz, nadir fungal enfeksiyonlar, nadir parazitik enfeksiyonlar (sistiserkoz), romatoid artrit, dev hücreli artrit, poliarterit nodosa, lupus eritematozu, scleroderma, dermatomyozit gibi otoimmün hastalıklar, diabetik mastopati ve fibrozisdir. Ortaya çıkış mekanizmasında lobüllerden ekstrasvaze olan sekresyona karşı gelişen otoimmün bir yanıt olduğu düşünülmektedir. Genellikle doğum sonrası; emzirme öyküsü yaygındır. Klinik olarak palpabl kitleler, hassasiyet, eritem, ciltte kalınlaşma, sinüs traktları olarak peresente olurlar. Kanseri dışlamak için biyopsi; enfeksiyon (özellikle tüberküloz) dışlamak için boyama/kültürler yapılmalıdır. Çoğu olgu oral steroidlerle yanıt verir, %50'si spontan olarak iyileşebilir; cerrahi gerekebilir, antibiyotik tedavisinin faydası minimaldir. Yüksek nüks oranları ile seyreden kronik bir hastalıktır (72).

2.2.9 Abse

Meme içerisinde sıklıkla laktasyonel dönem ile ilişkili ortaya çıkan mastit komplikasyonu olarak gelişir. Olgular çoğunlukla merkezi veya subareolar bölgede santral mastitlerden gelişir; nonpuerperal mastitler ise santral ve periferik yerleşimli olabilir. Santral abseler sub-periareolar alanda ciltte kızarıklık ve kalınlaşmanın eşlik ettiği palpasyon bulgusu veren hassas kitle ile presente olur. Santral yerleşimli abseler genellikle sigaraya, nonpuerperal periferik mastitler ise kronik sistemik hastalıklar

(diyabet, romatolojik hastalık), steroid kullanımı, postoperatif dönemde ya da radyoterapiye sekonder ortaya çıkmaktadır.

2.2.10 Galaktosel

Tıkanmış laktifer kanal nedeniyle gelişen, genellikle laktasyon sırasında veya sonrasında oluşan, yağ içeren sütlü sıvı ile dolu retansiyon kistleridir. Uniloküle ya da multiloküle olabilirler. İçeriklerindeki yağ-protein-su yoğunluğuna bağlı olarak görüntüleme bulguları değişir. Klinik olarak palpabl, ağrısız, sert ya da hareketli kitleler şeklinde presente olurlar. Ultrasonda oval ya da sferik şekilli, seviyelenme ve septasyon içeren komplike kist şeklindedir. Süt içeriğine sekonder farklı iç eko paternleri izlenir ve sıklıkla posterior akustik güçlenme eşlik eder. Renkli Doppler USG incelemede vaskülarite göstermemesi ile solid lezyonlardan ayrılabilir. MMG’de yağ-sıvı seviyesinin izlenmesi tipik bulgusudur . Sıklıkla haftalar ve aylar içerisinde spontan olarak iyileşir. Semptomatik hastalarda USG - eşliğinde aspirasyon işlemi yapılabilir (73).

2.2.11 Fibroadenom (FA)

Epitel ve stromal elemanları içeren benign fibroepitelyal tümörlerdir. Erişkin ve juvenil tipleri bulunur. Fibroadenom memenin en sık görülen benign solid lezyonudur. İçerdiği hücre yoğunluğuna göre üçe ayrılmaktadırlar. Kompleks fibroadenom (FA), 3 mm’den büyük kistler, yaygın sklerozan adenozis, fibrokistik değişiklikler ve/veya FA içinde hiperplazi ile karakterizedir. Dev fibroadenom, 500 g’dan büyük veya 5 cm’den büyük olan fibroadenomlardır ve filloides tümörden ayrılması gerekir (74). Skleroze fibroadenom ise hücresel elemanların az olduğu fibrotik stroma ve atrofik epitel ile karakterizedir. Fibroadenom hormon duyarlı olduğundan özellikle 2. dekatta sıklıkları artar; gebelikte büyürken menopozda involüsyona uğrarlar. Çevre dokudan keskin bir sınırla ayrılırlar, oval ya da yuvarlak şekilde gözlenirler (75). Yaşla birlikte stromal ve epitelyal komponentlerinde değişim gözlenebilir. Epitelyal komponenti baskın olan hücresel grupta vaskülarite artmışken, fibrotik dokudan zengin olanlarda kanlanma hiç gözlenmez ya da çok hafiftir. Eski fibroadenomlarda kalsifikasyon

saptanabilir; hatta lezyon tamamen ya da tama yakın kalsifiye olabilir. Kaba, patlamış mısır görünümünde kalsifikasyonlar fibroadenomlar için patognomoniktir (76). Adelosan yaş grubunda görülen juvenil fibroadenomlar hızlı büyüme sergilerler.

2.2.12 Adenozis, sklerozan adenozis

Adenozis, lobüler glandüler elemanların benign proliferasyonu, artmış asini/duktüller ile karakterizedir. Sıklıkla fibrokistik değişiklikler ile birliktelik gösterir ve paralel olarak 3-4. dekatlarda pik yapar (77). Sklerozan adenozis (SA), adenozisin stromal fibrozis ile birleştiği ve asinilerin sıkışmasıyla distorsiyonun olduğu bir alt tiptir. Mikroglandüler adenozis (MGA) ise tek epitel hücre katmanı ile infiltratif bir patern gösteren, son derece nadir bir varyanttır. Görüntüleme bulguları, SA'da mamografide kalsifikasyonların %47 oranında amorf, punktat, heterojen veya pleomorfik olabileceğini gösterir. Ayrıca mimari bozulma ve asimetri tomosentezle daha iyi fark edilir. Nodüler adenozis, genellikle oval ve sınırlı bir kitle olarak gözlemlenirken, MGA genellikle görüntüleme yöntemlerinde fark edilmez, ancak asimetri, distorsiyon ve spikülasyon gibi bulgular gösterebilir. Patolojik olarak Sklerozan adenozis, meme biyopsilerinin yaklaşık %25'inde, genellikle tesadüfen saptanır ve tübüler karsinomla karışabilir. MGA, miyoepitelyal hücre tabakasının bulunmadığı, bazal membranın korunduğu ve güçlü S100 pozitifliği ile karakterizedir. Klinik olarak adenozis ve SA, mamografide genellikle rastlantısal olarak tespit edilir ve palpe edilebilen kitle veya odaklanmış ağrı ile kendini gösterebilir. Meme kanseri riski bu durumlarda 1.7-2.5 kat artmıştır. MGA ise nadir görülmekle birlikte, lokal nüks riski nedeniyle negatif cerrahi sınırlarla eksizyon gerektirir. Ayrıca, o bölgede senkron veya metakron invaziv karsinom gelişme riski yaklaşık %25'tir (76).

2.3 Yüksek Riskli Lezyonlar

Histopatolojik inceleme sonucunda doğrudan malign olmayan; ancak malignite potansiyeli taşıyan benign ve malign meme lezyonları arasında kalan heterojen bir grubu temsil etmektedir. İnsidansları %3-17 arasında değişmektedir (78, 79). Bu grupta: filloides tümör, radyal skar (kompleks sklerozan lezyon), atipik duktal

hiperplazi (ADH), flat epitelyal atipi, papiller lezyonlar, atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve in situ lobüler karsinom (LKİS) gibi patolojiler bulunmaktadır.

2.3.1 Filloides tümör

Filloides tümör epitel ile kaplı hiperselüler stromadan oluşan memenin fibroepitelyal tümörlerindendir. Genellikle 30-50 yaş arası kadınlarda hızlı büyüyen kitle olarak ortaya çıkar (80). Klinik olarak ağrısız, mobil, hızlı büyüyen ve sıklıkla tanı anında büyük boyutlara ulaşan lezyonlardır. Genel olarak iyi sınırlı lezyonlardır. Görüntüleme yöntemleri ile mamografide düzgün sınırlı, dens, oval ya da lobüle, düzensiz bir kitle olarak görülebilir ve bu kitle genellikle büyük veya hızla büyüyen bir yapıdadır. USG ile hipoekoik, sınırları belirgin, arka planda güçlenme gösteren ve bazen yarık tarzında kistik alanlar içeren bir kitle şeklinde saptanır. MRG'de kistik alanlar içeren, hızlı kontrastlanan, koyu iç septasyonlara sahip şüpheli bir kitle olarak tanımlanır (80). Genellikle kalsifikasyon görülmez. Histolojik özelliklerine (stromal selülerite, nükleer atipi, mitotik aktivite) göre benign, borderline ya da malign olarak tanımlanırlar. Benign filloides tümörlerinde hafif hiperselüler bir yapı, her 10 yüksek büyütme alanında (HPF) <5 mitoz, homojen stromal dağılım, yaprak benzeri çıkıntılar bulunur. Bu tümörler fibroadenomlarla benzer özellikler gösterebilse de, genellikle daha hızlı büyüme eğilimindedir. Filloides tümörlerinin tedavisi tam cerrahi eksizyon ile sağlanır. Geniş lokal eksizyon genellikle tercih edilirken, büyük tümörlerde mastektomi gerekebilir. Cerrahi sınırlar negatif olduğunda nüks riski %2-5 arasında değişir ve çoğu nüks iki yıl içinde gerçekleşir. Görüntüleme ile fibroadenom ve filod tümörleri arasında kesin bir ayırım yapılamadığı için, biyopsi genellikle tanı koymada etkili bir yöntemdir. Ayrıca, 6 ay içinde %20'den fazla çap artışı gösteren fibroadenomlarda cerrahi eksizyon önerilir (80).

2.3.2 Radial skar ve kompleks sklerozan adenozis

Radial skar, histolojik olarak santral fibroelastik bir kor ve onu çevreleyen ışınsal yayılım gösteren duktuslar ve lobüller ile karakterize memenin benign hiperplastik proliferatif hastalığıdır (81). Bu grupta lezyonlar farklı şekillerde isimlendirilmekle

birlikte < 1 cm olan lezyonlar radial skar, >1 cm lezyonlar kompleks sklerozan lezyon olarak tanımlanmıştır. Çoğunlukla asemptomatik olup mamografinin tarama amaçlı kullanılmasıyla görülme sıklığı artmıştır (82).

Tabar ve Dean, radial skarı; merkezde radyolüsensinin bulunduğu, merkezden dışa doğru yayılan spiküler uzantıların görüldüğü, farklı projeksiyonlarda değişkenlik gösteren bir yapıya sahip olduğu, spiküller yapılaraya paralel uzanan çizgisel radyolüsen oluşumların bulunduğu ve bu belirtilere palpasyon veya deri değişikliklerinin eşlik etmediği bir patoloji olarak tanımlamıştır (81). Görüntüleme bulguları sıklıkla malign lezyonlarla karışsa da, merkezde kitle yerine görülen ve “siyah yıldız (black star)” olarak tanımlanan yapı, radial skarın ayırt edilmesinde tipiktir. Ancak her vakada merkezde skar yapısı görülmeyebilir (83). Ultrasonografide genellikle sadece distorsiyon şeklinde gözlenirken, bazen düzensiz sınırları olan hipoekoik bir alan veya kitle olarak da tespit edilebilir.

Radial skar, iyi huylu patolojik özelliklere sahip olmakla birlikte, kapsamlı tarama çalışmaları bu lezyonların atipi ve maligniteyle ilişkilendirilebileceğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, radial skarın bağımsız bir kanser gelişim riski faktörü olabileceği düşünülmektedir (81).

2.3.3 İntraduktal papillom

Memenin papiller neoplazileri, fibroepitelyal tümörler grubunda olup meme tümörlerinin %1-1.5 kadarını oluştururlar. Duktal sistem içinde gelişmektedirler. Histopatolojik olarak heterojen bir grup olarak, benign papiller neoplaziler olarak adlandırılan atipili ya da atipisiz hiperplazi gösteren soliter papillom, papillomatozis ve malign papiller lezyonları kapsamaktadır (84).

Soliter papillomlar, santralinde fibrovasküler bir sap bulunan, papiller şekilli epitelyal ve miyoepitelyal proliferasyonlardır. Perimenopozal dönemde genellikle soliter olarak görülürken, genç hastalarda periferik duktuslarda çoklu şekilde (papillomatozis) bulunabilir ve bu durumda malign dönüşüm riski daha yüksektir (84).

Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte, seröz, sarı-kahverengi veya kanlı meme başı akıntısı gibi semptomlarla da ortaya çıkabilir. Büyük papillomlar palpasyonda tespit edilebilir ve normalde mamografide gizlenen lezyonlar görünür hale gelebilir. Ultrasonografide, retroareolar yerleşimli papillomlar dilate bir duktus segmenti içinde hipoeoik bir lezyon olarak görülürken, mamografide bazen mikrokalsifikasyonlar eşlik edebilir (84).

Tanıda galaktografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MRG-galaktografi gibi yöntemler kullanılabilir.

2.3.4 Atipik duktal hiperplazi

Atipik duktal hiperplazi (ADH), düşük dereceli duktal karsinoma in situ (DKİS) kriterlerinin bir kısmını karşılayan, ancak tamamını içermeyen, genellikle 2 mm'den küçük intraduktal proliferatif bir lezyondur. Bu durumda, yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinlerin (örneğin CK5/6) kaybı dikkat çeker. Görüntüleme bulguları oldukça nonspesiktir. Mamografide en yaygın bulgu amorf veya pleomorfik mikrokalsifikasyonlardır. USG'de genellikle intraduktal veya intracystic bir kitleye rastlanır ve bu durum bazen mikrokalsifikasyonlarla birlikte görülebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise küçük bir kitle ya da fokal kitlesel olmayan kontrastlanam olarak tespit edebilir (85). Benign histolojiye sahip olmalarına rağmen; eşlik eden kanser varlığını dışlamak amacıyla eksizyonu önerilir. Eksizyon sonrasında maligniteye dönüşüm oranının %25 ile %85 arasında değiştiği belirtilmiştir (86).

2.3.5 Flat epitelyal atipi

Kolumnar hücre değişiklikleri spektrumunu içerisinde, atipili kolumnar hücre hiperplazisi flat epitelyal atipi olarak adlandırılmaktadırlar. Görüntülemede spesifik bir bulgusu olmamakla birlikte, en sık MMG'de kalsifikasyonlar, daha nadir olarak kitle ya da asimetri olarak görülebilir. Çalışmalarda kalsifikasyonlar sıklıkla amorf şeklinde olmakla beraber, ince pleomorfik, kaba heterojen ya da noktasal olabilir (87). USG'de düzensiz şekilli, mikrobule, hipoeoik ya da kompleks ekojenite, paralel

oryantasyonlu ve posterior akustik özellik göstermeyen kitle olarak görülebilir (88). MRG'de FEA kitlesel olmayan lezyon ya da kitle olarak görülebilir.

2.3.6 Lobüler neoplazi

Lobüler (intraepitelyal) neoplazi (LN/LIN), TDLÜ'den kaynaklanan atipik epitelyal lezyon patolojilerini kapsayan bir spektrumdur. Atipik lobüler hiperplazi (ALH) ile lobüler karsinoma in situ (LKİS) arasında yer alır. Histopatoloji, basal membranın aşılmadığı atipik epitel proliferasyon ile karakterizedir. Tübüllerdeki asiner yapının özelliklerine göre alt gruplara ayrılmaktadır.

- LİN 1: Atipik lobüler hiperplazi (ALH) eş değeridir.
- LİN 2: İn situ lobüler karsinoma (LKİS) karşılık gelir. Asiner yapı korunmuş olup, yavaş büyür ve uzun yıllar stabil kalır.
- LİN 3 tip 1: İleri derecede atipik hücreler ile karakterize olup, asiner yapı bozulmuştur. Pleomorfik LKİS'ya karşılık gelir.
- LİN 3 tip 2: Florid tip LKİS karşılık gelir. Taşlı yüzük tipi hücrelerden oluşur.

Genellikle görüntüleme ile saptanamazlar ve biyopsi sırasında rastlantısal bir bulgu olarak bulunurlar. Mamografide kalsifikasyonlar ile ilişkili olarak, sıklıkla amorf kalsifikasyonlar şeklinde görülürken, manyetik rezonans görüntülemeye kümelenmiş, non-mass kontrast tutulumu gözlenir. ALH'nin cerrahi eksizyonu tartışmalıdır ve çoğunlukla %7'lik bir maligniteye dönüşüm oranı bildirilmiştir. Kalsifikasyonlar iyi örneklendiğinde ve başka risk faktörleri olmadığında, bu oran %3'e kadar düşebilir. Eğer görüntüleme ve patoloji uyumsuzsa, eksizyon gereklidir. Meme kanseri gelişme riski ise 3-4 kat artmakta ve 25 yıllık takipte mutlak risk %27,5-30 arasında değişmektedir. Bu riskleri azaltmak için risk azaltıcı ilaçlar ve ek tarama yöntemleri önerilebilir (76).

2.4 Malign Meme Lezyonları

2.4.1 Duktal karsinoma in situ

Duktal karsinoma in situ, duktus içerisinde malign epitelyal hücrelerin bazal membran invazyonu olmaksızın proliferasyonudur (1). Epidemiyolojik, histopatolojik ve genetik çalışmalar DKİS'in invazif kanserin malign prekürsörü olduğunu göstermektedir (89). Duktal karsinoma in situ vakaları genellikle asemptomatik olup, tarama programları sırasında tespit edilir. Bununla birlikte, semptomatik olan hastalar çoğunlukla ele gelen kitle veya kanlı meme başı akıntısı gibi şikayetlerle başvururlar. DKİS'in % 3-5 olan insidansı mamografinin tarama programına girmesi ile tespit edilen kanserlerin % 30'unu oluşturmaktadır (90).

DKİS, karsinomlar içerisinde histopatolojik, klinik ve prognostik olarak heterojen bir grubu yansıtmaktadır. Bu nedenle heterojen yapısını yansıtan farklı histopatolojik sınıflandırmalar önerilmiştir. Güncel klinik uygulamada kabul gören sınıflama, nükleer atipi derecesi, mitotik aktivite ve nekroz düzeyine dayanan prognostik bir sınıflamadır. Bu sınıflamada DKİS, grade 1 (iyi diferansiye), grade 2 (orta diferansiye) ve grade 3 (kötü diferansiye) olmak üzere ayrılmaktadır. Ayrıca, mikroskopik olarak gözlenen baskın büyüme paternine göre DKİS, komedo, kribriform, solid, mikropapiller ve papiller gibi alt tiplere ayrılmıştır. Komedo tipi, belirgin nekroz ve kalsifikasyon alanları içeren solid bir komponent ile en malign form olarak kabul edilmektedir (2). Klinik kullanımda bu sınıflamaya ek olarak farklı sınıflandırmalar kabul görmüştür. Van Nuys sınıflandırma sistemi, duktal karsinoma in situ (DKİS) hastalarında nekroz ve nükleer dereceye dayalı bir modeldir. Üç alt grup tanımlanır: nekroz içermeyen düşük dereceli DKİS, nekroz içeren düşük dereceli DKİS ve nekroz olup olmamasına bakılmaksızın yüksek dereceli DKİS (91). Bu sınıflama, hastalıksız sağ kalım ve lokal nüks ile yakından ilişkilidir. Birleşik Krallık Meme Tarama Patoloji Grubu ise, sitonükleer özelliklere dayanan üç alt grup önermiştir. Düşük dereceli DKİS, mikropapiller ve kribriform özellikler gösteren küçük düzenli hücre gruplarından oluşur, yüksek dereceli DKİS ise büyük ve pleomorfik hücrelerden

oluşur ve genellikle nekroz ile ilişkilidir. Orta dereceli DKİS, bu iki grup arasında yer alır (92).

Yüksek nükleer grade ve komedonekroz, hormon reseptörlerinin negatif olması, erbB2'nin ve P53'ün overekspresyonu, anormal DNA ploidi, yüksek S fazı fraksiyon, büyük tümör boyutu (10 mm'den büyük), yetersiz sınır güvenliği, genç yaş gibi faktörler agresif tümör biyolojisi ile ilişkilendirilmiştir (4).

DKİS duktal sistem içinde sınırlı kalıp, duktal yapıları atlayarak yayılırlar. Bu nedenle tüm DKİS'lerin ortalama %30'unda, çapı daha da büyük olan DKİS'lerin ise %60'dan fazlasında multifokal tümör görülmektedir (71).

Hastalar semptomatik olmadıkları için DKİS'lerin %90'ına tarama mamografisi ile tanı konulmakta olup en sık mamografi bulgusu mikrokalsifikasyonlardır (93). Daha az sıklıkla düzensiz şekilli kitle ya da asimetri, santral dansitesi olmayan spiküle konturlu opasite veya distorsiyon, iyi sınırlı kitle ve patolojik meme başı akıntısı için yapılan galaktografide duktusta dolum defekti ya da kesintiye uğramış duktus şeklinde prezente olurlar. Elli yaşından genç kadınlarda mikrokalsifikasyonlar tek başına DKİS'in en güvenilir bulgusu iken, elli yaşından büyük kadınlarda meme yoğunluğundaki değişiklik nedeni ile yapısal distorsiyonlar öne çıkan özelliklerdir (94). Mamografide mikrokalsifikasyonlar ile birlikte kitlesel dansite ve USG'de mikrokalsifikasyon alanı içerisinde hipoekoik bir kitle eşlik etmesi varlığında invaziv komponentten şüphelenilmelidir. İn situ karsinomların karakteristik sonografik görünümü yoktur. Mikrokalsifikasyonlara kitle eşlik etmiyorsa ve 1 cm'den daha az bir alanı kapsıyorsa çoğu normal parankimden ayırt edilemezler. En sık USG bulgusu; eğer kalsifiye bir DKİS olgusuysa kitle ya da dilate duktus içerisinde gözlenen ekojenik odaklardır (95). Nonkalsifiye DKİS, sonografik incelemede genellikle düzensiz şekilli ve mikrolobülasyonlar barındıran hipoekoik kitleler olarak gözlemlenir (95). Bu bulguya yapısal distorsiyon eşlik edebilir. USG DKİS'te minor bir role sahip olsa da, şüpheli bir alanda kitle aramak için kullanılabilir. Bu alandan biyopsi, invazif komponentin tespit edilmesi açısından hayati öneme sahiptir. Çünkü invazif hastalığın varlığı, cerrahi tedavi yöntemlerini değiştirebilir.

Duktal karsinoma in situ olgularında, mikrokalsifikasyonların mamografik görünimleri ile tümör derecesi arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (92). Böylece mamografik olarak benign, orta derecede şüpheli ya da yüksek derecede şüpheli olarak sınıflandırılabilirler. Grup, ince, granüler mikrokalsifikasyon kümeleri daha çok düşük dereceli DKİS ile ilişkili iken; ince, dallanan, pleomorfik mikrokalsifikasyonlar yüksek dereceli DKİS ile ilişkilidir. Ancak, mamografide DKİS lezyonları gerçekte olduğundan daha küçük değerlendirilebilir (96). Bu noktada MRG mikrokalsifikasyon ve multifokal özellik göstermeyen DKİS vakalarını saptamada daha sensitiftir (97). DKİS'ların %70-90'ı kontrastlı MRG'de kontrast tutmakta olup, yaklaşık %40'ında kontrast tutulum paternleri çoğu invazif karsinomdan farklı olarak benign özellikler gösterebilir (65). MRG'de en tipik bulgu lineer ya da segmental dağılım gösteren kitledışı kontrast tutulumudur. Nadiren belirsiz, düzensiz veya spiküle konturlu kitle, bölgesel kontrastlanma gibi farklı bulgular ile de ortaya çıkabilir. İnvazif kanserlerden farklı olarak, kinetik bulgular benign lezyonlara benzer özellikler gösterebilir ve buna dayanarak lezyonun benign olduğu düşünülmemelidir. Ayrıca düşük dereceli DKİS, MRG'de hiç bulgu vermeyebilir. Eğer mamografide şüpheli kalsifikasyonlar varsa, MRG'de kontrast tutulumu olmaması maligniteyi ekarte etmez. MRG lezyonun tahmin edilenden daha geniş bir alanı kapladığını gösterebilir. Bu nedenle hem lezyonun yayılımını belirlemek hem de karşı memeyi değerlendirmek açısından faydalıdır (65).

Mikrokalsifikasyonların histopatolojik değerlendirilmesi için en tanı güvenilir yöntem vakum eşliğinde biyopsidir. USG'de lezyonun karşılığı net olarak görülebiliyorsa USG eşliğinde kalın iğne biyopsisinden de faydalanılabilir. Her iki biyopsi yönteminde de biyopsi spesmenlerine grafi çekerek kalsifikasyonların örneklendiği teyit edilmelidir (65).

DKİS vakalarının kaçınılmaz olarak invaziv karsinoma dönüşeceği varsayımı uzun yıllar geçerli olmuştur. Ancak, son yıllarda yapılan büyük çaplı klinik ve takip çalışmalar, DKİS'in tedavi edilmediği takdirde yaklaşık %50'sinin invaziv tümöre dönüşebileceğini göstermiştir. Bu aynı zamanda, lezyonların yarısının hayat boyunca invaziv tümöre ilerlemeyeceğini de ortaya koymaktadır (98, 99).

DKİS'in erken saptanması ve uygun tedavisi ile invaziv tümör insidansı ve sonucunda mortalitede azalma ön görülmektedir. Lezyonların erken evrede saptanması, meme koruyucu tedavilerin uygulanmasına da olanak sağlamaktadır (100).

2.4.2 İnvaziv kanserler

2.4.2.1 İnvaziv duktal karsinom

Meme kanserlerinin %60 ile 80'ini oluşturan en sık görülen tipidir. TDLÜ'den orijin alan basal membranı geçen invaziv epitelyal tümördür. İnvaziv duktal kanserler (İDK) içerdikleri hücre tipine göre alt gruplara ayrılır. Sıklıkla %85-90'u özel bir hücre tipi olmayan İDK-NOS (Non otherwise specified) ya da NST (No special type) olarak adlandırılır (101). İnvazif duktal karsinomun (İDK) tümörün farklılaşma düzeyine göre, grade 1 tümörler iyi diferansiye, Grade 2 orta derecede diferansiye ve Grade 3 kötü diferansiye olarak sınıflandırılır (76). Diferansiyonda tübül oluşumundaki azalma, artan nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısına dayanır. E-cadherin ekspresyonu duktal lezyonlarda korunurken lobüler lezyonlarda kaybedilir (76). En sık semptom palpabl kitle ile olmakla birlikte, meme başı ya da ciltte çekinti, peau d'orange görünümü, göğüs duvarına invazyon, Paget hastalığı gibi çeşitli bulgularla ortaya çıkabilir (102).

Mamografide genellikle düzensiz sınırlı, yüksek dansiteli ve yapısal distorsiyonun eşlik ettiği kitle olarak izlenir. Çevresel desmoplastik reaksiyon varlığına bağlı spiküle uzanımlar görülebilir. Ancak düzgün sınırlı bir kitle şeklinde de presente olabilirler. Spiküle kenarlar, grade 1 tümörlerde %41, grade 3 tümörlerde ise %26 oranında görülmektedir. Ultrasonografide ise irregüler şekilli, düzensiz ve belirsiz sınırlı, akustik gölgelenmenin eşlik ettiği hipoekoik kitle özelliğindedir (76). Ayrıca ultrasonografi bulgularında IDC'nin %18-36 oranında düzgün sınırlı kitle olarak tespit edilebildiği belirtilmiştir. Meme MRG'de sıklıkla irregüler şekilli, spiküle konturlu, kitlesel kontrast tutulumu olarak presente olmakla birlikte değişik görünümelerde ortaya çıkabilir. MRG'da genellikle plato veya hızla kontrastla boyanarak erken

yıkanma (wash-out) (%76-91) gözlenir (76). İnvaziv kanserlerin yayınlığının değerlendirilmesi ve başka odakların araştırılması için özellikle koruyucu meme cerrahisinden öncesinde MRG kullanılır.

2.4.2.2 İnvaziv lobüler karsinom

İnvaziv lobüler karsinom (İLK) ikinci en sık meme kanseridir. İnsidansı %5 ile %15 arasında değişmekte olup son yıllarda tarama programları ile sıklığı artmaktadır. İnvaziv duktal karsinom ile benzer şekilde TDLÜ'den köken alır. Etyopatogenezinde, CDH-1 geni tarafından kodlanan E-cadherin kaybı nedeni ile olduğu düşünülmektedir (103). Çoğunlukla tarama programlarında zor saptanmaları nedeniyle ileri yaşlarda tespit edilirler.

İnvaziv lobüler karsinomun meme stromasında yayılım paterni diffüz olup, desmoplastik reaksiyon oluşturmazlar. Bu nedenle net bir kitle etkisi oluşturmayıp görüntüleme yöntemlerinde daha zor seçilirler. Presentasyonları multisentrik olup %20 oranında bilateralidir (104). Mamografide %44-65 oranında spiküle ya da belirsiz sınırlı kitle, %10-34 oranında yapısal distorsiyon ve %1-14 oranında asimetri şeklinde izlenirler. Lezyonun dansitesi meme dokusuna eş ve az ise seçilemeyebilirler (104).

USG bulgusu %54-61 oranı ile akustik gölgelenme veren irregüler şekilli, angular marjınlı kitlelerdir (104). USG'de bazen seçilemeyebilirler ya da silik gölgeler şeklinde izlenebilirler. İLK olgularında bilateralite, multisentrisite ve tanısal zorluklar nedeniyle duyarlılığı en yüksek görüntüleme yöntemi MRG'dir (104). Olguların yaklaşık %50'sinde tedaviyi, %28'inde ise ek odakların saptanmasıyla cerrahi protokolünü değiştirdiği gösterilmiştir (104).

2.4.2.3 Tübüler karsinom

Tüm meme karsinomlarının %2-4'ünü oluşturmaktadırlar. Histopatolojisinde yüksek oranda diferansiye tübüler yapılar yer almaktadır (105). Tübüler karsinom iyi prognozlu ve ileri yaş meme tümörüdür. Sıklıkla radial skar ile birlikte görülür ve iki

patolojiyi ayırt etmek zordur. Mamografide irregüler şekilli, uzun spikülasyonları bulunan küçük lezyonlardır, nadiren yuvarlak veya oval şekillilerdir (105). Sonografide ise ışınsal uzanımları bulunan, belirsiz sınırlı, akustik gölgelenme veren, hipoekoik solid lezyonlar şeklinde izlenir. MRG’de spiküle kitleler şeklinde izlenmekte olup genelde giderek artan kontrastlanma paterni sergilerler (105, 106).

2.4.2.4 Müsinöz karsinom

Müsinöz karsinom, müsin üretimiyle karakterize, İDK’nın nadir bir alt tipi olup meme kanserlerinin %1-4’ünü oluşturur. Saf tip tümörlerde müsin oranı %90’ın üzerindeyken, daha az müsin içerenler “İDK müsinöz özellikli” ya da “miks tip” olarak adlandırılır. Görüntülemelerde, mamografide genellikle oval, yuvarlak, düzensiz (lobüle) ve yoğun bir kitle olarak izlenir; kalsifikasyonlar daha çok karışık tiplerde görülür. Ultrasonografide hipoekoik veya izoekoik, genellikle posterior güçlenme gösteren kitleler gözlenirken, MRG’de yüksek müsin içeriğine bağlı olarak T2/STIR sinyalinde belirgin artış ve yavaş çevresel kontrastlanma tipiktir (107). Vakaların %75’inde DKİS eşlik ederken, aksiller metastaz oranı %12, sistemik metastaz oranı %2’dir. Çoğunlukla östrojen reseptörü pozitifdir. Genelde kadınlarda görülen bu tümörler yavaş büyür, ileri yaşlarda teşhis edilir ve saf müsinöz karsinomun prognozu İDK NST’ye göre daha iyidir. Saf tipte 5 ve 10 yıllık kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %94 ve %89 iken, miks tipte bu oranlar İDK NST ile benzerdir (107).

