T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

MEME MALİGN KİTLE LEZYONLARINDA STRAİN ELASTOGRAFİ İLE ELDE EDİLEN STRAİN RATİO DEĞERLERİ İLE Kİ-67 İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra Gülnihal SOYLU YUMAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

MEME MALİGN KİTLE LEZYONLARINDA STRAİN ELASTOGRAFİ İLE ELDE EDİLEN STRAİN RATİO DEĞERLERİ İLE Kİ-67 İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra Gülnihal SOYLU YUMAK

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca özveriyle bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, "siz her şeyden önce doktorsunuz" yaklaşımı ile beni yetiştiren, bana pek çok konuda ufuk açan, birlikte çalışmaktan ve asistanı olmaktan gurur duyduğum kıymetli hocalarım Prof. Dr. Hasan YİĞİT ve Prof. Dr. Elif ERGÜN'e,

Uzmanlık tezimin hazırlanma sürecinde bana her zaman destek olan ve asistanlığım boyunca sabrını, azmini, çalışkanlığı ve güler yüzlülüğünü kendime örnek aldığım, kendisi ile çalışmanın benim için çok güzel bir fırsat olduğunu düşündüğüm çok değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN'e,

Beraber çalıştığımız süre boyunca bilgi ve tecrübeleri ile ufkumu açan başta Prof. Dr. Aynur TURAN, Doç. Dr. Pınar Nercis KOŞAR, Doç. Dr. Erdem BİRGİ, Doç. Dr. Fatma Dilek GÖKHARMAN, Uzm. Dr. Uğur KESİMAL, Uzm. Dr. Deniz DELİBAŞ, Uzm. Dr. Batuhan ÖZKAYA olmak üzere Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği'nin tüm değerli öğretim üyelerine ve uzmanlarına,

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili doktor, hemşire, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma,

Aldığım tüm kararlarda hep arkamda duran, desteğini hiç esirgemeyen, beni hep daha iyisi için motive eden, bugün de dahil olmak üzere tüm başarılarımın mimarı biricik aileme,

Eşkıdemim, kader ortağım ve nihayetinde hayat arkadaşım sevgili eşim Taner YUMAK'a

Teşekkür ederim.

Dr. Büşra Gülnihal SOYLU YUMAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR DİZİNİ iv
TABLOLAR LİSTESİ vi
ŞEKİLLER LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. MEME DOKUSU 3
2.1.1. Memenin Embriyolojisi 3
2.1.2. Memenin Histolojisi 5
2.1.3. Memenin Anatomisi 6
2.1.3.1. Memenin arterleri 7
2.1.3.2. Memenin venleri 11
2.1.3.3. Memenin lenfatikleri 12
2.1.3.4. Memenin sinirleri 13
2.2. MEME KANSERİ 14
2.2.1. Epidemiyoloji 14
2.2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri Ve Moleküler Subtipleri 16
2.3. MEME KANSERİNDE EVRELEME 20
2.4. MEME GÖRÜNTÜLEME 25
2.4.1. Mamografi 27
2.4.2. Meme MRG 31
2.4.3. Ultrasonografi Teknikleri ve Elastografi 33
2.5. MEME LEZYONLARINDA BİYOPSİ YÖNTEMLERİ 43
2.5.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi 43
2.5.2. Kor Biyopsi 43
2.5.3. Cerrahi Biyopsi 44

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 45
3.1. HASTA SEÇİMİ 45
3.2. ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME 45
3.3. HİSTOPATOLOJİK VERİ ELDE EDİNİMİ 46
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 47
4. BULGULAR 48
5. OLGU ÖRNEKLERİ 54
6. TARTIŞMA 56
7. SONUÇ 61
8. KAYNAKLAR 62
9. ÖZGEÇMİŞ 67
10. EKLER 68
EK-1: ETİK KURUL ONAYI 68

KISALTMALAR DİZİNİ

MG	Mamografi
USG	Ultrasonografi
SE	Strain Elastografi
SR	Strain Ratio
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
DCIS	Duktal Karsinoma in-situ
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
ER	Estrogen receptor
PR	Progesterone receptor
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ERBB2	Receptor tyrosine-protein kinase
Tis	İnsitu tümör
LCIS	Lobüler Karsinoma in-situ
NCI	National Cancer Institute
ACS	American Cancer Society
USPSTF	Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
BRCA	Breast Cancer Susceptibility
MLO	mediolateral oblik
CC	kraniyokaudal
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
MIP	Maksimum İntensite Projeksiyonu
UF	Ultra hızlı
NAKT	Neoadjuvan Kemoterapi
ESI	Elastografi Strain Index
RDUS	Renkli Doppler Ultrasonografi
PDUS	Power Doppler Ultrasonografide
SWE	Share wave elastografi
UE	Ultrason elastografisi

ROI	ilgi alanı/Region of interest
kPa	kilopaskal
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
ASCO	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
CAP	Amerikan Patologlar Koleji
FISH	Floresan in situ Hibridizasyon
IDC	İnvaziv Duktal Karsinom
DAG	Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Meme gelişimi kronolojisi 5
Tablo 2. Kadın Meme Kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı 16
Tablo 3. Meme kanseri risk faktörleri 18
Tablo 4. Meme kanseri moleküler subtipleri karakterizasyonu 19
Tablo 5. T evrelemesi 23
Tablo 6. Bölgesel lenf nodları klinik sınıflaması (cN) 24
Tablo 7. Uzak metastaz (M) 25
Tablo 8. Mamografide BI-RADS kategorileri 30
Tablo 9. Araştırmaya ilişkin tanıtıcı özelliklerin dağılımı 48
Tablo 10. Araştırmaya ilişkin diğer nicel bulguların tanımlayıcı istatistiklerinin dağılımı 49
Tablo 11. Tanı yaşı ile Ki-67 (%) ve Elasto SR değeri arasındaki ilişkilerin incelenmesi 50
Tablo 12. Grade derecesine göre tanı yaşı (yıl) karşılaştırılması 51
Tablo 13. Hasta bulgularına göre SR değerlerinin karşılaştırılması 51
Tablo 14. Ki-67 kategorilerine göre SR değerlerinin karşılaştırılması 52
Tablo 15. Ki-67 ≥%15 riski baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli 53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Süt çizgisi 3
Şekil 2. Meme dokusunun normal gelişimi. 4
Şekil 3. Laktasyonda olmayan meme ve göğüs ön duvarının diyagramatik sagittal kesiti 7
Şekil 4. Memeyi besleyen arterler 8
Şekil 5. Kanın meme, aksilla ve göğüs duvarına arteriyel dağılımı. 9
Şekil 6. Memenin vasküler yapıları. 10
Şekil 7. Venöz drenaj yollarını gösteren sağ memenin frontal kesiti. 11
Şekil 8. Meme ve aksillar lenf nodları; Haagensen ve arkadaşlarının sınıflandırılması 12
Şekil 9. Memenin lenfatik drenajıyla ilişkili ana lenf nodu gruplarını gösteren şematik çizim. 13
Şekil 10. Normal meme dokusunda nöronal yapılar 14
Şekil 11. Tüm Yaş Gruplarında Cinsiyete Göre En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018, melanom olmayan deri kanserleri dahil) 15
Şekil 12. Standart MLO ve CC pozisyonlarında mamogram 28
Şekil 13. A: yağlı, B: dağınık fibroglandüler, C: heterojen yoğun ve D: aşırı yoğun 28
Şekil 14. Normal mediolateraloblik (MLO) projeksiyonda mamogram. 29
Şekil 15. MRG' de memenin normal anatomisi 31
Şekil 16. Temel multiparametrik Meme MRG protokolünün bileşenleri. 33
Şekil 17. Meme bezinin normal sonografik bileşenleri: 34
Şekil 18. Meme kitlelerinin elastografik görüntüleri: 37
Şekil 19. SE'de kistlerde görülen tipik tabakalanma bulgusu 38
Şekil 20. Meme kitlelerinin SWE görüntüleri. 40
Şekil 21. Hipoekoik bir kitle ile aynı pozisyonda biraz daha sert (daha koyu) bir lezyonu (oklar) gösteren tipik gri tonlamalı elastogram (solda) ve sonogram (sağda) görüntüleri 41
Şekil 22. Tipik renkli elastogram 42
Şekil 23. Ki-67 yüzdesi ≥15 olma durumuna göre Elasto SR için ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) eğrisi 50

ÖZET

Meme Malign Kitle Lezyonlarında Strain Elastografi İle Elde Edilen Strain Ratio Değerleri İle Ki-67 İndeksi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Giriş ve amaç: Kadınlarda meme kanseri önemli bir mortalite nedenidir. Meme kanseri taraması rutin olarak mamografi (MG) ile yapılmakta olup özellikle meme parankiminin yoğun olduğu kadınlarda tamamlayıcı olarak ultrasonografi (USG) ile birlikte kullanılmaktadır. Strain Elastografi (SE) tekniği memenin görüntülenmesinde yardımcı araç olarak kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar, malign lezyonların kendi içinde elastikiyetinin değişkenlik gösterdiğini, tümör sertliğinin tümörün progresyonu ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ayrıca tümör sertliğinin tümör agresifliği ile eşleşebileceğini de göstermiştir.

Ki-67'nin meme kanseri hücrelerinin proliferasyonu aktivitesinin derecesini değerlendirmek için en ideal gösterge olduğu düşünülmektedir. Ki-67 ekspresyonu yüksek olan lezyonların kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği bilinmekle birlikte, yüksek bir Ki-67 indeksi aynı zamanda kötü prognozun ve yüksek derecenin göstergesidir.

Bu çalışmada hastanemizde SE tekniği de dahil olmak üzere radyolojik değerlendirmesi yapılan ve kor biyopsi ile meme kanseri tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelenip histopatolojik sonuçları ile birlikte değerlendirilerek Strain Ratio (SR) değerleri ve Ki-67 indeksi arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017-Ocak 2024 yılları arasında kliniğimize başvuran, strain elastografi değerlendirilmesi yapılmış, kalın iğne biyopsisi gerçekleştirilmiş ve meme kanseri tanısı almış 18-85 yaş arası kadın hastalara ait veriler retrospektif olarak tarandı. Görüntüleri eksiksiz olarak arşivlenmiş (gri skala USG, Renkli Doppler USG ve SE); değerlendirme için yeterli sayıda ve kalitede olan 259 kadın hastaya ait 269 lezyon çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil hastalarda malign

meme lezyonları, strain elastografi yazılımına sahip Hitachi High-Vision Preirus cihazı (Hitachi Medical Corp, Tokyo, Japonya) 13-6 MHz, 50 mm uzunluğunda, lineer prob kullanılarak meme radyolojisinde 24 yıllık tecrübeye sahip tek radyolog tarafından değerlendirildi. SR değerleri kitle ile komşu yağ dokuya region of interest (ROI) yerleştirilerek elde edildi. Arşiv görüntüler 24 yıllık ve 5 yıllık tecrübeye sahip iki radyolog tarafından patoloji sonuçlarından habersiz olarak tekrar değerlendirildi ve görüntülerdeki optimal olarak elde edilen SR değerine konsensüs ile karar verildi. Ardından lezyonlara ait Ki-67 değerleri patoloji raporlarından elde edilerek not edildi. Veriler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamızda 259 hastaya ait 269 lezyon değerlendirilmiştir. 269 lezyonun 154'ünde (%57,2) Ki-67 indeksi <%15 ve 115'inde (%42,8) Ki-67 indeksi ≥%15'idi. Yapılan ROC analizinde Ki-67 ≥%15 olmayı ayırt etmede kullanılacak olan optimal SR değerinin cut-off değeri %71,3 sensitivite ve %50,1 spesifite ile ≥10,93 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,580; p<0,05). Tanı yaşı (yıl) ile Ki-67 (%) arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (r=-0,133; p=0,029). Tanı yaşı arttıkça, Ki-67 indeksi (%) azalmaktadır. Tanı yaşı ile SR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0,05). Grade, patoloji, invaziv/non-invaziv tümör ve moleküler subtipe göre SR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Ki-67 indeksine göre lezyonlar 7 farklı kategoriye ayrılmıştır. Ki-67 indeksi <%15, %15-19, %20-29, %30-39, %40-49, %50-59 ve >%60 şeklinde olup Ki-67 indeksi ile SR arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına bakıldı. Ki-67 (%) kategorilerine göre SR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Anlamlı olabileceği düşünülen tüm parametreler kullanılarak Backward:LR lojistik regresyon analizi yapıldı. Mevcut modelde; tanı yaşının, Ki-67 ≥%15 riskini etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Tanı yaşı (yıl) 1 birim arttığında, Ki-67 ≥%15 riski %2,2 azalacaktır (OR=0,978). SR değerinin, Ki-67 ≥%15 riskini etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Elasto SR değeri 1 birim arttığında, Ki-67 ≥%15 riski %0,6 artacaktır (OR=1,006).

Sonuç: Çalışmamızda SE ile elde edilen SR değeri ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış; ancak SR değerindeki artışın Ki-67 yüksekliği ile zayıf düzeyde ilişkili olabileceği gözlemlenmiştir. Bu bulgu, SE'nin prognostik değerlendirmede tek başına belirleyici olmasa da, yüksek proliferatif aktiviteye sahip lezyonların non-invaziv tahmininde tamamlayıcı bir araç olarak klinik sürece katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Strain elastografi, Strain Ratio, Ki-67 indeksi, Meme karsinomu, Meme USG

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Strain Ratio Values Obtained by Strain Elastography and Ki-67 Index in Malignant Breast Mass Lesions

Introduction and Aim: Breast cancer is a significant cause of mortality in women. Screening is routinely conducted with mammography and is complemented by ultrasonography (US), especially in women with dense breast parenchyma. Strain Elastography (SE) is used as an adjunct tool in breast imaging. Research has shown that malignant lesions can exhibit varying elasticity and that tumor stiffness is associated with tumor progression. Furthermore, tumor stiffness may also correlate with tumor aggressiveness.

Ki-67 is considered the most ideal marker for evaluating the proliferation activity of breast cancer cells. While lesions with high Ki-67 expression are known to respond better to chemotherapy, a high Ki-67 index also indicates poor prognosis and high grade.

This study aimed to retrospectively evaluate patients diagnosed with breast cancer via core biopsy—who had also undergone radiological assessment including SE at our hospital—and to investigate the relationship between SR values and the Ki-67 index in conjunction with histopathological findings.

Materials and Methods: Data from women aged 18–85 who presented to our clinic between January 2017 and January 2024, underwent strain elastography, received a core needle biopsy, and were diagnosed with breast cancer were retrospectively reviewed. A total of 269 lesions from 259 female patients whose imaging was complete (gray-scale USG, Color Doppler USG, and SE) and of adequate quality and quantity were included in the study. Malignant breast lesions in the included patients had been assessed by a single radiologist with 24 years of experience in breast radiology using a Hitachi High-Vision Preirus device (Hitachi Medical Corp, Tokyo, Japan) equipped with strain elastography software and a 13–6 MHz, 50 mm

linear probe. Strain ratio (SR) values were obtained by placing regions of interest (ROI) on both the lesion and adjacent fatty tissue. Archived images were re-evaluated by two radiologists (with 24 and 5 years of experience) blinded to pathology results, and a consensus was reached on the optimal SR values. Ki-67 values for the lesions were obtained from pathology reports. Data analysis was performed using SPSS (IBM SPSS Statistics 27).

Results: A total of 269 lesions from 259 patients were evaluated. Among these, 154 lesions (57.2%) had a Ki-67 index of <15%, and 115 lesions (42.8%) had a Ki-67 index of ≥15%. ROC analysis identified an optimal SR cut-off value of ≥10.93 for distinguishing Ki-67 ≥15%, with 71.3% sensitivity and 50.1% specificity (AUC=0.580; $p<0.05$). A statistically significant, very weak negative correlation was found between age at diagnosis and Ki-67 (%) ($r=–0.133$; $p=0.029$), indicating that Ki-67 (%) decreases as the age at diagnosis increases. No significant relationship was found between age at diagnosis and SR values ($p>0.05$). There were no statistically significant differences in SR values according to tumor grade, pathology, invasive/non-invasive status, or molecular subtype ($p>0.05$).

Lesions were categorized into seven groups based on the Ki-67 index: <15%, 15–19%, 20–29%, 30–39%, 40–49%, 50–59%, and >60%. No statistically significant differences were found in SR values among the Ki-67 index categories ($p>0.05$).

A Backward: LR logistic regression analysis was conducted using all potentially significant parameters. The model identified age at diagnosis as a significant predictor of Ki-67 ≥15% ($p<0.05$). For each one-year increase in age, the risk of Ki-67 ≥15% decreased by 2.2% (OR=0.978). SR value was also a significant predictor of Ki-67 ≥15% ($p<0.05$); each one-unit increase in SR increased the risk of Ki-67 ≥15% by 0.6% (OR=1.006).

Conclusion: This study found no statistically significant relationship between SR values obtained by strain elastography and the Ki-67 proliferation index. However, a weak association was observed between higher SR values and elevated Ki-67 levels. This suggests that while SE alone may not be a definitive prognostic tool, it could

serve as a complementary method in the non-invasive prediction of lesions with high proliferative activity.

Keywords: Strain elastography, Strain Ratio, Ki-67 index, Breast carcinoma, Breast ultrasound

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser ve kansere bağlı ölümlerde de ikinci sırada yer almakta olup kadınlarda önemli bir mortalite nedenidir [1]. Meme kanserinin taramasında primer yöntem olarak mamografi (MG) kullanılmakta; ancak dens meme yapısına sahip olan bireylerde, bu yöntemin duyarlılığını artırmak amacıyla ultrasonografi (USG) sıklıkla ek bir görüntüleme aracı olarak tercih edilmektedir. USG'nin noninvaziv yapısı, kolay uygulanabilirliği ve diğer yöntemlere kıyasla düşük maliyeti, onu meme değerlendirmelerinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri haline getirmiştir. Gelişen teknoloji sayesinde, dokuların mekanik özelliklerini ölçmeye olanak tanıyan sonoelastografi, klinik uygulamalarda yer bulmaya başlamıştır. Strain Elastografi (SE) ise, meme lezyonlarının tanısal görüntülemesinde tamamlayıcı ve güvenilir bir teknik olarak önemli bir rol üstlenmiştir. Literatürdeki çalışmalar, malign meme lezyonlarının elastisite açısından homojen bir yapı sergilemediğini; tümör dokusunun sertliğinin, tümörün ilerleme hızı ve davranışı ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, tümör sertliğinde ekstrasellüler matrikste bulunan kollajen içeriğinin belirleyici bir faktör olduğu vurgulanmaktadır. Klinik veriler, tümör sertliği ile biyolojik agresiflik arasında olası bir korelasyon bulunduğuna da işaret etmektedir [2].

Ki-67 proteini, hücre döngüsünün aktif fazlarında (G1, S, G2 ve M) ekspresyon gösteren, ancak dinlenme fazındaki (G0) hücrelerde bulunmayan bir nükleer antijendir. Bu özelliği nedeniyle, hücresel proliferasyonun doğrudan bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve meme kanseri hücrelerinin proliferatif aktivitesini değerlendirmede en uygun biyobelirteçlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Klinik pratikte, Ki-67 indeksi; meme kanserinin tanı sonrası sınıflandırılması, tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesi ve hastalık prognozunun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde, yüksek Ki-67 ekspresyonuna sahip tümörlerin kemoterapötik ajanlara daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, yüksek Ki-67 düzeyleri, kötü prognoz ve yüksek histolojik grade ile de anlamlı şekilde ilişkilidir [3].

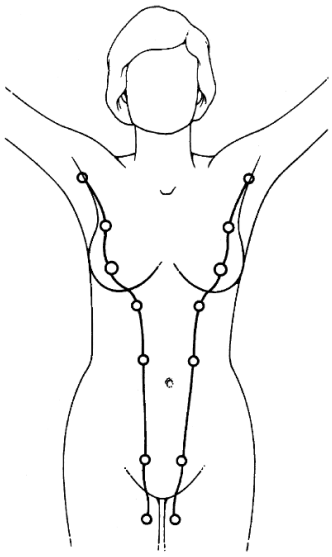
Bu çalışmada hastanemizde SE tekniği de dahil olmak üzere radyolojik değerlendirmesi yapılan ve kor biyopsi ile meme kanseri tanısı alan hastaları retrospektif olarak inceleyip histopatolojik sonuçları ile birlikte değerlendirerek Strain Ratio (SR) değerleri ve Ki-67 indeksi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME DOKUSU

2.1.1. Memenin Embriyolojisi

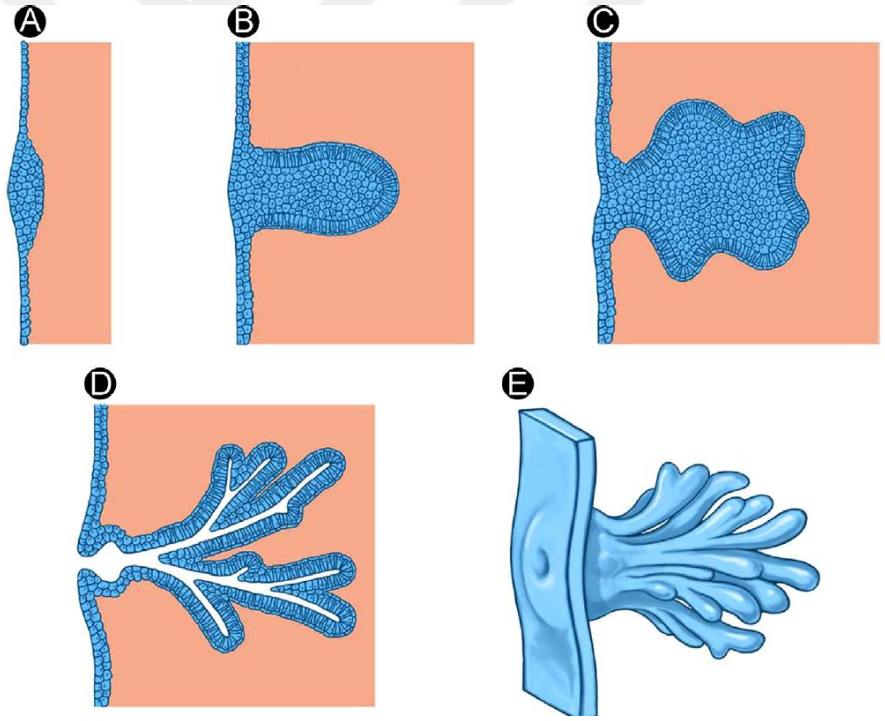
Meme gelişimini başlatan moleküler mekanizmalar hala net olarak aydınlatılamamıştır. Farelerde yapılan deneysel çalışmalar, meme gelişiminin epitel ve mezenkimal hücreler arasındaki karşılıklı etkileşimlerle şekillendiğini ortaya koymuştur [4]. İnsan embriyogenezinde meme yapıları, gebeliğin dördüncü haftasında, genetik ve hormonal faktörlerin etkisi altında, ektodermal kökenli prekürsör hücrelerden gelişimini başlatır [5]. Ektoderm, duktal ve alveolar yapıların gelişiminden sorumluyken; mezenkimal hücreler bağ dokusu ve vasküler yapıları oluşturur. İntrauterin dönemin 5–6. haftalarında, vücudun ventral yüzeyinde ektodermal kaynaklı iki adet süt çizgisi (milk line) oluşur. Bu çizgiler, her iki aksiller bölgeden başlayarak inguinal bölgelere kadar uzanır ve ilerleyen dönemde meme dokusunun lokalizasyonunu belirler (Şekil 1) [6].