2.4.2.5 Papiller karsinom

Meme kanserlerinin %2’sinden azını oluşturur ve genellikle postmenopozal kadınlarda (65-70 yaş) görülür; erkek meme kanserlerinin %2-3’ünü de oluşturabilir (108). Kanlı meme başı akıntısı en sık ortaya çıkan semptomdur. Lokalizasyon olarak santral yerleşimli olma eğilimindedir. Malign papiller neoplazi bir grup tümör ailesini içine almaktadır. Bu grupta; papillomdan gelişen DKİS, papiller DKİS, intrakistik papiller karsinom, solid papiller karsinom ve intrakistik papiller karsinomdan gelişen invaziv karsinom yer alır. İn situ ve invaziv formları birbirinden ayırmak çoğu zaman zor olabilir. İntraduktal yerleşimli in situ formunda küme yapmış kalsifikasyonlar

gözlenirken, intrakistik form MMG’de iyi sınırlı kitle, USG’de ise kompleks kitle şeklinde gözlenir. İnvaziv formlar MMG’de yuvarlak ya da oval şekilli kitle şeklinde presente olurken spikülasyon nadirdir. USG görünümü ise solid ya da kistik ve solid komponentler içeren kitleler şeklindedir (108, 109). Prognozu İDK NST’ye göre nispeten daha iyidir. Tedavisi eksizyon, sentinel lenf nodu biyopsisi, radyoterapi ve ER(+) durumunda endokrin tedaviyi içerir.

2.4.2.6 Metaplastik karsinom

Metaplastik karsinom, malign mezankimal ve epitelyal diferansiyonun bir arada görüldüğü agresif bir meme tümörüdür. Meme kanserleri içerisinde %1’den azını oluşturur. Postmenopozal kadınlarda daha sık görülmektedir (110). Diğer İDK türlerine göre daha agresif bir tümördür. Klinik olarak, büyük, palpabl bir kitle şeklinde ortaya çıkabilir ve hızla büyüyebilir; nodal metastazlar diğer meme kanserlerine göre daha sık görülmektedir. Mamografi ve ultrason özellikleri benign lezyonları taklit edebilir. Mamografide, yuvarlak veya düzensiz şekil, spiküle kitle olarak görülebilirler; kalsifikasyon nadiren eşlik edebilir. Ultrasonografide, yuvarlak ya da oval, iyi sınırlı hipoeoik kitle veya kistik ve solid miks bir kitle olarak görülebilir. Nadiren düzensiz sınırlı da olabilir (111). Hızlı büyümeleri nedeniyle ayırıcı tanıda, primer meme sarkomu (PBS), malign filodes tümörü, metaplazis göstermeyen invaziv duktal karsinom (IDC) ve müsinöz karsinom yer alır.

2.4.2.7 Nöroendokrin karsinom

Memenin nöroendokrin tümörleri, kromogranin A ve sinaptofizin ile boyanan nöroendokrin yapının immunohistokimyasal inceleme ile saptanmasıyla teşhis edilir. İlk olarak 2003 yılında WHO sınıflamasında invaziv kanserlerin bir alt türü olarak tanımlanmış, 2019’daki güncelleme ile epitelyal tümörler altında ancak invaziv kanserlerden ayrı bir grup olarak sınıflandırılmıştır. Nöroendokrin tümörler, düşük/orta dereceli morfoloji gösterirken, nöroendokrin karsinom yüksek dereceli morfolojiye sahiptir. Radyolojik olarak daha yuvarlak veya oval şekilli, düzgün sınırlı

veya mikrolobüle olma eğilimindedir ve nadiren mikrokalsifikasyon, akustik güçlenme veya gölgelenme bulguları gösterir (112).

2.4.2.8 Lenfoma

Primer meme lenfoması memeyi ve bazen ipsilateral aksiller lenf nodlarını tutan, malign lenfosit proliferasyonudur. Öncesinde veya eşzamanlı olarak sistemik bir lenfoma bulunmamasıyla tanımlanır. Meme kanserlerinin <%1'inden azını oluştururlar. Diffüz büyük B hücreli lenfoma en sık gözlenen alt tiptir. Mamografide sınırları belirgin ya da belirsiz, lobüle bir kitle veya global asimetri görülebilir. Kalsifikasyon genellikle görülmez. Ultrasonografide, düzensiz veya oval şekilli, sınırları belirsiz, heterojen ekojenik yapıda, hipervasküler bir kitle gibi saptanabilir. PET/BT, tanı ve evreleme için hiperaktif metabolizmayı gösterir (113).

2.4.2.9 Paget hastalığı

Paget hastalığı, kadın meme kanserlerinin %0,7'si ve erkek meme kanserlerinin %1,5'ini oluşturur. Meme başı epidermisinde adenokarsinoma (Paget) hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Meme başında ekzamatöz değişikliklerle ayırt edilir. Vakaların %86'sında altta yatan malignite, genellikle yüksek grade'li DKİS sorumludur. Hastalığın oluşum mekanizmasında iki farklı senaryo düşünülmektedir; Paget hücrelerinin laktiferöz duktuslardan kaynaklanarak epidermise doğru ilerlediği ya da nadiren meme başındaki epidermal yapılardan da orijin aldığı şeklindedir (114).

Genellikle meme başından başlar ve areolaya doğru ilerler. Lezyonlar tek taraflı olup hastaların yarısında palpasyon bulgusu bulunur. Mamografide meme başı ve areolanın kalınlaşması tek bulgu olabilir. Meme başında retraksiyon, malign kalsifikasyonlar, nipple-areola kompleksi düzeyinde ya da parankimal kitle, asimetri, yapısal distorsiyon diğer mamografik bulgulardır (115). Ultrason, şüpheli kitlelerin belirlenmesi ve biyopsi yapılması amacıyla kullanılabilirken, MRG altta yatan maligniteyi saptamak ve cerrahi öncesi evreleme ile tedavi planlaması için kapsamını belirlemek için önemlidir (116).

2.4.2.10 Metastatik hastalık

Meme metastazları nadir olup tüm meme malignitelerinin yalnızca %2-3'ünü oluşturur. Sıklıkla ekstramamarian kanserlerin yayılımları ile olmakla birlikte; karşı memeden kontralateral metastazlarda görülmektedir (80). En sık memeye metastaz hematolojik yolla, melanoma, lenfoma, akciğer, ovarian veya gastrointestinal kanserlerden kaynaklanır. Erkeklerde en sık kaynak prostat adenokarsinomudur. Primer meme kanserlerine kıyasla daha çok sayıda ve iki taraflı olma eğilimindedir. Mammografide yuvarlak, iyi sınırlı ve genellikle kalsifikasyonsuz kitleler görülürken, ultrasonografide yuvarlak ya da oval, solid ve hipoekoik kitleler tespit edilebilir(80) .

2.4.3 Meme Kanserinde Moleküler Sınıflandırma

Moleküler teknolojilerdeki son gelişmeler, kanser hücreleri tarafından eksprese edilen biyobelirteçleri kullanarak luminal A, luminal B, HER2 pozitif ve üçlü negatif meme kanseri (TNBC) olmak üzere dört farklı gruba ayırmalarına olanak tanımıştır. Bu sınıflandırmada temel moleküler belirteçler östrojen, progesteron ve HER2 olup, bu belirteçler immünohistokimyasal teknikler kullanılarak saptanmaktadır. Bunlara ek olarak Ki-67,tümör proliferasyonunu gösteren yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçtir ve patolojiyi daha iyi anlamaya katkı sağlar (bkz. Tablo 1). Tüm bu belirteçler bir araya geldiğinde, tanı, prognoz ve tedavi hakkında önemli bilgiler sunar (117).

Luminal A meme kanseri, ER pozitif ($\geq$ %1), yüksek PR ekspresyonu ($\geq$ %20) ve düşük Ki-67 ekspresyonu ($<$ %20) sergileyen subtiptir. Gruplar arasında en sık görülen ve en iyi prognozlu tip olup vakaların yaklaşık %50–60'ından sorumludur (117, 118). Genellikle invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom, müsinöz, kribriform ve tübüler karsinomlar bu alt gruba girer (117).

Luminal B meme kanseri, ER pozitif ($\geq$ %1), PR ekspresyonu düşük veya yok ($<$ %20), HER2 negatif ($\leq$ %10) veya HER2 pozitif ($>$ %10) olabilir. Luminal B, HER2 negatif olduğunda, genellikle ve Ki-67 ekspresyonu yüksektir ($\geq$ %20). Eğer luminal

B HER2 pozitifse, PR ve Ki-67 düzeyleri değişkenlik gösterebilir (117). Ancak genel olarak luminal A'ya kıyasla daha yüksek Ki-67 düzeylerine sahiptir, bu da tümör büyümesini hızlandırır ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir (118). Klinik olarak Luminal A tümörler hormonal terapiden fayda görürken, luminal B tümörler kemoterapi için uygun adaylar olabilirler.

HER2 zengin meme kanseri, hormon reseptörlerinin yokluğu (ER < %1 ve PR < %20) ve yüksek HER2 düzeyleri (> %10) ile karakterizedir (117). Genellikle ILC ile ilişkilidir ve tüm meme kanserlerinin %10–15'ini oluşturur. Yüksek Ki-67 ekspresyonu (> %20) gösterir ve bu da onu luminal meme kanserlerine kıyasla en hızlı büyüyen ve prognozu kötü alt tip yapar (118, 119). HER2'yi hedef alan trastuzumab (anti HER2 reseptör monoklonal antikor) gibi ilaçların eklenmesiyle hastalıksız sağ kalım oranların ciddi iyileşmeler sağlanmıştır.

TNBC (Üçlü Negatif Meme Kanseri), hormon reseptörleri (ER <%1, PR <%20) ve HER2 ($\leq$ %10) ekspresyonunun olmamasıyla tanımlanır ve tüm meme kanseri vakalarının %10'unu oluşturur. Bu alt tip, DNA değişiklikleri ve genetik mutasyonlarla, özellikle BRCA1 gen mutasyonu ile ilişkilidir(117). Dört meme kanseri alt tipi arasında en agresif olanıdır; en yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine (> %30) sahiptir ve en kötü prognoz ile ilişkilidir. Genellikle İDK, apokrin varyantlar ve metaplastik karsinomlarla ilişkilidir (117, 118).

Ayrıca, çeşitli gen ekspresyonu çalışmaları, TNBC'nin yedi farklı alt tipe ayrılabilceğini ortaya koymuştur: bazal-benzeri 1 (BL1), bazal-benzeri 2 (BL2), mezenkimal-benzeri (M), mezenkimal kök hücre-benzeri (MSL), immünmodülatör (IM), lüminal androjen reseptörü (LAR), klodin-düşük tip (CL) (117, 120) Meme Kanseri Moleküler Alt Gruplarının Moleküler Özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Meme kanseri moleküler alt gruplarının moleküler özellikleri

Kanser Alt Tipi	Biyobelirteçler	Diğer Belirteçler
Luminal A	ER ($\geq\%1$), PR ($\geq\%20$), Ki-67 ($<\%20$)	BCL2, CK8/18, ESR1, GATA3, TRPS1, GPR160, TMEM45B, BAG1
Luminal B (HER2-negatif)	ER ($\geq\%1$), PR ($<\%20$), HER2 ($\leq\%10$), Ki-67 ($\geq\%20$)	CK8/18, GATA3, TRPS1, ESR1, FOXA1, CXXC5, BIRC5, BLVRA, UBE2T
Luminal B (HER2-pozitif)	ER ($\geq\%1$), PR ($<\%20$), HER2 ($>\%10$), Ki-67 ($\%15-30$)	CK8/18, GATA3, TRPS1, MKI67, siklin B1
HER2-pozitif	ER ($<\%1$), PR ($<\%20$), HER2 ($>\%10$), Ki-67 ($>\%30$)	ERBB2, MYC, MAPK, TP53, VHL, ATM
HER2-düşük	ER ($\geq\%1$), HER2 ($>\%10$), Ki-67 ($\leq\%30$)	BCL2, BAG1, FOXA1, ESR1, CCNE1, CCNB1, MYBL2, MKI67, MELK
TNBC- BL1 Alt Tipi	ER ($<\%1$), PR ($<\%20$), HER2 ($\leq\%10$), Ki-67 ($>\%30$)	EGFR, CK5/6, CK14, CK17, MYC, PIK3CA, CDK6, AKT2, KRAS, FGFR1, IGF1R, CCNE1, CDKN2A/B, BRCA, PTEN, MDM2, RB1, TP53

2.5 Meme Görüntüleme Yöntemleri

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür (121). Meme kanserinde erken teşhis, sağkalımı artırır ve ölümleri azaltır. Dünyada meme kanserinden ölümlerde azalma izlenmektedir. Erken teşhis ve tedavi yöntemlerinin bunda etkili olduğu düşünülmektedir (122, 123).

Meme görüntüleme uygulamaları, ilk dönemlerden günümüze kadar teknolojik anlamda büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Bu süreçte, film mamografisinden ve xeromamografiden, tam dijital mamografiye ve dijital meme tomosentezine geçiş yaşanmıştır. Ultrasonografi, mamografinin tamamlayıcı bir yöntemi olarak kullanılır ve bu görüntüleme yöntemleri, meme görüntüleme alanının gelişiminde önemli rol oynamıştır.

Ultrason (USG), mamografi (DM) ve tomosentez (DBT) gibi yöntemler ve bunların en yeni versiyonları, “morfolojik görüntüleme” olarak adlandırılan alanı

oluşturur ve meme kanserinin erken teşhisinde temel bir rol oynamaya devam etmektedir (124).

2.5.1 Mamografi

Mamografi, memenin temel görüntüleme yöntemi olup, tarama ve tanısal amaçlı kullanılmaktadır. 1963 yılında, mamografi taraması üzerine yapılan ilk randomize klinik çalışma, konvansiyonel mamografinin meme kanserine bağlı ölümleri önemli ölçüde azalttığını gösterdi (125). Günümüze kadar yapılan randomize kontrollü çalışmalar mamografi taramasının meme kanseri ölümlerini en az %20 oranında azaltabileceğini göstermiştir (126, 127).

Mamografi, düşük enerjili X ışını kullanarak yüksek uzaysal çözünürlük ve kontrast oluşturan özel bir yumuşak doku radyografisidir. X ışınının oluşumu ve kullanım aşamalarının farklılığıyla klasik radyografiden farklılık gösterir. X ışını enerjisini belirleyen temel etkenler anot materyali ve tüp akım kilo voltajıdır (kVp). Anot materyali olarak radyografi cihazlarında Tungsten (W) kullanılırken mamografide genellikle Molibden (Mo) kullanılır. Molibden düşük enerjili karakteristik radyasyon üretilmesine olanak sağlar. Tüp akımı ise radyografinin aksine düşük olup 24-30 kVp'dır. Mamografideki uzaysal çözünürlüğün yüksek olmasına katkı sağlayan diğer faktör, küçük fokal spottur. Klasik mamografide 0.3 mm, magnifikasyon grafilinde 0.1 mm olarak kullanılmaktadır. Ekspozur süresinin uzunluğu rezolüsyona katkı sağlayan diğer bir faktördür. Radyografik incelemelerin (yaklaşık 0,01 saniye) aksine mamografide süre daha uzundur (1 – 1,5 saniye). Mamografide ayrıca hareketi önlemek, saçılma ve bulanıklığı azaltmak için kompresyon yöntemi kullanılır. Bu durum fibroglandüler doku dağıtılarak süperpozisyon azaltılır ve kompresyona dirençli sert dokular (genellikle maligniteler) daha iyi görünür hale getirir. İlk geliştirilen konvansiyonel mamografi yerini zamanla dijital sistemlere bırakmıştır.

Standart MMG, her iki memenin kraniokaudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) iki yönlü projeksiyonu ile gerçekleştirilir. İlk görüntüler kontrol edildikten sonra,

gereklilik halinde spot kompresyon, spot magnifikasyon, mediolateral (ML), egzare CC gibi ek çekimler yapılır. ACR Amerika Radyoloji Derneği (American College of Radiology)'nin 2013'te yayınladığı “Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi” (Breast Imaging Reporting and Data System-BI-RADS)'ne göre bulgular tanımlanır (128).

BI-RADS'a göre, meme parankimi mammografide (MMG) 4 tipe ayrılmaktadır. Tama yakın yağlı (< %25 fibroglandüler doku), dağınık fibroglandüler (%25-%50 fibroglandüler doku), heterojen yoğun meme dokusu (%50-%75 fibroglandüler doku) ve çok yoğun meme dokusu (> %75 fibroglandüler doku) olarak gruplandırılmaktadır (128). Meme parankim yoğunluğu arttıkça, mammografinin duyarlılığı azalmaktadır.

Mamografide tanımlanan bulgular kitle, kalsifikasyon, asimetri, yapısal distorsiyon ve meme başı ile cilt retraksiyonudur. Ayrıca daha az sıklıkta görülen intramamarian lenf nodu, dilate duktus, ciltte kalınlaşma, trabeküler kalınlaşma, aksiller lenfadenopati diğer bulgulardır.

Kitleler, iki farklı mamografik projeksiyonda görülen, konveks kenarlara sahip, genellikle merkezde çevresine göre daha yoğun dansiteye sahip yapılar olarak tanımlanır. Mamografide, şekil (oval, yuvarlak ve düzensiz), kontur (keskin, silik, mikrobule, belirsiz, spiküle), dansite (yüksek, eşit, düşük, radyolusent) özelliklerine göre raporlanır.

BI-RADS atlasına göre mamografide kalsifikasyonlar tipik benign (cilt, vasküler, patlamış mısır görünümünde, kalın çubuk, yuvarlak, yumurta kabuğu/halka, kalsiyum sütü, distrofik, sütür), veya şüpheli olarak sınıflandırılır (128). Şüpheli kalsifikasyonlar şekillerine (amorf, kaba heterojen, ince pleomorfik, ince lineer ya da ince lineer dallanan) ve dağılımlarına göre (diffüz, bölgesel, grup, lineer, segmental) tanımlanır. Amorf mikrokalsifikasyonlar, küçük ve sıklıkla bulanık görünümde olmaları nedeniyle spesifik bir görünüme sahip değildirler. Grup, lineer veya segmental dağılım gösteren amorf kalsifikasyonlar genellikle biyopsi gerektirir. Bilateral ve diffüz amorf mikrokalsifikasyonlar genellikle iyi huylu olarak değerlendirilir. Magnifikasyon

grafileri değerlendirmede faydalı olabilir. Amorf kalsifikasyonların pozitif prediktif değeri (PPD) yaklaşık %20 olarak bildirilmiştir. BI-RADS değerlendirmede kategori 4B'dir. Kaba heterojen kalsifikasyonlar, genellikle boyutları 0.5 mm ile 1 mm arasında değişen, düzensiz şekilli ve birleşme eğilimindedirler. Distrofik kalsifikasyonlardan daha küçüktürler. Kansere ilişki olabilecekleri gibi; sık olarak bir fibroadenom, fibrozis alanlarında veya gelişen distrofik kalsifikasyonları temsil eden yağ nekroz alanlarında bulunurlar. Bilateral kaba heterojen kalsifikasyonlar genellikle iyi huylu olarak değerlendirilebilir. Tek bir kaba heterojen kalsifikasyon grubu, yaklaşık %15'ten biraz daha düşük bir pozitif prediktif değere (PPD) sahiptir; bu nedenle, bu bulgu BI-RADS değerlendirme kategorisi 4B'ye yerleştirilmelidir. İnce plemorfik kalsifikasyonlar genellikle amorf formlardan daha belirgindir ve genellikle çapları 0.5 mm'den küçüktür. Farklı boyut ve şekilde mikrokalsifikasyonları içerirler. Bu kalsifikasyonlar, ince lineer ve ince lineer dallanmış formlardan, ince lineer kalsifikasyonların yokluğu ile ayırt edilir. Kansere için biraz daha yüksek bir pozitif prediktif değere (%29) sahiptirler, ancak yine de BI-RADS değerlendirme kategorisi 4B'ye yerleştirilirler (128).

İnce lineer veya ince lineer dallanan mikrokalsifikasyonlar ince, lineer ve irregüler kalsifikasyonlardır. Çapları 0.5 mm'den küçük olup kesik kesik yerleşim paterni ve dallanmış formlarda görülebilirler. Görünümleri, meme kanserinin duktus lümenini doldurmasına bağlı lineer veya dallanan şekilde olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, ince lineer ve ince lineer dallanmış kalsifikasyonlar en yüksek pozitif prediktif değere (%70) sahiptir. Bu kalsifikasyonlar dağılımına bakılmaksızın BI-RADS değerlendirme kategorisi 4C'ye yerleştirilmelidir (128).

Kalsifikasyonların malignite olasılığını değerlendirirken, dağılım da en az morfoloji kadar önemlidir. Diffüz dağılım paterni meme dokusunda rastgele dağılmış kalsifikasyonlar ile karakterizedir. Diffüz dağılım gösteren noktasal (punktat) ve amorf kalsifikasyonlar özellikle bilateral olduklarında sıklıkla iyi huyludur. Bölgesel dağılım meme dokusunun büyük bir kısmını kaplayan (en büyük boyutta > 2 cm) ve duktus trasesine uymayan kalsifikasyonları tanımlar. Bu dağılım çoğu zaman bir kadranı veya birden fazla kadranı etkileyebilir, bu durumda malignite olasılığı azalır. Grup oluşturan

(kümeleşmiş), nispeten az sayıda kalsifikasyonun meme dokusunun küçük bir kısmını kapladığı durumlar için kullanılır. Genellikle beş kalsifikasyonun 1 cm içinde gruplanmış olduğu kolayca tanınabilir bir desendir. Üst sınır ise daha fazla sayıda kalsifikasyonun 2 cm içinde gruplanmış olduğu durumlarda kullanılır. Lineer dağılım, bir çizgi boyunca dizilmiş kalsifikasyon için belirtilir. Bu dağılım, bir duktus içerine hapsolmuş kalsifikasyonları düşündüğü için malignite şüphesini artmaktadır. Hem vasküler hem de büyük çubuk şeklindeki kalsifikasyonlar da genellikle lineer bir dağılıma sahiptir, ancak tipik morfolojik görünümleri ile kolaylıkla ayırd edilirler. Segmental dağılım, yine bir duktus ve dallarına karşılık geldiği için malignite olasılığı yüksektir. Segmental bir dağılım, noktasal (punktat) veya amorf formdaki kalsifikasyonların malignite şüphesini artırır (128).

Asimetri, dens bir kitle tanımına uymayan, fibroglandüler dokunun tek taraflı belirginleşmesini temsil eden, mamografide birkaç asimetriyi içerisine alan bir spektrumdur. Asimetri, bir kitleden farklı olarak, yalnızca tek bir mamografik projeksiyonda görünür. Diğer üç asimetri türü, birden fazla projeksiyonda görünmesine rağmen dışı doğru konkav sınırlara sahiptir ve genellikle yağ dokusuyla iç içe geçmiş şekilde görülür. Buna karşılık, bir kitle tamamen veya kısmen dışı doğru konveks sınırlara sahiptir ve merkezde çevresine göre daha dens görünür. Global asimetri, karşı taraf meme ile karşılaştırıldığında memenin büyük bir bölümünde (en az bir kadrant) yoğun fibroglandüler doku birikimini temsil eder. Kitle, yapısal bozukluk veya ilişkili şüpheli kalsifikasyon bulunmaz. Global asimetri genellikle normal bir varyant olarak kabul edilir. Fokal asimetri, memenin daha küçük bir kısmında (bir kadrantdan az), nispeten daha az fibroglandüler doku birikimini temsil eder. İki farklı mamografik projeksiyonda görülür ve benzer şekildedir (bu nedenle normal meme yapılarının üst üste binmesinden ziyade gerçek bir bulgudur), ancak kitleye özgü dışı doğru konveks sınırları ve belirginliği yoktur. Bunun yerine, fokal asimetrinin sınırları dışı doğru konkavdır ve genellikle yağ ile iç içe geçmiş şekilde görülür. Gelişen asimetri, önceki incelemeye göre yeni gelişen veya belirginleşen bir fokal asimetriyi ifade eder. Gelişen asimetri, yaklaşık %15'i malignite (invaziv karsinom, DKİS veya her ikisi) olarak bulunur. Bu nedenle, daha fazla değerlendirme ve biyopsiyi gerektirirler (128).

Distorsiyon (yapısal bozulma), belirgin bir kitle olmaksızın, parankimal yapının bozulmasına verilen isimdir. Mamografide, bir noktadan yayılan ışınsal düz çizgiler veya spikülasyonlar, parankimin ön veya arka kenarında çekilme, bozulma veya düzleşme görülebilir. Beraberinde asimetri veya kalsifikasyonlar olabilir. Travma veya cerrahi geçmişi olmayan olgularda, distorsiyon malignite açısından şüpheli kabul edilir ve biyopsi önerilir. Ayırıcı tanıda malignitenin yanı sıra radyal skar düşünülmelidir (128).

Mamografi duyarlılık %70 düzeyinde olup memedeki fibroglandüler doku yoğunluğu arttıkça bu oran düşer. Ayrıca yavaş büyüyen kanser tiplerinde ve lobüler kanserlerde tanı zorlaşmaktadır. Mamografi meme kanseri taramasında altın standart görüntüleme yöntemi olsa da dens meme dokusu nedeniyle, tomosentez ve kontrastlı spektral MMG gibi yöntemler geliştirilmiştir.

2.5.2 Tomosentez

Tomosentezde tüp belli bir açı arkında hareket ederken düşük doz X ışınları kullanılarak multipl projeksiyonda çok sayıda görüntüler alınır. Toplanan bu görüntüler rekonstrükte edilip ince kesit seri görüntülere dönüştürülür. Tomosentezde süperpozisyonlar azaldığı için lezyonların sınır özellikleri, yapısal distorsiyonlar ya da fokal asimetrilere eşlik eden olası kitleler daha kolay ayırt edilebilir. Tomosentez ile kanser saptama oranı artar, multifokal ve multisentrik lezyonlar daha çok saptanır (129-130). Diğer bir avantajı ek görüntüleme ihtiyacını, geri çağırma oranını ve gereksiz biyopsileri azaltmasıdır. Öte yandan, yüksek maliyet ve değerlendirme süresinin uzaması dezavantajlarıdır. Başlangıçta tomosentez mamografi ile birlikte kullanılırken, artan doz kaygıları nedeniyle sentetik mamografi yöntemi geliştirilmiştir. Sentetik mamografi, elde edilen datanın MIP (maximum intensity projection) rekonstrüksiyonu kullanılarak sıkıştırılmasıyla oluşturulur.

2.5.3 Kontrastlı spektral mamografi

Kontrastlı mamografide amaç yoğun meme parankimi nedeniyle görülemeyen, kontrast tutulumu ile ortaya çıkan şüpheli lezyonların gösterilmesidir. Malign lezyonlarda neoanjiyogenez nedeniyle damarlanma artmıştır ve bu nedenle kontrastlı incelemelerde daha kolayca gösterilebilirler (131). Dual enerji yöntemi ile gerçekleştirilir. Kontrastlı spektral (dual enerji) mamografide hastaya iyotlu kontrast madde verildikten sonra (1.5 mL/kg, 2 mL/sn hızla) meme pozisyonlanarak enjeksiyondan 2 dakika sonra düşük ve yüksek kilovoltlu iki ardışık çekim yapılır. Düşük enerjili X ışını ile yapılan çekim standart mamografi görüntüsünü oluşturur, yüksek enerjili görüntüler kontrast tutulumu hakkında bilgi verir. Rutin mamografiye göre radyasyon dozu meme dokusuna göre değişkenlik göstermekle birlikte yaklaşık %20 oranında fazladır (131). MRG ile benzer endikasyonlarda tanısal amaçlı, neoadjuvan tedaviye yanıt değerlendirmesinde, operasyon öncesi diğer odakların varlığını araştırmak için; tarama amaçlı olarak yüksek riskli ya da dens meme yapısına sahip olgularda kullanılabilir.

2.5.4 Ultrasonografi

2.5.4.1 B-mod ultrasonografi

USG, meme görüntülemeye mamografiye yardımcı ve tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi yüksek frekanslı ses dalgaları yardımıyla görüntü elde edilen, kolay ulaşılır, radyasyon içermeyen düşük maliyetli bir yöntem olması nedeniyle günlük pratikte sık olarak kullanılmaktadır. Radyasyon içermemesi nedeniyle gebelik ve laktasyon döneminde, ve ayrıca radyasyon duyarlılığının yüksek olduğu 40 yaşından genç semptomatik kadınlarda ilk tetkik olarak kullanılır. Buna ek olarak, meme dokusunun yoğun olmasından etkilenmediği için parankimi yoğun olan kadınların taramasında, palpabl sertliklerin incelenmesinde, şüpheli lezyon saptanan kadınlarda olası multifokal multisentrik odakların tespiti ve aksillanın değerlendirilmesinde mamografiye yardımcı tetkik olarak başvurulur. Diğer kullanım alanları, MRG sonrası ikincil bakı, meme implantlarının değerlendirilmesi, erkek

meme görüntüleme, neoadjuvan tedavi takibi, ve girişimsel işlemlerde kılavuzluk olarak sıralanabilir (132). Görüntüleme için 4 cm veya 5 cm'ye kadar iyi doku penetrasyonu sağlayan, 10 MHz veya daha yüksek frekansla çalışan geniş bantlı lineer problar kullanılmaktadır.

Meme parankimi yoğun olan kadınlarda, taramada mamografi ve USG'nin birlikte kullanılması kanser saptama oranını %90'ın üzerine çıkarmaktadır (133, 134). Ancak zaman alıcı olması, deneyim gerektirmesi ve teknik olarak mikrokalsifikasyonları göstermedeki yetersizliği başlıca dezavantajlarıdır. Ayrıca yalancı pozitiflik oranı yüksektir.

USG'de dokuya ses dalgaları gönderilir ve bu dalgalar farklı akustik dirençlere sahip bu yüzeylerden farklı oranlarda geri yansır. Ses dalgaları dokuda yol aldıkça soğrulma etkisiyle zayıflar. Yansıyan dalgaların dönüş süresi ve büyüklüğü işlenerek görüntü oluşturulur. Ses dalgalarını gönderen ve toplayan yapı transduser (prob) olarak adlandırılır. Dokunun yoğunluğu, elastisitesi, yüzey özellikleri ve sesin geliş açısı doku ve ses arasındaki etkileşimi belirler. Frekans arttıkça absorpsiyon artar ve doku penetrasyonu azalır; bu nedenle, yüksek frekanslı dalgalar daha yüzeysel görüntüleme sağlar.

USG inceleme, kistik ve solid lezyon ayırımında büyük önem taşır. Meme USG'de izlenen bulgular BI-RADS atlası 5. Baskısında tanımlanan belirteçlere göre raporlanır (128). Meme dokusunun yapısı (homojen yağlı, homojen fibroglandüler, heterojen fibroglandüler), saptanan kitlenin şekli (oval, yuvarlak, irregüler), oryantasyonu (cilde paralel, paralel değil), kenar özellikleri (keskin ya da keskin sınırlı olmayan, belirsiz, angüler, mikrolobüle, spiküle), eko paterni (anekoik, hiperekoik, kompleks kistik ve solid, hipokeoik, izoekoik, heterojen), posterior akustik özellikleri (akustik özellik yok, güçlenme, gölgelenme, kombine patern), kalsifikasyon varlığı (kitle içinde, kitle dışında, intraduktal kalsifikasyon), eşlik eden bulgular (yapısal distorsiyon, duktal değişiklikler, cilt değişiklikleri [retraksiyon, kalınlaşma], ödem, vaskülarite [yok, internal vaskülarite, halkasal damarlanma], elastisite [yumuşak, orta, sert]), özellikli bulgular (basit kist, mikrokist kümesi, komplike kist, cilt içinde ya da

üstünde kitle, yabancı cisim (implant dahil), intramammarian lenf nodları, aksiller lenf nodları, vasküler anomaliler (arteriovenöz malformasyonlar, Mondor Hastalığı), cerrahi sonrası sıvı koleksiyonları, yağ nekrozu varlığı incelenir ve raporlanır.