Şekil 1. Süt çizgisi

İntrauterin gelişimin 5–6. haftasında, her iki aksiller bölgeden başlayarak kaudal yönde inguinal bölgelere kadar uzanan bilateral süt çizgileri (milk lines) oluşur görülmektedir. Bu embriyonik yapının gelişimi sırasında meydana gelebilecek farklılaşma bozuklukları, polimasti veya politeli gibi konjenital anomalilere yol açabilir [6].

Süt çizgisi üzerinde, pektoral bölgede gelişen ilkel meme tomurcuğunun (mammary primordium) oluşumunun ardından, çizginin proksimal ve distal segmentleri gerilemeye başlar. Bu regresyon sürecinde meydana gelen farklılaşma bozuklukları, süt çizgisi boyunca herhangi bir noktada aksesuar meme dokusu (polimasti) ya da aksesuar meme başı (politeli) oluşumuna yol açabilir. Bu konjenital anomaliler, yenidoğanların yaklaşık %1'inden azında görülmektedir. Kopans, meme dokusunun deri bezleriyle aynı ektodermal kökene sahip olduğunu belirtmiştir. Meme primordiumu, ektodermal kalınlaşmanın dermis yönünde invajinasyonu ile oluşur ve bu süreç, altındaki mezenşim dokusu içerisinde büyüyen 16 ila 24 adet solid ektodermal hücre kordonunun (epitelyal tomurcuk) gelişimini tetikler [6]. İlerleyen evrelerde bu epitel tomurcuklar kanalize olur ve laktiferöz duktuslar ile alveoler yapılara farklılaşarak erişkin meme dokusunun temel bileşenlerini oluşturur (Şekil 2).



Şekil 2. Meme dokusunun normal gelişimi

A; Meme gelişimi embriyolojik olarak 5. gestasyonel haftada, pektoral bölgede ilkel meme tomurcuğunun ortaya çıkmasıyla başlar. B; Bu yapı, takip eden haftalarda dermisin altındaki derin dokulara doğru invaginasyon göstererek gelişimini sürdürür. C; Gestasyonun 5. ila 12. haftaları arasında, bu primer tomurcuktan sekonder tomurcuklanmalar oluşmaya başlar. D; Yaklaşık 12. haftada, bu sekonder tomurcuklar meme lobüllerine farklılaşır. E; 12. haftadan itibaren ise lobüller uzayarak dallanır, birbiriyle bağlantılar kurar ve gelişmekte olan meme kanalları aracılığıyla meme başına bağlanarak büyümesini devam ettirir [5].

Gebeliğin son trimesterinde, gelişmekte olan meme başı epidermal düzeyde başlangıçta konkav bir yapı olarak izlenir. Ancak doğuma yakın dönemde bu yapı konveks hale gelir ve genişleyen süt kanallarıyla anatomik bağlantı kurar. Meme başının bu şekilde dışa doğru kabarık bir yapı kazanmasında, erektil doku ve sebase bezlerin (Montgomery bezleri) gelişimi belirleyici rol oynamaktadır [4, 5]. Epidermal yüzeyde yer alan bu çöküklük, gebeliğin son üç ayında giderek dışa doğru dönerek, süt kanallarının açılmasına ve meme başının morfolojik olarak fonksiyonel hale gelmesine olanak sağlar [6]. Meme gelişiminin bu kronolojik süreçleri ayrıntılı olarak Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Meme gelişimi kronolojisi [6]

Gelişim Dönemi	Olay
İU 4.–6. hafta	Süt çizgilerinin (milk lines) ve ektodermal kaynaklı meme tomurcuklarının gelişimi
İU 10. hafta	Süt çizgilerinin proksimal ve distal bölümlerinde atrofi; pektoral bölge meme dokusunun gelişiminden sorumludur
İU 5. Ay	Areola ve 15–20 adet meme lobülünün gelişimi
Daha sonra	Laktiferöz kanalların gelişimi; süt çizgisinde meme bezlerinin oluşumu
Doğum sonrası	Duktus sisteminin uç kısımlarında asinüs yapıların gelişimi başlar
Puberte	Hormonların etkisiyle duktus uçlarında asinüs yapılarında belirginleşme ve fonksiyonel olgunlaşma gerçekleşir

2.1.2. Memenin Histolojisi

Meme bezi, 15–20 adet düzensiz lob ve bunların içerisinde yer alan birçok lobülden oluşur. Parankimal yapı, bağ dokusundan oluşan Cooper ligamanları ile desteklenir. Her lob, uzunluklarına göre bir veya birden fazla katlı kolumnar epitel ile döşeli çok sayıda duktus içerir. Bu duktuslardan her biri, laktiferöz duktus olarak meme başından geçer ve yaklaşık 15–20 ayrı açıklıkla meme ucuna açılır. Duktusların meme başına yakın bölümlerinde, özellikle laktasyon döneminde süt birikimine bağlı olarak genişleyen laktiferöz sinüsler oluşur. Her laktiferöz duktus, bağ dokusu stromasıyla çevrili duktus-lobül birimlerine bağlanır ve birlikte bir meme lobunu

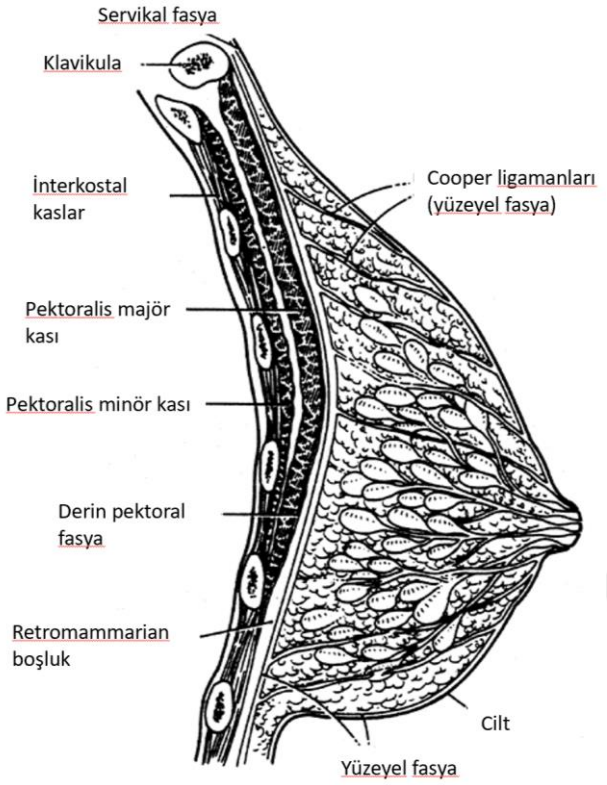
oluşturur. Lobüller, sekresyon potansiyeli taşıyan bezlerden meydana gelir. Parankimal loblar ve duktuslar, meme başına göre radyal bir düzende organize olur; bu sayede her bir duktus, bir tekerlek çubuğu gibi meme ucuna yönelir ve burada sonlanır. Meme başı içindeki bölüm, duktusların en dar kısmıdır ve burada hücresel döküntü ya da salgı birikimi sonucu dilatasyon gelişebilir.

Areola altındaki yağsız bölgede yer alan laktiferöz sinüsler, süt depolama alanı işlevi görür ve intraduktal papillom gibi benign lezyonlara zemin hazırlayabilir. Meme dokusunun yüzeysel destek yapıları olan Cooper ligamanlarının malign invazyon sonucu kısalması, ciltte retraksiyon, fiksasyon veya çökme gibi karakteristik görünümler oluşturabilir. Bu durum, subkutiküler lenfatik damarların tıkanmasına bağlı gelişen ve "portakal kabuğu görünümü" (peau d'orange) olarak bilinen cilt yüzeyi pürüzlülüğüyle karıştırılmamalıdır [6].

Laktasyon dışı dönemde, meme dokusu duktus sistemi açısından gelişmiştir; ancak sekretuar asinüs yapıları ya çok azdır ya da tamamen yoktur. Gebelik süreciyle birlikte, hormonal uyarılar sonucu duktal sistemde belirgin proliferasyon gözlenir ve bu genişleyen duktal dalların uç kısımlarında sekretuar asinüs yapıları gelişir. Bu morfolojik değişime paralel olarak, intralobüler bağ dokusu incelir ve komşu asinüsleri birbirinden ayıran, yüksek derecede vaskülarize ince septalar oluşur. Bu dönemde, duktus ve asinüs gelişiminin artmasıyla birlikte meme hacminde belirgin bir büyüme meydana gelir. Bu büyümeye rağmen, stromal yağ dokusunda göreceli bir azalma izlenir [6].

2.1.3 Memenin Anatomisi

Meme dokusu, göğüs ön duvarında yer alan iki fasya arasında konumlanmıştır. Anatomik olarak meme, göğüs ön duvarının yüzeyel fasyası ile çevrelenmiştir (Şekil 3).

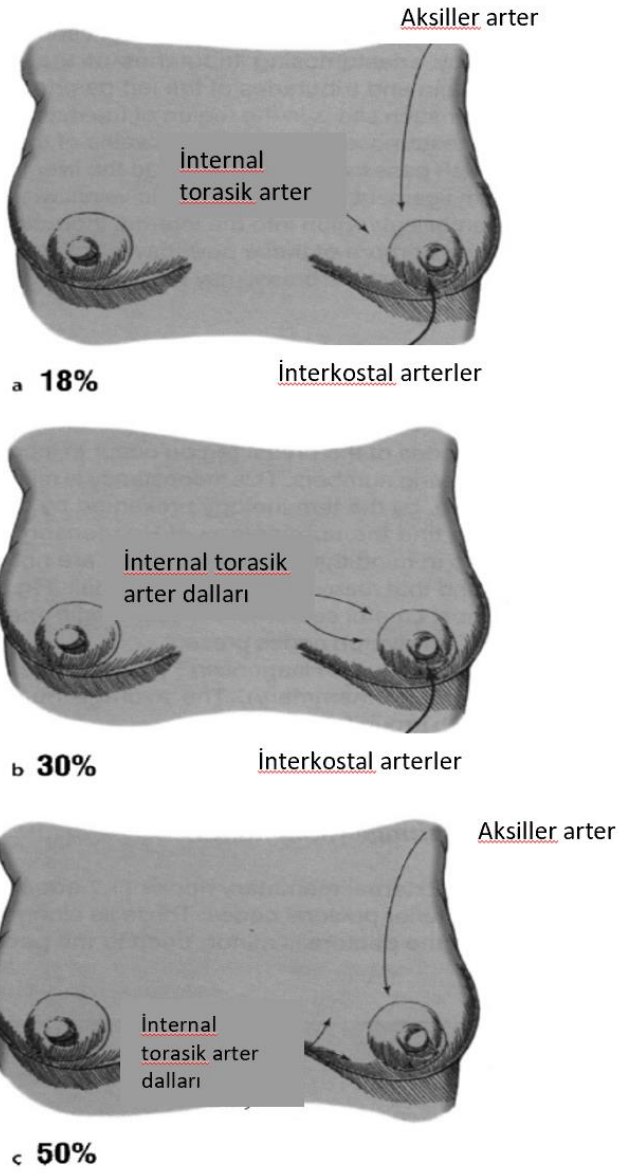


Şekil 3. Laktasyonda olmayan meme ve göğüs ön duvarının diyagramatik sagittal kesiti [6]

Yüzeyel fasya, derinin dermis tabakasının hemen altında yer alır. Derin fasya ise, pektoralis majör kasının ön yüzeyinde konumlanır ve memeyi göğüs kaslarından ayırır. Yüzeyel fasya, superior yönde boynun yüzeyel fasyasıyla; inferior yönde ise Camper'ın yüzeyel abdominal fasyasıyla devamlılık gösterir. Anterior düzlemde ise derinin dermis tabakası ile birleşir [7]. Meme, anatomik olarak; superiorda 2. kostadan, inferiorda 6. veya 7. kostaya kadar; medialde parasternal alandan, lateralde midaksiller çizgiye kadar uzanır [6].

2.1.3.1. Memenin arterleri

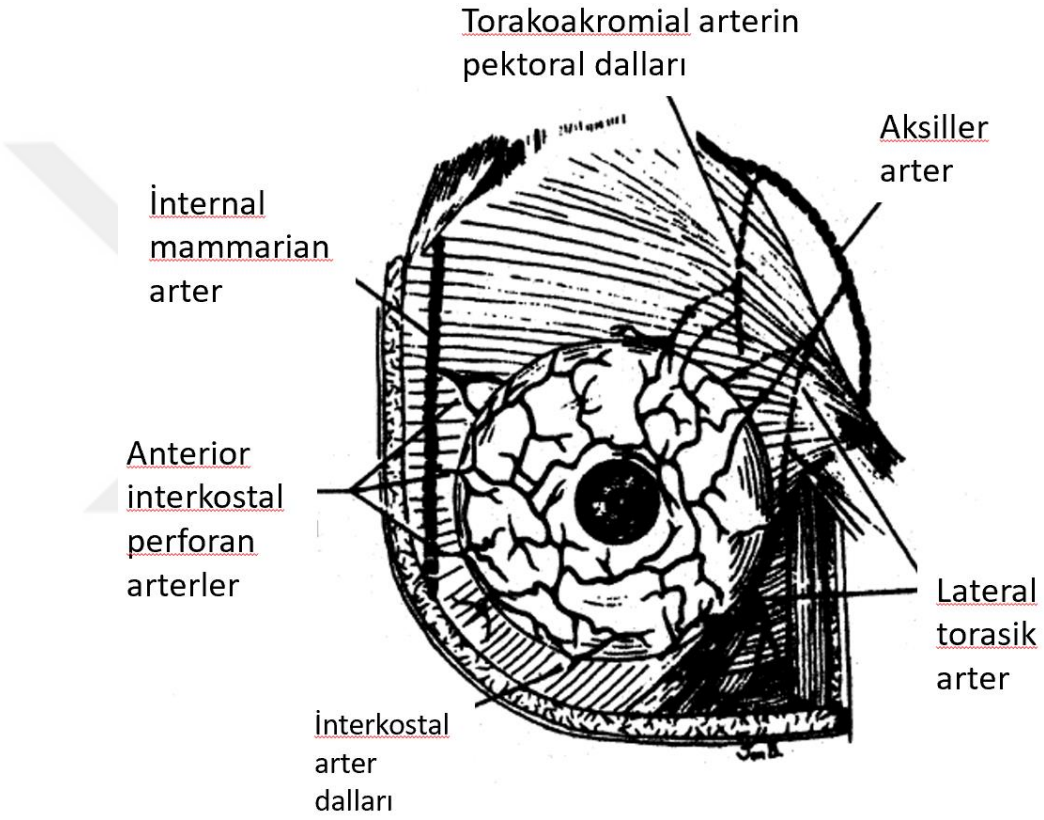
Memenin arteriyel beslenmesi, farklı kaynaklardan gelen damarların oluşturduğu zengin bir anastomoz ağıyla sağlanır. Arteriyel dolaşım temelde üç ana kaynaktan sağlanmaktadır (Şekil 4): internal torasik arter, aksiller arterin dalları ve interkostal arterler [5].



Şekil 4. Memeyi besleyen arterler

a) Yaklaşık %18 oranında bireyde, meme dokusu eş zamanlı olarak internal torasik arter, aksiller arter ve interkostal arterlerden kanlanır. b) Bireylerin %30'unda, aksiller arterin memeye olan katkısı minimal düzeydedir veya ihmal edilebilir. c) Olguların %50'sinde ise interkostal arterler memeye ya çok az kan sağlar ya da hiç katkıda bulunmaz. Geriye kalan %2'lik kesimde ise atipik arteriyel dağılımlar ve nadir varyasyonlar gözlenebilir [6].

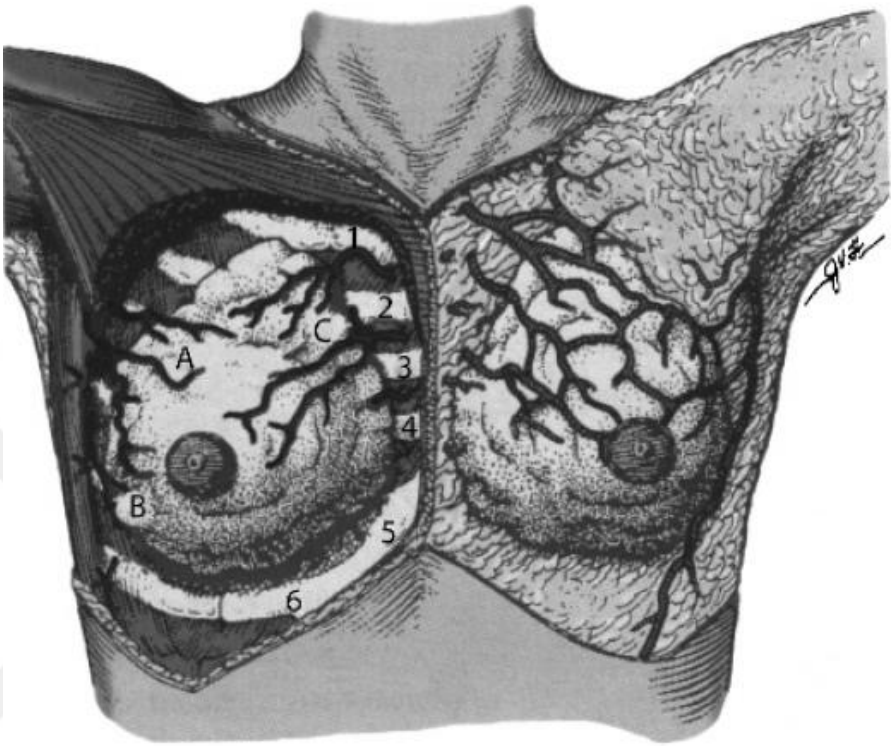
Memenin arteriyel beslenmesinde en büyük katkıyı sağlayan damar, internal torasik arter (internal mammarian arter olarak da adlandırılır) olup, meme vaskülarizasyonunun büyük çoğunluğunu karşılar. Bu arter, subklavyen arterin bir dalı olarak çıkar ve sternumun lateral kenarı boyunca, transversus thoracis kasının arkasında seyreder. İnternal torasik arterden çıkan perforan dallar, ilk altı interkostal aralık boyunca uzanarak pektoralis majör kasını ve interkostal kasları geçer. Bu dallar, memenin özellikle medial yarısını ve ona komşu deri dokularını besler (Şekil 5).



Şekil 5. Meme, Aksilla ve Göğüs Duvarının Arteriyel Kanlanması

Memenin arteriyel kanlanması başlıca üç ana vasküler kaynaktan sağlanmaktadır: 1) Medialden, internal torasik arterin anterior perforan interkostal dalları aracılığıyla, 2) Lateralden, torakoakromiyal trunkusun pektoral dalları ve/veya lateral torasik arterin dalları aracılığıyla ve 3) Posterolateralden, interkostal arterlerin lateral kutanöz dalları yoluyla [6].

Tipik olarak bu arterler meme başı-areola kompleksine doğru lateral olarak ilerler, böylece arteriyel beslenmenin çoğu meme başı seviyesinin üzerinde ortaya çıkar (Şekil 6).



Şekil 6. Memenin vasküler yapıları

Sağda arterler, solda venler şematize edilmiştir. Arteriyel besleme esas olarak (A) aksiller arterin dallarından, (B) lateral torasik arterin dallarından ve (C) internal torasik arterin perforan dallarından sağlanır. Sayılar kosta seviyelerini göstermektedir [6].

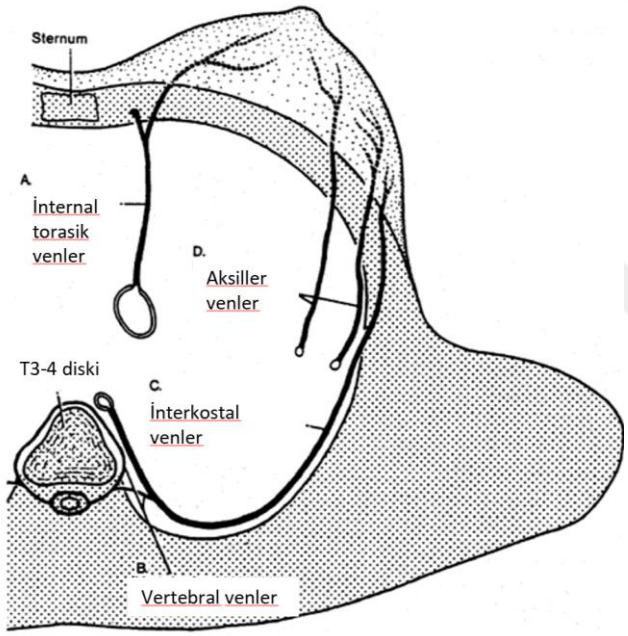
Cerrahi yaklaşımlar açısından değerlendirildiğinde, memenin üst yarısına yapılan radyal insizyonlar, genellikle ana arteriyel beslenmeyi korur ve bu yönüyle transvers insizyonlara kıyasla daha az vasküler hasar riski taşır. Memenin lateral kısmı, başta aksiller vasküler sistem olmak üzere çeşitli arteriyel kaynaklar tarafından beslenmektedir. Aksiller arter kökenli dallar arasında şunlar yer alır:

- Supreme torasik arter,
- Torakoakromiyal arterin pektoral dalları,
- Lateral torasik arter (en önemli lateral damar kaynağı),
- Subskapular arterin memenin lateraline uzanan dalları

Ayrıca, memenin lateral yarısı, 3., 4. ve 5. interkostal arterlerin lateral dallarından da destek alabilir. Ancak yapılan çalışmalara göre, memelerin yalnızca yaklaşık %18'i, bu üç ana arteriyel kaynağın (internal torasik, aksiller ve interkostal arterler) tamamından birlikte kanlanmaktadır (Şekil 4). Çoğu memede, bu arteriyel kaynaklar arasında serbest anastomozlar mevcuttur [6].

2.1.3.2. Memenin venleri

Aksiller, internal torasik ve 3.-5. interkostal venler meme bezini drene eder (Şekil 7).



Şekil 7. Venöz drenaj yollarını gösteren sağ memenin frontal kesiti

İnternal torasik ven yoluyla sağ kalbe medial drenaj (A). Vertebral venler ile posterior drenaj (B). İnterkostal vene, superior epigastrik venlere ve karaciğere lateral drenaj (C). Aksiller ven yoluyla sağ kalbe lateral superior drenaj (D) [6].

Özellikle memenin medial yarısından kaynaklanan perforan venöz dallar, drenajın büyük bir kısmını taşır. Bu venler, internal torasik vene dökülerek, brakiyosefalik ven yoluyla sistemik dolaşıma katılır.

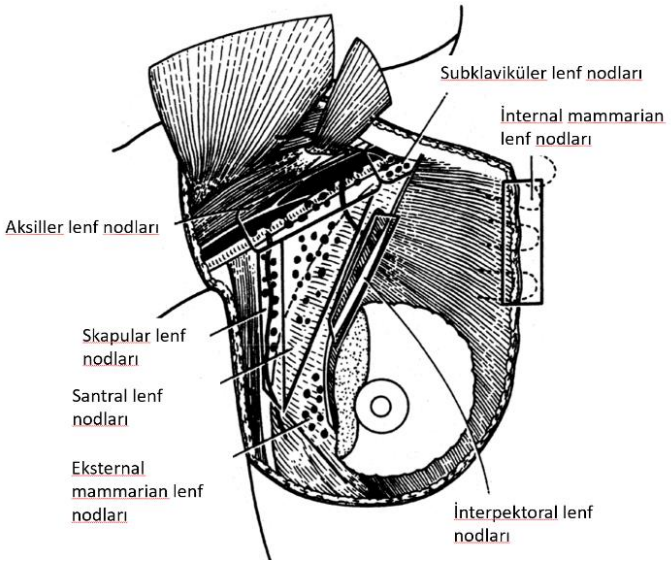
Aksiller ven, bazilik ve brakiyal venlerin birleşmesiyle oluşur. Aksiller arterin medialinde veya daha yüzeyel konumda seyreder ve memeden genellikle bir ya da iki pektoral venöz dal alır. Aksiller ven, 1. kostanın lateral sınırını geçtikten sonra subklavyan ven adını alır.

Posterior venöz drenaj, interkostal venler aracılığıyla sağlanır. Bu venler, vertebral venöz sistem ile bağlantılıdır ve dolaşımını azigos, hemiazygos ve aksesuar hemiazygos venler üzerinden sağlayarak superior vena kavaya dökülür. Anterior bölgede ise internal torasik venler aracılığıyla yine brakiyosefalik ven ile bağlantı kurulur.

Memenin ana damar beslenmesi (hem arteriyel hem venöz), üst interkostal aralıklardan çıkarak inferior ve lateral yönde ilerler ve çoğunlukla meme başı hizasının üst kısmında sonlanır. Bu nedenle, meme başının altında kalan inferior meme dokusu, büyük vasküler yapılardan neredeyse tamamen yoksundur [6].

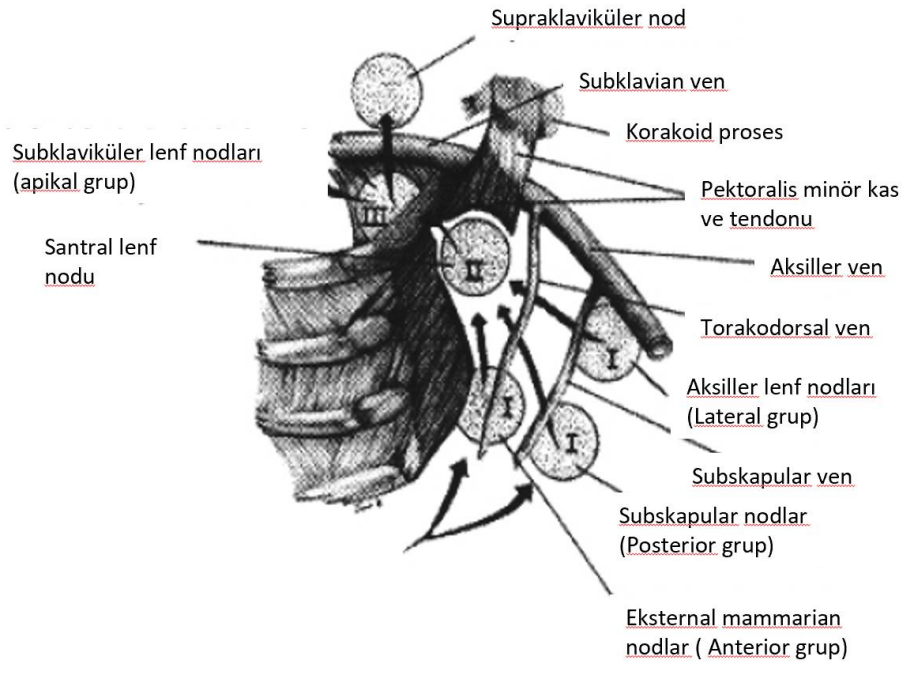
2.1.3.3. Memenin lenfatikleri

Meme bezinin lenfatik drenajının primer olarak aksiller bölgedeki lenf nodları yoluyla olduğu bilinmektedir (Şekil 8).



Şekil 8. Meme ve aksillar lenf nodları; Haagensen ve arkadaşlarının sınıflandırılması [6]

Memenin lenfatik drenajının yaklaşık dörtte üçü aksiller lenf nodlarına; geri kalanı esas olarak internal torasik gruba drene olur. Memenin herhangi bir kısmı her iki gruba da drene olabilir [6]. Memenin lenfatik drenajı tipik olarak vasküler yapılara eşlik eder (Şekil 9).



Şekil 9. Memenin lenfatik drenajıyla ilişkili ana lenf nodu gruplarını gösteren şematik çizim

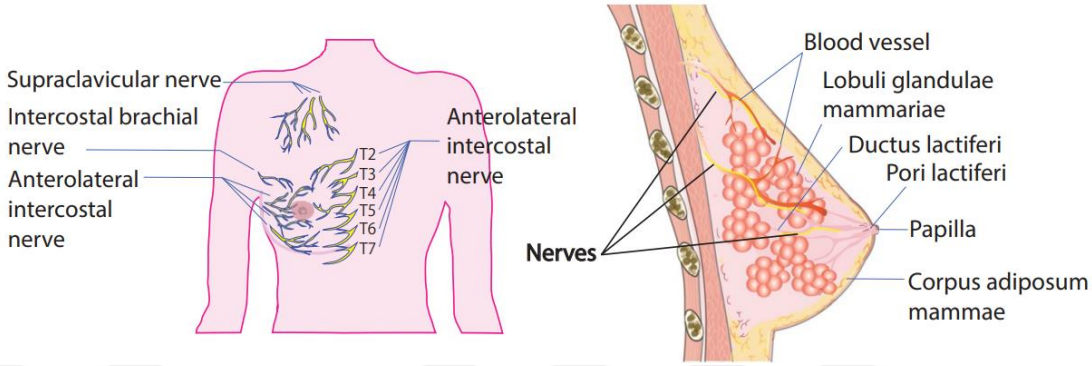
Romen rakamları, pektoralis minöre göre konumları baz alınarak tanımlanan lenf nodlarının üç seviyesini/grubunu gösterir (Bland sınıflandırması). Level I, pektoralis minörün lateralinde yer alan lenf nodları; Level II, kasın derinliklerinde bulunan lenf nodları ve Level III, kasın medialinde yer alan lenf nodları. Oklar lenf drenajının genel yönünü göstermektedir [6].

Memenin herhangi bir kadranından gelen drenaj aksiller nodlara (%75) veya internal mammarian zincire (%25) geçer.

2.1.3.4. Memenin sinirleri

Meme dokusunun nöronal iletimi lateral ve anterior ciltte 6. İnterkostal sinirin kutanöz dalları ile, süperior bölümü supraklavikular sinirden köken alan sinir dalları ile olur. Meme başı 5. interkostal sinir dalları ile uyarılır [7]. Normal meme dokusunun nöronal yapıları Şekil 10'da belirtilmiştir [8].

2. interkostal sinirin lateral kutanöz dalı olan interkostobrakial sinir, kolun medial kesiminin duyusunu almakta olup aksiller lenf nodu diseksiyonu sırasında hasarlanırsa hastada ilgili dermatomda duyu kaybı ortaya çıkar [9].

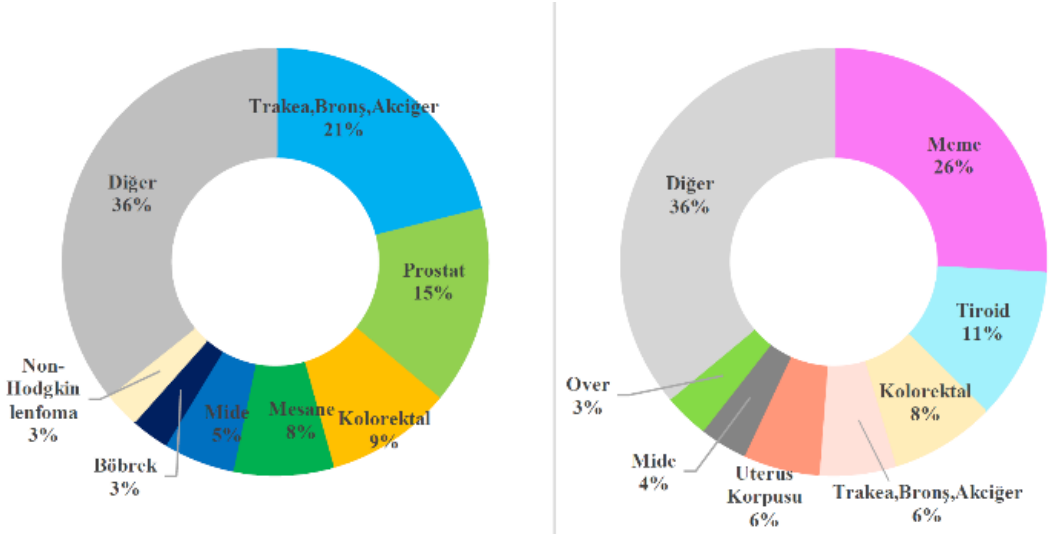


Şekil 10. Normal meme dokusunda nöronal yapılar [8]

2.2. MEME KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri, global ölçekte akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türü olup kadınlarda en sık görülen kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, 2022 yılında dünya genelinde yaklaşık 2,3 milyon kadın meme kanseri tanısı almış; aynı yıl içinde 670.000 kadın bu hastalık nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Meme kanseri, puberte sonrası her yaş grubundaki kadınlarda görülebilmesine karşın, ileri yaşla birlikte görülme sıklığı belirgin şekilde artış göstermektedir. Ülkemizde de meme kanseri kadınlar arasında görülen kanserler içinde 41.6/100.000 oranı ile ilk sırada yer almaktadır [10]. 2018 Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre kadınlarda tüm yaş gruplarında %26 oranı ile en sık görülen kanser türü meme kanseridir (Şekil 11) [11].



Şekil 11. Tüm Yaş Gruplarında Cinsiyete Göre En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018, melanom dışı deri kanserleri dahil)

Meme kanseri, yalnızca tek tip bir hastalık olmayıp, farklı biyolojik özelliklere ve klinik davranış biçimlerine sahip birçok farklı antiteyi içeren heterojen bir malignite olarak kabul edilmektedir [12]. Son on yılda elde edilen moleküler ve genetik veriler, meme kanserinin farklı klinik ve patolojik alt tiplerine, terapötik yanıtlardaki farklılıklara ve değişken prognostik sonuçlara sahip, sistemik bir hastalık olarak yeniden tanımlanmasına olanak sağlamıştır[13]. Memenin benign, proliferatif lezyonlarının preneoplastik potansiyeline ilişkin uzun süredir devam eden tartışma nedeniyle, kesin bir ilerleme modeli belirlenmemiştir. Meme displazisine ilişkin mevcut bilgiler güvenilir olmaktan uzaktır. Aslında sitolojik veya yapısal displastik değişiklikler, florid ve kolumnar kanal hiperplazisi, adenozis ve papillomlar gibi çeşitli malign olmayan meme hastalıklarında bulunabilir, ancak bunların gerçek prekanseröz potansiyelleri tanımlanmamıştır [14]. İlk olarak Page ve Rogers tarafından tanımlanan atipik duktal hiperplazi, atipisiz duktal hiperplazi ile düşük dereceli duktal karsinoma in situ (DCIS) arasındaki bağlantı olarak kabul edilmiştir [14]. DCIS, yaşamı tehdit eden bir durum olarak kabul edilmemekte; genel olarak etkilenen hastaların 10 yıllık sağkalımı, %98'den daha yüksektir. Ancak bu ciddi olmayan duruma rağmen, buna yönelik cerrahi ve radyoterapi genellikle invaziv kansere göre daha radikaldir. DCIS'in hayatı tehdit etmeyen doğasını vurgulamak ve tanım olarak karsinomun kullanılmasından kaynaklanan herhangi bir psikolojik etkiyi azaltmak adına, bu hücre

kitlelerini tanımlamak için duktal intraepitelyal neoplazi teriminin kullanılması önerilmiştir. Aynı prosedür, non-invaziv lobüler neoplazmlar için de yapılmıştır.

Ülkemizde 2018 Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre kadın meme kanserlerinin histolojik tiplerinin yüzde dağılımı Tablo 2'deki gibidir [11].

Tablo 2. Kadın Meme Kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018)

Histolojik Tip (n=10090)	Yüzde (%)	
Duktal ve Lobüler		94.5
İnfiltratif Duktal Karsinom	84.2	
Lobuler Karsinom	7.1	
Intraduktal Karsinom ve In Situ Lobuler Karsinom	1.9	
İnfiltratif Duktal Mikst/Karışık Diğer Tür Karsinom	3.1	
İnfiltratif Duktuler Karsinom	0.2	
Medüller Karsinom	0.8	
İnfiltratif Lobuler Mikst/ Karışık Diğer Tür Karsinom	0.4	
Diğer	2.2	
Müsinöz		1.6
Adenokarsinom		1.6
Kompleks epitelyal		1.3
Yassı Hücreli		0.5
Fibroepitelyal		0.2
Deri ekleri		0.1
Diğer*		0.2
Toplam		100,0

1980'li yılların başında tarama mamografisinin yaygınlaşması, meme kanseri insidansında belirgin bir artışa yol açmıştır. Bu artış eğilimi, yaklaşık 1999 yılına kadar devam etmiş; bu tarihten itibaren meme kanseri görülme sıklığında düşüş gözlemlenmeye başlanmıştır. Benzer şekilde, meme kanserine bağlı mortalite oranları da 1990'lı yıllardan itibaren giderek azalma göstermektedir. Bu olumlu eğilimde; tarama mamografilerinin yaygın kullanımı, kendi kendine meme muayenesi ve klinik meme muayenesi konularında hasta eğitimi ve farkındalık artışı, görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemeler, tarama rehberlerine uyum ve modern, multidisipliner tedavi yaklaşımlarının gelişmesi etkili olmuştur [15].

2.2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri Ve Moleküler Subtipleri

Meme kanseri gelişiminde rol oynayan risk faktörleri arasında en belirleyici unsur cinsiyettir; zira olguların yaklaşık %99'u kadınlarda, yalnızca %1'i erkeklerde

görülmektedir. Meme kanserlerinin küçük bir kısmı herediter mutasyonlara (örneğin BRCA1/2) veya erken yaşta radyasyona maruz kalmaya bağlı olarak gelişse de, olguların büyük çoğunluğu östrojene maruziyet süresiyle yakından ilişkilidir [16]. Östrojen düzeylerini ve maruz kalma süresini etkileyen başlıca risk faktörleri şunlardır:

- Erken menarş (<12 yaş),
- Geç menopoz (>55 yaş),
- İlk doğum yaşının >30 olması,
- Nulliparite (hiç doğum yapmamış olmak),
- Emzirmeme,
- Eksojen hormon kullanımı (oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi).

Bu hormonal risklerin yanı sıra, steroid hormonlar ve reseptörleri, peptid büyüme faktörleri, onkogenler ve tümör baskılayıcı genler gibi moleküler düzeydeki çeşitli faktörlerin de meme dokusunda malign transformasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştirEndojen östrojen üretiminin ooferektomi ile ortadan kaldırılması, meme kanseri riskini azaltan etkili bir yöntemdir. Özellikle overlerin erken yaşta alınması, riskte sağlanan azalmanın daha belirgin olmasını sağlamaktadır Postmenopozal kadınlarda östrojen üretimi, over kaynaklı hormonal aktivitenin azalmasıyla birlikte büyük ölçüde adrenal bezlerde sentezlenen androjenik öncüllerin, yağ dokusunda aromataz enzimi aracılığıyla östrojene dönüşümüne bağlı hale gelir. Bu bağlamda, yağ dokusu miktarının artması, postmenopozal dönemdeki kadınlarda dolaşımdaki östrojen düzeylerini yükseltmekte ve dolayısıyla meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır [16]. Artan östrojen maruziyetiyle ilişkili hücresel proliferasyon döngülerinin, hücrelerde DNA hasarı veya kalıcı mutasyonlar oluşturma olasılığını artırdığı düşünülmektedir. Bu süreçler, malign transformasyon için genetik zemini hazırlayabilir. Meme kanseri için değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri Tablo 3'de belirtilmiştir [15].

Tablo 3. Meme kanseri risk faktörleri [15]

Değiştirilemez Risk Faktörleri	**Değiştirilebilir Risk Faktörleri**
Cinsiyet	Nulliparite/ İlk Doğumun İleri Yaşta Olması
Yaş	Emzirmeme
Genetik (Herediter Meme Kanseri)	Hormon Replasman Tedavisi
Aile Öyküsü (Birinci Derece Akraba) ya da Tıbbi Geçmiş	Oral Kontraseptif Kullanımı
Irk/Etnik Köken	Coğrafya
Dens Meme Yapısı	Alkol Kullanımı (Orta Düzeyde)
Erken Menarş/ Geç Menapoz Yaşı	Postmenapozal Obezite
Erken Yaşta Göğüse Radyoterapi Öyküsü	Sedanter Yaşam

Prognostik faktör, hastalığın olası seyrini veya sonucunu, yani tedavi olup olmama ihtimalini tahmin eden faktördür. Prediktif faktör, belirli bir tümörün belirli bir tedaviye yanıt verip vermeyeceğini öngören bilgileri sağlayan faktördür. Bu faktörler arasında tümörün boyutu, türü, evresi, derecesi ve hücresel proteinler veya meme kanserinde rol oynayan genler gibi özellikler yer almaktadır. Tümör tipi, derecesi ve evresi bugüne kadarki en güçlü prognostik özellikler olmaya devam etmektedir. Hormon reseptör durumu ile insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER-2) durumu, günümüzde meme kanserinde birbirinden bağımsız ve güçlü prediktif biyolojik belirteçler olarak değerlendirilmektedir [15].

İmmünohistokimyasal (IHK) analizler, meme kanserine ait biyobelirteçlerin ekspresyonunu saptamada kritik bir role sahiptir. Yapılan çalışmalar, reseptör ekspresyonu ile tedavi yanıtı arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, immünohistokimya, tanıdan çok daha öte, tedavi planlamasında ve prognozun belirlenmesinde vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. Moleküler düzeyde gen ekspresyon profillemesi, alt tiplerin belirlenmesinde önemli bilgiler sağlasa da, bu yöntemler genellikle yüksek maliyetli olup rutin klinik pratikte sınırlı şekilde kullanılabilmektedir. ER (Estrogen receptor), PR (Progesterone receptor), HER-2 ve Ki-67, meme kanserinin prognozunu belirlemede ve tedavi stratejisine karar vermede kullanılan en yaygın immün belirteçlerdir[17]. 8. versiyon AJCC (American Joint Committee on Cancer) 'ye göre tüm invaziv karsinomların ER, PR ve HER-2 varlığı belirtilmelidir. Tamoksifen ve diğer hormonal terapilerin ER ve PR pozitif tümörlerde

progresyonu yavaşlattığı bilinmektedir [18, 19]. Eski adıyla HER-2 olarak bilinen onkojen ERBB2'nin fazla ekspresyonu nodal durumdan bağımsız olarak kötü prognoz göstergesidir [20]. ERBB2 gen ekspresyonu, sıklıkla invaziv duktal karsinom ile ilişkilidir ve invaziv lobüler karsinomda daha nadir görülür. Ancak lobüler komponentle birlikte bulunduğunda, daha agresif seyirli tümör profiliyle bağlantılıdır [21]. Anti-HER-2 tedavisi, monoklonal antibiyotik olan transtuzumab da dahil olmak üzere bu hastalarda prognozda fayda sağlar [22]. St. Gallen 2013 Konsensusu Sınıflandırmasına göre meme kanserinin beş moleküler alt tipi tanımlanmıştır; (Tablo 4) üç non-bazal alt tip (lüminal A, lüminal B HER-2-negatif ve lüminal B HER-2-pozitif) ve iki bazal-like subtip (HER2-zengin ve triple negatif) [17].

Tablo 4. Meme kanseri moleküler subtipleri karakterizasyonu [15]

Meme Kanseri Moleküler Subtipi	**Reseptör**			**Ki-67 indeksi**	**Prognoz**	**Tedavi**
	ER	**PR**	**HER 2**			
Luminal A	+	+	-	Düşük (<%14)	İyi	Hormonoterapi
Luminal B HER-2-negatif	+	+	-	Düşük (≥%14)	Kötü	Hormonoterapi
Luminal B HER-2-pozitif	+	+	+	-	Kötü	HER2 hedefe yönelik (Transtuzumab)+ Hormonoterapi
HER2-zengin	-	-	+	-	Kötü	HER2 hedefe yönelik (Transtuzumab)
Triple negatif	-	-	-	Genellikle yüksek	Çok kötü	Kemoterapi

Luminal A, en sık görülen meme kanseri subtipidir ve ER+ ve/veya PR+/HER-2− durumu, düşük dereceli tümör ve iyi prognoz ile karakterize edilir [23]. Luminal B alt tipi tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur ve ER ve/veya PR+ /HER-2− durumuyla ayırt edilir. Luminal B benzeri (HER-2+), ER+, HER-2 aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu ve herhangi bir Ki-67 veya PR ile karakterize edilir. Luminal A'nın luminal B/HER-2- meme kanserlerinden ayrımı terapotik sonuçlar açısından önemlidir. Bu nedenle St Gallen Kılavuzları Ki-67 proliferasyon indeksinin değerlendirilmesini tavsiye etmiştir. Luminal B meme kanseri, Luminal A'dan daha yüksek bir proliferasyon indeksi göstermelidir; ancak bu iki kategoriyi ayırt etmek için Ki-67 ayrım noktası zamanla değişmiştir. Negatif ER, PR ve HER-2 durumuna sahip

meme kanseri alt tipleri genellikle "triple negatif" meme kanserleri olarak adlandırılır ve bazal-like kategoriye benzer. Bazal-like subtipi premenapozal, genç ve aşırı kilolu hastalarda yaygındır. Bu alt tip aynı zamanda yüksek dereceli tümörlerle de ilişkilidir. HER-2'den zengin subtip (HER-2+/ER−/PR−) daha az yaygındır ancak benzer şekilde yüksek dereceli tümörler ve kötü sonuçlarla karakterize edilir [23]. Ki-67 çoğalan tüm hücrelerde mevcuttur ve proliferasyon belirteci olarak rolü oldukça ilgi çekmektedir. Ki-67, G0 fazı hariç hücre döngüsünün tüm aktif fazlarında bulunan nükleer nonhiston bir proteindir. Proliferasyon biyobelirteci Ki-67 meme kanseri için prognostik bir faktör olarak kabul edilir ve çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır [23]. Ki-67'nin potansiyel kullanımları arasında göreceli yanıt verme prognozu, kemoterapiye veya endokrin tedavisine direnç, standart tedavi alan hastalarda rezidüel riskin tahmin edilmesi ve özellikle neoadjuvan tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında elde edilen numunelerde tedavi etkinliğinin dinamik bir biyobelirteci olarak yer alır [23].