BI-RADS raporlama sistemi, meme kitleleri için net bir tanım sağlamaktadır. Ancak kitle-dışı bulgular henüz BI-RADS'a dahil olmayıp, bu tanım literatürde sıklıkla kullanılmaktadır. Kitle dışı lezyonlar genel olarak, USG'de kitle şeklinde tanımlanamayacak, konveks kenarları olmayan ancak iki planda görülebilen patolojileri tanımlamaktadır. Günlük pratikte özellikle farklı planlarda yapılan sonografik taramalarla tespit edilebilmektedirler. Duktus ile ilişki olabilecekleri gibi duktus dışı yerleşimli de olabilirler. Lezyonun tanınabilmesi için komşu dokuların eko farklılıkları, komşu duktuslarda dilatasyon varlığı, akustik gölgelenme, kalsifikasyonlar ve kistik komponent varlığı ayrıntılı değerlendirilmelidir. Kitle dışı lezyonlar için literatürde farklı sınıflamalar bulunmaktadır. Bu sınıflamalarda temel olarak lezyonların yayılımı (odaklanmış/lineer veya segmental/bölgesel), duktal yapılarla ilişkisi ve kalsifikasyon, distorsiyon gibi eşlik eden bazı bulgular incelenmiştir. Bazı araştırmalarda bu ek bulgular arasında Cooper ligamanlarında düzleşme, komşu parankimde baskı, ekojenik rim, akustik gölgeleme, duktuslarda kistik veya silindirik genişleme, düzensiz dallanma paterni, intraduktal lezyon (kitle/sekresyon/trombüs) varlığı da bulunmaktadır (135-137).

DKİS, USG incelemede sıklıkla kitle-dışı lezyon olarak ortaya çıkar. Kitle-dışı lezyonlar DKİS dışında, başta İLK olmak üzere diğer malign veya yüksek riskli lezyonlarda ve benign fibrokistik değişikliklerde de görülebilir. Bu nedenle, kitle-dışı lezyonların tanımlanması ve ayrımının yapılması önemlidir (138).

2.5.4.2 Renkli doppler ultrasonografi

Doppler USG ile vaskülarizasyonun değerlendirilmesi lezyonun benign/malign ayrımında katkı sağlar. Doppler USG inceleme: renkli Doppler, power Doppler ve spektral Doppler USG'ü kapsamaktadır. Power Doppler genellikle düşük akımı tespit edebildiği için renkli Dopplerden daha sensitiftir. Spektral Doppler ile elde edilen

pulsatilite indeksi (PI) ve rezistif indeks (RI) gibi değişkenler ölçülebilir. Malign lezyonlarda neovaskülarizasyona sekonder artmış damarlanma ve lezyonu penetre eden düzensiz dallanan vasküler yapılar mevcuttur (139). Benign tümörlere kıyasla malign tümörlerde; periferden santrale uzanan, kaotik damarlanma eğilimi vardır. Ayrıca spektral doppler incelemede rezistif indeks artmış ve genellikle 0.8 'in üzerinde ölçülür. Diyastolik akımın terse dönmesi de kuvvetli bir malignite işaretidir (132). Ancak maling ve benign lezyonlarda doppler USG bulguları örtüşebilir. Düşük grade'li invaziv kanserlerde düşük vaskülarite selüler oranı yüksek fibroadenom ve benzeri lezyonlarda artmış kanlanma görülebilir (132). Yüksek gradeli invazif kanserler ve metastatik lenf nodları bazen anekoik izlenebilirler. Anekoik kist, komplike kist ya da kompleks lezyonun içinde akım gösterilmesi lezyonun biyopsi gerekliliğini gösterir. Renkli Doppler USG'de, biyopsi klipslerinde ve mikrokalsifikasyonlarda twinkle artefaktı görülebilir. Twinkle artefaktının, spektral Doppler kullanılarak gerçek vasküler akımdan ayırt edilebilir.

2.5.4.3 Mikrovasküler görüntüleme

Teknolojik gelişmelerle birlikte, günümüzde ultrasonografiye ek olarak geliştirilen tekniklerden biri olan superb mikrovasküler görüntüleme (SMG)'dir. SMG, düşük akım hızlarını gösterebilen bir ultrasonografi yöntemidir. Düşük hızdaki akımları saptayabilmek için özel bir filtreleme sistemi kullanır. Bu filtreleme sistemi hareketten kaynaklanan gürültüyü baskılar (140). İki şekilde uygulanabilir.

Renkli Mod (Color SMG - cSMG): Gri skala bilgisi kaybolmadan eş zamanlı olarak vasküler kodlama izlenebilir. Ayrıca, renkli mod, lezyonların vasküler yoğunluğunu ölçmeye yarayan vasküler indeks (VI) hesaplamasına olanak tanır. Kullanıcı, bir lezyonun sınırlarını çizerek oluşturulan bir ROI (Region of Interest) yardımıyla bu bölgedeki vasküler yapılara ait kodlanan piksellerin oranını otomatik olarak ölçebilir. VI değeri yüzde cinsinden ifade edilir (140). Monokrom Mod (mSMG): Arka plan sinyallerini baskılayarak yalnızca vasküler yapıları görünür hale getirir. Bu mod, görüntülemenin duyarlılığını artırır ve daha net damar yapıları elde edilmesini sağlar (140).

2.5.4.4 Sonoelastografi

Sonoelastografi doku sertliğini gösteren ve böylece kitlelerin karakterizasyonuna katkı sağlayan sonografik bir görüntüleme yöntemidir. Sık olarak kullanılan iki teknik; strain ve shear wave elastografidir. Strain elastografi (SE) manuel kompresyon ile dokuda meydana gelen şekil ve yer değişikliğini değerlendirir. Bu değişim sert dokularda, yumuşak dokulara kıyasla daha az olmaktadır. Ölçümler B-mod görüntü üzerine kodlanan renk haritaları şeklinde görüntülenir (141). Sıklıkla en sert doku mavi, ara sertlikteki doku yeşil ve en yumuşak doku kırmızı renkte kodlanır. Cihazda bulunan preset ayarları ile bu kodlamalar değiştirilebilmektedir. Benign lezyonlar genel olarak düşük SE oranlarına sahiptir (142, 143).

Shear wave elastography (SWE), dışardan uygulanan prob basısı yerine cihaz tarafından oluşturulan itici güç (acoustic radiation force impulse) prensibi ile çalışır. Cihaz tarafından üretilen bu pulsar dokuda tıpkı kompresyon uygulanmış gibi yer değişimine ve shear wave denilen transvers yönlü dalgalara neden olur. Dalgaların hızı sertlik derecesi ile orantılı olup ölçümler renk bilgisi şeklinde kodlanır (144). Shear wave elastografi kantitatif bir yöntemdir. Dokunun sertlik derecesi m/sn ya da kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir. Elastografi, BI-RADS 3 ve 4A lezyonların ayırd edilmesine katkı sağlamaktadır. Benign lezyonların sertlik derecesinin 80 kPa'ın altında olması beklenir.

2.5.5 Magnetik rezonans görüntüleme

Meme kanserinin teşhis ve tedavisinde temel görüntüleme yöntemleri mamografi ve ultrasonografidir. Ancak düşük duyarlılık ve özgüllük seviyeleri nedeniyle daha üstün bir tetkik gereksinimi doğmuştur. Meme MRG, fonksiyonel değerlendirme sayesinde tümör boyutunu gerçeğe en yakın gösteren görüntüleme tekniğidir.

MRG, güçlü bir manyetik alan ve radyofrekans dalgalarının hücrelerdeki hidrojen atomları üzerinde yarattığı salınım enerjisinden sinyal elde edilmesi prensibine dayanır. Meme MRG'de morfolojik bulgulara ek olarak, kontrastlanma dinamiği,

perfüzyon ve difüzyon gibi fonksiyonel bilgiler değerlendirilebilmektedir. Yüksek yumuşak doku kontrastına sahip olan meme MRG, iyonizan radyasyon içermez. Memenin malign lezyonlarında, özellikle invaziv tümörlerde duyarlılığı en yüksek olan (%94-100) görüntüleme yöntemidir (102). Ancak özgüllük için %37-97 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (102-104). Yüksek maliyet, uzun inceleme süresi, kontrast madde kullanımı, ulaşılabilirliğinin sınırlı olması ve nispeten düşük özgüllüğü MRG'nin önemli dezavantajlarıdır.

Meme MRG'de yüksek uzaysal çözünürlük ve yumuşak doku kontrastı için en az 1.5 T (Tesla) cihazlar ve memeye özel geliştirilmiş sargılar tercih edilmelidir. 1.5 T cihazlarda sinyal/gürültü oranı daha yüksek olduğu için daha homojen yağ baskılama yapılabilir. İşlem prone pozisyonda gerçekleştirilir. Yüksek rezolüsyon ve iyi bir morfolojik değerlendirme için kesit kalınlığı en fazla 3 mm (tercihen 1.5-2 mm) olmalıdır.

Kontrast madde enjeksiyonu sonrası meme dokusunda oluşan doğal kontrastlanma arka plan kontrastlanması olarak kabul edilir. Minimal, hafif, orta ve yüksek olabilir. Menstrüel siklus, gebelik, hormon replasman tedavisi (HRT) ve laktasyon arka plan kontrastlanmasını etkilemektedir. Bu nedenle inceleme; adet döngüsünün 7-14. günlerinde (tercihen 10. gün), hormon replasman tedavisi kesildikten 4-6 hafta sonra yapılmalıdır.

Meme MRG'de temel protokoller T1 ve T2 ağırlıklı spin echo sekanslar, kontrastlı ve kontrastsız T1 ağırlıklı gradyent echo sekanslar ile difüzyon ağırlıklı görüntülemelerden (DWI) oluşur. Her iki memeyi birden simetrik olarak değerlendirebilmek için aksiyel plan tercih edilmelidir. Sagittal plan isteğe bağlı olarak protokole eklenebilir. Kontrastlı serilerden oluşturulan çıkartma görüntülerden oluşturulan maksimum intensity projection (MIP) görüntüler hızlı lezyon değerlendirmede kullanılır. Yağ baskılı sekanslar kist ve benzeri su içerikli lezyonların kolayca ayırt edilmesini, yağ baskısız T1 ağırlıklı sekans anatomik yapı, fibroglandüler doku hacmi, yağlı, proteinöz içerikli veya hemorajik lezyonları ayırt etmede kullanılır. Dinamik kontrastlı serilerde kontrast tutan lezyonun yüksek sinyal

özelliğinin çevre yağlı dokudan ayırt edilebilmesi için yağ dokunun sinyalinin kaldırılması gerekir. Bu amaçla ya yağ baskılı sekanslar kullanılır, ya da kontrastlı ve kontrastsız kesitler tek tek birbirinden çıkartılarak (postprocessing subtraksiyon), normal fibroglandüler dokuya ait sinyal tamamen silinir ve geriye parlak olarak sadece kontrast tutan lezyonlar kalır. Malign lezyonlarda hücre çoğalması olduğu için, su moleküllerinin doku içindeki hareketi kısıtlanır, ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlanması grölür. Bu özellik malign ve benign lezyonların birbirinden ayırd edilmesinde faydalıdır.

Tümörlerde neoanjiogeneze bağılı oluşan damarlar hızlı kontrast tutulumuna neden olur. Ancak bu damarların duvar geçirgenliğı fazladır ve bu nedenle kontrast madde hızla ekstrasvaze olur ve lezyonda kontrast kabı (washout) görölür. Benign lezyonlarda ise bu tür damarlar fazla olmadığı için washout yerine giderek artan bir kontrast tutulumu söz konusudur. Bu bilgiye dayanarak lezyonların kinetik eğrileri çizdirilerek lezyon karakterizasyonu yapılabilir (145). Kinetik eğrilerde ilk faz; bolus enjeksiyondan sonraki ilk 2 dakikadaki kinetik eğriyi tanımlar ve üç tipe ayrılır; yavaş (göreceli kontrastlanma %50'den az), orta (göreceli kontrastlanma %50-%100) ve hızlı (göreceli kontrastlanma >%100). İlk 2 dakikadan sonra ise geç kontrast fazı; sinyalin erken zaman noktasındakiyle karşılaştırılması ile üç tipte sınıflandırılır: tip 1 persistan (sinyal > %10 artar), tip 2 plato (sinyal değışimi $\pm$ %10 içinde) ve tip 3 yıkanma (sinyal >%10 azalır). Malign lezyonlar genellikle tip 3 ve tip 2 patern, benign lezyonlar çoğunlukla tip 1 patern göstermektedirler (105,106).

Meme MRG'nin başlıca kullanım alanları aşağıda sıralanmıştır:

- Yüksek riskli olgularda meme kanseri taraması,
- Yeni tanı meme kanserinde cerrahi öncesi evreleme,
- Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi,
- Aksiller metastazlı olgularda primer odağın tespiti
- Postoperatif erken dönemde rezidü, geç dönemde rekürrens değerlendirmesi,
- Meme implantlarının değerlendirilmesi,

- Problem çözücü: diğer radyolojik bulgular arasında uyumsuzluk,
- Girişimsel işlemlerde rehberlik, MRG rehberliğinde biyopsi ve işletmelerdir.

BI-RADS raporlama sistemine göre, MRG raporlanmasında standart olarak arka plan kontrastlanması (minimal, hafif, orta, belirgin), kontrastlamada simetri-asimetri, fibroglandüler doku yoğunluğu (yağlı, dağınık, heterojen, yoğun fibroglandüler doku) belirtilmelidir. Daha sonra kitlenin boyutu, yerleşimi, derinliği, şekli (oval, yuvarlak, irregüler), kenar özellikleri (keskin, irregüler, spiküle), internal kontrastlanma karakteristiği (homojen, heterojen, halkasal kontrastlanma, koyu internal septasyonlar), kitlesel olmayan kontrastlanmanın dağılımı (fokal, lineer, segmenter, bölgesel, multipl bölgesel, diffüz), internal kontrastlanma paterni (homojen, heterojen, kümeleşen, kümeleşen halkasal), odak (fokus) varlığı, intramammarian lenf nodu, cilt lezyonu, kontrast tutulumu göstermeyen bulgular (kontrastsız T1 ağırlıklı sekansta yüksek sinyalli duktuslar, kist, postoperatif koleksiyon, radyoterapiye sekonder cilt kalınlaşması, trabeküler kalınlaşma, kontrast tutulumu göstermeyen kitleler, yapısal distorsiyon, yabancı cisimlerden kaynaklanan sinyal void), yağ içeren lezyonlar (lenf nodları, yağ nekrozu, hamartom, postoperatif seroma/hematoma), eşlik eden bulgular (meme başı retraksiyonu/invazyonu, cilt retraksiyonu/kalınlaşması/invazyonu, aksiller lenfadenopati, pektoral kas invazyonu, göğüs duvarı invazyonu, yapısal distorsiyon), kinetik eğri paterni (erken fazda yavaş/orta/hızlı, geç fazda persistan/plato/wash-out), implant (silikon/salin/diğer içerikli, lümen tipi, retroglandüler/retropektoral lokalizasyon, anormal implant konturu varlığı, intrakapsüler ve ekstrakapsüler bulgular, implant komşuluğunda sıvı varlığı) değerlendirilir ve raporlanır (128).

2.5.6 DKİS'te görüntüleme

DKİS kendi içindeki nükleer derece ve immonuhistokimyasal durumun yarattığı heterojenite nedeniyle farklı görüntüleme özellikleri sergilemektedir. DKİS tanısında birincil görüntüleme yöntemi mamografidir ve en sık raporlanan bulgu kalsifikasyondur (5). Özellikle, ER-pozitif DKİS, ince pleomorfik ve ince-lineer dallanan kalsifikasyonlar şeklinde görülebilir (146). Yüksek dereceli DKİS'da, mamografide mikrokalsifikasyonlarla beraber yapısal bozulma görülebilir. Ayrıca,

literatürde yapısal bozulmalar, kitleler ve fokal yoğunluklar gibi başka bulgular da tanımlanmıştır (147, 148).

Mamografi, kalsifikasyonları iyi gösterir, ancak kalsifiye olmayan olgularda, özellikle meme parankimi yoğun ise, duyarlılığı azalır. Bu olgularda MRG ve kontrastlı mamografi gibi kontrastlı incelemeler tanı koymada faydalıdır (149). MRG kalsifikasyonları gösteremez, bu nedenle kalsifikasyonlar ile prezente olan ancak kontrast tutulumu göstermeyen düşük dereceli DKİS'te yanlış negatif sonuç verebilir.

MRG'nin DKİS için tanısal duyarlılığı, vaskülarizasyona ve teknik parametrelere bağlı olarak %40 ile %100 arasında bildirilmektedir (150). Ancak kitle-dışı bulguların daha iyi anlaşılıp standardize edilmesi ile birlikte, duyarlılık oranları artmış olup güncel çalışmalarda genel olarak %80'in üzerindedir. Preoperatif MRG, hastalığın yaygınlığını belirlemek ve DKİS olgularında cerrahi yönetim planlamasına yardımcı olmak için kritik bilgiler sunabilir (151). DKİS lezyonları tipik olarak segmental veya lineer dağılım gösteren kümelenmiş kitle dışı kontrastlanma olarak ortaya çıkar. Kinetik bulgular olgudan olguya değişkenlik gösterir; ve benign bulgular DKİS'i ekarte ettirmez (35, 150-152). Dinamik kontrastlı sekanslar lezyonların morfolojisini ve vaskülarizasyonunu ortaya çıkarırken, DAG, dokunun hücreliliği ve hücre zarlarının bütünlüğü hakkında bilgi sağlar. DAG, görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerlerinin yardımıyla niceliksel olarak da değerlendirilebilir. DKİS lezyonları genellikle normal meme dokusu ve benign lezyonlara kıyasla daha düşük ADC değerleri gösterir (153).

USG, kısmen öznel bir yöntem olarak değerlendirilse de, son yıllarda yapılan birçok çalışma, USG'nin yoğun meme dokusunun değerlendirilmesinde avantaj sağladığını ve mikrokalsifikasyon içermeyen DKİS'nun tespitinde iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. DKİS, USG görüntüleme özelliklerine göre kitle oluşturan (mass-şekilli) ve kitle oluşturmeyen (non-mass-şekilli) olarak sınıflandırılabilir (154). Yüksek dereceli DKİS'te genellikle mikrokalsifikasyon içeren duktal değişiklikler, orta veya düşük dereceli DKİS'te ise düzensiz ve belirsiz sınırlı kitleler görüldüğü bildirilmiştir (34). Ayrıca, östrojen reseptörü (ER) pozitif olgular kitle tipi DKİS ile

ilişkilendirilirken, ER-negatif DKİS'nun genellikle daha büyük kitle-dışı lezyonlar şeklinde ortaya çıktığı, beraberinde posterior akustik gölge görüldüğü, ve bu bariz malign özellikler nedeniyle USG'de ER-pozitif DKİS'ye göre daha kolay tespit edildiği bildirilmektedir (147, 148, 155).

DKİS lezyonlarındaki ilk tanı yöntemi kalın iğne tru-cut biyopsidir; ancak lezyonun heterojen doğası nedeniyle elde edilen örnekler tümör dokusunun tamamını tam olarak temsil etmeyebilir (156). İnvaziv karsinomların yaklaşık %19 ila %51'i, kalın iğne biyopsisinde yanlışlıkla DKİS tanısı alabilir (157-159). Benzer şekilde DKİS olguları, yanlışlıkla yüksek riskli lezyon tanısı alabilir. Bu nedenlerden dolayı kalın iğne biyopsisi tanı için yeterli olmayabilir. Doğru tanı için daha fazla doku örneği alınmasına olanak sağlayan vakum biyopsi yöntemi önerilmektedir. Özellikle iğnenin gerçek zamanlı olarak takip edilmesine olanak olmayan mamografi (stereotaksi) veya MRG rehberliğindeki biyopsilerde vakum biyopsi ihtiyacı daha da belirgindir.

2.6 Bulguların Değerlendirilmesi: BI-RADS Kategorizasyonu

Radyolojik değerlendirmeler yapıldıktan sonra uygun BI-RADS kategorisinin belirlenmesi ve raporun sonuna bu kategoriye uygun öneri ile birlikte eklenmesi gerekir. Kategoriler BI-RADS 0 ve BI-RADS 6 arasında değişmektedir.

BI-RADS Kategori 0: Eksik tetkik. Genellikle tarama mamografileri için kullanılır. Spot kompresyon grafisi, magnifikasyon grafisi gibi ek görüntü, eski tetkik değerlendirme veya USG ile incelenmesi gereken bir bulgu varlığını belirten bir kategoridir. Tetkikler tamamlandıktan sonra uygun bir şekilde kategori değiştirilir.

BI-RADS Kategori 1: Negatif bulgular. Tarama sıklığına göre rutin takip önerilir.

BI-RADS Kategori 2: Benign bulgular vardır. Bu kategoriye dahil edilen bulgular; cilt kalsifikasyonları, yağ içeren kitleler (yağ kisti, lipom, galaktosel, hamartom gibi), intramamarian lenf nodları, kalsifiye fibroadenomlar, operasyona bağlı distorsiyon alanları ve basit kistlerdir. Tarama sıklığına göre takip önerilir.

BI-RADS Kategori 3: Büyük olasılıkla benign bulgular olup malignite olasılığı %2'den azdır. Bu gruba dahil edilen bulgular; kalsifiye olmayan düzgün konturlu solid kitleler, kist-solid ayrımı net olarak yapılamayan lezyonlar, fokal asimetrliler ve grup oluşturan uniform kalsifikasyonlardır. 6 ay sonra kontrol önerilir. Takip sırasında boyut artışı gösteren kitlelere biyopsi yapılmalı, 2 yıllık takip sürecinde değişiklik göstermeyen lezyonlarsa benign kabul edilip kategorisi BI-RADS 2 olarak değiştirilmelidir. Bulgular BI-RADS 3 olarak değerlendirilse bile, bazı özel durumlarda biyopsi önerilebilir. Örneğin, meme kanseri tanısı alan bir olguda aynı memede saptanan düzgün sınırlı nodüllere, ileri yaş bir olguda yeni gelişen benign görünümlü nodüllere, gen mutasyonu olan bir olguda saptanan benign görünümlü lezyonlara, hormon replasman tedavisi başlanacak veya almakta olan hastalara, önceki biyopsilerinde yüksek riskli lezyon saptanan olgulara, şüpheli fizik muayene bulguları olan veya primer tümör araştırılan hastalara takip yerine biyopsi önerilebilir.

BI-RADS Kategori 4: Malignite açısından şüpheli bulgular mevcut olup malignite riski %2-95 arasında değişmektedir. Bu gruptaki lezyonlara biyopsi yapılması önerilir. Mamografi ve USG'de saptanan lezyonlar için alt kategoriler belirlenmişken, MRG için alt kategori belirtilmemiştir.

4A: Bu grupta, malignite riski %2 ile %10 arasında değişmektedir. Bu gruba kalın duvar ve/veya septasyon gibi solid bileşenlere sahip olan kistik lezyonlar, boyut artışı gösteren lezyonlar, çok sayıda lobülasyon içeren lezyonlar örnek olarak verilebilir. Bu kategoride biyopsi sonucu benign çıkarsa, kısa aralıklı veya yıllık takip yeterli olur.

4B: Orta derecede şüpheli lezyonlar olup, malignite riskinin %10 ile %50 arasında değişmektedir. Bu grupta düzensiz sınırlı kitleler, grup yapmış amorf veya kaba heterojen kalsifikasyonlar yer alır. Biyopsi sonucu benign çıkarsa, radyolojik-patolojik korelasyon, gereklilik halinde biyopsi tekrarı veya kısa süreli takip önerilebilir.

4C: Malignite riskinin %50 ile %95 arasında değiştiği yüksek şüpheli lezyonlardır. Bu grupta sınırları belirsiz solid kitleler, ince pleomorfik veya ince

pleomorfik dallanan tipte kalsifikasyonlar bulunur. Biyopsi sonucu benign çıkarsa, biyopsi tekrarı veya eksizyonel biyopsi düşünölmelidir

BI-RADS Kategori 5: Malignite riski %95'in üzerinde olan lezyonlardır. Bu grupta spiköle konturlu kitleler, şüpheli dağılım gösteren ince pleomorfik veya ince pleomorfik dallanan kalsifikasyonlar bulunur. Biyopsi sonucu benign çıkarsa, biyopsi tekrarı veya eksizyonel biyopsi düşünölmelidir

BI-RADS Kategori 6: Histopatolojik olarak malign olduğu kanıtlanmış olgulardır.



3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Popülasyonu ve Klinikopatolojik Veriler

Çalışmamız, Acıbadem Üniversitesi ve Acıbadem Sağlık Kuruluşları Tıbbi Araştırma Etik Kurulu (ATADEK) tarafından onay alındıktan sonra (2023-18/628) Haziran 2023 ile Aralık 2024 yılları arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız retrospektif özellikte olduğu için hastalardan sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınması gerekmemiştir.

Çalışmamızda, 2012-2024 yılları arasında Acıbadem Maslak ve Atakent hastanelerinin patoloji veri tabanı geriye dönük taranıp histopatolojik olarak pür DKİS veya pür DKİS +mikroinvazyon (≤ 1 mm invaziv odak) tanısı almış hastalar öncelikle belirlenmiştir. Bu hastaların dosyaları incelenerek, ameliyat öncesi radyolojik görüntülemesi bulunmayanlar, izole meme başı tutulumu ile giden Paget hastaları, neoadjuvan kemoterapi almış hastalar, sadece tru-cut biyopsi sonucu olan ve cerrahi sonrası patoloji tetkiki kliniğimizde yapılmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerini karşılayan toplam 114 hasta ve 119 lezyon çalışmaya dahil edilmiştir.

Her hastanın yaş, taraf, klinik bulgu olup olmadığı ve tümörün patoloji raporunda yazılmış grad, nekroz, boyut, hormon reseptör (ER, PR) ile HER-2 reseptör durumu gibi özellikleri incelendi ve kaydedildi. Hastaların semptomları palpabl kitle, meme ağrısı ve meme başı akıntısı olarak ayrıldı. Cerrahi eksizyon sonrası yapılan patolojik değerlendirme, aksilla pozitifliği ve tümör cerrahi sınır özellikleri kaydedildi. Ameliyat yöntemi segmental mastektomi, meme başı koruyucu cerrahi veya cilt koruyucu mastektomi olarak veri sistemine işlendi. Reseptör durumu patoloji raporunda belirtilmemiş olgular, tecrübeli uzman patolog (F.T.) tarafından tekrar değerlendirildi.

ER, PR ve HER2 durumları immünohistokimyasal analizle belirlendi. İmmünohistokimyasal analiz için formalinle sabitlenmiş, parafine gömülmüş doku kesitleri immünohistokimyasal olarak boyandı. Tümörler, hücre çekirdeklerinde %10

veya daha fazla boyanma olduğunda ER ve PR pozitif olarak sınıflandırıldı. C-erb-B2 ekspresyonu için boyanma yoğunluğu şu şekilde puanlandı: 0 (yok), 1+ (zayıf membran boyanması), 2+ (orta membran boyanması) ve 3+ (tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında güçlü membran boyanması). 3+ skor alan tümörler HER2 pozitif olarak sınıflandırıldı ve 0 veya 1+ skor alan tümörler negatif olarak sınıflandırıldı. 2+ skor alan tümörlerde HER2 durumunu belirlemek için gümüş içi hibridizasyon kullanıldı. HER2 ifadesi, HER2 gen kopyalarının kromozom 17 sinyallerine oranının 2 veya daha fazla olduğu durumlarda pozitif olarak kabul edildi.

Hastalar ayrıca Modifiye Bloom-Richardson Derecelendirme Sistemi'ne göre düşük, orta veya yüksek derece olarak sınıflandırıldı.

İmmünohistokimyasal bulgulara göre tüm hastalar: ER-pozitif, PR-pozitif, HER2-pozitif olarak ayrıldı. Ayrıca tümör biyolojisini yansıtan moleküler alt tiplerin, invaziv meme kanserlerinde olduğu gibi DKİS'te de prognostik değeri olabileceği düşünülerek, meme kanserindeki moleküler alt tip sınıflamasına benzetilerek immünohistokimyasal belirteçlere göre tüm hastalar dört alt gruba ayrıldı:

1. ER(+)/HER2(-)
2. ER(+)/HER2(+)
3. ER(-)/HER2(+)
4. ER(-)/HER2(-) (triple negatif)

3.2 Radyolojik Değerlendirme

Hastaların cerrahi öncesi mamografi ve USG görüntüleri PACS'tan çağrılarak iki meme radyoloğu (G.E.İ. ve A.D.) tarafından Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) sözlüğü 5. baskıda belirlenen kriterlere göre tekrar değerlendirildi. 15]. Değerlendirme histopatolojik bulgular bilinmeksizin yapıldı.

3.3 Mamografik Değerlendirme

Mamografide meme parankim yapısı BI-RADS sözlüğüne göre yağlı (tip A), dağınık fibroglandüler (tip B), heterojen yoğun (tip C) veya aşırı yoğun (tip D) olarak derecelendirildi (128).

Mamografik bulgular kitle, asimetri, distorsiyon ve mikrokalsifikasyon olarak dört gruba ayrıldı. Mamografide en geniş lezyon çapı ölçülerek kaydedildi. Kitleler şekil (oval, yuvarlak şekilli, düzensiz), sınır özelliklerine göre (düzgün, mikrolobüle, örtülü, silik ve düzensiz), lezyon dansitesine göre (yüksek, eşit, düşük ve yağ içeren olarak) değerlendirildi. Asimetri ler BI-RADS sözlüğüne göre asimetri, global, fokal ve gelişmekte olan asimetri olarak sınıflandırıldı (128).

Kalsifikasyonlar şekillerine göre amorf, kaba heterojen, ince pleomorfik ve ince lineer/ ince lineer dallanan olarak sınıflandırıldı; dağılım ise bölgesel, küme oluşturan, lineer ve segmental olarak ayrıldı. İnce pleomorfik ve ince lineer grubun birlikte görülmesi halinde bu grup ince lineer / ince lineer dallanan gruba dahil edildi.

Mikrokalsifikasyonların morfolojik şekil ve dağılım paternlerine göre; yuvarlak şekilli-uniform mikrokalsifikasyon kümeleri dağılım paternine bakılmaksızın BI-RADS 3 kategori olarak sınıflandı. Grup dağılımı gösteren amorf mikrokalsifikasyonlar lezyon çapına göre 5 mm' in altındakiler düşük derecede riskli (4A) ve 5 mm' den büyük çaplı olanlar orta derecede riskli kabul edildi (4B). Grup ve lineer dağılım gösteren kaba-heterojen ile ince pleomorfik mikrokalsifikasyonlar orta derecede riskli kabul edildi (4B). Bu iki grup mikrokalsifikasyonlar segmental dağılım gösterdiklerinde yüksek riskli olarak kabul edildi (4C). Grup oluşturan ince lineer/ ince lineer dallanan mikrokalsifikasyonlar yüksek riskli olarak kabul edildi (4C). İnce lineer/ ince lineer dallanan mikrokalsifikasyonlar segmental dağılım gösterdiklerinde BI-RADS 5 olarak kabul edildi.

Asimetrixler, global ve fokal olarak sınıflanmış olup, bu iki grup BI-RADS sınıflamada orta derecede riskli kabul edildi (4B). Asimetrixler ile birlikte ek bulgu (mikrokalsifikasyon, distorsiyon) varlığında yüksek riskli olarak kabul edildi (4C/5).