2.3. MEME KANSERİNDE EVRELEME

Lokal yayılım, bölgesel lenf nodu yayılımı ve uzak organ metastazı ile birlikte kanserlerin prognozunun kötüleştiği uzun süredir bilinmektedir [24]. Kanser için TNM evreleme sistemi 1940'lı ve 1950'li yıllarda Fransa'da Pierre Denoix tarafından geliştirilmiştir. Kuzey Amerika'nın kanser evrelemesi için TNM sistemini standardize etme çabası ilk olarak 1959'da Amerikan Kanser Evrelemesi ve Son Sonuçların Raporlanması Ortak Komitesi olarak organize edildi; bu komite şu anda Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) olarak adlandırılmaktadır [25]. TNM sistemi, kanserin anatomik yayılımını tanımlamak ve evresini belirlemek için dünya çapında bir araç haline geldi; bu nedenle tümör evrelemesinin ortak dilidir. Bu ortak dil altı ana hedefi tanımlamaktadır:

1) Klinisyenlere tedavi planlamasında yardımcı olmak,
2) Prognoz hakkında bazı göstergeler vermek,
3) Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasında yardımcı olmak,
4) Bilgi alışverişini kolaylaştırmak, farklı tedavi merkezleri arasında bilgi sağlamak,

5) Malign tümörlerin devam eden araştırmalarına katkıda bulunmak ve
6) Kanser kontrol faaliyetlerini desteklemektir [24].

AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu'nun en son baskısı olan sekizinci baskı, 1 Ocak 2018'de global olarak kabul edildi. Kılavuzun önceki baskıları, klinik sonuçları tahmin etmek için popülasyona dayalı sağ kalım verilerini kullanan, yalnızca anatomik evreleme yöntemlerine dayanıyordu. Sekizinci baskıdaki en büyük değişiklik, yalnızca hastalığın anatomik yaygınlığına dayanmadan, bireysel bazda klinik sonuçları ve tedavi yanıtını daha doğru bir şekilde tahmin etmek için prognostik biyobelirteçlerin dahil edilmesidir. Meme kanserinin evrelenmesine yönelik önceki sistemler yalnızca hastalığın anatomik boyutuna odaklanmıştı; ancak son on yılda, tümör derecesi ve hormon reseptör ekspresyonu gibi biyolojik faktörlerin, prognozu belirlemede ve tedavi kararlarını yönlendirmede en az hastalığın anatomik yayılımı kadar önemli olduğu kabul edilmiştir. Bu nedenle, AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu'nun mevcut sekizinci baskısı, bireysel bazda sonuçları tahmin etmek için prognostik biyobelirteçleri içermektedir. Sekizinci baskı iki evreleme sistemini içermektedir:

1) Primer tümörün boyutunu, nodal durumu ve uzak metastazı içeren anatomik evreleme;
2) Hastanın sonucunu doğru bir şekilde tahmin etmek için tümörün derecesi, hormon reseptörü ve onkogen ekspresyonu ile multigen panel testinin sonuçlarını içeren prognostik evreleme.

Prognostik evrelemenin entegrasyonu meme kanseri için özellikle önemlidir, çünkü bireyin hormon reseptör durumuna dayanan tedavilerdeki son gelişmeler ve multigen panellerinden elde edilen bulgular tedavi stratejilerinde devrim yaratmıştır. Meme kanseri için AJCC evreleme sistemi, mikroinvazyonlu/ mikroinvazyonsuz DCIS ve invaziv karsinomlar için geçerlidir; meme sarkomları, filloid tümörler veya meme lenfomaları için geçerli değildir [25].

Anatomik TNM Evrelemesi:

T kategorisinin primer klinik evrelemesi, fizik muayene ve görüntülemeye dayalı olarak tümör boyutunun ölçülmesiyle başlar. Evreleme kategorileri Tis'ten T4'e kadar değişir ve primer tümörün hem klinik hem de patolojik evrelemesi için aynıdır; burada "c" ve "p" ön ekleri sırasıyla klinik evreyi ve patolojik evreyi belirtir. Tis, invaziv kanser olmayan DCIS'i ifade eder. T1-T4, sırasıyla 2 cm'den, >5 cm'ye kadar değişen tümör boyutunu ve göğüs duvarı ve/veya deri tutulumunu (ülserasyon veya makroskopik nodüller) ifade eder. T4 kategorisi ayrıca T4a-T4d olarak alt bölümlere ayrılmıştır; burada T4a, göğüs duvarı tutulumunu; T4b cilt, inflamatuar karsinom kriterlerini karşılamayan ülserasyon, ipsilateral makroskopik satellit nodüller ve/veya cilt ödemi (örn. Portakal kabuğu görünümü) yoluyla tutulumu gösterir; T4c, hem T4a hem de T4b bulguları mevcuttur ve T4d inflamatuar karsinomu gösterir [26]. Burada önemli olan göğüs duvarı invazyonunda kostalar, interkostal kaslar, serratus anterior kası dahil iken pektoral kasların dahil olmamasıdır. Pektoral kas invazyonu T evrelemesini değiştirmez. Tümör boyutu verilen T sınıflandırmasının sınır değerinden daha küçük ya da büyük ise ölçülen boyut sınır değerine en yakın okunan milimetrik değere yuvarlanır. Örneğin, 4.7 mm'lik boyut 5 mm olarak veya 2.2 mm'lik boyut 2 mm olarak kayıt edilir. Bu kurala istisna olarak, tümör boyutu 1.0 ile 1.9 mm arası okunan değerler 2 mm'e yuvarlanır. Bunun nedeni 1.0 mm ve 1.0 mm'den küçük boyutlu kanserlerin mikroinvaziv karsinom (T1mi) olarak tanımlanmasıdır [27]. Son olarak, LCIS (Lobüler karsinoma in-situ) artık benign olarak görüldüğü için TNM aracılığıyla Tis kategorisinde kabul edilmiyor; ancak gelecekte malignite riski taşımaktadır [26].

Tablo 5. T evrelemesi [27]

T	T kriteri
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis (DCIS)*	Duktal karinoma in situ
Tis (Paget)	Meme başının, altta yatan meme dokusunun invaziv karsinomu ve/ veya karsinoma in situ (DCIS) ile ilişkili olmayan Paget hastalığı. Paget hastalığı ile ilişkili meme parankim karsinomları sınıflandırılırken parankimal hastalığın karakteristik özelliği ve boyutu baz alınmalıdır. Paget hastalığının varlığı belirtilmelidir.
T1	Tümör en büyük boyutu ≤ 20 mm
T1mi	Tümör en büyük boyutu ≤ 1 mm (mikroinvaziv karsinom)
T1a	Tümör en büyük boyutu > 1 mm fakat ≤ 5 mm
T1b	Tümör en büyük boyutu > 5 mm fakat ≤ 10 mm
T1c	Tümör en büyük boyutu > 10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümör en büyük boyutu > 20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümör en büyük boyutu > 50 mm
T4	Herhangi bir boyuttaki tümörün direkt göğüs duvarı ve /veya cilt tutulumu (ülserasyon veya makroskopik nodüller) Tek başına dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilmez
T4a	Göğüs duvarı tutulumu Göğüs duvarı invazyonu olmadan pektoral kasa invazyon veya adhezyon T4 olarak nitelendirilmez
T4b	İnflamatuar karsinom için gerekli özellikleri karşılamayan, cilt ülserasyonu ve /veya ipsilateral makroskopik satellit nodülleri ve/veya ödemi
T4c	Hem T4a hem de T4b varlığı
T4d	İnflamatuar karsinom

T evrelemesine benzer şekilde, meme kanserinde bölgesel aksiller lenf nodlarının klinik evrelemesi de "c" ön eki kullanılarak belirtilmelidir. Klinik N evrelemesi, N0 ile N3 arasında derecelendirilir ve lenf nodu metastazının varlığı ile yayılım düzeyine göre sınıflandırılır. Burada N0, görüntüleme veya klinik muayeneyle ortaya konan bölgesel lenf nodu metastazı olmadığını gösterir; N1, mobil ipsilateral level I-II'ye metastazı gösterir [burada level I lenf nodları pektoralis minör kasının lateral sınırının lateralindedir ve level II'dekiler pektoralis minörün medial ve lateral sınırları arasındadır ve ayrıca interpektoral (Rotter) lenf nodunu içerir]; N2, klinik olarak fikse veya konglomere ipsilateral level I-II aksiller lenf nodu metastazları veya

aksiller lenf nodu tutulumu olmayan ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazları (sırasıyla N2a ve N2b) belirtir; N3, level III (ipsilateral infraklaviküler) lenf düğümlerine, ipsilateral level I-II aksiller lenf nodu metastazı olan aynı taraftaki internal mammarian lenf nodlarına veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarına (sırasıyla N3a, N3b ve N3c) metastazları gösterir. Ayrıca çoğu hasta için cNX kategorisi (bölgesel lenf nodlarının değerlendirilemeyeceğini düşündürür) geçersiz kabul edilir ve hasta daha önce aksiller diseksiyona tabi tutulmadığı sürece cN0 olarak listelenmelidir [26]. Bölgesel lenf nodu klinik sınıflaması Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Bölgesel lenf nodları klinik sınıflaması (cN) [27]

cN	cN kriteri
cNx	Bölgesel lenf nodları degerlendirilemiyor (geçirilmiş diseksiyon vs.)
CN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	İpsilateral mobil level I veya II aksiller lenf nodlarında metastaz
cN1mi*	Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre; 0.2 mm < metastaz boyutu ≤ 2.0 mm)
cN2	İpsilateral, klinik olarak fikse veya konglomere level I/II aksiller lenf nodlarında metastaz veya aksiller tutulum olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz
cN2a	İpsilateral birbirine veya diğer yapılara fikse level I, II aksiller lenf nodlarına metastaz
cN2b	Aksiller lenf nodu tutulumu olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodlarına metastaz
cN3	Level I, II aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklaviküler (level III aksiller) lenf nod(lar)a metastaz; veya level I, Il aksiller lenf nodu metastazı ile ipsilateral internal mammarian lenf nod(lar)a metastaz; veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nod(lar) a metastaz
cN3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nodlarına metastaz
cN3b	İpsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nodlarına birlikte metastaz
cN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarına metastaz

M evresinin değerlendirilmesi, klinik muayene kullanılarak hastaların M0 veya M1 olarak sınıflandırılmasını içerir. M0 kategorisinde, uzak metastazın klinik veya radyografik kanıtı yoktur; ancak pM0 kategorisi geçersiz olduğundan bu aşama cM0 olarak adlandırılmıştır. pM1 tanımı, histolojik olarak kanıtlanmış metastazları olan ve en az 1 tümör birikintisi >0,2 mm olan hastalar için kullanılabilir. Ayrıca metastaz semptomları olmadan, dolaşımdaki kanda, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında <2 mm olan histolojik olarak saptanmış tümör birikimlerinin

varlığında uzak metastazlara ilişkin hiçbir klinik veya radyografik kanıt olmadığını gösteren cM0 (+) da mevcuttur. M1 tanımı, cM1'in klinik veya radyografik olarak tespit edildiği ve pM1'in en az 1 tümör birikintisi >0,2 mm ile histolojik olarak tespit edildiği uzak metastazları belirtir. Son olarak, eğer bir hastaya M1 kategorisi atanırsa, o, hastalığın evre IV'ü olarak kategorize edilir. Preoperatif sistemik tedaviye yanıt ne olursa olsun hasta evre IV'te kalır; ancak hasta preoperatif tedavi almamışsa, tanıdan sonraki 4 ay içinde postoperatif görüntülemede uzak metastazlar ortaya çıkarsa evre güncellenmelidir [26].

Uzak metastaz klinik sınıflaması Tablo 7'de belirtilmiştir [27].

Tablo 7. Uzak metastaz (M) [27]

M	M kriteri
cM0	Uzak metastaza ait klinik ya da radyolojik bulgu yok
cM0(i+)	Uzak metastaza ait semptom veya bulgusu olmayan hastada kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında mikroskobik ya da moleküler tekniklerle saptanmış 0.2mm'den büyük olmayan tümör hücreleri veya depozitleri
cM1	Klinik ve radyolojik olarak saptanmış uzak metastaz

2.4. MEME GÖRÜNTÜLEME

1977'den önce kadınlarda meme kanserinin taranması ve saptanmasına ilişkin herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. 1977'de NCI (National Cancer Institute) tarafından ilk kılavuz resmi olarak kabul edilmiştir [28]. 1980'de ACS (American Cancer Society), tarama kurallarını revize edip 50 yaş üstü kadınlara yıllık kontrol önermiştir [28]. 1988'de asemptomatik kadınlarda 50 yaş üstü grubun kendi kendine meme muayenesi ile yıllık mamografi taramasına ihtiyaç duyduğu ve 40-49 yaş arasındakilerin 1-2 yıllık aralıklarla yıllık mamografi taraması ve yıllık kendi kendine meme muayenesi başlaması gerektiği konusunda uzlaşılmıştır. 1993'te 40-49 yaş arası kadınların taranmasını destekleyen yeterli kanıt olmaması üzerine NCI desteğini çekmiştir. 2002'de Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF), 40 yaş üstü kadınlar için her 1-2 yılda bir tarama mamogramlarının

yapılmasını önermiştir. 2003'te ACS, kadınların yıllık mamografiye 40 yaşında başlaması ve kadının sağlığı iyi olduğu sürece devam etmesi yönündeki kılavuzunu güncellemiştir. Kendi kendine meme muayenesi, 20-39 yaş arası kadınlar için 3 yılda bir ve 40 yaş üstü kadınlar için yılda bir kez sağlık muayenesinin bir parçası olmalıdır [28]. 2009 yılında, USPSTF, kar-zarar kanıtlarına dayanarak 50-74 yaş arası kadınlar için iki yılda bir mamografi taraması yapılmasını önermiştir. USPSTF, 40-49 yaş arası kadınlara yönelik tarama kararlarının bireysel değerlendirmelere dayanması gerektiği ve 75 yaş üzeri kadınlara yönelik kar-zarar değerlendirmesi için kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varmıştır [29]. Son 20 yılda tanısal görüntülemede yaşanan devrim, meme kanserinde tespit ve tanı stratejilerini büyük ölçüde değiştirdi. Dahası, organize taramalar, eğitim programları ve kadınların bilinçlenmesi nedeniyle günümüzde görülen vaka türleri birkaç dekad öncesine kıyasla önemli derecede farklılaşmıştır [14].

Meme kanseri tanısında yaygın olarak kullanılan prosedürler MG, USG, MRG ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)'dir. Ancak meme kanseri vakalarının bir kısmının (%11) MG'de fark edilememesi nedeniyle fizik muayene önemini korumaktadır.

Meme dokusu dens olmayan kadınlarda MG en önemli tanı aracı olmaya devam etmektedir. Menopoz sonrasında MG genellikle küçük, ele gelmeyen lezyonları saptamanın en iyi yöntemidir. Buna karşılık USG, dens meme yapısına sahip kadınlarda küçük tümörlerin teşhisinde ve solid-kistik lezyon ayrımının yapılmasında en etkili prosedürdür. MG şüpheli mikrokalsifikasyonları tespit edebilse de, memede tespit edilen dansiteler arasında ayrım yapmada iyi değildir ve bazı invaziv lobüler karsinomları, meme başındaki Paget hastalığını, inflamatuar karsinomu ve özellikle periferik, küçük karsinomları saptamada yetersiz kalabilir [14]. MRG esas olarak konvansiyonel yöntemlerden sonra problem çözücü olarak kullanılır. Teknik son derece sensitiftir ve esas olarak yüksek riskli, BRCA (Breast Cancer Susceptibility) gen mutasyonu pozitif hastaların taranması için kullanılır. Ayrıca, palpe edilemeyen lezyonlarda ve primer odağı bulunmayan aksiller metastazlarda primer lezyonun saptanmasında ve neoadjuvan kemoterapiye (NAKT) yanıtın değerlendirilmesinde de faydalıdır [14]. Her ne kadar MRG iyi bir tanısal doğruluğuna sahip olsa da, yanlış

pozitiflik oranı hala yüksektir ve MRG bulguları cerrahi için tek başına endikasyon kabul edilmemektedir. PET şu anda uzak organ metastazlarını saptamak için kullanılmakta ve operasyon öncesi evreleme sürecinde aksiller lenf nodlarının durumunu değerlendirmektedir. Ancak PET, düşük dereceli lezyonları ve boyutu 5 mm'den küçük olan tümörleri tespit etmekte başarısız olabilir [14].

2.4.1. Mamografi

Normal meme dokusunun mamografik görünümü, memeyi oluşturan yağ, stroma ve glandüler dokuların oranlarına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Yağ dokusu mamografide radyolüsent (siyah-gri tonlarda) görünürken, stroma ve glandüler yapılar daha yoğun olup radyoopak (beyaz tonlarda) olarak izlenir. Bu nedenle, mamografinin duyarlılığı, büyük ölçüde memenin densitesi ile ilişkilidir; yoğun meme yapılarında lezyonların ayırt edilmesi daha güçtür.

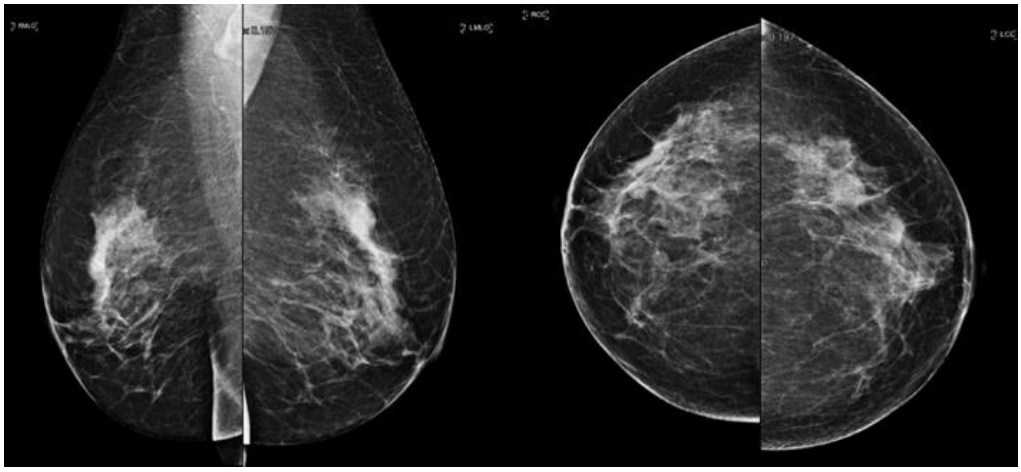
Mamografik inceleme genellikle meme dokusunun sıkıştırılması sonrası elde edilen iki ana projeksiyon ile gerçekleştirilir:

- Kraniyokaudal (CC) görünüm,
- Mediolateral oblik (MLO) görünüm

Bu görüntüleme teknikleri, meme dokusunun farklı düzlemlerde detaylı olarak değerlendirilmesine olanak tanır. Mamografi görüntülerinde fibroglandüler doku genellikle beyaz, onu çevreleyen veya aralarına yerleşen yağ dokusu ise daha koyu gri tonlarında izlenir.

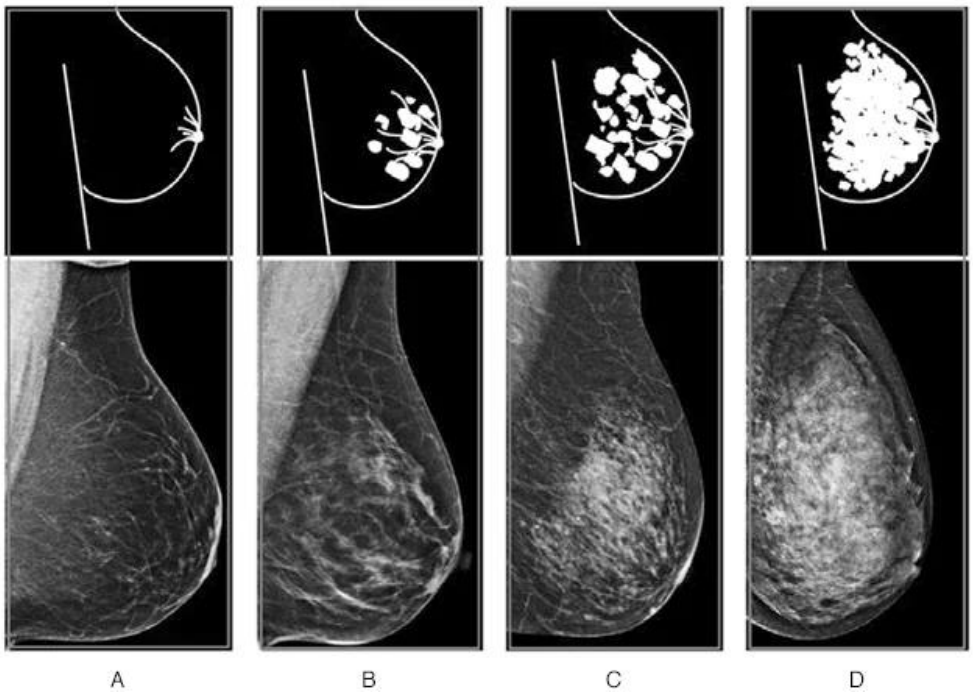
Hem CC hem de MLO projeksiyonlarında, sıklıkla pektoralis majör kası ile birlikte aksiller lenf nodları da görsel olarak tanımlanabilir ve bu yapılar, lenf nodu metastazı açısından değerlendirme açısından önem taşır [5].

Deri, altta yatan deri altı yağ dokusunun radyolüsensinden ayırt edilebilen, yaklaşık 1 mm'lik, homojen yoğunlukta, ince, devamlılık gösteren, radyoopak bir çizgi olarak görünür (Şekil 12).



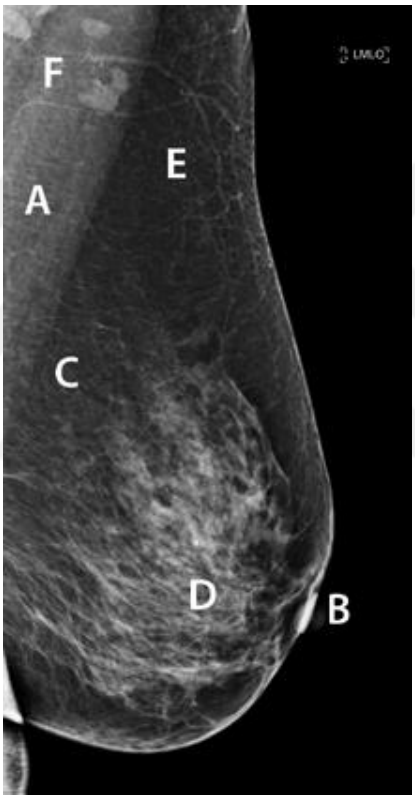
Şekil 12. Standart MLO ve CC pozisyonlarında mamogram [30].

Areola genellikle 3-5 mm kalınlıkta ve meme başına karşılık gelen silindirik şekilli santral bir opaklığa sahiptir. Arkada, meme tümörleri gibi fokal anomalileri gizleyebileceği için özellikle ilgi çekici olan, üçgen şekilli bir alan olan retroareolar bölge vardır. Meme bezi, tepe noktası meme ucuna doğru olacak şekilde üçgen bir şekle sahiptir. Şekil ve yoğunluk kişiden kişiye değişir ve aynı zamanda hormonal uyaranlardan da etkilenir. Memeler yoğunluklarına ve fibroglandüler doku miktarına göre sınıflandırılır (Şekil 13).



Şekil 13. A: yağlı, B: dağınık fibroglandüler, C: heterojen yoğun ve D: aşırı yoğun [31]

Normal koşullarda, laktiferöz duktuslar mamografide ayırt edilemez; ancak dilate olduklarında, farklı kalınlıklarda lineer opaklıklar şeklinde görünür hale gelirler. Subkütan yağ, Duret ve Cooper ligamanlarının tepelerine karşılık gelen fibröz lineer yapılarla çaprazlanmış, kalın radyolusent bir tabaka olarak görünür. Meme bezinin arkasında yağ dokusu, memeyi pektoralis majör kasının üzerindeki prepektoral fasyadan ayıran retromammarian boşluğun ana hatlarını çizer. Mamografide pektoralis majör kası, homojen ve yoğunluğu yüksek bir yapı olarak radyoopak biçimde izlenir (Şekil 14).



Şekil 14. Normal mediolateraloblik (MLO) projeksiyonda mamogram

A: pektoralis majör kası; B: meme ucu; C: yağ dokusu; D: glandüler doku; E: kan damarları; F: lenf nodları [30].

Mamogramın kalite kontrolü olarak her iki projeksiyonda pektoralis majör kasının varlığının kontrol edilmesi önemlidir. Yağlı memelerde vasküler yapılar daha kolay ve ince, kıvrımlı, doğrusal opasiteler şeklinde görünür, özellikle yaşlı veya diyabetik hastalarda bazen pariyetal kalsifikasyonlar gösterir [30].

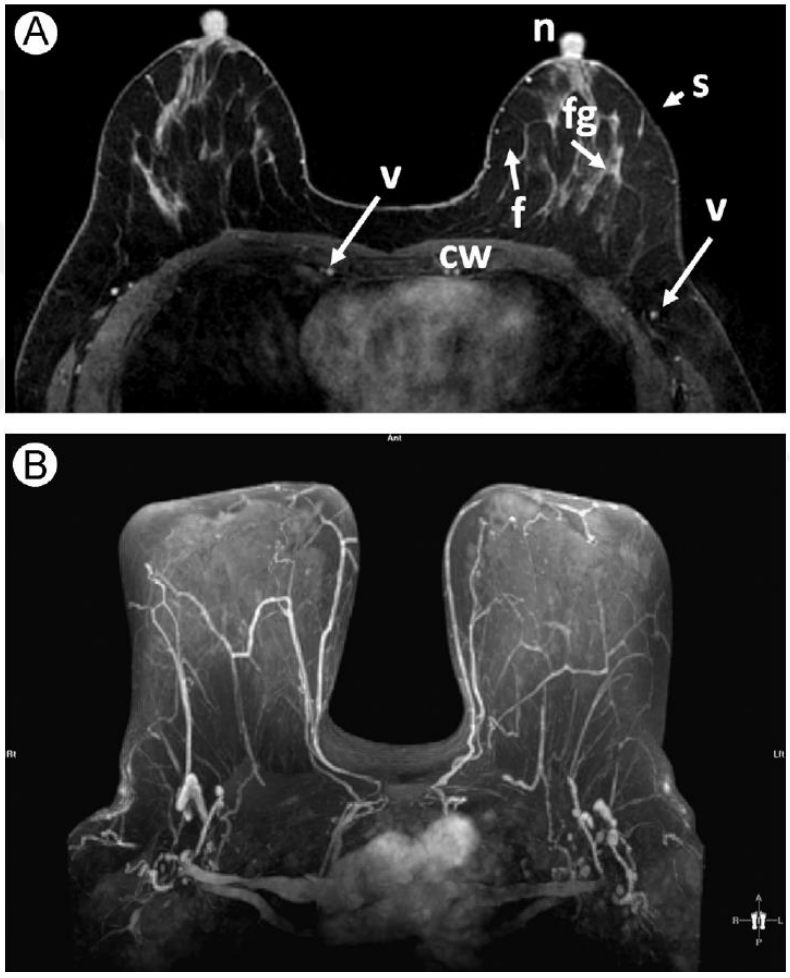
ACR, meme görüntülemesinde standart terminoloji, değerlendirme kriterleri ve raporlama sistematiğini sağlamak amacıyla BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)'i geliştirmiştir. Bu sistemin ilk versiyonu 1993 yılında yayınlanmış olup, zaman içinde çeşitli bilimsel ve teknolojik gelişmeler doğrultusunda revize edilmiştir. [28]. BI-RADS'in ilk versiyonu, mamografik görüntülemenin yürütülmesine ilişkin tavsiyeleri, MG raporları için genel bir yapıyı, yönetim önerileriyle birlikte son değerlendirme kategorilerini ve bir MG sözlüğünü içeriyordu. Orijinal BI-RADS belgesi ayrıca meme yoğunluğunun bir özetini, önemli bulguların bir tanımını (boyut ve konumun yanı sıra uygun tanımlayıcılar kullanılarak) ve son değerlendirme ve yönetim bölümünü içeren meme görüntüleme raporunun genel yapısını da tanımlamıştır [32]. MG'de BI-RADS sistemine göre değerlendirme kategorileri şu şekildedir (Tablo 8): kategori 0: karşılaştırma için ek görüntüleme değerlendirmesi ve/veya önceki mamogramlara ihtiyaç vardır; kategori 1: negatif; kategori 2: iyi huylu bulgu(lar); kategori 3: muhtemelen benign, kısa aralıklı takip önerilir; kategori 4: şüpheli– biyopsi düşünülmelidir; kategori 5: yüksek derecede maligniteyi düşündüren bulgular; uygun önlem alınmalıdır; ve kategori 6: biyopsiyle kanıtlanmış malignite; uygun önlem alınmalıdır [32]. Kategori 4 şunları içerir: 4A (malignite açısından düşük şüphe), 4B (malignite açısından orta derecede şüphe) ve 4C (yüksek derecede maligniteyi düşündürür). Kategori 4A, 4B ve 4C için doku tanısı gereklidir [28].

Tablo 8. Mamografide BI-RADS kategorileri [28]

BI-RADS	Değerlendirme Kategorisi	Öneri
0	Tamamlanmamış	Ek inceleme gerekiyor
1	Negatif	Patolojik bulgu yok/ Rutin takip
2	Benign Bulgular	Malignite potansiyeli olmayan bulgular/Rutin takip
3	Yüksek Olasılıkla Benign	%0-2 malignite riski/Kısa interval takip(6ay)
4 4A 4B 4C	Malignite Şüpheli Düşük şüphe Orta şüphe Yüksek şüphe	%2-%95 Malignite riski/Biyopsi önerilir %2-%10 %10-%50 %50-95
5	Yüksek Olasılıkla Malign	>%95/Biyopsi gerekli
6	Bilinen Malignite	Biyopsi ile kanıtlanmış malignite

2.4.2. Meme MRG

MRG, memenin incelenmesi için en hassas tekniktir. Memenin posterior kısmı ve pektoral kaslar gibi geleneksel tekniklerle net olarak görülemeyen alanların incelenmesine olanak sağlar. Memenin MRG ile incelenmesi paramanyetik kontrast madde kullanılmasını gerektirir [30]. Meme MRG öncelikle mamografi veya US ile birlikte meme taramasına yardımcı bir araç olarak kullanılır. MRG'de normal meme anatomisi Şekil 14'te gösterilmiştir.



Şekil 15. MRG' de memenin normal anatomisi

(A) Menopoz öncesi bir kadında gadolinyum kontrast maddesinin uygulanmasından sonra (kontrast sonrası) elde edilen meme değerlendirmesi için aksiyal hacim görüntüsü (VIBRANT), hiperintens fibroglandüler (fg) meme dokusunu ve hipointens yağı (f) göstermektedir. Vasküler yapılar (v), büyüyen meme başı (n) görülebilir. Meme deri(ler) ile kaplıdır ve göğüs duvarı (cw) üzerinde konumlanmıştır. (B) Aksiyal postkontrast maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) görüntüsünde internal torasik venler ile lateral torasik venler arasındaki kollateral venöz bağlantılar görülmektedir. Benzer boyutlardan dolayı arteriyel ve venöz dalları ayırt etmek zordur [5].

Meme MRG'ı esas olarak meme kanseri teşhisi konmuş kadınlarda, tümör boyutunun ölçülmesine, memedeki diğer tümör odaklarının aranmasına ve karşı memenin kontrol edilmesine yardımcı olmak için kullanılır. Meme kanseri riski yüksek olan bazı kadınlar için, yıllık mamografi yanı sıra tarama MRG de çekilmesi önerilir. MRG'nin, hasta için daha fazla test ve/veya biyopsi anlamına gelen bazı yanlış pozitif sonuçlar verdiği bilinmektedir. Bu nedenle, meme MRG yüksek risk altındaki kadınlar için yararlı olsa da, ortalama meme kanseri riski taşıyan kadınlar için bir tarama testi olarak önerilmemektedir. Ayrıca meme MRG, meme kanseri belirtisi olabilecek mikrokalsifikasyonları göstermede mamografi kadar başarılı değildir [33]. Tanısal doğruluğu artırmak amacıyla meme MRG endikasyonları ACR tarafından aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

1- Tarama amaçlı

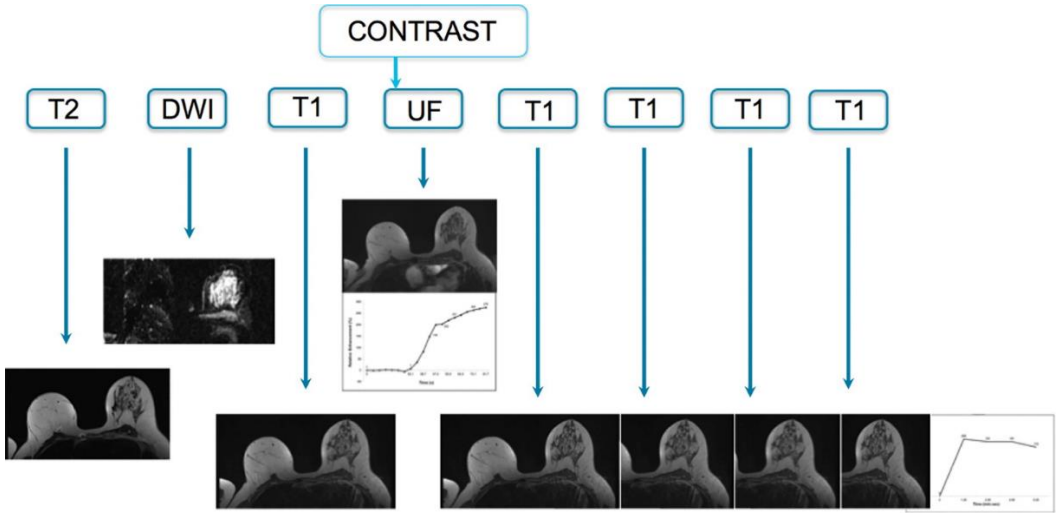
- Yüksek riskli kadınlar
- Meme kanseri saptanan kadınlarda karşı memenin değerlendirilmesi
- Protezli memelerin değerlendirilmesi

2- Tanı amaçlı

- Tümör boyutunun ve uzanımının değerlendirilmesi
- NAKT yanıtı
- Rekonstrüksiyon uygulanmış memeler
- Rezidüel, nüks meme kanserinin araştırılması
- Aksiller veya uzak metastazlı olgularda primer odağın araştırılması
- Mamografi veya USG bulgularında belirsizlik olan ve biyopsi yapılamayan olgular

3- Girişimsel işlemlere rehberlik [34].

Temel multiparametrik protokolün çeşitli bileşenleri Şekil 16'da gösterilmektedir.



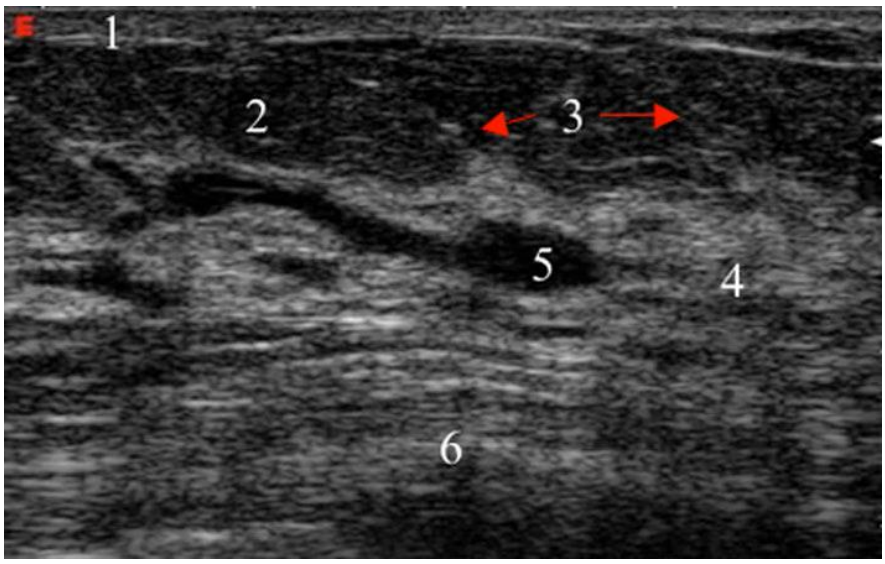
Şekil 16. Temel multiparametrik Meme MRG protokolünün bileşenleri

Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) protokolü, genellikle kontrastsız sekanslarla başlar. Bu aşamada T2 ağırlıklı ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG / DWI) sekansları elde edilir. Bu görüntülemeyi takiben T1 ağırlıklı sekans uygulanır ve ardından kontrastlı görüntüleme serileri, özellikle de ultra hızlı (UF) sekanslar gerçekleştirilir. Tarama amacıyla bu protokol, ultra hızlı görüntülerin (veya yeterince yüksek çözünürlükteyse yalnızca ultra hızlı görüntülerin) edinimi olsun ya da olmasın, kontrast madde uygulamasından önce ve hemen sonra yalnızca T1 ağırlıklı çekimleri içerecek şekilde kısaltılabilir. Lezyon ayrımı için T2 ağırlıklı görüntüleme ve DAG'nin eklenmesi faydalıdır. Ultra hızlı (UF) görüntülerden elde edilen bilgiler özünde gecikmeli faz dinamiklerine benzer ve bu nedenle bunların her ikisi de kullanılabilir. Neoadjuvan kemoterapiden (NAKT) sonra gecikmiş faz, rezidüel DCIS varlığını belgelemek için gereklidir [35].

2.4.3. Ultrasonografi Teknikleri ve Elastografi

Meme ultrasonografisi (USG), hem tanısal hem de tarama amaçlı olarak yaygın biçimde kullanılan, iyonizan radyasyon içermeyen noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Meme USG'nin klinik kullanımı, 1980'li yılların başında yaygınlaşmaya başlamış olup, günümüzde en sık başvurulan radyolojik inceleme yöntemlerinden biri haline gelmiştir. Meme USG, özellikle MG'de saptanan kitleler, mikrokalsifikasyonlara eşlik eden dansite artışları veya doku distorsiyonları gibi patolojik bulguların aydınlatılmasında problem çözücü bir rol üstlenir. Ayrıca, mamografinin duyarlılığının azaldığı durumlarda (örneğin genç hastalarda veya yoğun meme dokusunda) tamamlayıcı niteliktedir. USG, bir lezyonun kistik ya da solid yapıda olduğunun ayrımını sağlamada, biyopsi endikasyonu oluşturulmasında ve işlem sırasında biyopsiye rehberlik edilmesinde etkin şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca, malign kitle varlığında aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesine olanak tanır. SG ile meme dokusunun tüm anatomik yapıları yüksek çözünürlükle görüntülenebilir. Anatomik olarak, deri yüzeyinden derin dokulara doğru

dört ayrı bölge tanımlanır: 1) cilt bölgesi, meme başı ve areola; 2) subkutan-premammarian bölge; 3) glandüler bölge; 4) retromammarian bölge. Deri, ultrasonografide genellikle iki hiperekojen çizgi arasında yer alan ve dermisi temsil eden hipoekoik bir bant olarak izlenir. Kalınlığı yaklaşık 0,5–2 mm arasında değişir. Areola ve meme başı, akustik sinyalin zayıflamasına neden olur; bu yapılar genellikle hipoekoik olarak görünür. Özellikle meme başı, altında yer alan yapıları kısmen maskeleyen güçlü bir akustik atenuasyona yol açar. Meme başının altında yer alan laktiferöz duktusların dalları, içerik özelliklerine bağlı olarak anekoik ya da orta düzeyde ekojenik tübüler yapılar şeklinde tanımlanabilir. Bu duktusların çapı genellikle 2–3 mm olup, perifere doğru incelme eğilimindedir. Subkutan (premammarian) bölge, cilt ile meme fasyası arasında yer alır ve çoğunlukla glandüler dokuya göre hipoekoik olan yağ dokusunu içerir. Bu yağlı bölgenin kalınlığı yaklaşık 2–3 cm civarındadır. Subkutan yağ dokusu, deriden glandüler bölgeye doğru uzanan, Cooper ligamanları olarak bilinen ince hiperekoik lineer yapılar tarafından çaprazlanır. Premammarian bölge ile retromammarian bölge arasında yer alan glandüler bölge, tepesi areolar bölgeye ve tabanı pektoral kaslara doğru olacak şekilde üçgen bir şekle sahiptir ve ince bir ekojenik çizgi olarak görünen meme fasyası tarafından sarılmıştır. Bu bölgenin ekojenitesi glandüler doku/ yağ dokunun yüzdesine göre değişir. Yağ doku hipoekoik, glandüler doku ve stroma ise ekojeniktir. (Şekil 17).



Şekil 17. Meme bezinin normal sonografik bileşenleri

1: cilt; 2: subkutan yağ doku; 3: Duret'in tepeleri; 4: glandüler parankim; 5: Laktiferöz duktus; 6: retroglandüler yağ doku [28].

Sonografik olarak daha fazla miktarda fibroglandüler bileşene sahip memeler daha ekojeniktir, ağırlıklı olarak yağlı memeler yaygın olarak hipoekoiktir. Meme dokusu yaş, menstrüel siklus, gebelik ve emzirme gibi faktörlere bağlı olarak ekojenitesinde sürekli değişiklikler gösterir.

Memede Renkli Doppler, Power Doppler ve Kantitatif Spektral Doppler US'nin kullanımını araştıran ilk çalışmalar, artan vaskülaritenin yanı sıra pulsatilite ve rezistif indekslerindeki değişikliklerin de malign lezyonları güvenilir bir şekilde karakterize etmek için kullanılabileceğini göstermiştir [36]. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS), tanısal ultrasonografi değerlendirmelerinde evrensel olarak kabul gören temel bir görüntüleme tekniğidir. RDUS, akışkanların (örneğin kanın) yönünü ve hızını değerlendirmek amacıyla, Doppler etkisi olarak bilinen fiziksel prensibe dayanır. Doppler etkisi, hareketli bir kaynağın oluşturduğu dalganın, gözlemciye göre yaklaşması veya uzaklaşması durumunda algılanan frekans değişimini ifade eder. Bu durum, kaynak gözlemciye yaklaştığında dalga boylarının sıkışması (frekansın artması) veya uzaklaştığında dalga boylarının uzaması (frekansın azalması) şeklinde kendini gösterir.[37]. Renkli Doppler (RDUS) ve Power Doppler Ultrasonografi (PDUS), yalnızca vasküler yapıların değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda kistlerin ve solid bileşen içeren kompleks kistik kitlelerin karakterizasyonunda da önemli rol oynar. Özellikle bazı yüksek dereceli invaziv karsinomlar ve metastatik lenf nodları, B-mod görüntülemede anekoik olarak izlenebildiğinden, Doppler teknikleriyle lezyonun vaskülaritesinin araştırılması tanı açısından kritik hale gelir. Power Doppler Ultrasonografi, Renkli Doppler'den farklı olarak, ortalama frekans kayması yerine yansıyan sinyalin gücünü (power) temel alır. Buradaki güç, kan akımının hızından ziyade damardaki toplam kan miktarıyla ilişkilidir. Bu yöntemin dinamik aralığının geniş olması ve rölatif olarak açıdan bağımsız olması akıma duyarlılığı arttırdığından vaskülarizasyonun varlığını göstermede RDUS'den daha duyarlıdır. PDUS incelemesi akım hızı ve yönünden bağımsız olduğundan aliasing artefaktı gözlenmez [38].