Kitlelerin şekli düzgün ve sınır özelliği düzenli olanlar düşük derecede riskli BI-RADS 3/4A olarak kabul edildi. Buna karşın, kitle düzensiz şekil ve silik sınırlı özelliği gösterdiğinde orta derecede riskli (4B); sınır özelliği düzensiz ve spiküle olduğunda yüksek derecede riskli (4C/5) olarak sınıflandırıldı.

Mamografide distorsiyon varlığı genellikle başka bulgulara eşlik etmesi nedeniyle ana lezyonun BI-RADS kategorizasyona ek olarak BI-RADS kategorisinde yükselmeye yol açmıştır.

3.4 Ultrasonografik Değerlendirme

Tüm USG kayıtları ve arşivlenen görüntüler retrospektif olarak yeniden değerlendirilmiştir. Öncelikle DKİS'in USG'de bulgu verip vermediği belirlendi. Bulgu var ise, lezyonlar Japonya Ultrasonik Tıp Derneği'nin kılavuzlarına dayanarak lezyonlar US'de kitle ve kitle-dışı olarak ikiye ayrıldı (161). Belirgin bir kenar ya da şekil özelliği göstermeyen, çevre fibroglandüler dokudan ayrılabilen ancak kitle olarak karakterize edilemeyen bulgular "kitle dışı lezyon" olarak kabul edildi. Kitleler ise BI-RADS sözlüğüne uygun terimler kullanılarak analiz edildi (128). Lezyonların şekil (oval, yuvarlak, düzensiz) ve kenar özellikleri (keskin, silik, angüler, mikrobule, spiküle) belirlendi. Bunlara ek olarak, Renkli Doppler US incelemede vaskülarite olup olmadığı, ve gri skala incelemede mikrokalsifikasyon varlığı her hasta için ayrı ayrı not edildi. Mikrokalsifikasyon şüphesi taşıyan ekojenik odaklar, sadece mamografide karşılık gelen mikrokalsifikasyonlar görüldüğünde pozitif olarak kabul edilmiştir. Eşlik eden distorsiyon, dilate duktuslar ve mikrokist varlığı kayıt altına alındı. BIRADS sınıflamasında, kitleler düzgün sınır özelliği ve oval/yuvarlak morfoloji gösterdiklerinde düşük derecede riskli (kategori 3/4A) kabul edildi. Küçük ve oval şekilli olanlar kategori 3, boyutu 10 mm'den fazla veya şekli yuvarlak olanlar kategori 4A olarak değerlendirildi. Düzensiz şekilli ve/veya düzensiz sınırlı kitleler ve kitle-

dışı lezyonlar (mikrokalsifikasyon eşlik etsin ya da etmesin) orta riskli olarak kabul edildi (kategori 4B). Spiküle kontur özelliği gösteren kitleler, belirgin hipoekoik vaskülarizasyon içeren veya eşlik eden distorsiyon bulunan kitle-dışı lezyonlar yüksek riskli (4C/5) olarak değerlendirildi. Lezyonun en uzun aksı ölçülerek boyut kaydedildi.

Radyolojik bulgular sınıflandıktan sonra SPSS yardımıyla hormon reseptörü ve HER-2 reseptörü pozitif ve negatifliği ile radyolojik bulgular arasında anlamlı ilişki olup olmadığı araştırıldı.

3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 27 programı (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanıldı. Sürekli her bir değişkenden elde edilen puanların normal dağılıp dağılmadığı betimsel (çarpıklık-basıklık ve SS/ortalama oranı), grafiksel (Q-Q ve histogram grafikleri) ve istatistiksel yöntemle (Kolmogorov-Smirnov testi) incelendi. Kategorik değişkenler frekans (n, %) olarak, sürekli değişkenler ortalama, standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık, IQR) olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerde iki grup arasındaki karşılaştırmalar normal dağılıma sahip değişkenlerde Bağımsız örneklem t-testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerde Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerde üç grup arasındaki karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA (normal dağılımda) ve Kruskal Wallis (normal dağılmayan) testleri ile yapıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testlerinden (Pearson ki-kare testi ve Fisher kesin ki-kare testi) yararlanıldı. MMG ile USG klinik bazı özelliklerinin karşılaştırılmasında McNemar (nitel değişkenlerde) ve Wilcoxon işaretli sıra (nicel değişkenlerde) testlerinden yararlanıldı. Sonuçlar; %95 güven aralığında anlamlılık ise $p < 0,05$ (iki yönlü) altında değerlendirildi.

4 BULGULAR

Araştırmaya DKİS tanısı konulan toplam 115 hastada saptanan 119 lezyon dahil edildi. 115 hastanın 4'ünde (%3,5) ikişer lezyon tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması $50,57 \pm 10,88$ yıl olup, yaşlar 28 ila 84 yıl aralığında değişiyordu.

4.1 Klinik ve Histopatolojik Bulgular

Lezyonların 84'üne (%71) tarama, 35'ine (%29) semptomatik başvuru sonucu tanı konuldu. En sık gözlemlenen semptom kitle varlığıydı (%22). Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	İstatistik
Lezyon sayısı, n(%)	119(100,0)
Yaş, $\bar{X} \pm SS/(aralık)$	$50,57 \pm 10,88$ (28-84)
Başvuru semptomları, n(%)	
Kitle	22(18,5)
Ağrı	5(4,2)
Akıntı	4(3,4)
Şişlik-kızarıklık	4(3,4)
Tarama	84(70,6)
Tümör tarafı, n(%)	
Sağ meme	64(53,8)
Sol meme	55(46,2)

SS: Standart sapma

Lezyonların %79,8'sinde ER, %65,5'inde PR ve %36,1'inde HER2 reseptörü pozitif. ER negatif olup PR pozitif olan lezyon saptanmadı. Tümörlerin moleküler alt tiplerine göre dağılımı incelendiğinde %61,3'ünün ER(+)/HER2(-), %18,5'inin ER(+)/HER2(+), %17,6'sının ER(-)/HER2(+) ve sadece %2,5'inin (n=3) üçlü negatif olduğu saptandı.

Lezyonların %69,7'si yüksek nükleer gradeli olup, %64,7'sinde komedo nekroz mevcuttu. Lezyonların ortalama patolojik boyutu 21 mm ($\bar{C}_1\text{-}\bar{C}_3=12\text{-}40$) olarak bulundu.

Olguların sadece 4'ünde (%3,4) mikroinvazyon mevcuttu. Cerrahi tedavi olarak hastaların %54,6'sına MKC, %45,4'üne mastektomi işlemi uygulandı. Nihai patolojide hastaların 18'inde (%15,1) tümörün cerrahi sınıra 2 mm'den daha yakın olduğu belirlendi. Olguların histopatolojik bulguları ve reseptör durumları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Histopatolojik bulgular

Değişkenler	n(%)Medyan(IQR)
Nükleer grade	
I-II	36(30,3)
III	83(69,7)
Komodo nekroz	
Pozitif	77(64,7)
Negatif	42(35,3)
Tümör boyutu (mm), Medyan(IQR)	21(12-40)
Östrojen reseptörü (ER)	
Pozitif	95(79,8)
Negatif	24(20,2)
Progesteron reseptörü (PR)	
Pozitif	78(65,5)
Negatif	41(34,5)
HER2 reseptörü	
Pozitif	43(36,1)
Negatif	76(63,9)
Moleküler alt grup	
ER(+)/HER2(-)	73(61,3)
ER(+)/HER2(+)	22(18,5)
ER(-)/HER2(+)	21(17,6)
Üçlü negatif	3(2,5)
Operasyon şekli, n(%)	
Meme koruyucu cerrahi	65(54,6)
Mastektomi	54(45,4)
Mikroinvazyon varlığı, n(%)	
Evet	4(3,4)
Hayır	115(96,6)
Cerrahi sınır, n(%)	
<2 mm	18(15,1)
≥2 mm	101(84,9)

IQR: Inter Quantile Range

Östrojen, progesteron ve HER2 pozitif olguların medyan yaşları sırasıyla 49, 48 ve 51 idi. ER ve PR reseptörü negatif olan hastaların yaş ortalamalarının, pozitif olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur (ER için $t=2,256$; $p=0,026$, PR için $t=2,037$; $p=0,044$). Buna karşılık, HER2 pozitifliği ile hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).”

Tarama yoluyla tespit edilen olgular, ER ve PR pozitif gruplarda daha yüksek oranda izlenmiştir. ER(+) hastaların %74,7’si ve PR(+) hastaların %74,4’ü tarama mamografisi ile tespit edilirken, bu oran ER(-) grupta %54,2 ve PR(-) grupta %63,4 olarak saptanmıştır. HER2(+) olgularda tarama ile saptanma oranı %60,5 iken, HER2(-) grupta bu oran %76,3’tür. Tarama ile saptanan olgularda ER pozitiflik oranı, semptomla başvuran olgulara göre anlamlı bir istatistiksel farklılık göstermiştir. (%75’e karşı %54; $\chi^2=3,905$; $p=0,048$). HER2(-) olguların tarama yoluyla daha yüksek oranda saptanmış olması istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da dikkat çekicidir.

Ortalama tümör boyutu HER2 pozitif grupta 3 cm, ER pozitif grupta 2 cm ve PR pozitif grupta 2 cm olarak bulundu. HER2 pozitif lezyonların patolojik lezyon boyutunun HER2 negatif gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı [ortanca $\rightarrow$ 30(Ç₁-Ç₃=15-50) ve 20(Ç₁-Ç₃=10-39); $Z=-1,993$; $p=0,046$].

HER2 pozitif lezyonlarda, yüksek nükleer grade (%86 ve %61; $\chi^2=8,476$; $p=0,004$) ve komedo nekroz varlığı (%79 ve %57; $\chi^2=6,083$; $p=0,014$), HER2 negatif gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı.

Cerrahi sınır pozitifliği (<2 mm) açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Mikroinvazyon gösteren hasta sayısının az olması nedeniyle bu değişken için istatistiksel değerlendirme anlamlı bulunmamıştır. Klinikopatolojik özellikleri göre hastaların ER, PR ve HER2 reseptör oranlarının karşılaştırılması sonucu Tablo 4’te sunuldu.

Tablo 4. Klinikopatolojik özelliklere göre hastaların reseptör durumunun karşılaştırılması

	ER		PR		HER-2	
Değişkenler	(+)(n=95)	(-)(n=24)	(+)(n=78)	(-)(n=41)	(+)(n=43)	(-)(n=76)
Yaş, $\bar{X} \pm SS$	49,33±10,54	54,79±10,87	48,99±10,74	53,17±10,47	50,86±10,22	50,18±11,16
Test ^a /P-değeri	$t=2,256/p=0,026^*$		$t=2,037/p=0,044^*$		$t=0,327/p=0,744$	
Başvuru şekli, n(%)						
Semptom	24(25,3)	11(45,8)	20(25,6)	15(36,6)	17(39,5)	18(23,7)
Tarama	71(74,7)	13(54,2)	58(74,4)	26(63,4)	26(60,5)	58(76,3)
Test ^b /P-değeri	$\chi^2=3,905/p=0,048^*$		$\chi^2=1,550/p=0,213$		$\chi^2=3,323/p=0,068$	
Lezyon çapı (mm), Medyan (IQR)						
	19(12-40)	30(21-44)	20(9-40)	28(15-43)	30(15-50)	20(10-39)
Test/P-değeri	$Z=-1,740^a/p=0,082$		$Z=-1,461^a/p=0,144$		$Z=-1,993^a/p=0,046^*$	
Cerrahi sınır, n(%)						
<2 mm	15(18,8)	3(12,5)	12(15,4)	6(14,6)	5(11,6)	13(17,1)
≥2 mm	80(84,2)	21(87,5)	66(84,6)	35(85,4)	38(88,4)	63(82,9)
Test/P-değeri	$-^c/p>0,999$		$\chi^2=0,012^b/p=0,914$		$\chi^2=0,642^b/p=0,423$	
Mikroinvazyon varlığı, n(%)						
	3(3,2)	1(4,2)	2(2,6)	2(4,9)	2(4,7)	2(2,6)
Test/P-değeri	$-^c/p>0,999$		$-^c/p=0,607$		$-^c/p=0,619$	
Nükleer grade, n(%)						
I-II	33(34,7)	3(12,5)	31(39,7)	5(12,2)	6(14,0)	30(39,5)
III	62(65,3)	21(87,5)	47(60,3)	36(87,8)	37(86,0)	46(60,5)
Test/P-değeri	$\chi^2=4,490^b/p=0,034^*$		$\chi^2=9,666^b/p=0,002^*$		$\chi^2=8,476^b/p=0,004^*$	
Komedo nekroz, n(%)						
Pozitif	57(60,0)	20(83,3)	45(57,7)	32(78,0)	34(79,1)	43(56,6)
Negatif	38(40,0)	4(16,7)	33(42,3)	9(22,0)	9(20,9)	33(43,4)
Test/P-değeri	$\chi^2=4,568^b/p=0,033^*$		$\chi^2=4,876^b/p=0,027^*$		$\chi^2=6,083^b/p=0,014^*$	

*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t-testi; b: Pearson ki-kare testi, SS: Standart sapma

Moleküler subgruplara göre lezyonların klinikopatolojik özellikleri değerlendirildiğinde; yaş ortalaması ve başvuru şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). HER2 negatif lezyonların tarama mamografisiyle saptanma oranı HER2 pozitif lezyonlara kıyasla daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla %76, %68 ve %52; $\chi^2=4,615$; $p=0,099$). Hastaların tümör boyutu ve mikroinvazyon varlığı moleküler subgruplara göre sınıflandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Moleküler subgruplara göre; yüksek nükleer grade ve komedo nekroz ER(-)/HER2 pozitif grupta görülme oranının daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla → %61, %82 ve %91; $\chi^2=8,858$; $p=0,012$, → %57, %68 ve %91; $\chi^2=8,421$; $p=0,015$).

Üçlü negatif alt tipte yalnızca 3 olgu bulunması nedeniyle bu grup istatistiksel karşılaştırmalara dahil edilmemiştir. Klinikopatolojik özelliklere göre hastaların moleküler subgrup oranlarının karşılaştırılması Tablo 5'te sunulmaktadır.

Tablo 5. Moleküler subtiplere göre klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	ER(+)/HER 2(-) (n=73)	ER(+)/HER2(+) (n=22)	ER(-)/HER2(+) (n=21)	Test değeri	P-değeri
Yaş, $\bar{X} \pm SS$	43,56 $\pm$ 10,79	48,55 $\pm$ 9,85	53,29 $\pm$ 10,26	$F=1,294^a$	$p=0,278$
Başvuru şekli, n(%)				$\chi^2=4,615^b$	$p=0,099$
Semptom	18(23,7)	7(31,8)	10(47,6)		
Tarama	58(76,3)	15(68,2)	11(52,4)		
Lezyon çapı (mm), Medyan (IQR)	20(10-39)	19(14-61)	30(22-48)	$KW_{\chi^2}=4,721^a$	$p=0,094$
Cerrahi sınır, n(%)				$\chi^2=0,702^b$	$p=0,709$
<2 mm	13(17,1)	2(9,1)	3(14,3)		
≥ 2 mm	63(82,9)	20(90,9)	18(85,7)		
Mikroinvazyon tümör varlığı, n(%)	2(2,6)	1(4,5)	1(4,8)	$\chi^2=1,085^b$	$p=0,619$
Nükleer grade, n(%)				$\chi^2=8,858^b$	$p=0,012^*$
I-II	30(39,5)	4(18,2)	2(9,5)		
III	46(60,5)	18(81,8)	19(90,5)		
Komodo nekroz, n(%)				$\chi^2=8,421^b$	$p=0,015^*$
Pozitif	43(56,6)	15(68,2)	19(90,5)		
Negatif	33(43,4)	7(31,8)	2(9,5)		

$p>0,05$; **a**: Tek yönlü ANOVA analizi; **b**: Pearson ki-kare testi, **SS**: Standart sapma

Not: Üçlü negatif alt tipte yalnızca 3 lezyon bulunması nedeniyle istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir.

Hastaların başvuru şekli ve yaşına göre nükleer grade ve komodo nekroz varlığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Klinik özelliklere göre nükleer grade ve komodo nekroz oranlarının karşılaştırılması Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Klinik özelliklere göre grade ve komedo nekroz oranlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Grade		Komedo Nekroz	
	I-II(n=36)	III(n=83)	Var(n=77)	Yok(n=42)
Yaş, $\bar{X} \pm SS$	48,69 $\pm$ 10,94	51,18 $\pm$ 10,69	50,94 $\pm$ 10,79	49,50 $\pm$ 10,84
Test ^a /P-değeri	$t=1,157/p=0,250$		$t=0,692/p=0,490$	
Başvuru şekli, n(%)				
Semptom	14(38,9)	21(25,3)	24(31,2)	11(26,2)
Tarama	22(61,1)	62(74,7)	43(68,3)	31(73,8)
Test ^b /P-değeri	$\chi^2=2,233/p=0,135$		$\chi^2=0,324/p=0,569$	

*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t-testi; b: Pearson ki-kare testi, SS: Standart sapma

4.2 Mamografi Bulguları

Mamografide parankim dansitesi, olguların 25'inde A-B (%22), 56'sinde (%49) C ve 34'ünde (%29) D olarak değerlendirildi (toplam 115 olgu). Lezyonların 11'i (%9,2) mamografide bulgu vermemiş olup BI-RADS kategori 1 olarak değerlendirilmiştir. Mamografik bulgu saptanan 108 olguda en sık izlenen bulgu kalsifikasyondur (%82, n=98). Bunun dışında 13 olguda (%11) asimetri, 8 olguda (%6,7) kitle ve 6 olguda (%5) distorsiyon tespit edilmiştir. Bazı olgularda birden fazla mamografik bulgu eş zamanlı olarak izlenmiş; özellikle asimetri, kitle ve distorsiyon bazı hastalarda birlikte görülmüştür. Bu nedenle mamografik bulguların toplam sayısı, bulgu saptanan olgu sayısından fazladır. Kalsifikasyonlar morfolojik olarak değerlendirildiğinde, %43'ü pleomorfik tipte olup %50'si grup oluşturmaktaydı. Mamografide kitle formasyonu gösteren 8 lezyonun 3'ünün şekli düzensiz, 5'inin düzenli; 3'ünün kenar özelliği düzgün, 5'inin silik/spiküle olduğu saptandı. Mamografide lezyon boyutu ortalama 20 mm ($\bar{C}_1$ - $\bar{C}_3$ =11- 39) olarak hesaplandı. BI-RADS sınıflamasına göre lezyonların 11'i (%9,2) 4A, 46'sı (%38,7) 4B, 36'sı (%30,3) 4C ve 15'i (12,6) kategori 5 olarak değerlendirildi. Mamografi değerlendirmesinde bir hastada BI-RADS 3 kategorisinde lezyon saptanmıştır. Ancak istatistiksel analizde bu olgu BI-RADS 4A kategorisine dahil edilmiştir.

Mamografik bulgular Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Hastaların mamografi bulguları

Değişkenler	n(%) / $\bar{X} \pm SS$
MMG dansite	
A _(n=1) /B _(n=25)	26(21,8)
C	58(48,7)
D	35(29,4)
MMG lezyon varlığı	
Lezyon yok (<i>BI-RADS kategori 1</i>)	11(9,2)
Lezyon var	108(90,8)
Mamografik bulgular	
Kalsifikasyon	98(82,4)
Kitle	8(6,7)
Asimetri	13(10,9)
Distorsiyon	6(5,0)
MMG kalsifikasyon şekli (n=98)	
Amorf	25(25,5)
İnce Pleomorfik	42(42,9)
İnce lineer veya ince lineer dallanan	20(20,4)
Kaba heterojen	11(11,2)
MMG kalsifikasyon dağılımı (n=98)	
Bölgesel	6(6,1)
Grup	49(50,0)
Lineer	15(15,3)
Segmental	28(28,6)
MMG lezyon çapı (mm), Medyan (IQR)	20(11-39)
MMG BI-RADS sınıflaması	
Lezyon yok (<i>kategori 1</i>)	11(9,2)
Kategori 4A	11(9,2)
Kategori 4B	46(38,7)
Kategori 4C	36(30,3)
Kategori 5	15(12,6)

IQR: Inter Quantile Range, *Birden fazla şık işaretlenmiştir.

Mamografi bulgularına göre hastaların ER, PR ve HER2 reseptör durumları karşılaştırıldığında, PR negatif lezyonların mamografide bulgu vermeme oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (%5,1 ve %17,1; p=0,046).

HER2 pozitif DKİS ile ilişkili kalsifikasyonların %36'sı ince pleomorfik, %27'si ince lineer ve lineer dallanma tarzında, %9'u kaba heterojen ve %27'i amorf

morfolojideydi. Dağılım paterni olarak grup ve segmental dağılım oranı diğer paternlere göre belirgindi. ER pozitif grupta ise ince pleomorfik şekil belirgin olup grup şeklinde dağılım sık gözlenmiştir. Ancak mikrokalsifikasyonların şekil ve dağılım özellikleri, reseptör alt tipleri ile karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılık oluşturmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Yüksek malignite olasılığı (BI-RADS kategori 4C ve 5) HER2 pozitif DKİS'lerin %53'ünde, ER pozitif DKİS'lerin %42'sinde ve PR pozitif DKİS'lerin %42'sinde gözlemlenmiştir. HER2 düzeyi BI-RADS kategorisi ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ancak gruplar arası anlamlı istatistiksel farklılık izlenmemiştir.

Bununla birlikte, diğer MMG bulguları ile ER, PR ve HER2 reseptör ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Mamografi bulgularına göre hastaların ER, PR ve HER2 reseptör oranlarının karşılaştırılması sonuçları Tablo 8'de sunuldu.

Tablo 8. MMG bulgularına göre reseptör durumlarının karşılaştırılması

Değişkenler	ER		PR		HER-2	
	(+)(n=95)	(-)(n=24)	(+)(n=78)	(-)(n=41)	(+)(n=43)	(-)(n=76)
MMG dansite düzeyi, n(%)						
A/B	20(21,1)	6(25,0)	15(19,2)	11(26,8)	8(18,6)	18(23,7)
C/D	75(78,9)	18(75,0)	63(80,8)	30(73,2)	35(81,4)	58(76,3)
Test/P-değeri	$\chi^2=0,175^b/p=0,676$		$\chi^2=0,909^b/p=0,340$		$\chi^2=0,415^b/p=0,519$	
MMG lezyon varlığı, n(%)						
Lezyon yok (BI-RADS kategori 1)	8(8,4)	3(12,5)	4(5,1)	7(17,1)	5(11,6)	6(7,9)
Lezyon var	87(91,6)	21(87,5)	74(94,9)	34(82,9)	38(88,4)	70(92,1)
Test/P-değeri	$-^c/p=0,692$		$-^c/p=0,046^*$		$-^c/p=0,523$	
MMG'de kalsifikasyon, n(%)						
	78(82,1)	20(83,3)	67(85,9)	31(75,6)	33(76,7)	65(85,5)
Test/P-değeri	$-^c/p>0,999$		$\chi^2=1,957^b/p=0,162$		$\chi^2=1,457^b/p=0,227$	

Tablo 8. MMG bulgularına göre reseptör durumlarının karşılaştırılması (devam)

Değişkenler	ER		PR		HER-2	
	(+)(n=95)	(-)(n=24)	(+)(n=78)	(-)(n=41)	(+)(n=43)	(-)(n=76)
MMG kalsifikasyon şekli(n=98), n(%)						
Amorf	19(24,4)	6(30,0)	17(25,4)	8(25,8)	9(27,3)	16(24,6)
Pleomorfik	33(42,3)	9(45,0)	30(44,8)	12(38,7)	12(36,4)	30(46,2)
Lineer ve lineer dallanan	16(20,5)	4(20,0)	10(14,9)	10(32,3)	9(27,3)	11(16,9)
Kaba heterojen	10(12,8)	1(5,0)	10(14,9)	1(3,2)	3(9,1)	8(12,3)
Test/P-değeri	$\chi^2=1,095^b/p=0,778$		$\chi^2=5,888^b/p=0,117$		$\chi^2=1,901^b/p=0,593$	
MMG kalsifikasyon dağılımı (n=98), n(%)						
Bölgesel	5(6,4)	1(5,0)	5(7,5)	1(3,2)	2(6,1)	4(6,2)
Grup	40(51,3)	9(45,0)	35(52,2)	14(45,2)	14(42,4)	35(53,8)
Linear	12(15,4)	3(15,0)	9(13,4)	6(19,4)	6(18,2)	9(13,8)
Segmental	21(26,9)	7(35,0)	18(26,9)	10(32,3)	11(33,3)	17(26,2)
Test/P-değeri	$\chi^2=0,684^c/p=0,932$		$\chi^2=1,485^c/p=0,699$		$\chi^2=1,435^c/p=0,737$	
Segmental kalsifikasyon dağılımı, n(%)	21(26,9)	7(35,0)	18(26,9)	10(32,3)	11(33,3)	17(26,2)
Test/P-değeri	0,509 ^b /0,476		0,302 ^b /0,583		0,553 ^b /0,457	
MMG lezyon çapı (mm), Medyan (IQR)	17(10-33)	30(16-50)	20(10-34)	23(13-45)	26(13-45)	17(10-31)
Test/P-değeri	$Z=-1,778^a/p=0,075$		$Z=-0,946^a/p=0,344$		$Z=-1,409^a/p=0,159$	
MMG BI-RADS sınıflaması, n(%)						
Kategori 4A	8(9,2)	3(14,3)	8(10,8)	3(8,8)	5(13,2)	6(8,6)
Kategori 4B	42(48,3)	4(19,0)	35(47,3)	11(32,4)	13(34,2)	33(47,1)
Kategori 4C/5	37(42,5)	14(66,7)	31(41,9)	20(58,8)	20(52,6)	31(44,3)
Test/P-değeri	$\chi^2=5,911^b/p=0,052$		$\chi^2=2,726^b/p=0,256$		$\chi^2=1,839^c/p=0,399$	
*p<0,05; a : Mann-Whitney U testi, b : Pearson ki-kare testi, c : Fisher kesin ki-kare testi, IQR : Inter Quantile Range						

Mamografi bulgularının dağılımı moleküler subgruplara göre değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı (p>0,05). Moleküler subgruplara göre MMG bulgularının dağılımı Tablo 9'de sunuldu.

Tablo 9. MMG bulgularına göre moleküler subtiplerin karşılaştırılması

Değişkenler	ER/ HER2(-) (n=73)	ER(+)/HER2(+) (n=22)	ER(-)/HER2(+) (n=21)	Test değeri	P-değeri
MMG dansite, n(%)				$\chi^2=0,956^b$	$p=0,655$
A/B	17(23,3)	3(13,6)	5(23,8)		
C/D	56(76,7)	19(86,4)	16(76,2)		
MMG lezyon varlığı, n(%)				$\chi^2=1,376^b$	$p=0,505$
Lezyon yok (BI-RADS kategori 1)	5(6,8)	3(13,6)	2(9,5)		
Lezyon var	68(93,2)	19(86,4)	19(90,5)		
MMG'de kalsifikasyon, n(%)	63(86,3)	15(68,2)	18(85,7)	$\chi^2=3,752^b$	$p=0,152$
MMG kalsifikasyon şekli(n=96), n(%)				$\chi^2=6,424^b$	$p=0,360$
Amorf	16(25,4)	3(20,0)	6(33,3)		
Pleomorfik	29(46,0)	4(26,7)	8(44,4)		
FL/FLB	11(17,5)	5(33,3)	4(22,2)		
Kaba heterojen	7(11,1)	3(20,0)	0(0,0)		
MMG kalsifikasyon dağılımı (n=96), n(%)				$\chi^2=6,620^b$	$p=0,315$
Bölgesel	4(6,3)	1(6,7)	1(5,6)		
Grup	35(55,6)	5(33,3)	9(50,0)		
Linear	7(11,1)	5(33,3)	1(5,6)		
Segmental	17(27,0)	4(26,7)	7(38,9)		
Segmental kalsifikasyon dağılımı, n(%)	17(27,0)	4(26,7)	7(38,9)	$\chi^2=1,090^b$	$p=0,636$
MMG lezyon çapı (mm), Medyan (IQR)	17(10-31)	22(11-40)	27(13-54)	$KW_{\chi^2}=2,851^a$	$p=0,240$
MMG BI-RADS sınıflaması, n(%)				$\chi^2=7,685^b$	$p=0,084$
Kategori 4A	6(8,8)	2(10,5)	3(15,8)		
Kategori 4B	32(47,1)	10(52,6)	3(15,8)		
Kategori 4C/5	30(44,1)	7(36,8)	13(68,4)		

*p<0,05; a: Kruskal-Wallis testi, b: Fisher kesin ki-kare testi, **IQR**: Inter Quantile Range

Mamografi bulgularına göre hastaların nükleer grade ve komedo nekroz oranlarının karşılaştırılması sonucu; yüksek nükleer grade sahip lezyonlarda, MMG'de kalsifikasyon görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (%69 ve %88; $\chi^2=5,918$; $p=0,015$).

Yüksek nükleer grade lezyonların MMG BI-RADS 4C ve 5 olma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı (%26,7 ve %55,1; $\chi^2=8,688$; $p=0,010$).

Komodo nekroz varlığına göre MMG kalsifikasyon şekil dağılımında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptanırken; nekroz olan lezyonlarda MMG’de pleomorfik ve lineer tipte, olmayanlarda ise amorf tipte kalsifikasyonların daha sık görüldüğü belirlendi (%51 ve %22; $\chi^2=12,882$; $p=0,005$).

Komodo nekroz içeren lezyonların MMG lezyon boyutunun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı [ortanca $\rightarrow$ 24(Ç₁-Ç₃=13-40) ve 16(Ç₁-Ç₃=7-30); $Z=-2,190$; $p=0,029$].

Komodo nekroz görülen lezyonların MMG BI-RADS 4C ve 5 olma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı (%56,2 ve %28,6; $\chi^2=8,013$; $p=0,017$). MMG bulgularına göre hastaların grade ve komodo nekroz oranlarının karşılaştırılması sonuçları Tablo 10’da sunuldu.