Ultrason elastografi, dokuların elastikiyetini ve sertliğini in vivo olarak değerlendirebilen ileri düzey bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, farklı dokuların mekanik özelliklerini görselleştirerek özellikle lezyonların benign ya da malign

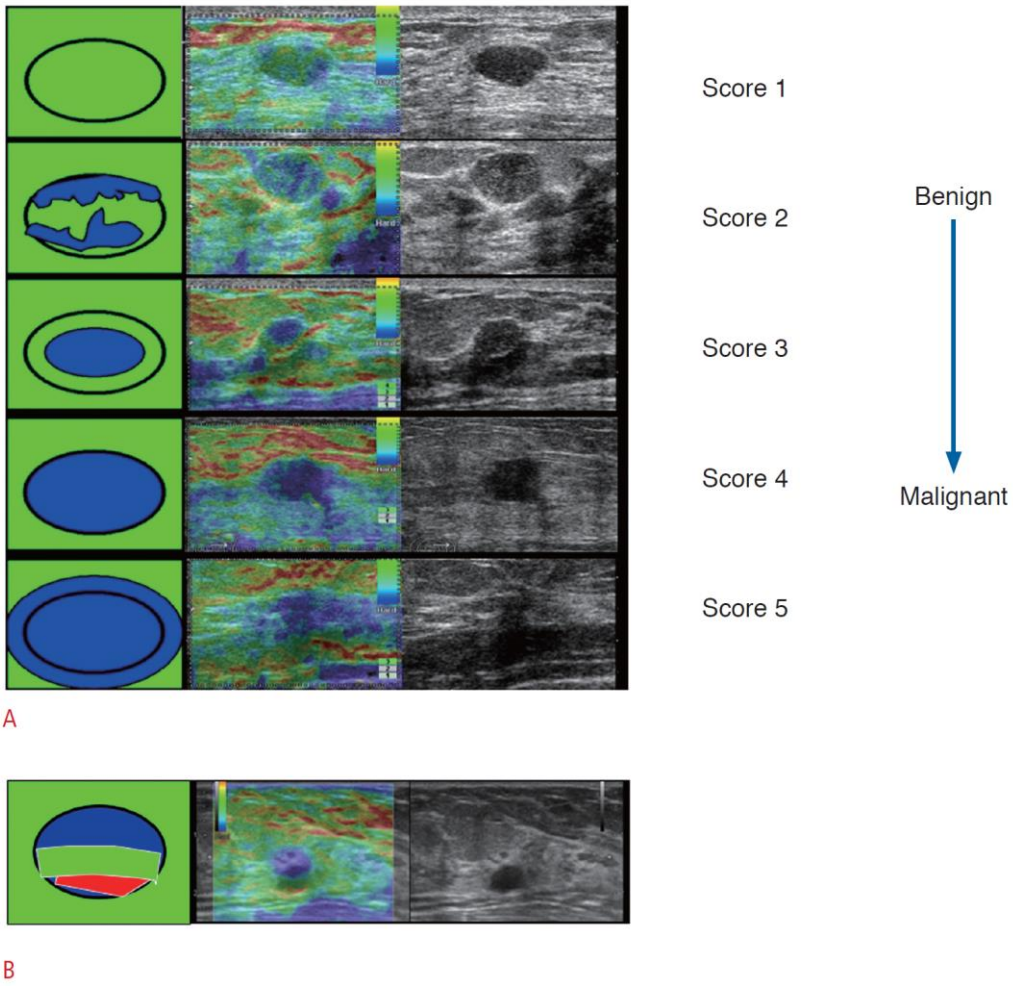
karakterizasyonuna katkı sağlamaktadır. Elastografi, konvansiyonel ultrasonografiye ek olarak uygulanan ve dokulara dışsal ya da içsel bir stres uygulandığında oluşan deformasyon yanıtını ölçerek doku sertliği hakkında bilgi sunar. İlk elastografi sistemleri 2003 yılında klinik kullanıma sunulmuş olup, günümüzde başlıca iki temel ultrason elastografi tekniği geliştirilmiştir: Strain Elastografi (SE) ve Share wave elastografi (SWE) [39].

Esneklik, bir cismin veya maddenin, eksternal bir kuvvete maruz kaldığında deforme olmasını ve kuvvet kaldırıldığında orijinal şeklini veya boyutunu geri almasını sağlayan özelliğidir [40]. Doku deformasyonu, dokunun sertliği ile ters orantılıdır. Genel olarak, yağ dokusu kolay deforme olurken fibröz veya kanser dokuları yağ ve kasa göre ilk durumlarına daha geç dönerler. Doku sertliğinin ölçümü Young elastik modülü adı verilen bir temele dayanmaktadır. Bu modelde, longitudinal bir kuvvet ile karşılaşan dokularda longitudinal deformasyonun miktarı ölçülerek doku elastikiyeti hakkında bilgi edinilebilir [41]. Elastosonografi, benign meme lezyonlarını malign meme lezyonlarından ayırmak için dokuların kıvamını veya sertliğini noninvaziv bir şekilde ölçebilmesi sayesinde ultrasonografik tanıda rutin bir araç haline gelmiştir [42]. Son 25 yıl içerisinde doku sertliğini görselleştirmeye yönelik birçok yöntem geliştirilmiş olmakla birlikte, elastografi günümüzde klinik pratikte en başarılı ve yaygın kullanılan tekniklerden biri haline gelmiştir [43]. Meme elastografisindeki temel amaç, her zaman doğrudan bir kanser tanısı koymak değil; gri skala sonografide şüpheli görülen lezyonların benign karakterini daha net şekilde ortaya koymaktır. Bu yaklaşım, gereksiz biyopsi uygulamalarını azaltmaya yardımcı olmakta, hasta konforunu ve klinik yönetimi iyileştirmektedir. Literatürdeki birçok çalışma, elastografinin şüpheli lezyonların BI-RADS kategorilerine daha doğru şekilde yerleştirilmesine yardımcı olduğunu göstermiştir. Özellikle bazı olgularda, elastografide açıkça benign görünüme sahip bir lezyonun, BI-RADS kategori 4'ten 3'e güvenle indirilebileceği ve bu sayede takip ile yönetilebileceği önerilmektedir. [43].

Ultrason elastografisi (UE) tıpkı manuel palpasyon gibi sert fokal bir lezyonu yumuşak bir lezyondan ayırt edebilir. Manuel palpasyonla karşılaştırıldığında UE daha derindeki lezyonları değerlendirme avantajına sahiptir ve ayrıca UE semikantitif bir yöntemdir. Bugün çeşitli semikantitatif yöntemler mevcuttur. Bir yöntem fokal

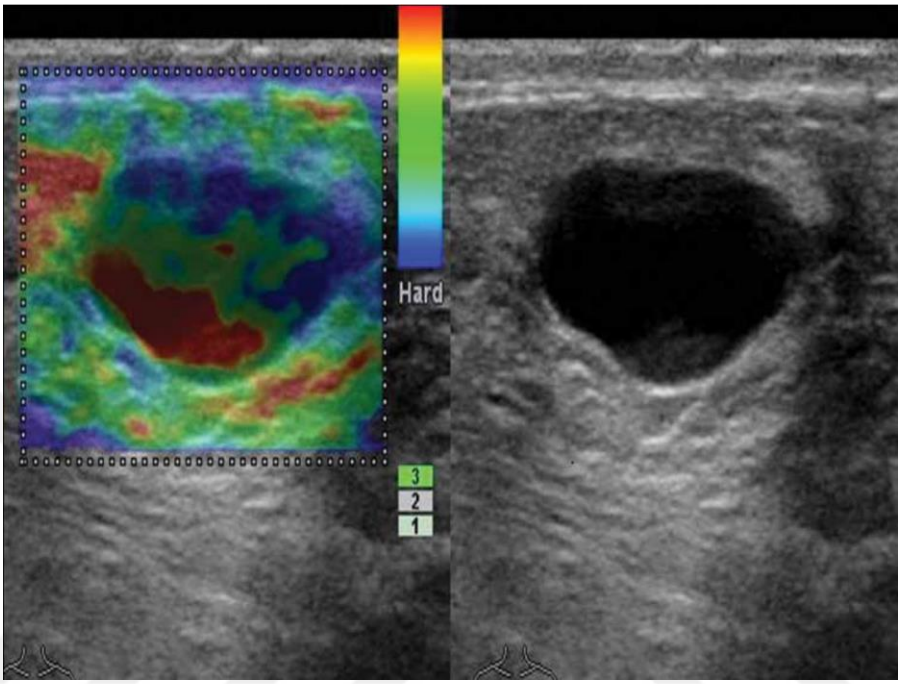
lezyonları değerlendirmek için görsel ölçekli bir skorlama kullanır; bir diğeri strain (gerinim) oranlarını kullanır [44]. SE çoğu ileri teknoloji ultrason sisteminde mevcuttur. SE, gerçek zamanlı olarak mekanik stresin neden olduğu dokunun aksiyal yer değiştirmesini ölçer. Stres ya operatör tarafından transduser ile dışarıdan uygulanır ya da hastanın içindeki fizyolojik değişimlerle uygulanır. Transduser gerinimi, hastanın cildinin sürekli olarak sıkıştırılması ve basıncının azaltılmasıyla uygulanır; birkaç milimetrelik aksiyal hareket yeterlidir [44].

Itoh ve arkadaşları SE için en sık kullanılan, malignite olasılığının arttığını gösteren 5 puanlık elastikiyet skoru skalasını (Şekil 18) tanımlamıştır [39].



Şekil 18. Meme kitlelerinin elastografik görüntüleri

A) Artan malignite olasılığıyla birlikte beş puanlık esneklik skoru skalası (Tsukuba skoru). 1 puan: tüm hipoekoik lezyon boyunca eşit gerinim; 2 puan: hipoekoik lezyonun çoğunda gerinim mevcut; 3 puan: lezyonun merkezi korunurken lezyonun periferindeki gerinimi mevcut; 4 puan: hipoekoik lezyonun bütününde herhangi bir gerinim olmadığını gösterir; 5 puan: hipoekoik lezyonun tamamında veya çevredeki alanda herhangi bir gerinim olmadığını gösterir. B) Basit bir kistte mavi-yeşil-kırmızı (BGR) paterni olarak görünen bir aliasing artefaktı görülebilir (Şekil 19). Kırmızı renk kodunun yumuşak, mavi renk kodu ise sert dokuya karşılık gelmektedir [39].



Şekil 19. SE'de kistlerde görülen tipik tabakalanma bulgusu [45]

Lee ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı çalışmada esneklik puanları üç kategoriye ayrılmıştır: 1 puan (tüm lezyon boyunca eşit gerinim) negatif, 2 puan ve 3 puan (lezyonda eşit olmayan gerinim) şüpheli, 4 ve 5 puan (lezyonun tamamında gerinim yok) pozitif olarak kabul edilmiştir [39].

SE'de yaygın olarak kullanılan parametreler şunlardır: SR (Strain Ratio-gerinim oranı), ilgili iki alan arasındaki doku deformasyonunu ölçer. SR >1, nispeten düşük gerinim, yüksek sertliğin bir göstergesidir. Elastiklik puanları veya derecelendirme sistemleri, lezyonları değerlendirmek için meme görüntüleme de dahil olmak üzere çok çeşitli hastalık süreçlerinde kullanılan nitel sistemlerdir. Bu sistemler genellikle elastografi desenlerini benign ve malign arasında bir aralıkta sınıflandırır. Yağ doku/lezyon SR, yağ doku ile lezyon arasındaki gerinim oranıdır. Elastografi/B-mod boyut oranı, elastogramdaki bir lezyonun maksimum boyutunun, B-mod

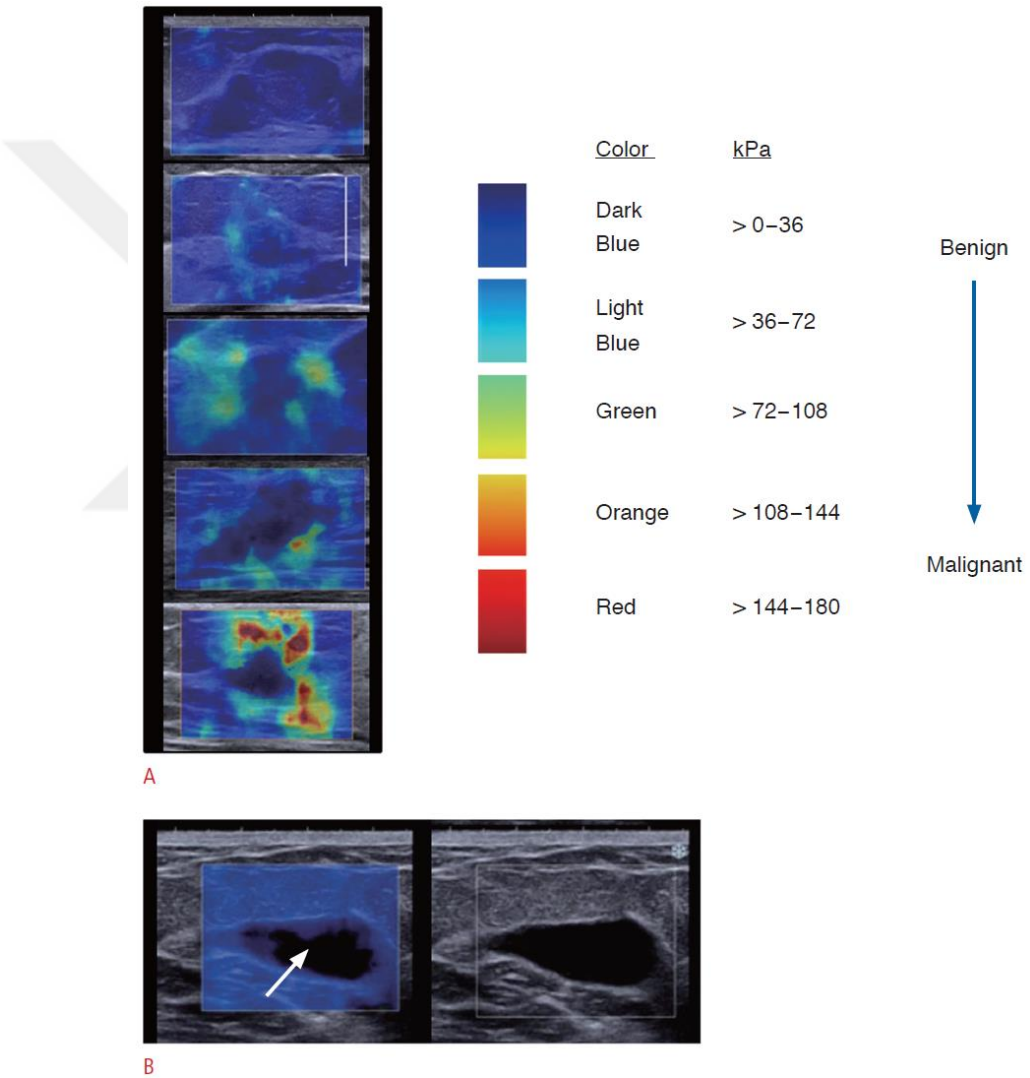
görüntüsündeki karşılık geldiği boyuta göre bir endeksidir [46]. Barr ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları çalışmada meme lezyonlarının karakterizasyonu ve diferansiyasyonunda SE duyarlılığını ve özgüllüğünü değerlendirmek üzere tasarlanmış, 635 lezyonun dahil edildiği (biyopsi ile doğrulanmış 413 benign, 222 malign) çok merkezli bir çalışmada Elastografik görüntüleme boyutu/B-mod boyutu oranını inceleyip sonuçta %98,6 sensitivite ve %87,4 spesifite elde etmişlerdir [47].

Bir SR ölçümü, elastogramlarda manuel olarak seçilen iki ilgi alanındaki (Region of interest-ROI) gerilimi karşılaştırır. Bir ROI fokal lezyona yerleştirilir ve referans ROI çevredeki normal dokuya, tercihen lezyonla aynı derinliğe yerleştirilir. SR, elastografi yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplanır [44]. Literatürde malign meme kitlelerinde "SR" değeri 2,24-4,8'in üzerinde bulunmuştur[48].

SE yüzeyel organlar için kolaylıkla uygulanmasına rağmen derinde konumlanan organ ve dokularda zorluk yaşanabilir. SE gibi dış uyaranları kullanan yöntemlerden yapılan ölçümler tekrarlanabilirlik açısından zorludur, yapılan ölçümler son derece subjektiftir. Uygulanan komprese edici kuvvetlerin büyüklüğü operatöre bağlıdır. ROI seçimi de operatöre bağlıdır ve değişkenlik gösterebilir. Ek olarak, bir operatör tarafından manuel olarak oluşturulan stresin ölçüsü, bazı dokular etrafında zorlanma konsantrasyon artefaktlarına neden olabilir. Bu da zorlanma alanını bozar. Görüntülerde veya hatalı ölçümlerde artefaktlar üretir. Sonuç olarak, SE yöntemleri sadece sertliğin semikantitatif olarak değerlendirilmesine izin verir [49].

Konvansiyonel B modu görüntü üretimi için kullanılan sıkıştırıcı akustik dalgalar yumuşak dokuda yüksek hızlarda (1450–1550 m/s) hareket eder. Buna karşılık, SWE için kullanılan dalgalar nispeten yavaş hareket eder (1–10 m/s). Share wave yayılma hızı doku sertliğine bağlıdır. Ticari olarak satılan SWE sistemlerinde, sıkıştırıcı akustik dalgalar hem dalgaları indüklemek hem de izlemek için kullanılır. SWE'de akustik radyofrenkanslar oluşturarak sabit bir kuvvet oluşturabildiğinden kantitatif analize imkân vermektedir [46]. SWE kullanılarak, akustik radyasyon kuvveti tarafından dalgalar üretilir ve bu dalgalar sert dokuda yumuşak dokuya göre daha hızlı yayılır. ROI'deki her piksel için kayma dalgası hızını (m/sn) veya esnekliğini (kilopaskal, kPa) gösteren renk kodlu bir görüntü elde edilir. Meme

lezyonları için genellikle 0 (koyu mavi, yumuşak) ile +180 kPa (kırmızı, sert) arasında değişen bir renk skalası kullanılır (Şekil 20). SWE'deki maksimum elastikiyet renkleri üç kategoriye ayrılabilir: lacivert ve açık mavi renkler negatif, (yumuşak esnekliği temsil eder); yeşil ve turuncu renkler (orta elastikiyet) şüpheli olarak ve kırmızı renkler (sert elastikiyet) pozitif olarak değerlendirilir. Basit kistlerde (Şekil 20) veya yoğun kollajen birikimi olan çok sert kitlelerde, dalgalar bunların içinden geçemediğinden sinyal void alanları görünebilir.

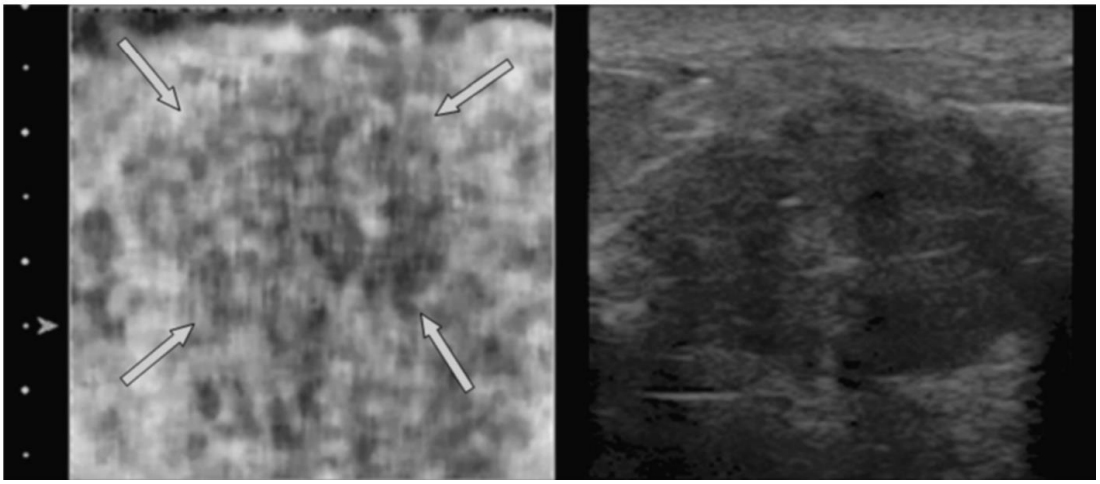


Şekil 20. Meme kitlelerinin SWE görüntüleri

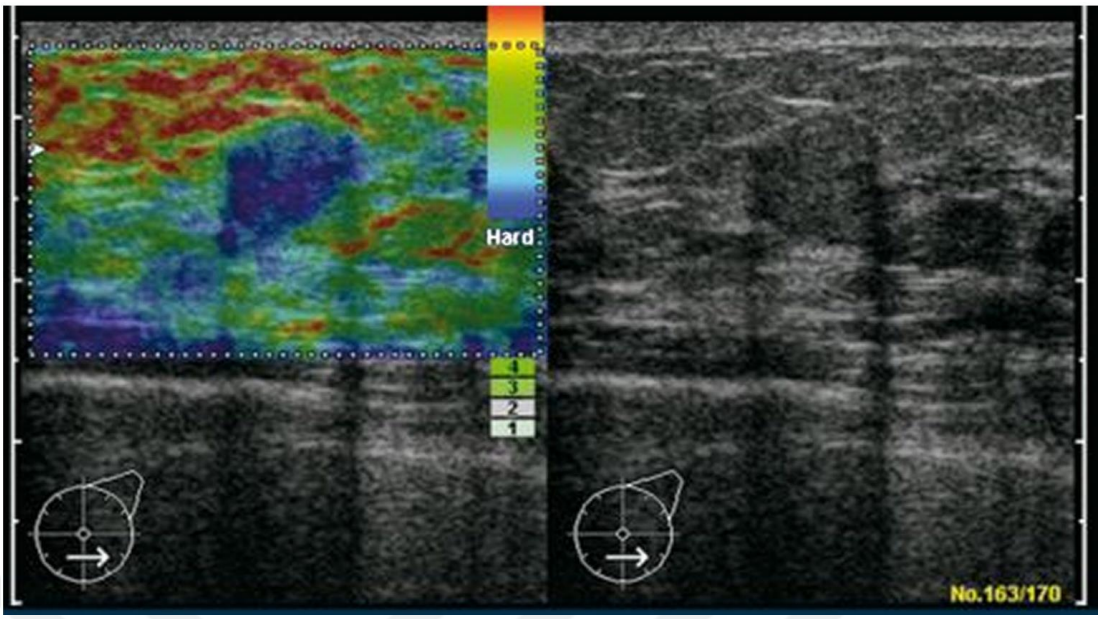
A) Meme kitlelerinin maksimum elastiklik rengine göre maksimum elastisite değeri aralıkları, 0 ile +180 kPa arasında değişen varsayılan bir renk skalası kullanılarak gösterilmektedir. SWE'de maksimum elastikiyet renkleri üç kategoriye ayrılabilir: yumuşak dokular koyu mavi ve açık mavi, orta sertliktekiler yeşil ve turuncu, sert dokular kırmızı. B) Basit bir kistte sinyal void alanı (ok) görülmektedir [39].

Elastogramlar doku sertliğinin birden fazla odak alanını gösterebilir ve bunlardan yalnızca bazıları klinik açıdan önemlidir. Bu nedenle bir elastogram her zaman ilgili sonogramla birlikte görüntülenmelidir. Sonografik görüntü tipik olarak elastogramla aynı radyofrekans verisinden yapılır, böylece 2 görüntünün konum olarak eşleşmesi sağlanır. Klinik uygulamada elastogramlar iki farklı biçimde sunulabilir:

- Yan yana yerleştirme: Elastogram ve sonogram ayrı pencerelerde eşzamanlı olarak gösterilir (Şekil 21),
- Yarı saydam kaplama: Elastogram, sonografik görüntünün üzerine yarı şeffaf renkli bir tabaka şeklinde bindirilerek anatomik ve elastik bilgiler bir arada sunulur (Şekil 22) [43].