Tablo 10. MMG bulgularına göre grade ve komodo nekroz varlığı

Değişkenler	Grade		Komedo Nekroz	
	I-II(n=36)	III(n=83)	Var(n=77)	Yok(n=42)
MMG parankim yapısı, n(%)				
A/B	8(22,2)	18(21,7)	20(26,0)	6(14,3)
C/D	28(77,8)	65(78,3)	57(74,0)	36(85,7)
Test/P-değeri	$\chi^2=0,004^b/ p=0,676$		$\chi^2=2,174/ p=0,140$	
MMG lezyon varlığı, n(%)				
Lezyon yok (BI-RADS kategori 1)	6(16,7)	5(6,0)	4(5,2)	7(16,7)
Lezyon var	30(83,3)	78(94,0)	73(94,8)	35(83,3)
Test/P-değeri	- ^c /p=0,086		- ^c /p=0,051	
MMG’de kitle imajı, n(%)	3(8,3)	5(6,0)	6(7,8)	2(4,8)
Test/P-değeri	- ^c /p=0,697		- ^c /p=0,711	
MMG’de kalsifikasyon, n(%)	25(69,4)	73(88,0)	67(87,0)	31(73,8)
Test/P-değeri	$\chi^2=5,918^b/ p=0,015^*$		$\chi^2=3,260^b/ p=0,071$	

Tablo 10. MMG bulgularına göre grade ve komedo nekroz varlığı (devam)

Değişkenler	Grade		Komedo Nekroz	
	I-II(n=36)	III(n=83)	Var(n=77)	Yok(n=42)
MMG kalsifikasyon şekli(n=98), n(%)				
Amorf	11(44,0)	14(19,2)	10(14,9)	15(48,4)
Pleomorfik	8(32,0)	34(46,6)	34(50,7)	8(25,8)
FL/FLB	3(12,0)	17(23,3)	15(22,4)	5(16,1)
Kaba heterojen	3(12,0)	8(11,0)	8(11,9)	3(9,7)
Test/P-değeri	$\chi^2=6,601^a/p=0,086$		$\chi^2=12,882^a/p=0,005^*$	
MMG kalsifikasyon dağılımı (n=98), n(%)				
Bölgesel	1(4,0)	5(6,8)	5(7,5)	1(3,2)
Grup	16(64,0)	33(45,2)	30(44,8)	19(61,3)
Linear	3(12,0)	12(16,4)	11(16,4)	4(12,9)
Segmental	5(20,0)	23(31,5)	21(31,3)	7(22,6)
Test/P-değeri	$\chi^2=2,368^c/p=0,509$		$\chi^2=2,236^c/p=0,531$	
Segmental kalsifikasyon dağılımı, n(%)	5(20,0)	23(31,5)	21(31,3)	7(22,6)
Test/P-değeri	1,208 ^b /0,272		0,797 ^b /0,372	
MMG lezyon çapı (mm), Medyan (IQR)	16(8-29)	23(13-41)	24(13-40)	16(7-30)
Test/P-değeri	$Z=-1,938^a/p=0,053$		$Z=-2,190^a/p=0,029^*$	
MMG BI-ADS sınıflaması, n(%)				
Kategori 4A	6(20,0)	5(6,4)	5(6,8)	6(17,1)
Kategori 4B	16(53,3)	30(38,5)	27(37,0)	19(54,3)
Kategori 4C/5	8(26,7)	43(55,1)	41(56,2)	10(28,6)
Test/P-değeri	$\chi^2=8,688^c/p=0,010^*$		$\chi^2=8,013^c/p=0,017^*$	

*p<0,05; a: Mann-Whitney U testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Fisher kesin ki-kare testi, **IQR**: Inter Quantile Range

Tarama ile gelen hastalarda, mamografide grup oluşturan kalsifikasyon dağılım oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı (%39 ve %54; p=0,042).

Mamografide tarama ile saptanan lezyonların ortalama çapının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanırken (p<0,001); semptom ile başvuran hastalarda MMG’de asimetrik yoğunluk saptanma oranı daha fazlaydı (%26 ve %5; p=0,002). Başvuru şekline göre hastaların yaş ve MMG bulgularının dağılımı Tablo 11’da sunuldu.

Tablo 11. Başvuru şekline göre yaş ve MMG bulgularının dağılımı

Değişkenler	Başvuru şekli		P-değeri
	Semptom (n=35)	Tarama (n=84)	
Yaş, $\bar{X} \pm SS$	49,14 $\pm$ 12,54	50,96 $\pm$ 10,00	0,404 ^a
MMG dansite, n(%)			0,099 ^c
A/B	7(20,0)	19(22,6)	
C/D	28(80,0)	65(77,4)	
MMG lezyon varlığı, n(%)			>0,999 ^d
Lezyon yok (kategori 1)	3(8,6)	8(9,5)	
Lezyon var	32(91,4)	76(90,5)	
MMG'de kalsifikasyon varlığı, n(%)			0,136 ^c
Evet	26(74,3)	72(85,7)	
Hayır	9(25,7)	12(14,3)	
MMG kalsifikasyon şekli(n=98), n(%)			0,334 ^c
Amorf	4(15,4)	21(29,2)	
Pleomorfik	14(53,8)	28(38,9)	
FL/FLB	4(15,4)	16(22,2)	
Kaba heterojen	4(15,4)	7(9,7)	
MMG kalsifikasyon dağılımı (n=98), n(%)			0,042 ^{d*}
Bölgesel	4(15,4)	2(2,8)	
Grup	10(38,5)	39(54,2)	
Linear	2(7,7)	13(18,1)	
Segmental	10(38,5)	18(25,0)	
MMG'de asimetrik yoğunluk, n(%)			0,002 ^{d*}
Evet	9(25,7)	4(4,8)	
Hayır	26(74,3)	80(95,2)	
MMG lezyon çapı (mm), Medyan (IQR)	37(19-55)	16(10-30)	<0,001 ^{b*}
MMG BI-RADS sınıflaması, n(%)			0,271 ^d
Kategori 4A	2(6,3)	9(11,8)	
Kategori 4B	11(34,4)	35(46,1)	
Kategori 4C/5	19(59,4)	32(42,1)	

*p<0,05; **a:** Bağımsız örneklem t-testi, **b:** Mann-Whitney U testi, **c:** Pearson ki-kare testi, **d:** Fisher kesin ki-kare testi, **IQR:** Inter Quantile Range

4.3 Ultrasonografi bulguları

Lezyonların sadece 101'ine ait USG görüntülemesi mevcuttu. USG yapılan olguların 42'sinde (%42) herhangi bir sonografik bulgu saptanmadı. Bulgu saptanan 59 olgunun 19'unda (%18,9) kitle; 40'ında (%58,4) kitle-dışı lezyon saptandı.

Lezyonların 39'unda (%38,6) sonografik incelemede kalsifikasyon görüldü (10'u kitle lezyona; 29'u kitle dışı lezyona eşlik ediyordu). Ultrasonografide lezyon boyutu ortalama 15 mm ($\bar{C}_1\text{-}\bar{C}_3=10\text{-}28$) olarak hesaplandı. Ultrasonografide BI-RADS sınıflamasına göre lezyonların 42'si (%41,6) kategori 1, 7'si (%6,9) 4A, 36'sı (%35,6) 4B, 13'ü (%12,9) 4C ve 3'ü (3) kategori 5 olarak değerlendirildi. Ultrasonografi değerlendirmesinde üç hastada BI-RADS 3 kategorisinde lezyon saptanmıştır. Ancak istatistiksel analizde bu olgular BI-RADS 4A kategorisine dahil edilmiştir. Ultrasonografide kitle formasyonu veren 19 lezyondan 5'inin şekli düzensiz, 11'i oval ve 3'ü yuvarlaktı. Kenar özelliklerine bakıldığında, 9'u düzgün, 6'sı düzensiz, 3'ü silik ve 1'i spiküle kenarlı idi. Ayrıca bu 19 lezyonun 17'sinde hipoekoik, 2'sinde miks eko paterni vardı. Hastaların USG bulguları Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Hasta ultrasonografi bulguları

Değişkenler	n(%) / $\bar{X} \pm SS$
USG yapılan olgu sayısı	101(84,9)
USG lezyon varlığı	
Lezyon yok (BI-RADS kategori 1)	42(41,6)
Lezyon var	59(58,4)
USG'de lezyon tipi	
Kitle	19(18,9)
Kitle-dışı	40(39,6)
USG'de kalsifikasyon varlığı	
Evet	39(38,6)
Hayır	62(61,4)
USG lezyon çapı (mm) (n=59), Medyan (IQR)	15(10-28)
USG BI-RADS sınıflaması, n(%)	
Lezyon yok (BI-RADS kategori 1)	42(41,6)
Kategori 4A	7(6,9)
Kategori 4B	36(35,6)
Kategori 4C	13(12,9)
Kategori 5	3(3,0)

IQR: Inter Quantile Range

Ultrasonografide bulgularına göre reseptör durumları karşılaştırıldığında, HER2 pozitif lezyonların USG'de bulgu verme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı (%73 ve %50; $p=0,024$). Mikrokalsifikasyon varlığı, HER2 pozitif grupta daha sık izlenmiş (%54) ve bu fark dikkat çekici şekilde anlamlı bulunmuştur.

($\chi^2=5,873^b/p=0,01$). Ayrıca PR negatif (%31 ve %51; $\chi^2=3,997$; $p=0,046$) lezyonlarda USG’de kalsifikasyon görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı.

Lezyon morfolojisi (kitle/kitle dışı lezyon) reseptör subgrupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Kitle dışı lezyonlar HER2 pozitif grupta %74 oranında yaygın görülmesine rağmen istatistiksel olarak güçlü bir ilişki gösterilememiştir.

Tablodaki diğer USG bulguları ile ER, PR ve HER2 reseptör oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki varlığı saptanmadı ($p>0,05$). Ultrasonografi bulgularına göre hastaların ER, PR ve HER2 reseptör durumları Tablo 13’de karşılaştırılmaktadır.

Tablo 13. USG bulgularına göre reseptör durumlarının karşılaştırılması

	ER		PR		HER2	
Değişkenler	(+)(n=79)	(-)(n=22)	(+)(n=64)	(-)(n=37)	(+)(n=37)	(-)(n=64)
USG lezyon varlığı						
Lezyon yok (<i>BI-RADS kategori 1</i>)	34(43,0)	8(36,4)	31(48,4)	11(29,7)	10(27,0)	32(50,0)
Lezyon var	45(57,0)	14(63,6)	33(51,6)	26(70,3)	27(73,0)	32(50,0)
Test/P-değeri	$\chi^2=0,316^b/p=0,574$		$\chi^2=3,378^b/p=0,066$		$\chi^2=5,094^b/p=0,024^*$	
USG’de lezyon tipi						
Kitle	15(33,3)	4(28,6)	11(33,3)	8(30,8)	7(25,9)	12(37,5)
Kitle-dışı	30(66,7)	10(71,4)	22(66,7)	18(69,2)	20(74,1)	20(62,5)
Test/P-değeri	$-^c/p>0,999$		$\chi^2=0,044^b/p=0,834$		$\chi^2=0,899^b/p=0,343$	
USG’de kalsifikasyon varlığı, n(%)	27(34,2)	12(54,5)	20(31,3)	19(51,4)	20(54,1)	19(29,7)
Test/P-değeri	$\chi^2=3,012^b/p=0,083$		$\chi^2=3,997^b/p=0,046^*$		$\chi^2=5,873^b/p=0,015^*$	
USG lezyon çapı (mm) (n=59), Medyan (IQR)	14(10-27)	22(10-36)	15(9-29)	14(10-30)	20(10-32)	15(10-23)
Test/P-değeri	$Z=-1,135^a/p=0,256$		$Z=-0,467^a/p=0,640$		$Z=-0,901^a/p=0,368$	
USG BI-RADS sınıflaması, n(%)						
Kategori 4A	6(13,3)	1(7,1)	3(9,1)	4(15,4)	3(11,1)	4(12,5)
Kategori 4B	29(64,4)	7(50,0)	24(72,7)	12(46,2)	16(59,3)	20(62,5)
Kategori 4C/5	10(22,2)	6(42,9)	6(18,2)	10(38,5)	8(29,6)	8(25,0)
Test/P-değeri	$\chi^2=2,213^c/p=0,367$		$\chi^2=4,353^c/p=0,121$		$\chi^2=0,263^c/p=0,929$	

* $p<0,05$; a: Mann-Whitney U testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Fisher kesin ki-kare testi, **IQR**: Inter Quantile Range

Moleküler alt gruplara göre USG’de kalsifikasyon saptanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir; özellikle HER2 negatif grupta kalsifikasyon görülme oranının daha düşük olduğu belirlenmiştir (sırasıyla→%30, %50 ve %58; $\chi^2=6,080$; $p=0,048$). Ultrasonografide kitle-dışı lezyonlarda kalsifikasyon varlığının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,005$). Kalsifikasyon varlığı dışında, moleküler alt grup sınıflamasına göre hastaların USG bulgularının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ultrasonografi bulguları ile moleküler alt subgrupların karşılaştırılması Tablo 14’de sunulmuştur.

Tablo 14. USG bulgularına göre hastaların moleküler subgruplarının karşılaştırılması

Değişkenler	ER(+)/ HER 2(-) (n=61)	ER(+)/ HER2(+) (n=18)	ER(-)/ HER2(+) (n=19)	Test değeri	P-değeri
USG lezyon varlığı				5,014 ^b	0,082
Lezyon yok (<i>kategori 1</i>)	30(49,2)	4(22,2)	6(31,6)		
Lezyon var	31(50,8)	14(77,8)	13(68,4)		
USG’de lezyon tipi				0,672 ^c	0,751
Kitle	11(35,5)	4(28,6)	3(23,1)		
Kitle-dışı	20(64,5)	10(71,4)	10(76,9)		
USG’de kalsifikasyon varlığı, n(%)	18(29,5)	9(50,0)	11(57,9)	6,088^b	0,048*
USG lezyon çapı (mm) (n=59), Medyan (IQR)	15(10-23)	12(9-31)	24(11-38)	1,841 ^a	0,398
USG BI-RADS sınıflaması, n(%)				5,106 ^c	0,254
Kategori 4A	3(9,7)	3(21,4)	0(0,0)		
Kategori 4B	20(64,5)	9(64,3)	7(53,8)		
Kategori 4C/5	8(25,8)	2(14,3)	6(46,2)		

* $p<0,05$; **a:** Kruskal-Wallis testi, **b:** Pearson ki-kare testi, **c:** Fisher kesin ki-kare testi, **IQR:** Inter Quantile Range

Ultrasonografi bulgularına göre hastaların nükleer grade ve komedo nekroz oranlarının karşılaştırılması sonucu; yüksek grayde sahip ve komedo nekroz içeren lezyonlarda, Ultrasonografide kalsifikasyon görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti [(grade→%18 ve %49; $\chi^2=8,632$; $p=0,003$) ve (nekroz→%52 ve %16; $\chi^2=13,389$; $p<0,001$)]. Diğer USG bulguları ile nükleer grade ve nekroz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Ultrasonografide bulguları ile grade ve komedo nekroz varlığı Tablo 15'te karşılaştırılmaktadır.

Tablo 15. USG Bulgularına göre hastaların grade ve komedo nekroz oranlarının karşılaştırılması

	Grade		Komedo Nekroz	
Değişkenler	I-II(n=33)	III(n=68)	Var(n=63)	Yok(n=38)
USG lezyon varlığı				
Lezyon yok (kategori 1)	15(45,5)	27(39,7)	22(34,9)	20(52,6)
Lezyon var	18(54,5)	41(60,3)	41(65,1)	18(47,4)
Test/P-değeri	0,302 ^b /p=0,582		3,061 ^b /p=0,080	
USG'de lezyon tipi				
Mass	7(38,9)	12(29,3)	12(29,3)	7(38,9)
Non-mass	11(61,1)	29(70,7)	29(70,7)	11(61,1)
Test/P-değeri	0,530 ^b /p=0,466		0,530 ^b /p=0,466	
USG'de kalsifikasyon varlığı, n(%)	6(18,2)	33(48,5)	33(52,4)	6(15,8)
Test/P-değeri	$\chi^2=8,632^b$ /p=0,003*		$\chi^2=13,389^b$ /p<0,001*	
USG lezyon çapı (mm) (n=58), Medyan (IQR)	13(6-23)	15(10-32)	16(10-30)	13(6-23)
Test/P-değeri	Z=-1,706 ^a /p=0,088		Z=-1,474 ^a /p=0,140	
USG BI-RADS sınıflaması, n(%)				
Kategori 4A	2(11,1)	5(12,2)	4(9,8)	3(16,7)
Kategori 4B	12(66,7)	24(58,5)	24(58,5)	12(66,7)
Kategori 4C/5	4(22,2)	12(29,3)	13(31,7)	3(16,7)
Test ^b /P-değeri	$\chi^2=0,413^c$ /p=0,915		$\chi^2=1,748^c$ /p=0,417	

*p<0,05; a: Mann-Whitney U testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Fisher kesin ki-kare testi, **IQR**: Inter Quantile Range

Tarama ile saptanan lezyonların USG'de ortalanca çapının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanırken (p=0,041); tarama ile başvuran hastaların USG'de BI-RADS 1 kategoride (%22,6 ve %50; p=0,012) daha fazla olduğu saptandı. Başvuru şekline göre hastaların USG bulgularının dağılımı Tablo 16'da sunuldu.

Tablo 16. Başvuru şekline göre USG bulgularının dağılımı

Değişkenler	Başvuru şekli		P-değeri
	Semptom (n=35)	Tarama (n=84)	
USG lezyon varlığı			0,012^{b*}
Lezyon yok (<i>kategori 1</i>)	7(22,6)	35(50,0)	
Lezyon var	24(77,4)	35(50,0)	
USG'de lezyon tipi			0,679 ^b
Kitle	7(29,2)	12(34,3)	
Kitle-dışı	17(70,8)	23(65,7)	
USG'de kalsifikasyon varlığı, n(%)			0,179 ^b
Evet	15(48,4)	24(34,3)	
Hayır	16(51,6)	46(65,7)	
USG lezyon çapı (mm) (n=58), Medyan (IQR)	23(13-34)	11(10-23)	0,041^{a*}
USG BI-RADS sınıflaması, n(%)			0,118 ^c
Kategori 4A	2(8,3)	5(14,3)	
Kategori 4B	12(50,0)	24(68,6)	
Kategori 4C/5	10(41,7)	6(17,1)	

*p<0,05; a: Mann-Whitney U testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Fisher kesin ki-kare testi, **IQR**: Inter Quantile Range

4.4 Mamografi ve Ultrasonografi Bulgularının Karşılaştırılması

DKİS lezyonların 9'u (%7,6) MMG'de, 40'ı (%33,6) USG'de, 2'si (%1,7) ise hem MMG hem de USG'de bulgu vermemekteydi. Hem MMG hem de USG'de bulgu vermeyen 2 lezyonun 1'i üçlü negatif, 1'ide ER/PR negatif HER2 pozitif gruptaydı. Bu iki hastaya semptomatik olmaları nedeniyle meme MRG'de tanı konmuştur.

Sadece MMG'de bulgu vermeyen 9 lezyonun 1'i USG'de kategori 4A, 6'sı 4B, 1'i 4C olarak değerlendirilirken; 1'ine USG yapılmadığı belirlendi. Ultrasonografide bulgu vermeyen 42 olgunun 40'ında (%95) mamografide kalsifikasyon mevcuttu.

Mamografiye kıyasla USG'de kitle imajı veren (%7,9 ve %18,8; p=0,003) lezyonların ve hiç bulgu vermeyen (%9,9 ve %45,5; p<0,001) lezyonların oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanırken; kalsifikasyon varlığı (%82,2 ve %38,6; p<0,001) ve lezyon boyutunun [ortanca→26(Ç₁-Ç₃=16-45)

ve 15(Ç₁-Ç₃=10-30); p<0,001] anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Mamografi ve USG bulgularının karşılaştırılması analiz sonuçları Tablo 17’de sunuldu.

Tablo 17. MMG ve USG bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	N	MMG	USG	P-değeri
Kitle varlığı, n(%)	101	8(7,9)	19(18,8)	0,003^{a*}
Kalsifikasyon varlığı, n(%)	101	83(82,2)	39(38,6)	<0,001^{a*}
Lezyon çapı (mm), Medyan (IQR)	50	26(16-45)	15(10-30)	<0,001^{b*}
BI-RADS I, n(%)	101	10(9,9)	46(45,5)	<0,001^{a*}

*p<0,05; **a**: McNemar testi, **b**: Wilcoxon işaretli sıra testi, **IQR**: Inter Quantile Range

Cerrahi sınıra uzaklığı 2 mm’den daha yakın olan lezyonlarda, hastaların yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı (43,83±5,96 ve 51,60±11,05; t=4,355; p<0,001)

Cerrahi sınıra uzaklığı 2 mm’den daha yakın olan olguların, patolojide lezyon boyutları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha büyük saptandı [ortanca: 57,5 mm (Ç₁-Ç₃ = 32,5-70,0) ve 19 mm (Ç₁-Ç₃ = 11-35); Z = -4,447; p <0,001].

Ayrıca cerrahi sınıra uzaklığı 2 mm’den daha yakın olan lezyonların MMG ve USG’deki boyutlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı [(MMG, ortanca→ 45(Ç₁-Ç₃=17-69) ve 18(Ç₁-Ç₃=10-31); Z=-2,783; p=0,005) ve (USG, ortanca→ 35(Ç₁-Ç₃=22-45) ve 13(Ç₁-Ç₃=10-24); Z=-2,888; p=0,004)].

Mamografide kalsifikasyon görülen lezyonların cerrahi sınıra uzaklığının 2 mm’den daha yakın olma oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı (%18 ve %0,0; p=0,040). Mamografide segmental kalsifikasyon dağılımı olan lezyonların cerrahi sınıra uzaklığının 2 mm’den daha az olma oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı (%36 ve %11,4; $\chi^2=7,867$; p=0,005). Cerrahi sınır yakınlığı ile anlamlı bir ilişkisi olan değişlerin analiz sonuçları Tablo 18’de sunuldu.

Tablo 18. Cerrahi sınır yakınlığı ile anlamlı bir ilişkisi olan değişkenlerin analiz sonuçları

Değişkenler	Cerrahi sınır		Test değeri	P-değeri
	<2 mm (n=18)	≥2 mm (n=101)		
Yaş (yıl), $\bar{X} \pm SS$	43,83±5,96	51,60±11,05	$t=4,355^a$	$p<0,001^*$
Lezyon çapı (mm), Medyan (IQR)	57 (32-70)	19 (11-35)	$z=-4,447^b$	$p<0,001^*$
MMG lezyon çapı (mm), Medyan (IQR)	45(17-69)	18(10-31)	$z=-2,783^b$	$p=0,005^*$
USG lezyon çapı (mm), Medyan (IQR)	35(22-45)	13(10-24)	$z=-2,888^b$	$p=0,004^*$
MMG'de kalsifikasyon varlığı, n(%)			$-^d$	$p=0,040^*$
Evet	18(18,4)	80(81,6)		
Hayır	0(0,0)	21(100,0)		
Segmental kalsifikasyon dağılımı, n(%)			$\chi^2=7,867^c$	$p=0,005^*$
Evet	10(35,7)	18(64,3)		
Hayır	8(11,4)	62(88,6)		

*p<0,05; a: Bağımsız örneklem t-testi, b: Mann-Whitney U testi, c: Pearson ki-kare testi, d: Fisher kesin ki-kare testi

Cerrahi öncesi MMG ve USG tümör boyutu sınıflaması ile patolojik lezyon boyutu sınıflaması arasındaki uyumun sırasıyla %74,1 ve %57,6 olarak hesaplandı ($\kappa=0,578$ ve $0,315$; $p<0,001$). Mamografi-patoloji uyumu iyi, USG-patoloji uyumu orta düzeydeydi. Ameliyat öncesi MMG ve USG lezyon boyutu ile ameliyat sonrası patolojik lezyon uyumu analiz sonuçları Tablo 19'da sunuldu.

Tablo 19. Ameliyat öncesi MMG ve USG lezyon boyutu ile ameliyat sonrası patolojik lezyon uyumu

MMG lezyon boyutu (mm)	Patoloji lezyon boyutu (mm)				Kappa(κ)	P-değeri
	≤20	21-50	≥51	Toplam		
≤20	44	10	1	55	0,578	<0,001
21-50	7	23	7	37		
≥51	1	2	13	16		
Toplam	52	35	21	108		
USG lezyon boyutu (mm)	≤20	21-50	≥51	Toplam	0,315	<0,001
	≤20	21-50	≥51	Toplam		
≤20	23	10	3	36		
21-50	2	9	10	21		
≥51	0	0	2	2		
Toplam	25	19	15	59		

Kappa(κ)=Kappa testi değeri

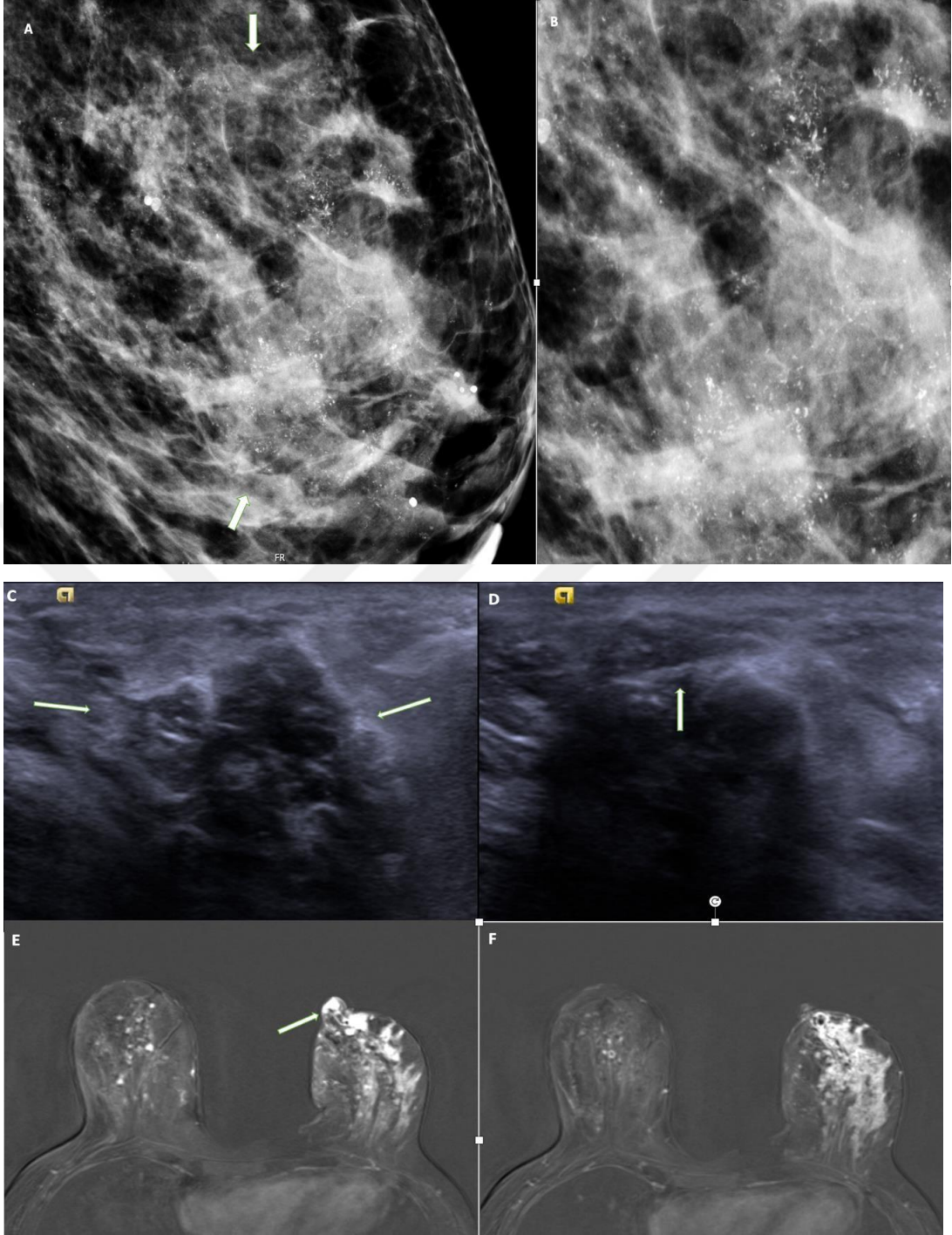
5 OLGULAR

Olgu 1 F. A

Klinik Bilgi: Sol memede sertlik nedeniyle başvuran 43 yaşında kadın hasta.

Radyolojik Bulgular: A) MLO mamogramda, 10 cm genişlikte bir alanı kaplayan, segmental dağılım gösteren, ince pleomorfik tarzda mikrokalsifikasyonlar (ok) saptandı. B) Büyütme grafisinde kalsifikasyonların nonuniform morfolojisi daha iyi görülmekte olup BI-RADS 5 olarak değerlendirilmiştir. C) Gri skala USG’ de, sol meme üst dış kadranda 4 cm çapında düzensiz kitle-dışı hipoekoik lezyon (ok) izlendi. BIRADS 4C olarak değerlendirildi. D) US eşliğinde tru-cut biyopsi işlemi ve lezyon santralinde iğneye ait görüntü (ok). E ve F) Axial plan postkontrast subtrakte T1A MRG’de, sol memede dış kadrarlarda geniş bir alanda segmental dağılım gösteren ve meme başının içine kadar uzanan (ok) heterojen-yoğun kitlesel olmayan kontrast tutulumu izlenmektedir.

Patoloji sonucu: 10 cm çapında, grade 3, komedo nekroz (+) DKİS. İmmunohistokimya ER negatif, PR negatif, HER2 pozitif. En yakın cerrahi sınır 5 mm.



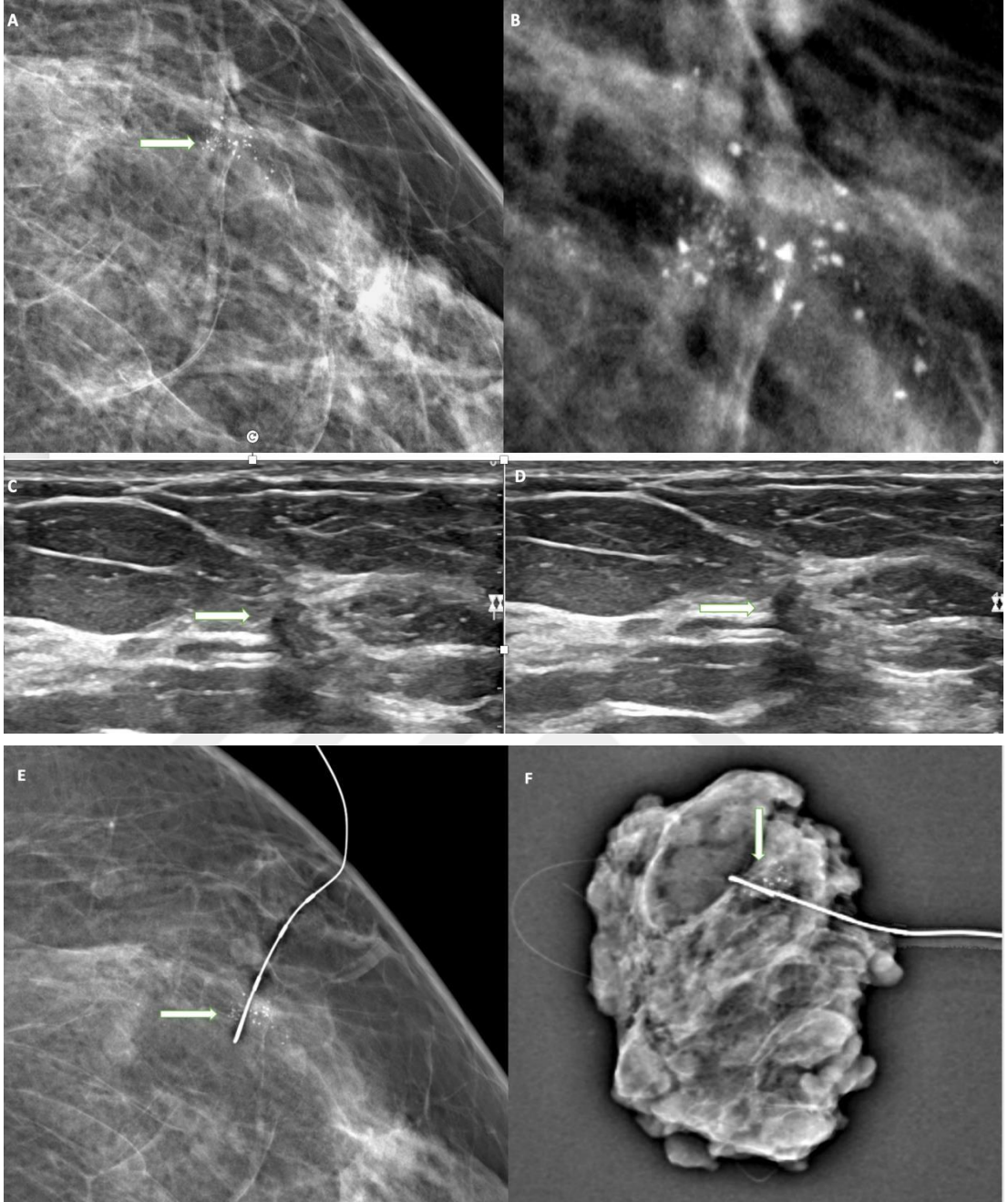
Şekil 1. Sol memede MMG’de segmental mikrokalsifikasyonlar (A,B), Gri skala USG’de kitle-dışı hypoekoik lezyon ve tru-cut Bx (C,D), MRG kitlesel olmayan kontrast tutulumu (E,F)

Olgu 2 B.G

Klinik Bilgi: 45 yaşında kadın hasta, taramada sırasında mamografide sol memede mikrokalsifikasyonlar.

Radyolojik Bulgular: A) Sol meme CC mamogramda dış kesimde 14 mm çapında lineer dağılımlı, ince pleomorfik şekilli mikrokalsifikasyon kümesi (ok) izlenmektedir. B) Büyütme grafisinde kalsifikasyonların oldukça şüpheli olduğu izlenmekte olup BI-RADS 4C olarak sınıflandırıldı. C ve D) Gri skala USG’de, 10 mm çapında belirsiz sınırlı heterojen-hipoekojen bir alan şeklinde izlenen kitle-dışı lezyon (ok) gözlenmektedir. Ek bulgu izlenmemekte olup BIRADS 4C olarak değerlendirildi. E) Stereotaksi eşliğinde tel ile işaretlenmiş mikrokalsifikasyonların (ok) görüntüsü. F) Spesmen grafisi; mikrokalsifikasyonların ve işaretleme telinin (ok) çıkarılan doku içinde yer aldığı izlenmektedir.

Patoloji sonucu: 20 mm çapında grade 2, komedo nekroz (+) DKİS. İmmunohistokimya ER pozitif, PR negatif, HER2 negatif. En yakın cerrahi sınır 5 mm.



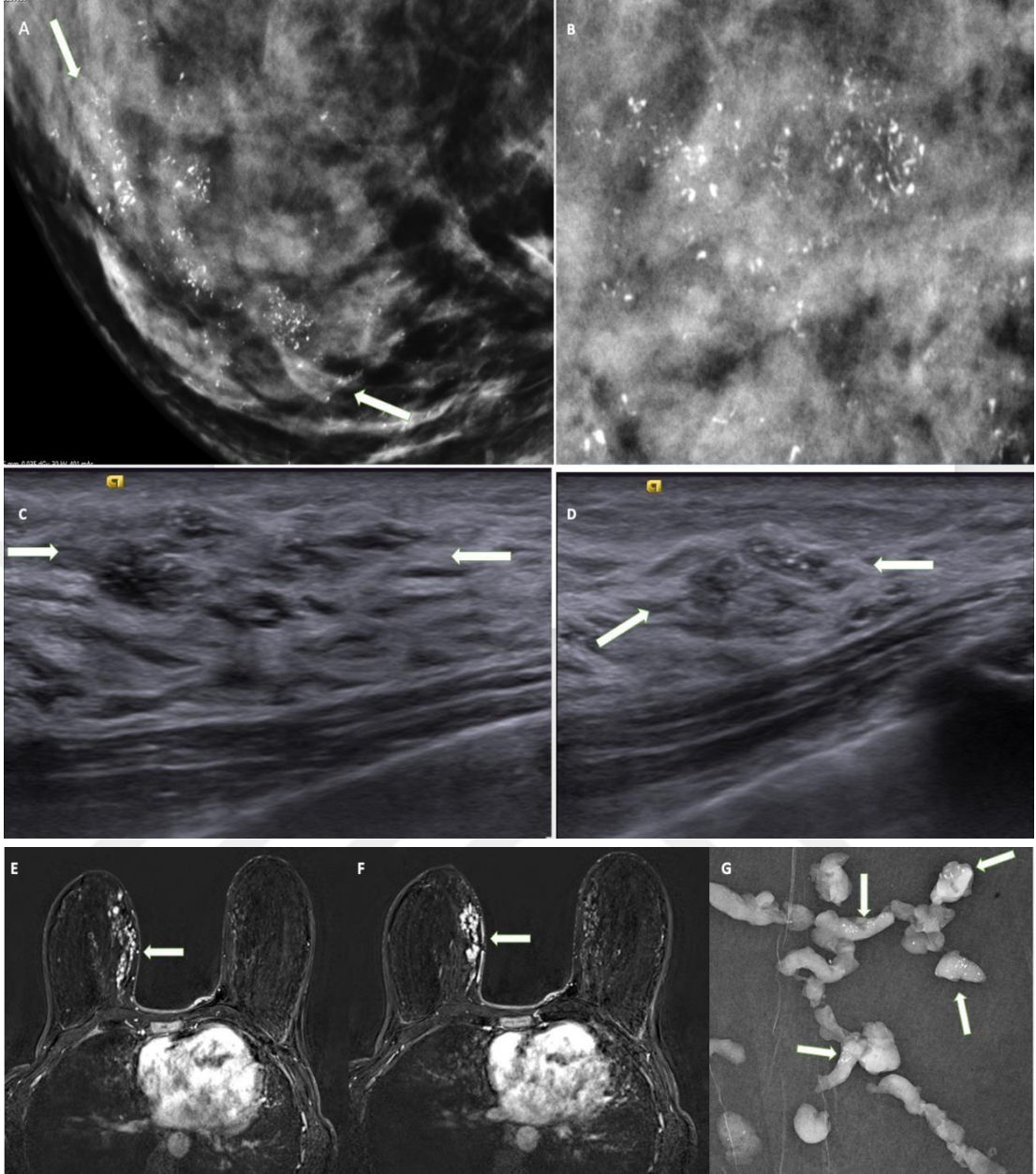
Şekil 2. Sol memede MMG’de ince pleomorfik mikrokalsifikasyonlar (A,B), Gri skala USG’de belirsiz sınırlı kitle-dışı lezyon (C,D), işaretleme ve spesmen grafisinde kalsifikasyonlar (E,F)

Olgu 3 C.D

Klinik bilgi: 32 yaşında sağ memede ağrı nedeniyle başvuran kadın hastada, sağ memede ultrasonografide ve mamografide kalsifikasyonlar.

Radyolojik Bulgular: A) Sağ meme CC mamogramda iç kesimde 7 cm genişlikte bir alanı kaplayan segmental dağılım gösteren, ince pleomorfik tarzda mikrokalsifikasyonlar (oklar) izlenmektedir. B) Büyütme grafisinde kalsifikasyonların ince pleomorfik morfolojisi daha iyi görülmekte olup BI-RADS 5 kategori olarak değerlendirilmiştir. C ve D) Gri skala USG’de, sağ meme iç kadranda geniş bir alanda belirsiz sınırlı, ince duktal yapılanmalar ve duktus lümenlerinde mikrokalsifikasyonlara ait ekojeniteler içeren heterojen-hipoekoik alanlar (oklar) mevcuttur. BI-RADS kategori 4B olarak sınıflandırıldı. E ve F) Axial plan postkontrast subtrakte T1A MRG’de, sağ memede iç kadranda geniş bir alanda segmental dağılım gösteren (ok), ardışık-nodüler tarzda, heterojen-yoğun kitlesel olmayan kontrast tutulumu izlenmektedir. G) Stereotaksi eşliğinde vakum biyopsi sonrası spesmene yönelik alınan grafide mikrokalsifikasyonların örneklediği izlenmektedir.

Patoloji sonucu: 7 cm çapında grade 3, komedo nekroz (+) DKİS. İmmunohistokimya ER pozitif, PR pozitif, HER negatif. En yakın cerrahi sınır 1 mm.



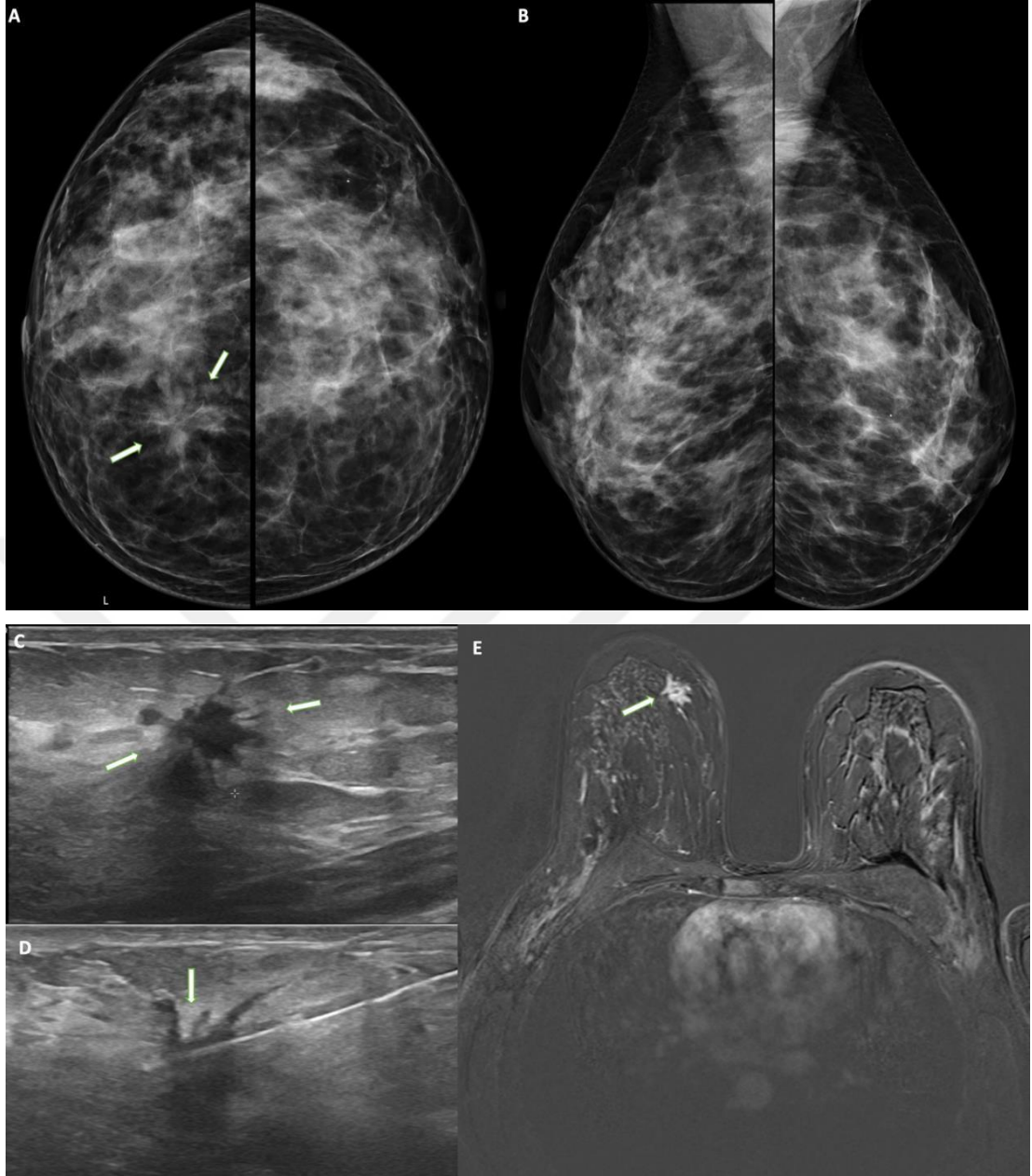
Şekil 3. Sağ memede MMG’de segmental ince pleomorfik mikrokalsifikasyonlar (A,B), Gri skala USG’de kitle dışı lezyon (C,D), MRG’de nodüler kontrast tutulumu (E,F), spesmen grafisinde mikrokalsifikasyonlar (G)

Olgu 4 S.H.M

Klinik bilgi: 45 yaşında tarama ile başvuran hastada, sağ memede mamografi ve ultrasonografide kitle.

Radyolojik Bulgular: A ve B) Bilateral CC ve MLO mamogramlar. A) Sağ memede CC projeksiyonda iç kesimde 3 cm çapında distorsiyonun eşlik ettiği parankim ile eş dansitede, spiküle konturlu kitlesel lezyon (oklar) izlenmektedir. B) Oblik imajlarda yoğun meme parankiminden sınırları net olarak ayırt edilebilen lezyon izlenmemektedir. BI-RADS kategori 5 olarak sınıflandırılmıştır. C) Gri skala USG’de, 13 mm çapında düzensiz şekilli ve düzensiz sınırlı, spikülasyonun eşlik ettiği BI-RADS 5 hipoekoik kitle (oklar) izlenmektedir. BI-RADS 4C olarak sınıflandırıldı. D) US eşliğinde kalın iğne tru-cut biyopsi görüntüleri (ok). E) Axial plan postkontrast subtrakte T1A MRG’de, sağ memede üst iç kadranda 17 mm boyutlarında düzensiz-spiküle sınırlı, heterojen tip III kontrast tutulumu gösteren kitle (ok) saptanmıştır.

Patoloji sonucu: 16 mm çapında, grade 2, komedo nekroz (-) DKİS. İmmunohistokimya ER pozitif, PR pozitif, HER negatif. En yakın cerrahi sınır 7 mm.



Şekil 4. Sağ memede MMG’de spiküle kitle ve distorsiyon (A,B), Gri skala USG’de düzensiz hipoekoik lezyon ve tru-cut Bx (C,D), MRG’ de yoğun kontrast tutulumu gösteren spiküle lezyon (E)

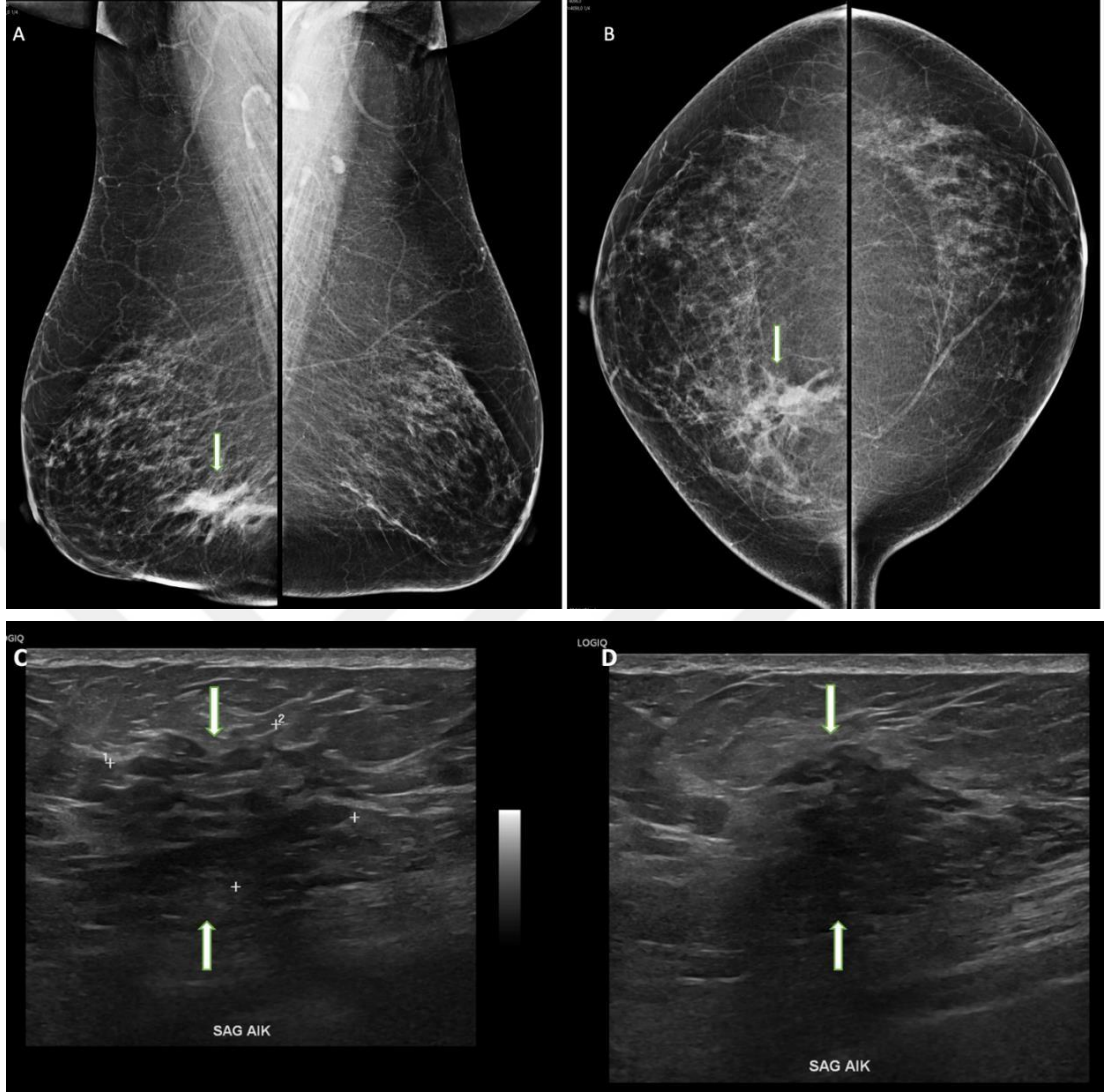
Olgu 5 A.K

Klinik bilgi: 65 yaşında sağ memede ele gelen kitle şikayetiyle başvuran hastada, mamografide asimetri ve ultrasonografide kitlesel olmayan lezyon.

Radyolojik Bulgular: A ve B) Bilateral oblik ve CC mamogramlar. Sağ meme alt-iç kesimde 5.4 cm genişliğinde parankime göre daha yoğun olarak izlenen global asimetri ve distorsiyon (ok) izlenmektedir. BI-RADS kategori 4C olarak sınıflandırıldı.

C ve D) Gri skala US incelemede, sağ meme alt-iç kesimde 2.8 cm çapında içerisinde milimetrik kistik açıklıklar izlenen, silik sınırlı, heterojen-hipoekoik kitle dışı lezyon (oklar) mevcuttur. BI-RADS kategori 4B olarak tanımlandı.

Patoloji sonucu: 4 cm çapında grade 3, komedo nekroz (+) DKİS. İmmunohistokimya ER negatif, PR negatif, HER pozitif. En yakın cerrahi sınır 2 mm.



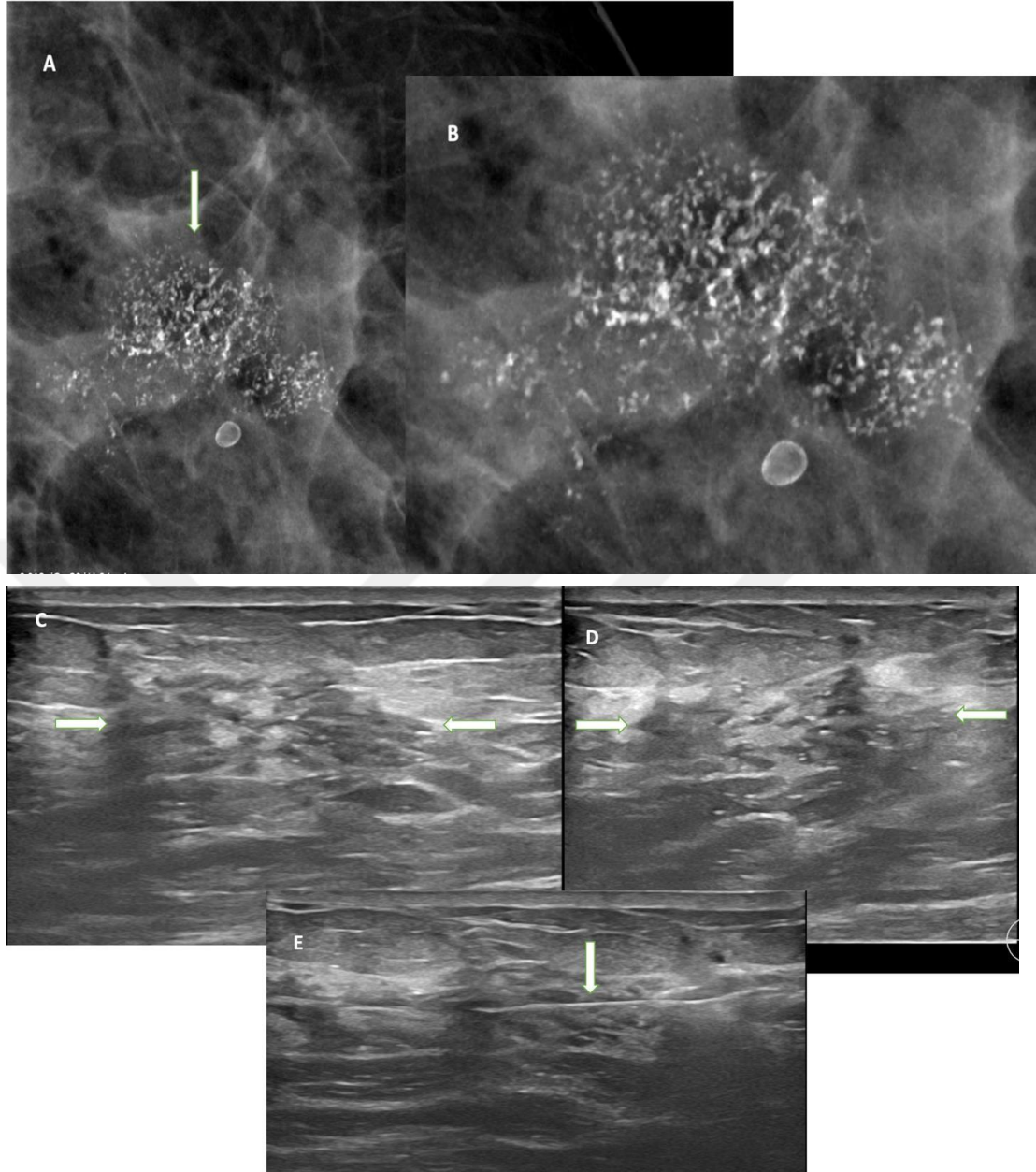
Şekil 5. Sağ alt-iç kadranda MMG’de global asimetri (A,B), Gri skala USG’de kistik açıklıklı heterojen kitle dışı lezyon (C,D)

Olgu 6 M.U

Klinik bilgi: 57 yaşında sol memede ele gelen kitle nedeniyle başvuran hastada, sol memede mikrokalsifikasyonlar.

Radyolojik Bulgular: A) Sol meme CC mamogramda dış kesimde 3 cm çapında grup oluşturmuş, ince pleomorfik morfolojide mikrokalsifikasyonlar (ok) izlenmektedir. Eşlik eden bulgu izlenmemiştir. B) Büyütme grafisinde kalsifikasyonlar oldukça nonuniform özellikte olup BI-RADS 5 olarak sınıflandırıldı. C ve D) Gri skala US incelemede, sol meme alt dış kadranda, 2.5 cm genişlikte içerisinde mikrokalsifikasyonlara bağlı punktat ekojeniteler bulunan, sınırları çevre parankimden zor ayırt edilebilen kitlesel olmayan lezyon (oklar) mevcuttur. BI-RADS kategori 4B olarak tanımlandı. E) USG eşliğinde kalın iğne tru-cut biyopsi görüntüleri.

Patoloji sonucu: 50 mm çapında grade 3, komedo nekroz (+) DKİS. İmmunohistokimya ER negatif, PR negatif, HER pozitif. Cerrahi sınırlar 10 mm'den fazla.



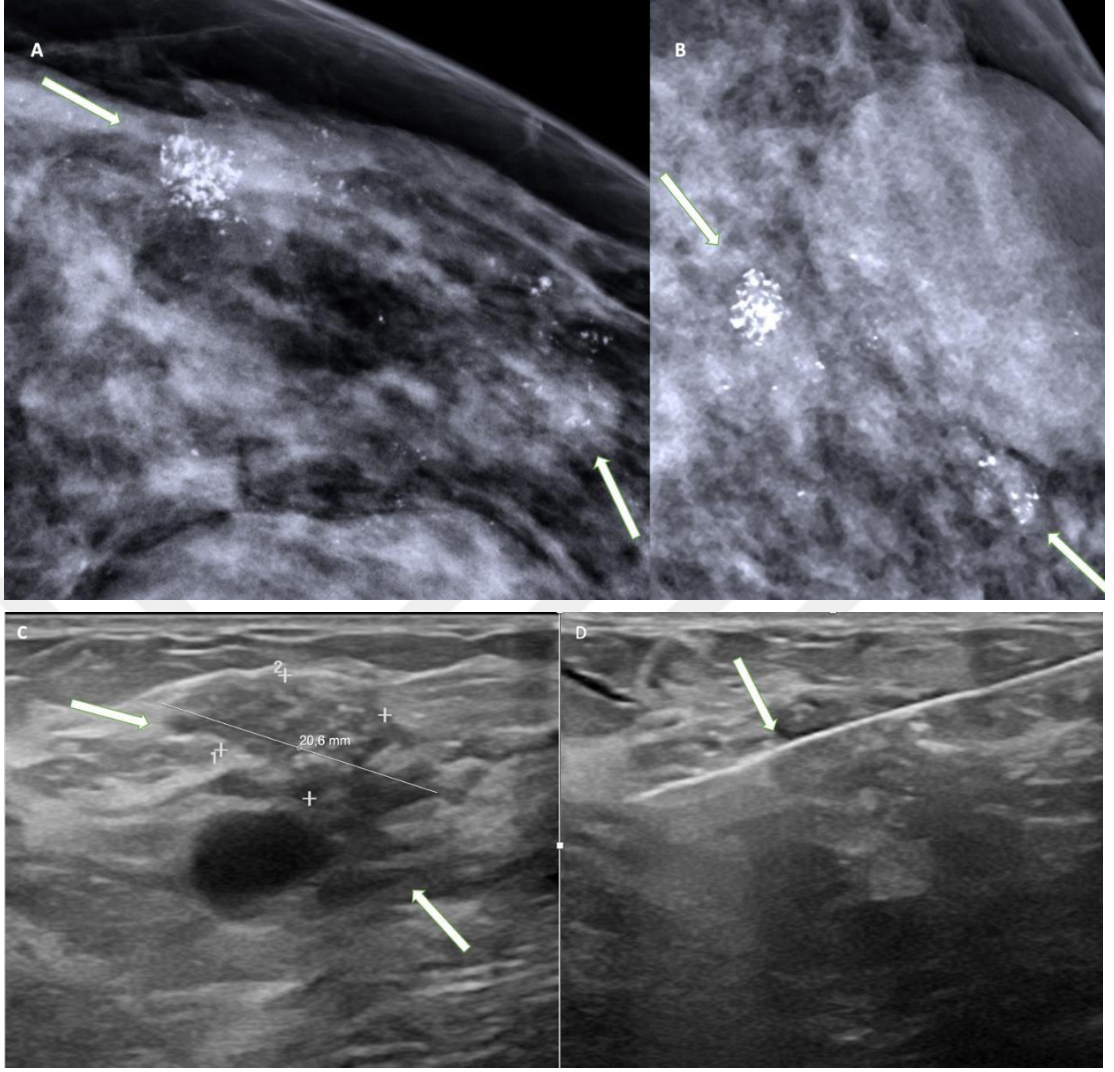
Şekil 6. Sol memede MMG’de ince pleomorfik mikrokalsifikasyonlar (A,B), Gri skala USG’de mikrokalsifikasyon içeren belirsiz sınırlı kitle dışı lezyon (C,D), tru cut Bx (E)

Olgu 7 A.B

Klinik bilgi: Sol memede ele kitle gelmesi nedeniyle başvuran hasta mamografide solda mikrokalsifikasyonlar.

Radyolojik Bulgular: A ve B) Sol meme CC ve MLO grafler. Sol meme üst dış kadranda 4 cm genişliğinde segmental dağılım gösteren, kaba heterojen mikrokalsifikasyon kümesi (oklar) izlenmektedir. BI-RADS kategori 4B olarak sınıflandırıldı. C) Gri skala USG incelemede, sol meme üst dış kesimde 2 cm çapında içerisinde kistik açıklıklar ve mikrokalsifikasyonlara bağlı punktat ekojeniteler izlenen, heterojen hipoekoik kitle dışı lezyon mevcuttur. BI-RADS kategori 4B olarak sınıflandırıldı. D) USG eşliğinde kalın iğne tru-cut biyopsi görüntüleri.

Patoloji sonucu: 6.5. cm çapında grade 3, komedo nekroz (+) DKİS. İmmunohistokimya ER pozitif, PR pozitif, HER pozitif. En yakın cerrahi sınır 6 mm.



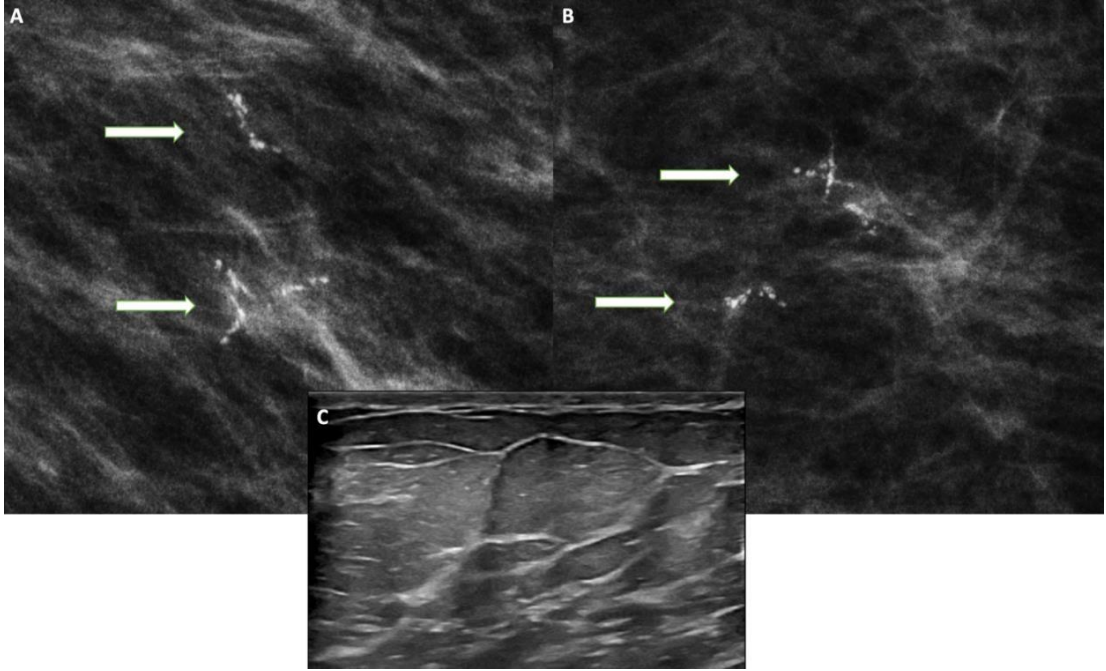
Şekil 7. Sol memede MMG’de kaba heterojen mikrokalsifikasyonlar (A,B), Gri skala USG’de kistik içerikli kitle dışı lezyon ve tru cut Bx (C,D)

Olgu 8 H.K.Y

Klinik bilgi: 58 yaşında tarama sırasında sol memede mikrokalsifikasyonlar saptanan hasta.

Radyolojik Bulgular: A ve B) Sol meme CC ve MLO projeksiyonda büyütme grafilinde, sol meme dış-orta kesimde 17 mm genişliğinde bir alanda, lineer dağılım gösteren, ince pleomorfik ve ince lineer ve ince lineer dallanan mikrokalsifikasyonlar (oklar) izlenmektedir. BI-RADS kategori 4C olarak sınıflandırıldı. C) Gri skala USG incelemede, bu düzeyde bulgu izlenmemektedir. BI-RADS kategori 1 olarak sınıflandırıldı.

Patoloji sonucu: 12 mm çapında grade 3, komedo nekroz (+) DKİS. İmmunohistokimya ER pozitif, PR pozitif, HER negatif. En yakın cerrahi sınır 5 mm.