Şekil 21. Hipoekoik bir kitle ile aynı pozisyonda biraz daha sert (daha koyu) bir lezyonu (oklar) gösteren tipik gri tonlamalı elastogram (solda) ve sonogram (sağda) görüntüleri [43]



Şekil 22. Tipik renkli elastogram

Görüntüdeki renk skalası, mavinin sert, kırmızının yumuşak alanlara karşılık geldiğini göstermektedir. Lezyonun çevre dokularla karşılaştırıldığında nispeten sert olduğu gözlenmektedir [43].

Goddi ve arkadaşlarının 2012'de yaptığı çalışmada elastografinin, USG görüntüsünde BIRADS 3 olarak sınıflandırılan lezyonlarda biyopsi ihtiyacını azaltıp, takibi erteleyebileceği; USG görüntüsünde görülebilen ancak MG'de görülemeyen, 5 mm'den küçük lezyonların tedavisinde önemli bir role sahip olduğu; lezyonun deforme edilebilirliğinin azalması mevcut kılavuzların gerektirdiği şekilde izleme yerine biyopsi yapılmasına yol açabileceği sonucuna ulaşılmıştır [40].

Çolaplı M. ve arkadaşlarının 2022'de yaptığı bir çalışmada SE kullanılarak elde edilen Elastosonografik indeks (ESI) değerleri ile immünohistokimyasal belirteçler, histolojik derece veya moleküler subtiplendirme arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır [50].

Li ve arkadaşları triple negatif ve triple pozitif meme kanserlerinde SR değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir [51].

2020 yılında Fang J. ve arkadaşları tarafında yapılan bir diğer çalışmada SE sert gruptaki Ki-67'nin medyan ekspresyon seviyelerinin yumuşak gruptakilerden

önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve esneklik skoru arttıkça Ki-67 indeksinin de arttığını tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada elastografi skoru ile aksiller lenf nodu metastazı arasında da bir korelasyon olduğu görülmüştür [52].

2.5. MEME LEZYONLARINDA BİYOPSİ YÖNTEMLERİ

MG, USG veya MRG'de saptanan BI-RADS 4 ve 5 olarak raporlanan lezyonlar için histopatolojik tanıya gereksinim olduğundan buna yönelik biyopsi yapılır.

2.5.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB), lezyonlardan tanı amaçlı sitolojik materyal elde etmek üzere, genellikle 22–27 G arasında değişen çaplarda ince iğnelerin kullanıldığı minimal invaziv bir biyopsi tekniğidir. Palpabl lezyonlar durumunda işlem palpasyon rehberliğinde, nonpalpabl kitlelerde ise mamografi, ultrasonografi (USG) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik görüntüleme eşliğinde gerçekleştirilir. Bu tekniğin avantajı, eğitimli ve becerikli operatörler tarafından uygulandığında ve deneyimli patologlar tarafından yorumlandığında hızlı, doğru ve maliyet-etkin bir yöntem olmasıdır. Anestezi gerektirmemesi ve minimal invaziv doğası nedeniyle hasta konforunu artırması, düşük komplikasyon oranı ile güvenli bir yöntem olması, teknik olarak basit ve kolay ulaşılabilir olması, ayrıca antikoagülan tedavi alan hastalarda, ilaç kesintisi gerektirmemesi nedeniyle tercih edilmesi diğer avantajlarıdır. [53]. Ancak kor biyopsi ile karşılaştırıldığında yetersizlik ve yalancı negatiflik oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu tekniğin dezavantajı, yalnızca hücre elde edildiği için tümörün invazyon derecesinin güvenilir bir şekilde ortaya konulamamasıdır. Tedavi, invaziv / noninvaziv (in situ) kanser arasında farklılık gösterdiğinden, invazyonun varlığı oldukça önemlidir [15].

2.5.2. Kor Biyopsi

USG eşliğinde genelde 14-16 G tam otomatik veya yarı otomatik iğnelerle yapılır. Kor biyopsi, mikroskobik analiz için memeden doku blokları elde eder. Bu,

patologların tümör hücrelerinin paternlerini ve konumlarını görmesine, böylece daha spesifik teşhisler koymasına olanak tanır. Kor biyopsi aynı zamanda bir tümörün invazivliğinin değerlendirilmesini ve belirli tedavi stratejilerini etkileyebilecek biyolojik belirteçlerin analizini de sağlayabilir. Çoğu tümörün kor biyopsiyle tanısı basittir, ancak bazı lezyonların bu yöntemle doğru şekilde değerlendirilmesi zordur ve uygun klinik tedavi konusunda ikilemlere yol açar [15]. Kor biyopsi 1990'lı yıllarda, başlangıçta yalnızca klinik olarak sessiz lezyonlar için kullanılmıştır. Ancak hızla ince iğne biyopsisinin yerini almıştır. Bu yöntem, artan popülaritesini yalnızca benign lezyonların teşhisindeki doğruluğuna değil, aynı zamanda in situ lezyonlar ile invaziv karsinom arasında ayrım yapabilme yeteneğine de borçludur [53].

2.5.3. Cerrahi Biyopsi

Palpe edilemeyen meme lezyonlarının veya malignite yönünden kuşkulu mikrokalsifikasyonların, patolojik tanısı veya tedavisi amacıyla, preoperatif olarak USG ya da MG rehberliğinde tel ile işaretlendikten sonra cerrahi yolla insizyonel/eksizyonel olarak çıkartılmasıdır. Eksizyonel biyopsinin temel amacı, şüpheli lezyonun tüm dokusunu eksize ederek hem tanı koymak hem de gerekirse terapötik bir girişim sağlamaktır. Ancak günümüzde, meme lezyonlarının primer tanısı için ilk basamak yöntem olarak kullanılmamaktadır. Bunun yerine, minimal invaziv yöntemler (örneğin, kor biyopsi) daha sık tercih edilmektedir. Eksizyonel biyopsi; yinelenen kor biyopside klinik ve radyolojik bulgular ile histopatolojik verilerin arasında uyumsuzluk olduğu zaman, kor biyopsi sonucunda atipik lobüler hiperplazi, atipik duktal hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ (LCIS) gibi premalign ya da sınırda lezyonlar tespit edildiğinde endikedir ve bu gibi durumlarda terapötik eksizyon olarak adlandırılır [54].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Hastanemiz etik kurulu tarafından kabul edilen (E-93471371-514.10) tek merkezli retrospektif çalışmamızda, Ocak 2017 ile Ocak 2024 tarihleri arasında kliniğimizde Meme USG incelemesi gerçekleştirilmiş SE değerlendirilmesi bulunan, kalın iğne biyopsisi ile malign tanı alan 18-85 yaş arası, dahil etme kriterlerini karşılayan 259 kadın hasta-269 lezyon dahil edildi.

18 yaş altındakiler, erkek hastalar, kor biyopsi işlemi hiç yapılmamış ya da hastanemizde yapılmamış hastalar, görüntüleri eksik olan hastalar ve Ki-67 indeksi çalışılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ek olarak patoloji sonucuna ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

3.2. ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil hastalarda malign meme lezyonları, strain elastografi yazılımına sahip Hitachi High-Vision Preirus cihazı (Hitachi Medical Corp, Tokyo, Japonya) 13-6 MHz, 50 mm uzunluğunda, lineer prob kullanılarak meme radyolojisinde 24 yıllık tecrübeye sahip tek radyolog tarafından değerlendirilmişti. Dahil edilen lezyonların gri skala USG, RDUS ve SE görüntüleri eksiksiz olarak cihaz üzerinde arşivlenmişti. Çalışmaya dahil edilen arşiv görüntülerde tüm SR değerleri de kitle ile komşu yağ dokuya ROI yerleştirilerek elde edilmişti.

Çalışmaya dahil edilen tüm lezyonlardan 14-16 G iğne ile kor biyopsi yapılmış; yeterli histopatolojik değerlendirme gerçekleştirilmişti. Arşiv görüntüler 24 yıllık ve 5 yıllık tecrübeye sahip iki radyolog tarafından patoloji sonuçlarından habersiz olarak çalışma için tekrar değerlendirildi ve görüntülerdeki optimal olarak elde edilen SR değerine konsensüs ile karar verildi. Ardından lezyonlara ait Ki-67 değerleri patoloji raporlarından elde edilerek not edildi. Bulgular birbiri ile karşılaştırılarak analiz edildi.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü. Hasta bilgileri hiçbir aşamada üçüncü kişilerle paylaşılmadı.

3.3. HİSTOPATOLOJİK VERİ ELDE EDİNİMİ

Çalışmamızda yer alan kitle lezyonlarına ait patolojik ve İHK değerlendirme patoloji kliniğinde rutin yapıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Histolojik tümör derecesi, Nottingham Gradeleme Sistemine göre nükleer pleomorfizm, tübül oluşumu ve mitoz sayısı için belirlenmiş kriterlere dayanmaktadır. Toplam puan, düşük dereceli (grade) (I), orta dereceli (II) ve yüksek dereceli (III) tümörler olmak üzere üç kriter puanının toplamından türetildi.

İHK çalışmalar için, formalinle sabitlenmiş, parafine gömülmüş doku kesitleri ER, PR, HER-2 ve Ki-67 antikorlarıyla boyanmıştır. Tümörlerin ER, PR ve HER-2 boyamaları Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO)/Amerikan Patologlar Koleji (CAP) kılavuzlarına göre değerlendirilmiştir. PR ve ER ekspresyonu tümör hücrelerinin %1'inden azı boyandığında negatif kabul edilmiştir. HER-2 ekspresyon seviyeleri dört gruba ayrılmıştır. HER-2 durumu +3 puanla pozitif, 0 veya +1 puanla negatif kabul edimiştir. +2 puanlı tümörler FISH (floresan in situ hibridizasyon) testi sonucuna göre sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda Ki-67 ekspresyonu yüzde seviyelerine göre yeniden bölündü: Öncelikle <%15 ve ≥%15; daha sonra ≥%15 olan grup kendi arasında alt gruplara ayrıldı (%15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, >60). Meme kanserinin moleküler alt tipleri de HER-2, PR ve ER durumuna göre gruplandırıldı: Lüminal A (ERve/veya PR+pozitif, HER-2 negatif), lüminal B (ERve/veya PR+pozitif, HER-2 pozitif ve ERve/veya PR+pozitif, HER-2 negatif, Ki-67 ≥%15) HER-2'den zengin subtip (ER- ve PR-negatif, HER-2 +pozitif) ve triple negatif tip (ER-, PR ve HER-2 negatif). Teknik yetersizlik nedeniyle, antikor mevcut olmadığından HER-2 için boyama yapılamayan hastaların varsa dış merkez sonuçlarına ulaşıldı. Sonucuna ulaşılamayan hastalar moleküler alt tip açısından incelemeye dahil edilmedi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) paket program kullanılarak yapıldı. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanıldı. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "ANOVA" test (F-tablo değeri) yöntemi kullanıldı.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri), bağımsız üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2-tablo değeri) yöntemi kullanıldı.

Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 259 hastaya ait 269 lezyon değerlendirildi. 269 lezyonun 169'u (%62,8) BIRADS 5, 96'sı (%35,7) BIRADS 4, 2'si (%0,7) BIRADS 3 ve 2'si (%0,7) BIRADS 6 olarak kategorize edilmişti. Lezyon boyutları değişkenlik göstermekte olup minimum boyut 5 mm, maksimum boyut 60 mm olup ortanca değer 17 mm ve ortalama boyut 18,71±10,15 mm olarak hesaplandı.

Tablo 9. Araştırmaya ilişkin tanıtıcı özelliklerin dağılımı

Değişken (N=269)	**n**	**%**
BIRADS		
3	2	0,7
4	96	35,7
5	169	62,8
6	2	0,7
Patoloji		
İnvaziv tümör	255	94,8
Non-invaziv tümör	14	5,2
Histolojik Tip		
Duktal	230	90,2
Lobüler	19	7,4
Medüller	3	1,2
Mikst	3	1,2
Moleküler subtip		
HER-2 zengin	5	2,0
Luminal A	135	54,9
Luminal B	93	37,8
Triple negatif	13	5,3
Grade		
1	52	19,9
2	133	51,0
3	76	29,1
ER		
<%5	2	0,7
>%5	242	90,3
Negatif	24	9,0
PR		
<%5	8	3,2
>%5	184	73,6
Negatif	58	23,2
HER 2		
Negatif	214	83,6
Pozitif	42	16,4

Ki-67 (%) kategorisi		
<%15	154	57,2
≥%15	115	42,8

269 lezyondan 255'i (%94,8) invaziv tümör olup bunların 230'u (%90,2) invaziv duktal karsinom, 19'u (%7,4) invaziv lobuler karsinom, 3'ü (%1,2) invaziv medüller karsinoma ve 3'ü (%1,2) mikst tip invaziv karsinom olarak sonuçlandı.

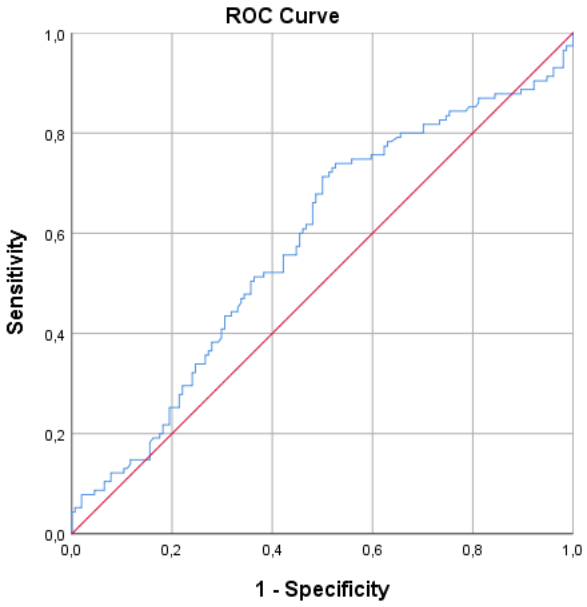
FISH testi sonucuna ulaşılamayan 9 lezyon inceleme dışı bırakıldıktan sonra geri kalan 246 lezyondan 135'i (%54,9) luminal A, 93'ü (%37,8) luminal B, 13'ü (%5,3) triple negatif ve 5'i (%2) HER-2'den zengin moleküler subtipteydi.

269 lezyonun 154'ünde (%57,2) Ki-67 indeksi <%15 ve 115'inde (%42,8) Ki-67 indeksi ≥%15'idi.

Tablo 10. Araştırmaya ilişkin diğer nicel bulguların tanımlayıcı istatistiklerinin dağılımı

Değişken (N=269)	**Ortalama**	**S.S.**	**Medyan**	**Min.**	**Max.**
Tanı yaşı (yıl)	53,50	11,77	53,0	28,0	85,0
Ki-67 (%)	15,71	15,34	10,0	2,0	90,0
Elasto S/R	38,01	42,67	18,7	0,2	199,0
Maksimum lezyon boyutu(mm)	18,71	10,15	17	5	60

Hastaların tanı anında yaş ortalamasının 53,50±11,77 (yıl); Ki-67 indeksi ortalamasının 15,71±15,34 (%) ve SR değeri ortalamasının 38,01±42,67 olduğu belirlenmiştir. Lezyon boyutları minimum 5 mm, maksimum 60 mm olup ortanca değer 17 mm ve ortalama boyut 18,71±10,15 mm olarak hesaplandı.



Değişken	Alan	Standart Sapma	Olasılık	AUC %95 G.A.		Cut-off
				Alt	Üst	
SR	0,580	0,035	0,025	0,510	0,649	≥10,93

Şekil 23. Ki-67 yüzdesi ≥15 olma durumuna göre Elasto SR için ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) eğrisi

Ki-67 ≥%15 olmayı ayırt etmede kullanılacak olan optimal SR değerinin cut-off değeri %71,3 sensivite ve %50,1 spesifite ile ≥10,93 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,580; p<0,05).

Tablo 11. Tanı yaşı ile Ki-67 (%) ve Elasto SR değeri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Korelasyon* (N=269)		*Tanı yaşı (yıl)*
Ki-67 (%)	*r*	-0,133
	p	**0,029**
SR	*r*	0,054
	p	0,374

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Tanı yaşı (yıl) ile Ki-67 indeksi (%) arasında negatif yönde, çok zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (r=-0,133; p=0,029). Tanı yaşı (yıl) arttıkça, Ki-67 indeksi(%) azalmaktadır.

Tanı yaşı (yıl) ile SR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0,05).

Tablo 12. Grade derecesine göre tanı yaşı (yıl) karşılaştırılması

Değişken	N	Tanı yaşı (yıl)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Grade				
1	52	55,75±11,56	56,0 [18,0]	F=2,052
2	133	53,86±11,23	55,0 [16,0]	p=0,131
3	76	51,55±12,76	50,0 [21,5]	

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "ANOVA" test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Grade ile tanı yaşı (yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0,05).

Tablo 13. Hasta bulgularına göre SR değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	n	SR		İstatistiksel analiz* Olasılık
		$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Grade				
1	52	30,22±36,20	11,3 [37,1]	χ^2=3,170
2	133	35,07±39,23	14,6 [54,0]	p=0,205
3	76	45,10±47,21	26,4 [66,9]	
Patoloji				
İnvaziv tümör	255	38,51±42,71	19,2 [56,5]	Z=-1,203
Non-invaziv tümör	14	28,78±42,52	8,1 [30,9]	p=0,229
İnvaziv tipi				
Duktal	230	36,83±41,12	19,1 [52,9]	Z=-0,060
Lobüler	19	39,04±44,76	11,1 [83,2]	p=0,952
Moleküler subtip				
HER-2 zengin	5	65,53±52,04	98,0 [97,5]	χ^2=4,499
Luminal A	135	33,53±37,73	11,8 [45,6]	p=0,212
Luminal B	93	43,85±47,57	24,6 [60,4]	
Triple negatif	13	34,94±42,68	23,4 [36,2]	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskall-Wallis H" test (χ^2-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Grade, patoloji, invaziv/non-invaziv tümör ve moleküler subtipe göre SR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Ki-67 indeksine göre lezyonlar 7 farklı kategoriye ayrıldı. Ki-67 indeksi <%15, %15-19, %20-29, %30-39, %40-49, %50-59 ve >%60 şeklinde olup Ki-67 indeksi ile SR arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına bakıldı.

Tablo 14. Ki-67 kategorilerine göre SR değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	n	SR		İstatistiksel analiz* Olasılık
		$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Ki-67 kategorisi (%)				
<15	154	33,55±38,99	11,1 [46,7]	χ^2=9,676
15-19	30	35,41±40,29	11,9 [52,5]	p=0,139
20-29	35	48,73±39,47	36,0 [60,6]	
30-39	23	56,43±65,89	27,0 [79,8]	
40-49	11	34,04±44,62	12,6 [48,8]	
50-59	9	37,14±35,14	20,4 [71,6]	
60 ve üzeri	7	40,41±49,72	20,4 [94,1]	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskall-Wallis H" test (χ^2-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Ki-67 indeksi (%) kategorilerine göre SR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

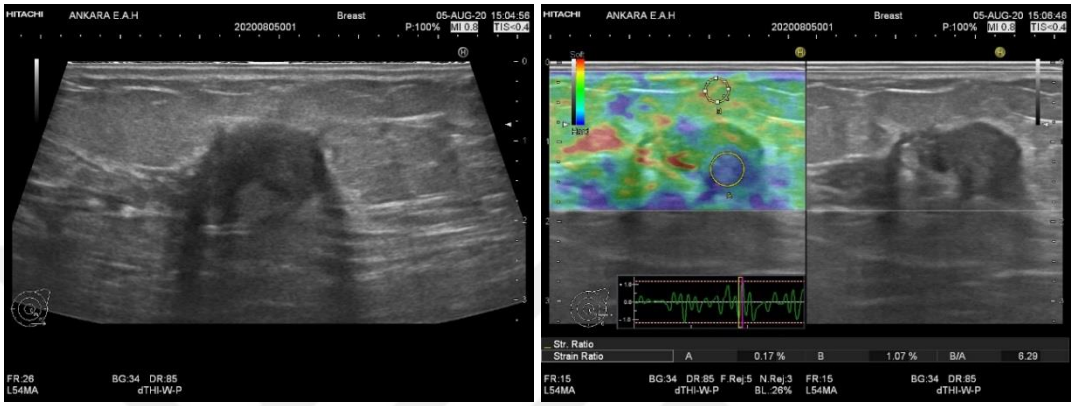
Anlamlı olabileceğini düşünülen tüm parametreler kullanılarak yapılan Backward: LR lojistik regresyon analizi sonucunda; optimal model Tablo 8'de verilmiştir. Mevcut modelde; tanı yaşının, Ki-67 ≥%15 riskini etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Tanı yaşı (yıl) 1 birim arttığında, Ki-67 ≥%15 riski %2,2 azalacaktır (OR=0,978). SR değerinin, Ki-67 ≥%15 riskini etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). SR değeri 1 birim arttığında, Ki-67 ≥%15 riski %0,6 artacaktır (OR=1,006).

Tablo 15. Ki-67 ≥%15 riski baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli

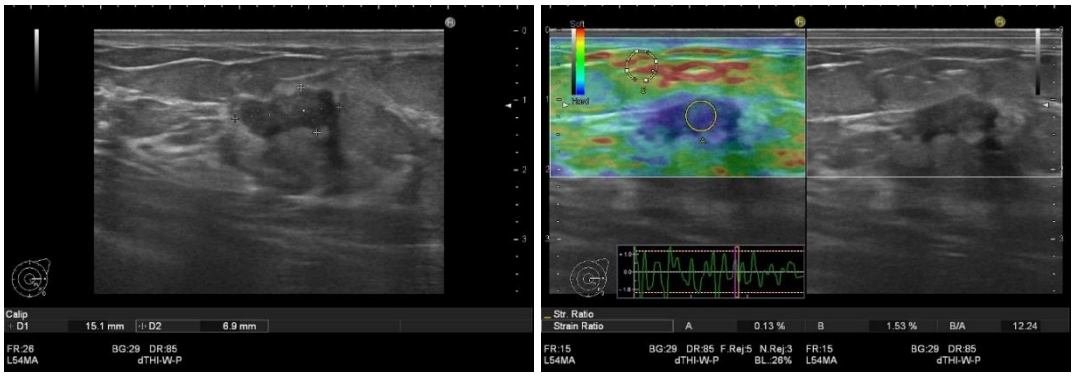
Değişken	B	S.H.	Wald	sd	p	OR	95% Güven Aralığı (OR)	
							Alt	Üst
Tanı yaşı	-0,022	0,011	4,168	1	**0,041**	0,978	0,958	0,999
SR	0,006	0,003	4,416	1	**0,036**	1,006	1,001	1,012
Sabit	0,645	0,588	1,204	1	**0,273**	1,906		
CCR=70,99% $\chi^2_{(8)}$=6,865; p=0,551								

5. OLGU ÖRNEKLERİ

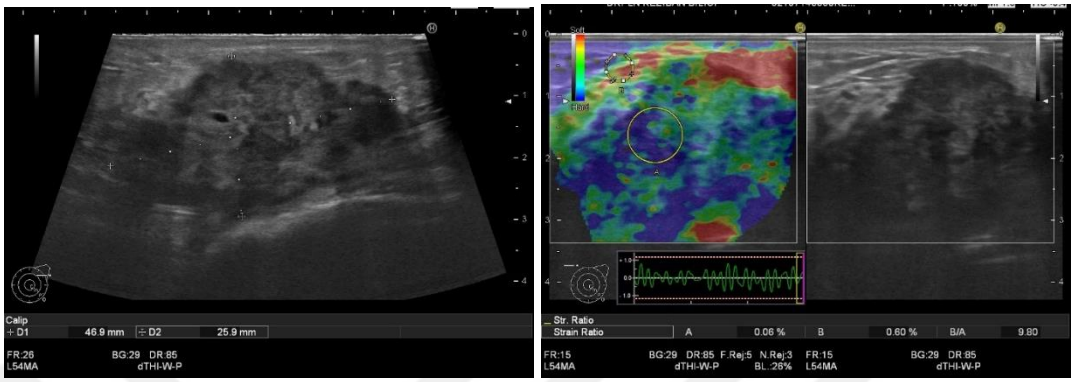
Olgu 1: 47 yaş kadın hasta BIRADS-5 lezyonu mevcut. USG(a)ve SE(b) ile değerlendirildikten sonra kor biyopsi sonucu Luminal B invaziv duktal karsinoma tanısı aldı. SR değeri 6.29, Ki-67 indeksi %15 ‘idi.