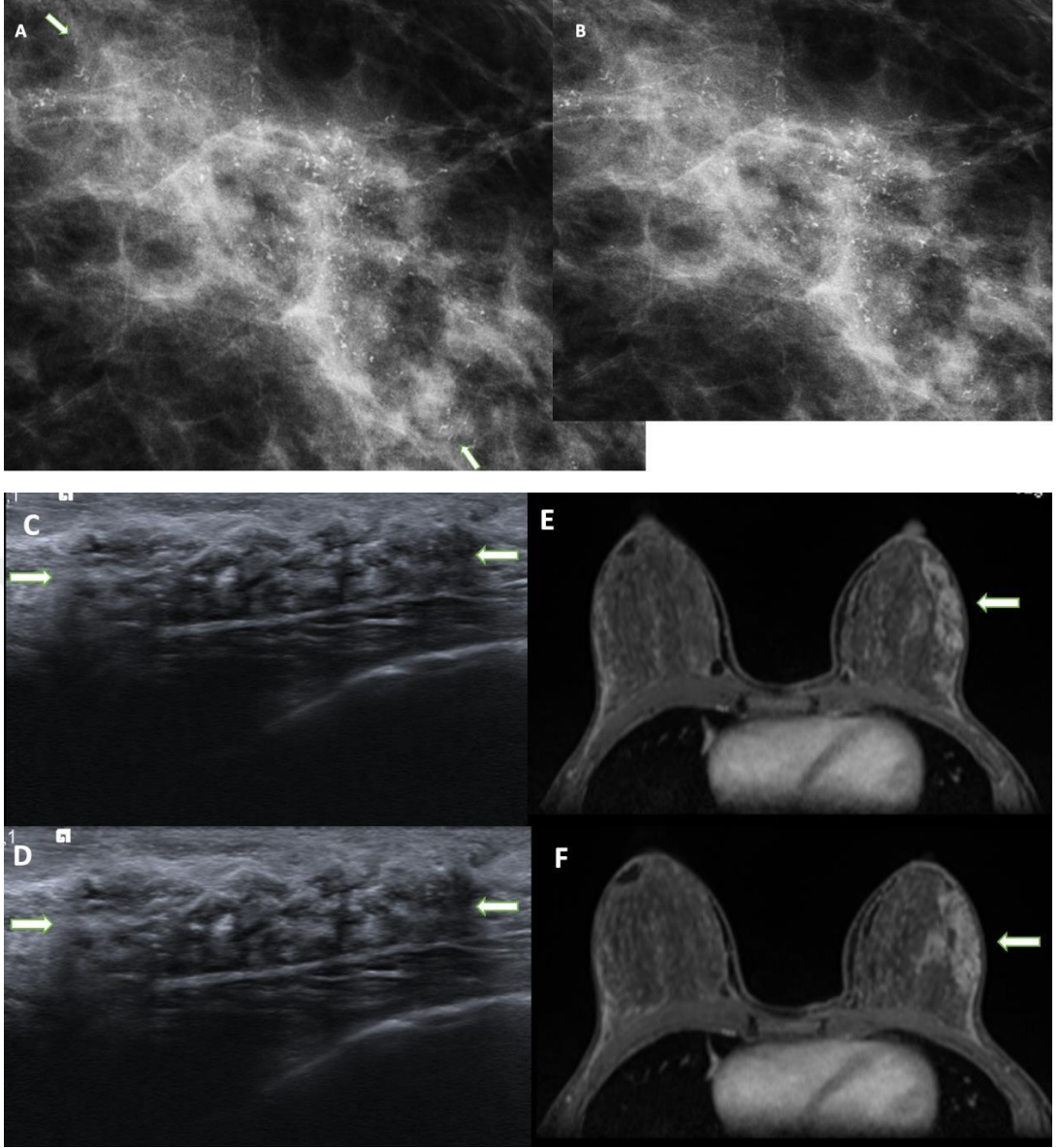
Şekil 8. Sol memede MMG’de ince pleomorfik mikrokalsifikasyonlar (A,B), Gri skala USG’de bulgu yok (C)

Olgu 9 K.S

Klinik bilgi: 42 yaşında sol memede sertlik nedeniyle başvuran, mamografi ve ultrasonografide mikrokalsifikasyonlar saptanan hasta.

Radyolojik Bulgular: A ve B) Sol meme CC projeksiyonda büyütme grafilerinde, sol meme dış-orta kesimde 10 cm genişlikte, segmenter dağılım gösteren, ince pleomorfik ile ince lineer ve ince lineer dallanan mikrokalsifikasyonlar (oklar) izlenmektedir. BI-RADS kategori 4C olarak sınıflandırıldı. C ve D) Gri skala USG incelemede, sol meme dış kesimde 7 cm'lik bir alanda, içerisinde mikrokalsifikasyonlara bağlı punktat ekojeniteler izlenen, heterojen hipoekoik kitle dışı lezyon mevcuttur. BI-RADS kategori 4B olarak sınıflandırıldı. E ve F) Axial plan postkontrast subtrakte T1A MRG'de, sol meme dış kadranda 10 cm genişliğinde segmental dağılım gösteren, heterojen-yoğun kitlesel olmayan kontrast tutulumu (ok) izlenmektedir.

Patoloji sonucu: 10 cm çapında grade 3, komedo nekroz (+) DKİS. İmmunohistokimya ER pozitif, PR pozitif , HER pozitif. En yakın cerrahi sınır 2 mm.



Şekil 9. Sol memede MMG’de segmental mikrokalsifikasyon (A,B), Gri skala USG’de mikrokalsifikasyon içeren lezyon (C,D), MRG’de kitlesel olmayan kontrast tutulumu (E,F)

6 TARTIŞMA

DKİS, klinik ve histopatolojik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Tedavide henüz sadece HR pozitifliği göz önüne alınmakla birlikte, son yıllarda, HER2 ekspresyonunun da prognozda önemli olabileceğine dair çalışmalar yayınlanmıştır (162-166). Radyolojik bulguların reseptör durumunu öngörmeye rolü ile ilgili nispeten az sayıda yayın mevcuttur (20-22, 24, 25, 34, 36) Moleküler alt grupların belirlenmesi, hastalığın prognozunu öngörme ve uygun tedavi seçiminde önemli katkı sağlayabilir. Bu çalışmada, saf DKİS ve mikroinvazyon içeren DKİS lezyonlarının MMG ve USG bulgularının, moleküler subtiplere dayalı histopatolojik prognostik faktörler ile arasındaki ilişki analiz edilmiş; MMG ve USG özelliklerinin öngörücü rolü incelenmiştir.

Hastaların yaş ortalamaları ile reseptör alt grup ilişkisi değerlendirildiğinde, çalışmalarda ER ve PR pozitif DKİS'nun yaş ortalaması düşük olgularda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (167, 168). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ER (-) ve PR (-) grupta yaş ortlaması daha fazladır.

DKİS hastaları sıklıkla asemptomatik olmaları nedeniyle tarama mamografileri ile tespit edilmektedir. Literatürde tarama ile tespit edilen DKİS olguları, sıklıkla hormon pozitif olup, yavaş büyüme eğiliminde olduğu bilinmektedir (168). Semptom ile başvuranlarda ise hormon reseptör negatifliğinin daha yaygın olduğu, semptomlara neden olan hızlı büyüme ve ilerlemenin kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (169, 170). Çalışmamızda literatür ile korele olarak, tarama ile tespit edilen DKİS olgularında hormon reseptör pozitifliği anlamlı şekilde fazlaydı. Bu durum, hormon reseptör pozitifliğinin daha yavaş ilerleyen bir klinik seyirle ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmalarda en büyük ortalama lezyon boyutu HER2 pozitif grupta gözlenmiştir (22, 162, 164, 165, 171). Bizim çalışmamızda da HER2 pozitif grupta lezyon boyutu istatikselsel olarak anlamlı büyük çıkmıştır ($p=0,046$). Hormon pozitif DKİS'lerin yavaş

ilerleyen seyri ile HER2 pozitif hastalarda tümörlerin daha agresif ve hızlı büyüyen karakteri bu durumu açıklamaktadır.

Komodo nekroz ve yüksek nükleer derece, DKİS lezyonları için agresif histopatolojik faktörler olarak kabul edilir (22, 37, 171). Komodo nekroz ve yüksek histolojik derece, çalışmalarda HER2 pozitifliği ve hormon negatif olgularda daha sık görülmüştür (20, 22, 24, 37, 171, 172). Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak ER ve PR negatif olgularda daha yüksek oranda komodo nekroz ve yüksek nükleer derece saptandı ($p<0,05$).

Üçlü negatif alt grup, DKİS vakalarında nadiren görülmektedir. Üçlü negatif invaziv meme kanserleri genellikle kitle olarak ortaya çıkar ve nadiren mikrokalsifikasyon içerir (173). Bu durum, üçlü negatif hastalıkta eşlik eden ya da öncül DKİS lezyonları olmayabileceğini akla getirmektedir. Avdan ve arkadaşlarının çalışmasında DKİS lezyonları içinde üçlü negatif alt grup sıklığı %6,1 olarak bildirilmiştir (24). Bizim çalışmamızda da bu oran çok düşük olup %2,5 idi.

Çalışmamızda mamografide meme dansitesinin östrojen, progesteron veya HER2 reseptör durumu ile moleküler subtipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır. Bu durum literatür ile uyumludur (22).

Çalışmamızda PR (-) hastalarda MMG'de lezyon saptanamama oranı anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,046$). Bu bulgu, PR (-) tümörlerin mamografide sıklıkla kalsifikasyon şeklinde değil, daha silik, belirsiz veya non-spesifik bulgularla prezente olabileceğini düşündürülebilir.

Kalsifikasyonların morfolojik özellikleri ve dağılım paternleri ile histopatolojik ve moleküler faktörler arasındaki ilişki konusunda bilgiler halen sınırlıdır. Komodo nekroz ve tümörün nükleer derecesi ile sınırlı da olsa bilgi birikimi mevcuttur, ancak hormon reseptör durumu ve HER2 ekspresyonu durumu gibi parametrelerin mamografik görünüm üzerindeki etkisi net olarak ortaya konamamıştır. Mikrokalsifikasyon, MMG'de DKİS lezyonlarının en sık görülen özelliğidir (5, 24,

174). DKİS'te kalsifikasyonların oluşum patofizyolojisi, hücrel artıklar içinde görülen distrofiye kalsifikasyonların birleşmesi, nekrotik hücrelerdeki yüksek kalsiyum konsantrasyonu ve intraluminal sekresyonların kalsifikasyonu gibi mekanizmalarla oluşmaktadır (19). İntraluminal sekresyonların kalsifikasyonu genellikle benign veya düşük dereceli DKİS lezyonlarında gözlenmekte olup, bu tür lezyonlarda mikrokalsifikasyonlar daha çok yuvarlak, noktasal ya da amorf şekilde ve kümelenmiş dağılımda izlenmektedir (175, 176). Komodo nekroz varlığı ile mikrokalsifikasyonların morfoloji ve dağılım paternleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalarda, ince lineer dallanmış ve kaba heterojen mikrokalsifikasyon morfolojisi ile lineer ya da segmental dağılım paterninin komodo nekroz varlığıyla daha sık ilişkili olduğu gösterilmiştir (19, 23, 175). Rauch ve arkadaşları, yüksek nükleer dereceli ve komodo nekroz içeren DKİS'te, ince lineer dallanmış mikrokalsifikasyonların, ve ayrıca, daha büyük tümör boyutu ve ER-negatifliğinin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (23). Avdan ve arkadaşları mikrokalsifikasyon morfolojisi amorfıtan ince lineere doğru değıştikçe komodo nekroz oranının arttığını, ancak tümörün derecesi ile mikro-kalsifikasyon morfolojisi arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (24). Ayrıca, aynı çalışmada, komodo nekrozun BI-RADS 5 grubunda daha sık görüldüğü ve tümör boyutunun BI-RADS kategorisi arttıkça paralel olarak arttığı tespit edilmiştir (24). Çalışmamızda komodo nekroz varlığı ile MMG'de kalsifikasyon morfolojisi arasında anlamlı ilişki olduğunu tespit ettik. Komodo nekroz varlığında yüksek oranda ince pleomorfik morfolojide mikrokalsifikasyonlar görülmekteydi ($p<0.005$). Ayrıca komodo nekroz varlığında tümör çapı daha büyüktü. Mikrokalsifikasyon varlığının düşük nükleer derecede yüksek dereceye doğru istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını saptadık ($p=0,015$). Çalışmamızda komodo nekroz içeren ve yüksek dereceli tümörlerin, mamografide BI-RADS 4C ve 5 kategorilerinde daha sık gözlemlendiği tespit edilmiştir ($p<0.005$). Mikrokalsifikasyonların dağılım paternleri, komodo nekroz varlığı ve tümör derecesiyle anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Hormon reseptör durumu ve HER2 pozitifliğinin mikrokalsifikasyonların morfolojik özellikleri ve dağılım paternlerini etkileyip etkilemediğini araştıran çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. Bae ve arkadaşları, HER2 pozitif DKİS

vakalarında en sık segmental dağılımlı ince lineer ve ince lineer dallanmış mikro-kalsifikasyonlar görülürken, ER/PR pozitif vakalarda daha çok gruplar halinde dağılan noktasal ve amorf mikro-kalsifikasyonlar tespit etmişlerdir (21). Coskun ve arkadaşları, çift ve tek HR pozitif DKİS lezyonlarında daha çok ince pleomorfik kalsifikasyonların, ER ve PR negatif DKİS lezyonlarında ise amorf kalsifikasyonların daha sık olduğunu bildirmiştir (25). Avdan ve arkadaşları, reseptör alt grupları (ER, PR, HER2) ile mikrokalsifikasyonların morfolojisini karşılaştırdıkları çalışmada, ince pleomorfik ve ince dallanan mikrokalsifikasyon şeklinin HER2 pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada reseptör pozitifliği ile dağılım paternleri arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir (24). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, reseptör alt grupları ile mikrokalsifikasyonların özellikleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki gösterilememiştir (22). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da hormon reseptör durumu ve HER2 ekspresyonu ile mikrokalsifikasyon özellikleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kim ve arkadaşları tarama mamografisiyle saptanan tüm DKİS olgularını dahil ederek sonuçların etkilenebileceğini belirtirken, Bae ve arkadaşları yalnızca mikrokalsifikasyon pozitif vakaları incelemiş; Coşkun ve arkadaşları ise reseptör negatif hasta sayısının azlığının istatistiksel gücü sınırladığını ifade etmiştir. Mevcut bulgular, farklı biyolojik alt tiplerin mamografik bulgular üzerinde belirleyici olabileceğini öne sürse de bu ilişkinin yönü ve gücü hakkında net bir uzlaş sağlanamamıştır.

Mamografi, kalsifikasyon içermeyen DKİS lezyonlarının tespitinde sınırlı kalabilmektedir (177). Literatürde mamografide saptanamayan DKİS oranları %6 ile %23 arasında değişmektedir (25, 35). Bizim çalışmamızda ise bu oran %9 olarak bulunmuştur. Ayrıca, DKİS olguları mamografide nadiren kitle (%6,7) veya yapısal bozukluk (%5) şeklinde görünmüş olup, bu bulgular literatürle uyum göstermektedir (25).

Çalışmamızda DKİS olgularının sadece %58'inde USG'de lezyon saptanmıştır. Bu oran mamografiye göre anlamlı olarak düşüktür. Saptanabilen lezyonların %19'u kitle, %40'ı ise kitle dışı özellikler göstermektedir. Bu sonuç, DKİS'in USG'de klasik

solid kitle görünümünden ziyade heterojen hipoekoik alanlar ve parankimal distorsiyon şeklinde, yani kitle-dışı bulgular şeklinde ortaya çıktığını göstermektedir. Literatürde DKİS olgularının USG ile saptanabilirlik oranları %52 ile %75 arasında değişmekte olup, en yaygın sonografik bulgular düzensiz şekilli, belirsiz sınırlı ve posterior özelliği normal olan hipoekojenik kitlelerdir (31-35, 178). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda DKİS'in belirgin şekilde kitle dışı lezyonlar veya duktal değişiklikleri ile prezente olabileceği de bildirilmiştir (179). BI-RADS sözlüğünde USG için kitle-dışı lezyon tanımı olmaması, literatürde USG'de bu tür lezyonların saptanma oranının düşük olmasına yol açmış olabilir. Yeni yayınlanacak olan BI-RADS sözlüğünde bu lezyonlar da sınıflandırılacağı için literatürde USG'de DKİS saptanma oranının da artacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda USG'de BI-RADS kategorileri 4A ve 4B kategorilerinde yoğunlaşmıştır. Bu durum, DKİS'in morfolojik olarak invaziv kansere benzemediğini, malignite açısından tipik olmayan, düşük-orta düzeyde şüpheli görüntüler verdiğini göstermektedir. USG'de BI-RADS kategorileri açısından reseptör durumları, komedo nekroz ve tümörün nükleer derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$ tümü için). Tüm gruplarda en sık gözlenen kategori BI-RADS 4B'dir. Jianan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (38).

USG bulguları ile prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma, DKİS'in sonografik bulgularının yüksek nükleer derece, komedo nekroz ve HER2 reseptör pozitifliği gibi kötü prognostik göstergelerle bağlantılı olabileceğini göstermektedir (34, 36, 147, 148). Çalışmamızda HER2 pozitif lezyonların USG'de saptanma oranı anlamlı olarak yüksektir. Ayrıca PR negatif olgularda USG ile lezyon varlığı daha sık saptanmıştır. Benzer şekilde, HER2 pozitif ve HR negatif DKİS'lerin USG'de daha belirgin lezyonlar oluşturabileceğini vurgulayan çalışmalar mevcuttur (34, 36). Çalışmamızda USG'de tüm gruplarda en sık görülen lezyon tipinin kitle dışı olduğu belirlenmiştir. Buna karşın, Moschetta ve arkadaşlarının çalışmasında, sadece ER (+) olgularda kitleler istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla bulunmuştur(148). Çalışmamızda moleküler alt gruplar, komedo nekroz varlığı ve yüksek nükleer derece

ile USG’de lezyon şekli arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte literatürde bir çalışmada USG’de kitle-dışı lezyon morfolojisinin yüksek riskli DKİS ile ilişkili olduğu ve kitlesel lezyonlara göre daha yüksek oranda nekroz içerdikleri bildirilmiştir (147). Literatürde bu konuda çok az sayıda çalışma mevcuttur ve halen fikir birliği oluşmamıştır; daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

USG ile kalsifikasyon saptanma oranımız %38,6’dır. Mikrokalsifikasyonların ultrasonografide ayırt edilmesindeki güçlük, literatürde bildirilen benzer düşük saptanma oranlarıyla da örtüşmektedir (36, 148). Çalışmamızda, USG’de PR negatif hastalarda (%51,4) ve HER2 pozitiflerde (%54,1) kalsifikasyon saptanma oranı yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ER negatif grupta da kalsifikasyon daha sık izlenmiştir (%54,5 vs %34,2) ancak istatistiksel sınırda anlamlılık taşımaktadır ($p=0,083$). Gunawardena ile Cha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, ultrasonografik taramalarda saptanan mikrokalsifikasyonların HER2 pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir (36, 147). Bu bulgular, reseptör negatif veya HER2 pozitif DKİS’lerin mikrokalsifikasyon oluşturmaya daha eğilimli olduğunu gösterebilir. HER2 pozitifliği gibi moleküler belirteçlerin de mikrokalsifikasyonlarla korelasyon göstermesi, ultrasonografi bulgularının sadece tanısal değil, aynı zamanda prognostik değer taşıyabileceğini ortaya koymaktadır.

USG’de saptanan lezyonların ortalama medyan boyutu 15 mm’dir. Bu değer, mamografik lezyon çapına kıyasla daha küçüktür ve lezyonların yalnızca bir kısmının USG ile görüntülenebildiğini düşündürmektedir. Lezyon çapları açısından reseptör durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte, ER negatif ve HER2 pozitif gruplarda medyan lezyon çaplarının daha büyük olması, biyolojik olarak daha agresif alt tiplerde lezyonların ultrasonografide daha büyük boyutlarla izlenebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda Grade III lezyonların ve komedo nekroz içeren lezyonların medyan çapları daha büyük bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0,088$ ve $p=0,140$).

Çalışmamızda, yüksek nükleer derece ve komedo nekroz varlığında, USG’de lezyonların daha görünür hale geldiği gözlemlenmiştir. Her iki grupta kitle dışı lezyonlar daha sık izlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Buna karşılık, yüksek nükleer derece ve komedo nekroz varlığında, USG’de kalsifikasyon görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Tümörün derecesinin artması ve komedo nekroza bağlı kalsifikasyonların oluşumunun artması, bu kalsifikasyonların USG’de daha kolay saptanmasına katkı sağlamış olabilir. Daha önceki çalışmalar da bulgumuzu desteklemekte olup, USG’de mikrokalsifikasyonların, yüksek nükleer derece veya komedo nekroz gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (5, 20, 34, 178).

Çalışmamızda, DKİS olgularında mamografi ve USG bulguları karşılaştırıldığında, her iki modalitenin saptadığı lezyon türleri ve özellikleri arasında anlamlı farklar bulunmuştur. MMG’de kitle saptanma oranı %7,9 iken, USG’de bu oran anlamlı şekilde daha yüksek olup %18,8 olarak bulunmuştur ($p=0,003$). USG kitleleri göstermede genel olarak MMG’ye göre daha duyarlıdır. Buna karşılık, mikrokalsifikasyon tespiti açısından MMG’nin belirgin bir üstünlüğü söz konusudur. MMG ile %82,2 oranında kalsifikasyon saptanırken, USG’de bu oran %38,6’da kalmıştır ($p<0,001$). Bu sonuç literatür verileri ile uyumlu olup (180), DKİS tanısında kalsifikasyonların değerlendirilmesi açısından mamografinin hâlen temel görüntüleme yöntemi olduğunu göstermektedir.

Lezyon çapı değerlendirmelerinde de iki yöntem arasında farklılık mevcuttur. Medyan patolojik boyutun 21 mm (IQR: 12-40) olduğu olgu grubumuzda, medyan lezyon çapı MMG’de 26 mm (IQR: 16-45), USG’de ise 15 mm (IQR: 10-30) olarak ölçülmüştür ($p<0,001$). Bu fark, DKİS olgularında MMG’nin lezyon yayılımını USG’ye göre daha iyi gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Narod ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da bulgularımız ile korele olup, mamografide tümörler, USG’ye kıyasla anlamlı olarak daha büyük saptanmıştır (37). Daha büyük tümör boyutu, DKİS’te nüks ve mortalite ile anlamlı şekilde ilişkilidir (181). Özellikle, tümör boyutunun 20 mm ve üzeri olması tek başına nüks veya mortalite ile ilişkili bulunmuştur (181).

Çalışmamızda DKİS olgularının başvuru şekline göre mamografik bulgular açısından anlamlı farklılık olup olmadığı da incelenmiştir. Ortalama yaş açısından gruplar benzer olup, semptomatik grupta ortalama yaş $49,14 \pm 12,54$ iken, tarama grubunda $50,96 \pm 10,00$ olarak bulunmuş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,404$). Mamografik dansite açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,099$); her iki grupta da yoğun meme dokusu (tip C/D) baskındır (semptomatik %80, tarama %77,4). Lezyon varlığı açısından da benzer oranlar gözlenmiş olup, her iki grupta lezyon görülme oranı %90'ın üzerindedir ($p>0,999$).

Kalsifikasyon varlığı tarama grubunda daha yüksek olsa da (%85,7 vs. %74,3), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,136$). Ancak kalsifikasyon dağılımı açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,042$); semptomatik grupta segmental ve bölgesel dağılım daha sık görülürken, tarama grubunda küme oluşturan kalsifikasyonlar daha sıktır. Bekleneceği gibi, semptomatik hastalarda DKİS'in daha geniş alanı kapladığı görülmüştür. Mamografide asimetrik dansite sıklığı semptomatik grupta %25,7 iken, tarama grubunda bu oran sadece %4,8 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$). Semptomatik olgularda palpe edilen sertlikler, büyük oranda asimetrik mamografik dansiteye karşılık gelmektedir. Ayrıca, mamografide lezyon çapı semptomatik grupta anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur (medyan 37 mm vs. 16 mm; $p<0,001$). Bu bulgu, tarama programlarının erken saptama konusundaki etkinliğini göstermesi açısından dikkat çekicidir. BI-RADS sınıflaması açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,271$); her iki grupta da BI-RADS 4B ve üzeri kategorilerin oranı yüksektir. Bu da DKİS olgularının genel olarak mamografide şüpheli bulgular verdiğini ve tanılarının kolay olduğunu göstermektedir.

Başvuru şekline göre, USG bulguları açısından semptomatik ve tarama grupları karşılaştırıldığında, lezyon varlığı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,012$). Semptomatik grupta USG ile lezyon saptanma oranı %77,4 iken, tarama grubunda bu oran %50,0 olarak bulunmuştur. Lezyonun tipi açısından ise kitle-dışı morfoloji her iki grupta da baskındır (semptomatikte %70,8; taramada %65,7) ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,679$). USG'de iki grup

arasında kalsifikasyon varlığı açısından da anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,179$). Ancak semptomatik grupta kalsifikasyon oranı daha yüksek (%48,4 vs. %34,3) olup, bu fark istatistiksel sınırdan yeri almaktadır ve daha büyük örnekleme anlamlılığa ulaşabilir.

İki grup arasında USG’de lezyon çapı açısından anlamlı fark mevcuttur ($p=0,041$); semptomatik gruptaki olgularda medyan lezyon çapı 23 mm iken, tarama grubunda bu değer 11 mm olarak bulunmuştur. Bu bulgu, semptomla başvuran hastalarda lezyonların daha büyük ve dolayısıyla daha ileri evrede olabileceğini düşündürmektedir.

USG’de DKİS olgularında BIRADS kategorisi sıklıkla 4B olmasına rağmen, semptomatik grupta BIRADS 4C/5 oranı daha yüksek bulunmuştur (%41,7 vs. %17,1). Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,118$). Bu durum yine örneklem büyüklüğüyle ilişkili olabilir ve semptomatik hastalarda daha agresif görüntü özelliklerinin görüldüğünü destekleyen bir eğilim olarak yorumlanabilir. USG’de lezyon varlığının ve lezyon çapının semptomatik grupta daha fazla olması, klinik bulguların görüntüleme bulgularına da yansıdığını göstermektedir. Ancak lezyon tipi ve BI-RADS sınıflamasında anlamlı fark saptanmamış olması, DKİS’in USG ile tanınmasında bazı sınırlılıklar olabileceğini ve tanının multimodal yaklaşım ile desteklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Cerrahi sınırın <2 mm olması ile ilişkili faktörler analiz edildiğinde, birkaç değişkenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Yaş değişkeni açısından <2 mm cerrahi sınıra sahip olguların ortalama yaşı anlamlı şekilde daha düşüktür ($43,83 \pm 5,96$ vs. $51,60 \pm 11,05$; $p < 0,001$). Bu bulgu, daha genç hastalarda DKİS’in multifokal ya da daha geniş alana yayılma eğiliminde olabileceğini düşündürmektedir. Genç yaşta yüksek meme dansitesi de rezeksiyon sınırlarını etkileyen bir faktör olabilir. Toplam 1491 DKİS hastasının değerlendirildiği geniş kapsamlı bir çalışmada, 40 yaş altındaki hastalarda lokal bölgesel nüks riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, cerrahi sınırın <2 mm olması ve radyoterapi uygulanmaması durumunda, 10 yıllık lokal nüks oranı %30,9 iken, ≥ 2 mm cerrahi

sınırı olan ve radyoterapi almayan hastalarda bu oran %5,4 olarak bulunmuştur ($P=0,003$) (182, 183). Çalışmamızda hem mamografide hem de ultrasonografide saptanan lezyon çapları, cerrahi sınırı <2 mm olan olgularda anlamlı olarak daha büyüktür (MMG: 45 mm vs. 18 mm, $p=0,005$; USG: 35 mm vs. 13 mm, $p=0,004$). Tadros ve ark.nın çalışmasında da benzer bir sonuç bildirilmiştir (182). Bu durum, büyük lezyonların yeterli cerrahi sınır sağlama açısından teknik zorluk yaratabileceğini ve geniş eksizyon gereksinimi doğurabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu tedavi planlamasında önemli olabilir. Çalışmamızda mamografide kalsifikasyon varlığı ve cerrahi sınır yakınlığı arasında da anlamlı ilişki göstermiştir ($p=0,040$). Tüm <2 mm cerrahi sınırlı olgularda kalsifikasyon mevcuttur. Mamografide görülebilen kalsifikasyonlar, lezyonun gerçek patolojik genişliğini tam olarak yansıtmayabilir. Segmental kalsifikasyon dağılımı da anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$); segmental dağılım gösteren kalsifikasyonlar cerrahi sınır <2 mm olan olgularda daha sık izlenmiştir (%35,7 vs. %11,4). Segmental dağılımlı kalsifikasyonlar genellikle duktal yapılar boyunca daha yaygın yayılım gösterir, bu da cerrahi olarak yeterli temiz sınıra ulaşmayı zorlaştırabilir. Benzer şekilde, Qi ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, mamografide lineer veya segmental dağılım gösteren kalsifikasyonların, lokal nüks riskini arttırdığı ve bu kalsifikasyonların, cerrahi sınırların yakın olma olasılığıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (184). Ayrıca, Layfield ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, mamografide geniş yayılımın cerrahi sınır pozitifliği ihtimalini arttırdığı ve bu durumun, segmental kalsifikasyon dağılımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (185).

Çalışmamızda DKİS hastalarında cerrahi öncesi mamografi ve ultrasonografi ile ölçülen tümör boyutlarının, patolojik lezyon boyutlarıyla uyumunun sırasıyla %74,1 ($\kappa=0,578$) ve %57,6 ($\kappa=0,315$) olarak bulunması, MMG'nin patoloji ile daha yüksek düzeyde uyum gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, literatürdeki çeşitli çalışmalarla da uyumludur. Roos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, DKİS lezyonlarında MMG ile patolojik boyutlar arasında yüksek düzeyde korelasyon ($r=0,89$, $p<0,001$) saptanmıştır (186). Benzer şekilde, başka bir çalışmada MMG ile patolojik boyutlar arasında korelasyon katsayısı $r=0,786$ olarak bulunmuş, USG ile ise bu değer $r=0,651$ olarak rapor edilmiştir (187).

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle, çalışmanın retrospektif olması, seçim yanlılığına (selection bias) yol açma olasılığını artırmaktadır. Tarama amaçlı ve semptomatik hastaların oranlarındaki farklılıklar da sonuçların genellenebilirliğini sınırlandırabilir. Çalışmadaki örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması, özellikle üçlü negatif DKİS gibi nadir alt tiplerin değerlendirilmesinde sınırlayıcı olmuştur. Üçlü negatif DKİS, mamografide genellikle kalsifikasyon göstermemesi nedeniyle taramalarda tespiti zor olan bir alt tiptir ve bu durum vaka sayısının sınırlı kalmasına neden olmuştur. Vakaların alt gruplar arasında dengesiz dağılımı, elde edilen istatistiksel sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır. Son olarak, USG görüntülerinin değerlendirilmesi sırasında farklı radyologların subjektif yorumları değişkenliğe neden olabileceğinden, retrospektif değerlendirme yeterince sağlıklı olmayabilir. Bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak, daha geniş hasta gruplarını içeren, çok merkezli ve prospektif tasarımlı çalışmaların yapılması gereklidir.

7 SONUÇ

Duktal karsinoma in situ (DKİS), biyolojik olarak farklı spektrumlara ilerleyebilen heterojen bir hastalık grubudur. Çalışmamızda, MMG’de mikrokalsifikasyonların saptanmasında belirgin üstünlük görülürken, USG kitle tipi lezyonların tespitinde daha duyarlı bulunmuştur. Lezyon çapları mamografide daha büyük ölçülmüş olup, patolojik boyut ile uyum mamografide daha yüksek bulunmuştur. Bu durum tümör yayılımının mamografi ile daha iyi değerlendirilebildiğini göstermektedir. USG ile gösterilebilen olgu sayısı anlamlı olarak düşük olup, USG DKİS tanısında tek başına yeterli değildir. Görüntüleme bulgularının biyolojik parametrelerle olan ilişkisi incelendiğinde; HER2 pozitifliğinin daha büyük tümör çapı, USG’de lezyon görünürlüğü ve mikrokalsifikasyon varlığı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca hem mamografi hem de ultrasonografide saptanan mikrokalsifikasyonların, yüksek nükleer derece ve komedo nekroz gibi kötü prognostik histopatolojik özelliklerle korelasyon göstermesi, bu görüntüleme bulgularının tümör biyolojisi hakkında önemli ipuçları sağlayabileceğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, hormon reseptör negatif hastaların ileri yaş grubunda yer alması, DKİS’in yaşa bağlı biyolojik farklılıklar gösterebileceğini düşündürmektedir. Tüm bu veriler, DKİS’in biyolojik özelliklerinin görüntüleme bulgularına yansıyabileceğini ve bu bağlamda görüntüleme yöntemlerinin yalnızca tanısal değil, aynı zamanda prognostik açıdan da yol gösterici olabileceğini ortaya koymaktadır. Daha büyük örneklem gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalar, bu ilişkilerin daha net biçimde ortaya konmasına ve klinik uygulamaya entegrasyonuna katkı sağlayacaktır.

8 KAYNAKLAR

1. Schnitt SJ, Silen W, Sadowsky NL, Connolly JL, Harris JR. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast. *N Engl J Med*. 1988;318(14):898-903.
2. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):134-8.
3. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*. 2011;260(3):658-63.
4. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):139-41.
5. Kim JH, Ko ES, Kim DY, Han H, Sohn JH, Choe DH. Noncalcified ductal carcinoma in situ: imaging and histologic findings in 36 tumors. *J Ultrasound Med*. 2009;28(7):903-10.
6. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418-23.
7. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5367-74.
8. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7.
9. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678-85.
10. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
11. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1430-41.
12. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 1:S3-8.
13. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(12):906-20.
14. Seo BK, Pisano ED, Kuzimak CM, Koomen M, Pavic D, Lee Y, et al. Correlation of HER-2/neu overexpression with mammography and age distribution in primary breast carcinomas. *Acad Radiol*. 2006;13(10):1211-8.
15. Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(1):1-14.

16. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Narod S, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer*. 2012;106(6):1160-5.
17. Karamouzis MV, Likaki-Karatza E, Ravazoula P, Badra FA, Koukouras D, Tzorakoleftherakis E, et al. Non-palpable breast carcinomas: correlation of mammographically detected malignant-appearing microcalcifications and molecular prognostic factors. *Int J Cancer*. 2002;102(1):86-90.
18. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Hermann G, de Csepe J, Estabrook A, et al. Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics. *Ann Surg*. 2002;235(2):246-51.
19. Evans AJ, Pinder SE, Ellis IO, Sibbering DM, Elston CW, Poller DN, et al. Correlations between the mammographic features of ductal carcinoma in situ (DCIS) and C-erbB-2 oncogene expression. Nottingham Breast Team. *Clin Radiol*. 1994;49(8):559-62.
20. Mun HS, Shin HJ, Kim HH, Cha JH, Kim H. Screening-detected calcified and non-calcified ductal carcinoma in situ: differences in the imaging and histopathological features. *Clin Radiol*. 2013;68(1):e27-35.
21. Bae MS, Moon WK, Chang JM, Cho N, Park SY, Won JK, et al. Mammographic features of calcifications in DCIS: correlation with oestrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status. *Eur Radiol*. 2013;23(8):2072-8.
22. Kim MY, Kim HS, Choi N, Yang JH, Yoo YB, Park KS. Screening mammography-detected ductal carcinoma in situ: mammographic features based on breast cancer subtypes. *Clin Imaging*. 2015;39(6):983-6.
23. Rauch GM, Hobbs BP, Kuerer HM, Scoggins ME, Benveniste AP, Park YM, et al. Microcalcifications in 1657 Patients with Pure Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: Correlation with Clinical, Histopathologic, Biologic Features, and Local Recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):482-9.
24. Avdan Aslan A, Gultekin S, Esendagli Yilmaz G, Kurukahvecioglu O. Is There Any Association Between Mammographic Features of Microcalcifications and Breast Cancer Subtypes in Ductal Carcinoma In Situ? *Acad Radiol*. 2021;28(7):963-8.
25. Coskun Bilge A, Bulut ZM. The Predictive Role of Mammography, Dynamic Contrast-Enhanced Breast Magnetic Resonance Imaging and Diffusion-Weighted Imaging in Hormone Receptor Status of Pure Ductal Carcinoma In Situ Lesions. *Eur J Breast Health*. 2024;20(4):241-50.
26. Zhou W, Sollie T, Tot T, Blomqvist C, Abdsaleh S, Liljegren G, et al. Ductal Breast Carcinoma In Situ: Mammographic Features and Its Relation to Prognosis and Tumour Biology in a Population Based Cohort. *Int J Breast Cancer*. 2017;2017:4351319.
27. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Velez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*. 2008;299(18):2151-63.
28. Chang JM, Koo HR, Moon WK. Radiologist-performed hand-held ultrasound screening at average risk of breast cancer: results from a single health screening center. *Acta Radiol*. 2015;56(6):652-8.

29. Hooley RJ, Greenberg KL, Stackhouse RM, Geisel JL, Butler RS, Philpotts LE. Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41. *Radiology*. 2012;265(1):59-69.
30. Kanematsu M, Morimoto M, Takahashi M, Honda J, Bando Y, Moriya T, et al. Thirty percent of ductal carcinoma in situ of the breast in Japan is extremely low-grade ER(+)/HER2(-) type without comedo necrosis. *J Med Invest*. 2016;63(3-4):192-8.
31. Moon WK, Myung JS, Lee YJ, Park IA, Noh DY, Im JG. US of ductal carcinoma in situ. *Radiographics*. 2002;22(2):269-80; discussion 80-1.
32. Moon WK, Im JG, Koh YH, Noh DY, Park IA. US of mammographically detected clustered microcalcifications. *Radiology*. 2000;217(3):849-54.
33. Izumori A, Takebe K, Sato A. Ultrasound findings and histological features of ductal carcinoma in situ detected by ultrasound examination alone. *Breast Cancer*. 2010;17(2):136-41.
34. Scoggins ME, Fox PS, Kuerer HM, Rauch GM, Benveniste AP, Park YM, et al. Correlation between sonographic findings and clinicopathologic and biologic features of pure ductal carcinoma in situ in 691 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(4):878-88.
35. Shin HJ, Kim HH, Kim SM, Kwon GY, Gong G, Cho OK. Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: differences in the sonographic and pathologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(2):516-25.
36. Cha H, Chang YW, Lee EJ, Hwang JY, Kim HJ, Lee EH, et al. Ultrasonographic features of pure ductal carcinoma in situ of the breast: correlations with pathologic features and biological markers. *Ultrasonography*. 2018;37(4):307-14.
37. Moon HJ, Kim EK, Kim MJ, Yoon JH, Park VY. Comparison of Clinical and Pathologic Characteristics of Ductal Carcinoma in Situ Detected on Mammography versus Ultrasound Only in Asymptomatic Patients. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(1):68-77.
38. Shi J, Yang S, Niu Q, Zhao L, Jia C, Du L, et al. Correlation of sonographic features with prognostic factors in ductal carcinoma in situ of the breast: an exploratory study using ultrasound and shear wave elastography. *BMC Med Imaging*. 2024;24(1):327.
39. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):478-88.
40. Skandalakis JE, GS, Ricketts R, Skandalakis, LJ. *Embryology for surgeons: the embryological basis for the treatment of congenital anomalies*. . Baltimore: Williams & Wilkins. 1994.
41. Hens JR, Wysolmerski JJ. Key stages of mammary gland development: molecular mechanisms involved in the formation of the embryonic mammary gland. *Breast Cancer Res*. 2005;7(5):220-4.
42. W L. *Essentials of human embryology*. New York: Churchill Livingstone Inc. 1998.
43. Ellis H, Colborn GL, Skandalakis JE. Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures. *Surg Clin North Am*. 1993;73(4):611-32.
44. Schwager RG, Smith JW, Gray GF, Goulian D, Jr. Inversion of the human female nipple, with a simple method of treatment. *Plast Reconstr Surg*. 1974;54(5):564-9.

45. Park HS, Yoon CH, Kim HJ. The prevalence of congenital inverted nipple. *Aesthetic Plast Surg.* 1999;23(2):144-6.
46. JM. C. Inverted nipple: the new method of correction. . *Aesthetic Plast Surg* 1989;13(3):189–97.
47. Han S, Hong YG. The inverted nipple: its grading and surgical correction. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104(2):389-95; discussion 96-7.
48. Lin KY, Nguyen DB, Williams RM. Complete breast absence revisited. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106(1):98-101.
49. Ishida LH, Alves HR, Munhoz AM, Kaimoto C, Ishida LC, Saito FL, et al. Athelia: case report and review of the literature. *Br J Plast Surg.* 2005;58(6):833-7.
50. Leung W, Heaton JP, Morales A. An uncommon urologic presentation of a supernumerary breast. *Urology.* 1997;50(1):122-4.
51. Hanson E, Segovia J. Dorsal supernumerary breast. Case report. *Plast Reconstr Surg.* 1978;61(3):441-5.
52. Mehes K. Association of supernumerary nipples with other anomalies. *J Pediatr.* 1983;102(1):161.
53. Rahbar F, Westney L, Momeni J. Prenatal factors affecting perinatal mortality in blacks. *J Natl Med Assoc.* 1982;74(10):949-52.
54. Mimouni F, Merlob P, Reisner SH. Occurrence of supernumerary nipples in newborns. *Am J Dis Child.* 1983;137(10):952-3.
55. Publishers; GHRPB. *Anatomy, descriptive and surgical.* Philadelphia, Pennsylvania 1974.
56. Rosen PP. *Rosen's breast pathology.* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
57. Moore KLA, A.M. *Essential Clinical Anatomy.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
58. Iglehart JDK, C.M. *Diseases of the Breast.* 16th ed. ed. Townsend CMJB, R.D.; Evers, B.M.; Mattox, K.L., editor. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
59. Elwood E, Hultman CS. Reconstruction of congenital and traumatic breast defects. *Breast Dis.* 2002;16:129-39.
60. Greydanus DEM, L.; Gains, M. Breast disorders in children and adolescents. *Primary Care.* 2006;33(2):455–502.
61. Arca MJ, Caniano DA. Breast disorders in the adolescent patient. *Adolesc Med Clin.* 2004;15(3):473-85.
62. Neinstein LS. *Adolescent health care: a practical guide.* 3rd ed. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
63. Greydanus DEP, D.S.; Farrell, E.G. Breast disorders in children and adolescents.: *Pediatric Clinics of North America*; 1989.
64. J.M. T. *Growth at adolescence, with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity.* 2nd ed. ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962. 326 p.

65. Heywang-Köbrunner SHS, I.; Barter, S.; Naehrig, J. Benign Breast disorders, Benign Tumors and Tumorlike Masses. 3rd ed. ed. Stuttgart; New York: Thieme; 2014. 256-313 p.
66. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic lesions of the breast: sonographic-pathologic correlation. *Radiology*. 2003;227(1):183-91.
67. Doshi DJ, March DE, Crisi GM, Coughlin BF. Complex cystic breast masses: diagnostic approach and imaging-pathologic correlation. *Radiographics*. 2007;27 Suppl 1:S53-64.
68. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(33-34):565-74.
69. O'Malley FP, Bane AL. The spectrum of apocrine lesions of the breast. *Adv Anat Pathol*. 2004;11(1):1-9.
70. Ferris-James DM, Iuanow E, Mehta TS, Shaheen RM, Slanetz PJ. Imaging approaches to diagnosis and management of common ductal abnormalities. *Radiographics*. 2012;32(4):1009-30.
71. Schreer IH-K, S.H.; Barter, S. Inflammatory Conditions. 3rd ed. ed. Heywang-Köbrunner SHS, I.; Barter, S.; Naehrig, J., editor. Stuttgart; New York: Thieme; 2014. 316–35 p.
72. Azizi A, Prasath V, Canner J, Gharib M, Sadat Fattahi A, Naser Forghani M, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: Management and predictors of recurrence in 474 patients. *Breast J*. 2020;26(7):1358-62.
73. Murillo Ortiz B, Botello Hernandez D, Ramirez Mateos C, Reynaga Garcia FJ. [Benign breast diseases: clinical, radiological and pathological correlation]. *Ginecol Obstet Mex*. 2002;70:613-8.
74. Masciadri N, Ferranti C. Benign breast lesions: Ultrasound. *J Ultrasound*. 2011;14(2):55-65.
75. Houssami N, Cheung MN, Dixon JM. Fibroadenoma of the breast. *Med J Aust*. 2001;174(4):185-8.
76. Berg WAS, Marion E. SECTION 5: HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSES. Berg WAL, Jessica W. T., editor. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
77. Jorns JM. Adenosis 2020 [Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastadenosisgeneral.html>.
78. Rakha EA, Lee AH, Jenkins JA, Murphy AE, Hamilton LJ, Ellis IO. Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Int J Cancer*. 2011;129(6):1417-24.
79. Dillon MF, McDermott EW, Hill AD, O'Doherty A, O'Higgins N, Quinn CM. Predictive value of breast lesions of “uncertain malignant potential” and “suspicious for malignancy” determined by needle core biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):704-11.
80. Feder JM, de Paredes ES, Hogge JP, Wilken JJ. Unusual breast lesions: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1999;19 Spec No:S11-26; quiz S260.
81. Kennedy M, Masterson AV, Kerin M, Flanagan F. Pathology and clinical relevance of radial scars: a review. *J Clin Pathol*. 2003;56(10):721-4.
82. Patterson JA, Scott M, Anderson N, Kirk SJ. Radial scar, complex sclerosing lesion and risk of breast cancer. Analysis of 175 cases in Northern Ireland. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(10):1065-8.
83. Alleva DQ, Smetherman DH, Farr GH, Jr., Cederbom GJ. Radial scar of the breast: radiologic-pathologic correlation in 22 cases. *Radiographics*. 1999;19 Spec No:S27-35; discussion S6-7.

84. Mulligan AM, O'Malley FP. Papillary lesions of the breast: a review. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(2):108-19.
85. Youk JH, Kim EK, Kim MJ. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast mass. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(4):1135-41.
86. Brem RF, Lechner MC, Jackman RJ, Rapelyea JA, Evans WP, Philpotts LE, et al. Lobular neoplasia at percutaneous breast biopsy: variables associated with carcinoma at surgical excision. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(3):637-41.
87. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Munding A, Decker T, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(2):279-96.
88. Solorzano S, Mesurolle B, Omeroglu A, El Khoury M, Kao E, Aldis A, et al. Flat epithelial atypia of the breast: pathological-radiological correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(3):740-6.
89. Heywang-Köbrunner SHS, I.; Naehrig, J.; Barter, S. *Carcinoma in Situ*. 3rd ed. ed. Heywang-Köbrunner SHS, I.; Barter, S.; Naehrig, J., editor. Stuttgart; New York: Thieme; 2014. 366–86 p.
90. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):953-8.
91. Di Saverio S, Catena F, Santini D, Ansaloni L, Fogacci T, Mignani S, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(3):405-16.
92. Badve S, A'Hern RP, Ward AM, Millis RR, Pinder SE, Ellis IO, et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications: a comparative study with long follow-up. *Hum Pathol*. 1998;29(9):915-23.
93. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology*. 1989;170(2):411-5.
94. Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE, Harris JR. Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography: analysis of 100 cases with radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1989;172(1):235-41.
95. Wang LC, Sullivan M, Du H, Feldman MI, Mendelson EB. US appearance of ductal carcinoma in situ. *Radiographics*. 2013;33(1):213-28.
96. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fanto C, Ostillo L, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1105-13.
97. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J*. 2005;11(6):382-90.

98. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 2005;103(9):1778-84.
99. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer*. 2005;103(12):2481-4.
100. Jones JL. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: progression of ductal carcinoma in situ: the pathological perspective. *Breast Cancer Res*. 2006;8(2):204.
101. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3628-36.
102. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*. 2001;220(1):13-30.
103. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M. Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. *Semin Oncol*. 2019;46(2):121-32.
104. Lopez JK, Bassett LW. Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. *Radiographics*. 2009;29(1):165-76.
105. Limaiem F, Mlika M. Tubular Breast Carcinoma. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2024.
106. Metovic J, Bragoni A, Osella-Abate S, Borella F, Benedetto C, Gualano MR, et al. Clinical Relevance of Tubular Breast Carcinoma: Large Retrospective Study and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:653388.
107. Lam WW, Chu WC, Tse GM, Ma TK. Sonographic appearance of mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(4):1069-74.
108. Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M, Valent F, Aprile G, Pertoldi B, et al. Role of mammography, ultrasound and large core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions. *Oncology*. 2003;65(4):311-5.
109. Liberman L, Feng TL, Susnik B. Case 35: intracystic papillary carcinoma with invasion. *Radiology*. 2001;219(3):781-4.
110. Leddy R, Irshad A, Rumboldt T, Cluver A, Campbell A, Ackerman S. Review of metaplastic carcinoma of the breast: imaging findings and pathologic features. *J Clin Imaging Sci*. 2012;2:21.
111. Yang WT, Hennessy B, Broglio K, Mills C, Sneige N, Davis WG, et al. Imaging differences in metaplastic and invasive ductal carcinomas of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(6):1288-93.
112. Kayadibi Y, Erginoz E, Cavus GH, Kurt SA, Ozturk T, Velidedeoglu M. Primary neuroendocrine carcinomas of the breast and neuroendocrine differentiated breast cancers: Relationship between histopathological and radiological features. *Eur J Radiol*. 2022;147:110148.
113. Giardini R, Piccolo C, Rilke F. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the female breast. *Cancer*. 1992;69(3):725-35.

114. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Andersson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1993;189(1):89-94.
115. Sawyer RH, Asbury DL. Mammographic appearances in Paget's disease of the breast. *Clin Radiol*. 1994;49(3):185-8.
116. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2011;31(7):1973-87.
117. do Nascimento RG, Otoni KM. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology*. 2020;30:1-8.
118. Clusan L, Ferriere F, Flouriot G, Pakdel F. A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7).
119. Mohanty SS, Sahoo CR, Padhy RN. Role of hormone receptors and HER2 as prospective molecular markers for breast cancer: An update. *Genes Dis*. 2022;9(3):648-58.
120. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):61.
121. The Lancet. GLOBOCAN 2018: Counting the toll of cancer. *Lancet* 2018, 985, Erratum in 2018, 392, 1196.
122. Pediconi F, Galati F, Bernardi D, Belli P, Brancato B, Calabrese M, et al. Breast imaging and cancer diagnosis during the COVID-19 pandemic: recommendations from the Italian College of Breast Radiologists by SIRM. *Radiol Med*. 2020;125(10):926-30.
123. Duffy SW, Tabar L, Yen AM, Dean PB, Smith RA, Jonsson H, et al. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer*. 2020;126(13):2971-9.
124. Joe BN, Sickles EA. The evolution of breast imaging: past to present. *Radiology*. 2014;273(2 Suppl):S23-44.
125. Strax P, Venet L, Shapiro S. Value of mammography in reduction of mortality from breast cancer in mass screening. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1973;117(3):686-9.
126. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*. 2015;314(15):1599-614.
127. Shapiro SS, P.; Venet, L. . Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA*. 1971;215:1777-85.
128. D'Orsi CJS, E.A.; Mendelson, E.B.; Morris, E.A., editor. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th Edition ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
129. D'Orsi CJS, E.A.; Mendelson, E.B.; Morris, E.A., editor. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th Edition ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
130. Timberg P, Baath M, Andersson I, Mattsson S, Tingberg A, Ruschin M. Visibility of microcalcification clusters and masses in breast tomosynthesis image volumes and digital mammography: a 4AFC human observer study. *Med Phys*. 2012;39(5):2431-7.

131. Daniaux M, De Zordo T, Santner W, Amort B, Koppelstatter F, Jaschke W, et al. Dual-energy contrast-enhanced spectral mammography (CESM). *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):739-47.
132. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology.* 2013;268(3):642-59.
133. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10016):341-8.
134. Buchberger W, Geiger-Gritsch S, Knapp R, Gautsch K, Oberaigner W. Combined screening with mammography and ultrasound in a population-based screening program. *Eur J Radiol.* 2018;101:24-9.
135. Kim SJ, Park YM, Jung HK. Nonmasslike lesions on breast sonography: comparison between benign and malignant lesions. *J Ultrasound Med.* 2014;33(3):421-30.
136. Ko KH, Hsu HH, Yu JC, Peng YJ, Tung HJ, Chu CM, et al. Non-mass-like breast lesions at ultrasonography: feature analysis and BI-RADS assessment. *Eur J Radiol.* 2015;84(1):77-85.
137. Park JW, Ko KH, Kim EK, Kuzmiak CM, Jung HK. Non-mass breast lesions on ultrasound: final outcomes and predictors of malignancy. *Acta Radiol.* 2017;58(9):1054-60.
138. Bicchierai G, Di Naro F, De Benedetto D, Cozzi D, Pradella S, Miele V, et al. A Review of Breast Imaging for Timely Diagnosis of Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11).
139. Mehta TS, Raza S, Baum JK. Use of Doppler ultrasound in the evaluation of breast carcinoma. *Semin Ultrasound CT MR.* 2000;21(4):297-307.
140. Diao X, Zhan J, Chen L, Chen Y, Cao H. Role of Superb Microvascular Imaging in Differentiating Between Malignant and Benign Solid Breast Masses. *Clin Breast Cancer.* 2020;20(6):e786-e93.
141. Schaefer FK, Heer I, Schaefer PJ, Mundhenke C, Osterholz S, Order BM, et al. Breast ultrasound elastography--results of 193 breast lesions in a prospective study with histopathologic correlation. *Eur J Radiol.* 2011;77(3):450-6.
142. Zhao QL, Ruan LT, Zhang H, Yin YM, Duan SX. Diagnosis of solid breast lesions by elastography 5-point score and strain ratio method. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3245-9.
143. Stachs A, Hartmann S, Stubert J, Dieterich M, Martin A, Kundt G, et al. Differentiating between malignant and benign breast masses: factors limiting sonoelastographic strain ratio. *Ultraschall Med.* 2013;34(2):131-6.
144. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2004;51(4):396-409.
145. Knopp MV, Weiss E, Sinn HP, Mattern J, Junkermann H, Radeleff J, et al. Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors. *J Magn Reson Imaging.* 1999;10(3):260-6.
146. Grimm LJ, Rahbar H, Abdelmalak M, Hall AH, Ryser MD. Ductal Carcinoma in Situ: State-of-the-Art Review. *Radiology.* 2022;302(2):246-55.
147. Gunawardena DS, Burrows S, Taylor DB. Non-mass versus mass-like ultrasound patterns in ductal carcinoma in situ: is there an association with high-risk histology? *Clin Radiol.* 2020;75(2):140-7.

148. Moschetta M, Sardaro A, Nitti A, Telegrafo M, Maggialelli N, Scardapane A, et al. Ultrasound evaluation of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Ultrasound*. 2022;25(1):41-5.
149. Lalji UC, Jeukens CR, Houben I, Nelemans PJ, van Engen RE, van Wylick E, et al. Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria. *Eur Radiol*. 2015;25(10):2813-20.
150. Greenwood HI, Heller SL, Kim S, Sigmund EE, Shaylor SD, Moy L. Ductal carcinoma in situ of the breasts: review of MR imaging features. *Radiographics*. 2013;33(6):1569-88.
151. Benveniste AP, Ortiz-Perez T, Ebuoma LO, Sepulveda KA, Severs FJ, Roark A, et al. Is breast magnetic resonance imaging (MRI) useful for diagnosis of additional sites of disease in patients recently diagnosed with pure ductal carcinoma in situ (DCIS)? *Eur J Radiol*. 2017;96:74-9.
152. Jansen SA, Newstead GM, Abe H, Shimauchi A, Schmidt RA, Karczmar GS. Pure ductal carcinoma in situ: kinetic and morphologic MR characteristics compared with mammographic appearance and nuclear grade. *Radiology*. 2007;245(3):684-91.
153. Rahbar H, Partridge SC, Eby PR, Demartini WB, Gutierrez RL, Peacock S, et al. Characterization of ductal carcinoma in situ on diffusion weighted breast MRI. *Eur Radiol*. 2011;21(9):2011-9.
154. He Y, Wang X, Ling B, Wei H, Nong M. Characteristic of ultrasonography and contrast-enhanced ultrasound for the breast ductal carcinoma in situ correlation with pathology. *Chinese J Ultrasound Med*. 2015;31:494-7.
155. Clay MR, Iberri DJ, Bangs CD, Cherry A, Jensen KC. Clinicopathologic characteristics of HER2 FISH-ambiguous breast cancer at a single institution. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(1):120-7.
156. Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, A'Hern R, Smith IE, Dowsett M. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Ann Oncol*. 2009;20(12):1948-52.
157. Sim YT, Litherland J, Lindsay E, Hendry P, Brauer K, Dobson H, et al. Upgrade of ductal carcinoma in situ on core biopsies to invasive disease at final surgery: a retrospective review across the Scottish Breast Screening Programme. *Clin Radiol*. 2015;70(5):502-6.
158. Chan MY, Lim S. Predictors of invasive breast cancer in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by core biopsy. *Asian J Surg*. 2010;33(2):76-82.
159. Lee CW, Wu HK, Lai HW, Wu WP, Chen ST, Chen DR, et al. Preoperative clinicopathologic factors and breast magnetic resonance imaging features can predict ductal carcinoma in situ with invasive components. *Eur J Radiol*. 2016;85(4):780-9.
160. Radiology ACo. Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS). Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
161. Ueno EE, T.; Kubota, M.; Kawauchi, A.; Kato, Y.; Konishi, Y.; et al. Draft JSUM diagnostic guidelines for mass image-forming lesions. In: Ueno ES, T.; Kubota, M.; Sawai, K., editor. Research and development in breast ultrasound. Tokyo: Springer-Verlag; 2005.
162. Thorat MA, Levey PM, Jones JL, Pinder SE, Bundred NJ, Fentiman IS, et al. Prognostic and Predictive Value of HER2 Expression in Ductal Carcinoma In Situ: Results from the UK/ANZ DCIS Randomized Trial. *Clin Cancer Res*. 2021;27(19):5317-24.

163. Miligy IM, Toss MS, Gorringer KL, Lee AHS, Ellis IO, Green AR, et al. The clinical and biological significance of HER2 over-expression in breast ductal carcinoma in situ: a large study from a single institution. *Br J Cancer*. 2019;120(11):1075-82.
164. Borgquist S, Zhou W, Jirstrom K, Amini RM, Sollie T, Sorlie T, et al. The prognostic role of HER2 expression in ductal breast carcinoma in situ (DCIS); a population-based cohort study. *BMC Cancer*. 2015;15:468.
165. Van Bockstal MR, Wesseling J, Lips EH, Smidt M, Galant C, van Deurzen CHM. Systematic assessment of HER2 status in ductal carcinoma in situ of the breast: a perspective on the potential clinical relevance. *Breast Cancer Res*. 2024;26(1):125.
166. Collins LC, Schnitt SJ. HER2 protein overexpression in estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ of the breast: frequency and implications for tamoxifen therapy. *Mod Pathol*. 2005;18(5):615-20.
167. Hwang KT, Suh YJ, Park CH, Lee YJ, Kim JY, Jung JH, et al. Hormone Receptor Subtype in Ductal Carcinoma in Situ: Prognostic and Predictive Roles of the Progesterone Receptor. *Oncologist*. 2021;26(11):e1939-e50.
168. Tay THC, Ng WY, Ong KW, Wong CY, Tan BKT, Yong WS, et al. Impact of hormonal status on ductal carcinoma in situ of the breast: Outcome and prognostic factors. *Breast J*. 2020;26(5):937-45.
169. Barnes NL, Dimopoulos N, Williams KE, Howe M, Bundred NJ. The frequency of presentation and clinico-pathological characteristics of symptomatic versus screen detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(3):249-54.
170. Koh VC, Lim JC, Thike AA, Cheok PY, Thu MM, Tan VK, et al. Characteristics and behaviour of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast: comparison with symptomatic patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(2):293-304.
171. Tamimi RM, Baer HJ, Marotti J, Galan M, Galaburda L, Fu Y, et al. Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008;10(4):R67.
172. Claus EB, Chu P, Howe CL, Davison TL, Stern DF, Carter D, et al. Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER-2/neu and hormone receptors. *Exp Mol Pathol*. 2001;70(3):303-16.
173. Kojima Y, Tsunoda H. Mammography and ultrasound features of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer*. 2011;18(3):146-51.
174. Tang X, Yamashita T, Hara M, Kumaki N, Tokuda Y, Masuda S. Histopathological characteristics of breast ductal carcinoma in situ and association with imaging findings. *Breast Cancer*. 2016;23(3):491-8.
175. Tse GM, Tan PH, Pang AL, Tang AP, Cheung HS. Calcification in breast lesions: pathologists' perspective. *J Clin Pathol*. 2008;61(2):145-51.
176. Ross DS, Wen YH, Brogi E. Ductal carcinoma in situ: morphology-based knowledge and molecular advances. *Adv Anat Pathol*. 2013;20(4):205-16.

177. Scott-Moncrieff A, Sullivan ME, Mendelson EB, Wang L. MR imaging appearance of noncalcified and calcified DCIS. *Breast J.* 2018;24(3):343-9.
178. Park JS, Park YM, Kim EK, Kim SJ, Han SS, Lee SJ, et al. Sonographic findings of high-grade and non-high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *J Ultrasound Med.* 2010;29(12):1687-97.
179. Watanabe T, Yamaguchi T, Tsunoda H, Kaoku S, Tohno E, Yasuda H, et al. Ultrasound Image Classification of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Analysis of 705 DCIS Lesions. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(5):918-25.
180. Jin ZQ, Lin MY, Hao WQ, Jiang HT, Zhang L, Hu WH, et al. Diagnostic evaluation of ductal carcinoma in situ of the breast: ultrasonographic, mammographic and histopathologic correlations. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(1):47-55.
181. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol.* 2015;1(7):888-96.
182. Tadros AB, Smith BD, Shen Y, Lin H, Krishnamurthy S, Lucci A, et al. Ductal Carcinoma In Situ and Margins <2 mm: Contemporary Outcomes With Breast Conservation. *Ann Surg.* 2019;269(1):150-7.
183. Goldstein NS, Vicini FA, Kestin LL, Thomas M. Differences in the pathologic features of ductal carcinoma in situ of the breast based on patient age. *Cancer.* 2000;88(11):2553-60.
184. Qi X, Chen A, Zhang P, Zhang W, Cao X, Xiao C. Mammographic calcification can predict outcome in women with breast cancer treated with breast-conserving surgery. *Oncol Lett.* 2017;14(1):79-88.
185. Layfield DM, See H, Stahnke M, Hayward L, Cutress RI, Oeppen RS. Radiopathological features predictive of involved margins in ductal carcinoma in situ. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017;99(2):137-44.
186. De Roos MA, Pijnappel RM, Post WJ, De Vries J, Baas PC, Groote LD. Correlation between imaging and pathology in ductal carcinoma in situ of the breast. *World J Surg Oncol.* 2004;2:4.
187. Wang Y, Wang J, Wang H, Yang X, Chang L, Li Q. Comparison of Mammography and Ultrasonography for Tumor Size of DCIS of Breast Cancer. *Curr Med Imaging Rev.* 2019;15(2):209-13.

9 EK

EK 1. Etik Kurul Onayı



EK 1. Etik Kurul Onayı



10 ÖZGEÇMİŞ