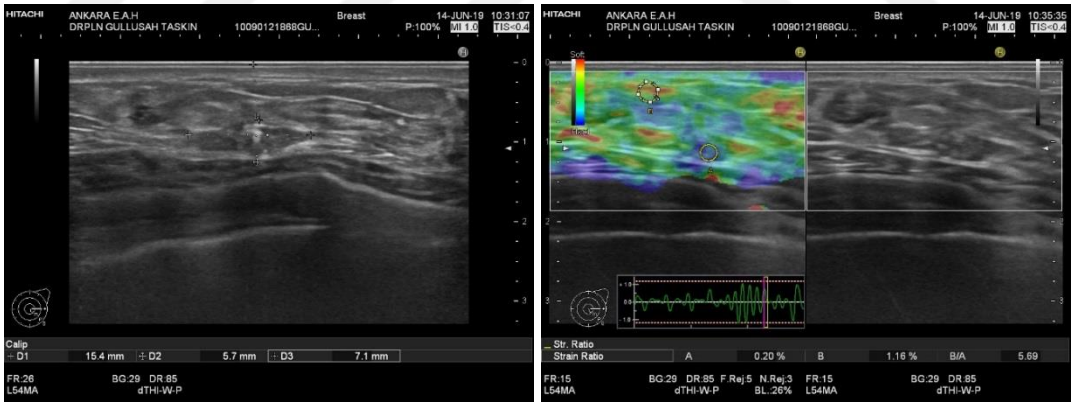
Olgu 2: 39 yaş kadın hasta BIRADS 4B lezyonu mevcut. USG(A) ve SE(B) ile değerlendirildikten sonra kor biyopsi ile Luminal B invaziv duktal karsinoma tanısı aldı. SR değeri 12,24 ve Ki-67 indeksi %40’idi.



Olgu 3: 32 yaş kadın hasta BIRADS 5 lezyonu mevcut. USG(A) ve SE(B) ile değerlendirildikten sonra kor biyopsi ile Triple Negatif invaziv duktal karsinoma tanısı aldı. SR değeri 9.8 ve Ki-67 indeksi %60'idi.



Olgu 4: 49 yaş kadın hasta BIRADS 4A lezyonu mevcut. USG(A) ve SE(B) ile değerlendirildikten sonra kor biyopsi sonucu Kribriform tip DCIS tanısı aldı. SR değeri 5.69 ve Ki-67 indeksi %2-3'idi.



6. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde de ikinci sırada yer almaktadır [1]. Meme kanseri taramasında, özellikle meme parankiminin yoğun olduğu kadınlarda mamografinin tamamlayıcısı olarak USG kullanılmaktadır. Sonoelastografi, doku sertliğini non-invaziv olarak değerlendirmeye olanak sağlayan bir USG tekniğidir ve klinik pratikte kullanımı giderek daha yaygın hale gelmektedir. Literatürde, SE ile değerlendirilen tümör sertliğinin tümör progresyonu ve agresifliği ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [2].

SE'de, lezyonlar dışsal bir kuvvetle (probla yapılan ritmik kompresyon) deforme edilir ve sertlik bilgisi renk kodlu haritalar aracılığıyla görselleştirilir. Kalitatif değerlendirmeye ek olarak, SR gibi semikantitatif ölçümler kullanılarak gözlemci bağımlılığı azaltılmaya çalışılır. SR, lezyon içindeki gerinimin referans dokudaki gerinime oranı ile hesaplanır ve genellikle bizim çalışmamızda olduğu gibi subkutan yağ veya glandüler doku referans olarak kullanılır. Ancak SE'de optimal değerlendirme için ölçümler aynı derinlikte yapılmalıdır. Çünkü kompresyon derecesi derinliğe göre değişmektedir [55].

Ki-67 proliferasyon indeksi tümör hücrelerinin proliferatif aktivitesini yansıtan önemli bir prognostik biyobelirteçtir. Yüksek Ki-67 düzeyleri, kemoterapiye daha iyi yanıtla birlikte kötü prognoz ve yüksek tümör derecesi ile ilişkilidir [3].

Meme kanserinin immünohistokimyasal subtipinin belirlenmesi, tedavi kararları ve hastalık prognozu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir [56]. Çalışmamızda Sechel ve ark.'nın çalışmalarıyla benzer şekilde [17] en yüksek insidansın %54,9 (135'inin) ile luminal A subtipi olduğunu tespit edilmiştir. İkinci en sık subtip %37,8 (93'ü) ile Luminal B, üçüncü sırada %5,3 (13'ü) triple negatif ve son olarak %2 (5'i) ile HER-2'den zengin subtip olduğu kaydedilmiştir.

Çoraplı ve ark.'nın Mart 2018 ile Eylül 2021 arasında SE yoluyla elastosonografi indeksi (ESI) değerleri elde edilen ve daha sonra meme koruyucu

cerrahi geçiren 171 hastayı dahil ettiği çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak en sık subtip % 63,7 (109'u) ile luminal B ve ikinci sıklıkta %17 (29'u) ile luminal A lezyon tespit edilmiş; çalışmamızla benzer şekilde SR ile tümör grade'i arasında, SR ile Ki-67 indeksi arasında ve SR ile moleküler subtipler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [50].

Meme kanseri hastalarında hasta yaşı ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki üzerine yapılan araştırmalar, genellikle negatif korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu, genç hastalarda Ki-67 düzeylerinin daha yüksek olma eğiliminde olduğunu ve tümörlerin daha agresif özellikler gösterebileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda Ki-67 indeksi ile hasta yaşı arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Kolečková ve ark.'nın 632 hastayı dahil ettiği çalışmada, bizim çalışmamızla benzer olarak hasta yaşı ve Ki-67 ekspresyonu ($P<0.0001$) ve tümör derecesi ($P=0.007$) arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir [57].

Şahin ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise Ki-67 indeksi yüzdesi medyan değeri ile hasta yaşı ve tümör nükleer derecesi arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir. Bu çalışmada <50 yaş hastalardaki tümörler, >50 yaş hastalardaki tümörlerden daha yüksek Ki-67 indeksine sahiptir ($P = 0,01$) [58].

Kim ve ark.'nın yaptığı SR'nin invaziv meme kanserlerinde aksiller lenf nodu metastazını tahmin etmede kullanılabilecek bir parametre olduğunu gösteren 334 hastanın dahil edildiği çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, SR değerlerinin ER, PR, HER-2 veya Ki-67 proliferasyon indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir [59].

Li ve ark.'nın yaptığı 50 triple negatif, 179 diğer subgruplardan toplam 229 meme kanserinin dahil edildiği çalışmada SR değeri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [51]. Triple negatif meme kanseri grubunda SR değeri aralığı 2,10–9,06 (ortalama, 4,70) iken, diğer meme kanserleri grubunda 0,85–10,67 (ortalama, 5,14) olarak belirlenmiştir. Triple negatif meme kanseri grubundaki SR değerleri diğer gruptakilerden daha düşük olma eğiliminde, ancak grup içi fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızla benzer şekilde İHK subgrup ile SR değerinin ilişkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Cho ve ark.'nın Eylül 2009-Aralık 2012 tarihleri arasında kor biyopsiyle invaziv duktal karsinom patolojik tanılı ve cerrahi tedavi uygulanan 123 kadın hastayı dahil ettikleri çalışmalarında meme kanserinin moleküler subtipleri ER, PR ve HER2 durumuna göre lüminal tip, HER2+ ve triple negatif olarak kategorize edilip hormon reseptör durumuna göre elastikiyet puanları belirlenmiştir [60]. ER+ kanserlerin ortalama elastikiyet skorunun daha yüksek olduğu ve PR+, HER-2+ ve Ki-67-pozitif kanserlerin ortalama elastikiyet skorlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak, farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Moleküler subtiplere göre de elastikiyet skorları incelendiğinde HER-2'den zengin kanserlerin (ortalama elastikiyet skoru 2.6), diğer tiplere (lüminal tip: ortalama elastikiyet skoru 3.04; triple negatif tip: ortalama elastikiyet skoru 2.92) kıyasla daha düşük skorlara sahip olduğu; ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise Cho ve ark.'nın çalışması ile benzer şekilde SR değeri ortalaması en yüksek yani en sert subtip HER-2'dan zengin gruptu; ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Fang ve ark.'nın yaptığı çalışmada elastografi skoru yüksek meme kanserlerinde Ki-67 oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Lezyonun elastikiyetinin sadece benign tümörleri malign tümörlerden ayırt edebildiğini değil, aynı zamanda Ki-67 indeksi ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu, yani elastikiyet skoru arttıkça Ki-67 indeksinin arttığı saptanmıştır. Bu, ultrason eşliğinde meme biyopsisi için en uygun bölgeyi seçmek açısından yol gösterici bir öneme sahip olabilir; elastografide en sert olduğu tespit edilen bölgeden kor biyopsi yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır [52]. Bizim çalışmamızda Ki-67 ≥%15 ve <%15 olarak belirlediğimiz iki grup arasında doğrudan anlamlı fark saptanmasa da SR değerindeki artışın Ki-67 yüksekliği ile zayıf düzeyde ilişkili olduğu görüldü.

Xing ve ark. maksimum çapı <2 cm olan küçük boyutlu 165 meme kanseri lezyonunu incelediği çalışmalarında, küçük tümörlerde yüksek Ki-67 ekspresyonu

elastografiyle öngörmeye çalışıp konvansiyonel USG bulgularına eklenen SE Elastisite skoru sayesinde Ki-67'nin yüksek olup olmadığını daha iyi tahmin edilebildiklerini belirtmiştir. Konvansiyonel ultrason parametreleri (spiküle kontur, posterior gölgelenmenin olmaması ve Adler grade 2-3), elastisite skorları ve klinikopatolojik bilgiler (HER2+) Ki-67'nin yüksek ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Konvansiyonel ultrason özellikleri ve elastisite skorlarını içeren Model 2, yalnızca ultrason özelliklerini içeren Model 1'den daha yüksek duyarlılık ve özgüllükle daha iyi tanı performansı elde etmiştir. Elastisite skoru aracılığıyla elastografi bilgisinin dahil edilmesi küçük boyutlu meme lezyonları için Ki-67 indeksini öngörmede istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlamıştır [61].

Wang ve ark.'nın yaptığı, 655 hastaya ait <25 mm boyutlu 707 lezyonu dahil ettikleri çalışmalarında; gerinim, yeşilden (en büyük gerinim; en yumuşak) maviye (orta gerinim; orta) ve kırmızıya (gerinim yok; en sert) kadar 256 renkli bir elastografik harita ile gösterilmiştir. Konvansiyonel ve elastografik USG görüntüleri bizim çalışmamızdan farklı olarak 15 yıldan fazla deneyime sahip iki radyolog tarafından elde edilmiştir. Elastografik görüntüler Itoh ve ark. yöntemlerine göre kalitatif olarak puanlanmış, elastikiyet skoru 1-3 benign; 4-5 malign olarak sınıflandırılmıştır. Semikantitatif değerlendirme amacıyla, glandüler doku elastikiyetinin lezyon elastikiyetine oranını tanımlamak için SR kullanılmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Doğu Asyalı kadınlarda meme yağ tabakası nispeten ince olduğundan bu çalışmada yağ doku yerine glandüler doku referans olarak alınmıştır. ROI'ler düzgün sınırlı lezyonlarda otomatik olarak, düzensiz sınırlı olanlarda ise manuel olarak çizilmiştir. İlk ROI (A), lezyonun kenarı boyunca çizilmiş ve bu lezyonun gerinimi (A) ölçülmüştür. İkinci ROI (B) küçük (≤3,1 mm2) ve üçüncü ROI (C) ilk ROI (A) ile eş büyüklükte olarak çizilmiştir. SR1, B/A olarak ve SR2, C/A olarak hesaplanmıştır. Patolojik analizde 707 lezyonun 354'ü (%50,1) malign olup en sık görülen malign tümörün bizim çalışmamızla benzer olarak invaziv duktal karsinom (n = 273) olduğu kaydedilmiştir. Renk haritasında iki lezyon 1, 184 lezyon 2, 157 lezyon 3, 335 lezyon 4 ve 29 lezyon 5 olarak puanlanmıştır. Moleküler subtipler arasında SR değeri için bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzer şekilde, anlamlı bir istatistiksel fark saptanmamıştır. Ki-67 indeksine göre 2 grup belirlenip (Grup 1: Ki-67 indeksi <14%

olanlar ve Grup 2: ≥14% olanlar şeklinde), bu iki grup arasında SR değerleri açısından bizim çalışmamızla benzer şekilde anlamlı farklılık saptanmamıştır [62].

Bizim çalışmamızda literatürde mevcut diğer çalışmalardan farklı olarak Ki-67 ≥%15 olmayı ayırt etmede kullanılacak olan optimal SR değerinin cut-off değeri %71,3 sensitivite ve %50,1 spesifite ile ≥10,93 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,580; $p<0,05$).

Çalışmamamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu sınırlılıklardan bazıları çalışmanın retrospektif yapısı, tek merkezde tek gözlemci tarafından yürütülmüş olması, yalnızca bir USG cihazı ile yapılması ve diğer cihazlarla karşılaştırılmamasıdır. Ancak çalışma sonoelastografi deneyimi olan bir meme radyoloğu tarafından uygulayıcı değişkenliğinden bağımsız yapılması ve tespit edilen SR değerlerinin biyopsi öncesi tanıdan habersiz olarak elde edilmesi yönüyle değerlidir. Bir diğer kısıtlama ise tüm lezyonların aynı boyut ve aynı derinlikte yer almamasıdır. Bu nedenle, bulgularımızı doğrulamak için daha büyük örneklemlere sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇ

Çalışmamızda dahil edilme kriterlerini karşılayan 259 hastaya ait 269 lezyonda SE ile elde edilen SR değeri ile Ki-67 indeksi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Çalışmamızda SR değeri kullanılması lezyon sertliğinin semikantitatif olarak değerlendirilmesini sağladı. Ki-67 (%) kategorilerine göre SR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak lojistik regresyon analizinde SR değerinin, Ki-67 ≥%15 riskini etkileyen önemli bir parametre olduğunu kaydedildi ($p<0,05$). ROC analizi sonucu Ki-67 ≥%15 olmayı ayırt etmede kullanılabilecek cut-off SR ≥10,93 tespit edildi. Bu çalışma sonuçlarına göre SE prognostik değerlendirmede tek başına belirleyici olmasa da, yüksek proliferatif aktiviteye sahip lezyonların non-invaziv tahmininde tamamlayıcı bir araç olarak klinik sürece katkıda bulunabilir. Malign meme lezyonlarında kor biyopsi öncesi biyopsi lokalizasyonu için rehberlik ederek lezyonun en yüksek proliferasyona sahip düzeyinin tespiti ve histopatolojik incelemenin bu düzeyden gerçekleşmesini sağlayabilir. Ancak bulgularımızı doğrulamak için daha büyük örneklemlere sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Fahad Ullah, M., *Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status.* Adv Exp Med Biol, 2019. **1152**: p. 51-64.
2. Jin, Y., L. Fenghua, D. Jing, and G. Yifen, *Strain elastography features in invasive breast cancer: Relationship between stiffness and pathological factors.* Int J Clin Exp Med, 2017. **10**(9): p. 13290-7.
3. Hashmi, A.A., et al., *Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters.* BMC Res Notes, 2019. **12**(1): p. 605.
4. Howard, B.A. and B.A. Gusterson, *Human breast development.* J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2000. **5**(2): p. 119-37.
5. Jesinger, R.A., *Breast anatomy for the interventionalist.* Tech Vasc Interv Radiol, 2014. **17**(1): p. 3-9.
6. Ellis, H., G.L. Colborn, and J.E. Skandalakis, *Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures.* Surg Clin North Am, 1993. **73**(4): p. 611-32.
7. Pandya, S. and R.G. Moore, *Breast development and anatomy.* Clin Obstet Gynecol, 2011. **54**(1): p. 91-5.
8. Cui, Q., D. Jiang, Y. Zhang, and C. Chen, *The tumor-nerve circuit in breast cancer.* Cancer metastasis reviews, 2023. **42**.
9. Romrell, L. and K. Bland, *Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites*. 2009. p. 21-38.
10. Kozan, R. and Y. Tokgöz, *Türkiye'de Meme Kanseri Farkındalığı ve Tarama Programı.* Acibadem Universitesi Saglik Bilimleri Dergisi, 2016. **4**: p. 185-188.
11. DÜNDAR, S., *Kanser Rapor 2018.* Türkiye Kanser İstatistikleri, 2023.
12. Weigelt, B., F.C. Geyer, and J.S. Reis-Filho, *Histological types of breast cancer: How special are they?* Molecular Oncology, 2010. **4**(3): p. 192-208.
13. Hennigs, A., et al., *Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study.* BMC Cancer, 2016. **16**(1): p. 734.
14. Veronesi, U., et al., *Breast cancer.* Lancet, 2005. **365**(9472): p. 1727-41.
15. Thomas, P., *Breast Cancer and its Precursor Lesions*. 2011.

16. Keen, J.C. and N.E. Davidson, *The biology of breast carcinoma.* Cancer, 2003. **97**(3 Suppl): p. 825-33.

17. Sechel, G., et al., *Analysis of breast cancer subtypes and their correlations with receptors and ultrasound.* Rom J Morphol Embryol, 2021. **62**(1): p. 269-278.

18. Davies, C., et al., *Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials.* Lancet, 2011. **378**(9793): p. 771-84.

19. Hammond, M.E., et al., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version).* Arch Pathol Lab Med, 2010. **134**(7): p. e48-72.

20. Ross, J.S., et al., *The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine.* Oncologist, 2009. **14**(4): p. 320-68.

21. Rosenthal, S.I., P.L. Depowski, C.E. Sheehan, and J.S. Ross, *Comparison of HER-2/neu oncogene amplification detected by fluorescence in situ hybridization in lobular and ductal breast cancer.* Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2002. **10**(1): p. 40-6.

22. Slamon, D., et al., *Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.* N Engl J Med, 2011. **365**(14): p. 1273-83.

23. Soliman, N.A. and S.M. Yussif, *Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype.* Cancer Biol Med, 2016. **13**(4): p. 496-504.

24. Cserni, G., E. Chmielik, B. Cserni, and T. Tot, *The new TNM-based staging of breast cancer.* Virchows Archiv, 2018. **472**(5): p. 697-703.

25. Kalli, S., et al., *American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know.* Radiographics, 2018. **38**(7): p. 1921-1933.

26. Zhu, H. and B.E. Doğan, *American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians.* Eur J Breast Health, 2021. **17**(3): p. 234-238.

27. Memişoğlu, E., M. Araştırma, H. Genel, and C. Kliniği, *MEME KANSERİNDE TANI VE KLİNİK EVRELEME*. 2020. p. 147-163.

28. FIORICA, J.V., *Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities.* Clinical Obstetrics and Gynecology, 2016. **59**(4): p. 688-709.

29. Nelson, H.D., et al., *Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation.* Ann Intern Med, 2016. **164**(4): p. 244-55.

30. De Benedetto, D., et al., *Radiological anatomy of the breast.* Ital J Anat Embryol, 2016. **121**(1): p. 20-36.

31. https://www.mayoclinic.org/-/media/kcms/gbs/patient-consumer/images/2013/08/26/11/07/an01137_im03415_ans7_dense_breaststhu_jpg.jpg, *Breast density — The four levels*. 2013: Mayo Clinic.

32. Burnside, E.S., et al., *The ACR BI-RADS experience: learning from history.* J Am Coll Radiol, 2009. **6**(12): p. 851-60.

33. Radhakrishna, S., et al., *Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management.* South Asian J Cancer, 2018. **7**(2): p. 69-71.

34. ACo., R. *ACR practice parameter for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast.* 2014.

35. Mann, R.M., N. Cho, and L. Moy, *Breast MRI: State of the Art.* Radiology, 2019. **292**(3): p. 520-536.

36. Hooley, R.J., L.M. Scoutt, and L.E. Philpotts, *Breast ultrasonography: state of the art.* Radiology, 2013. **268**(3): p. 642-59.

37. Dubinsky, T.J., et al., *Comparison of Superb Microvascular Imaging With Color Flow and Power Doppler Imaging of Small Hepatocellular Carcinomas.* J Ultrasound Med, 2018. **37**(12): p. 2915-2924.

38. Martinoli, C., et al., *Power Doppler sonography: clinical applications.* Eur J Radiol, 1998. **27 Suppl 2**: p. S133-40.

39. Lee, S.H., et al., *Practice guideline for the performance of breast ultrasound elastography.* Ultrasonography, 2014. **33**(1): p. 3-10.

40. Goddi, A., M. Bonardi, and S. Alessi, *Breast elastography: A literature review.* J Ultrasound, 2012. **15**(3): p. 192-8.

41. Garra, B.S., *Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound.* Ultrasound Q, 2007. **23**(4): p. 255-68.

42. Guo, R., G. Lu, B. Qin, and B. Fei, *Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review.* Ultrasound Med Biol, 2018. **44**(1): p. 37-70.

43. Garra, B.S., *Elastography: current status, future prospects, and making it work for you.* Ultrasound Q, 2011. **27**(3): p. 177-86.

44. Carlsen, J.F., C. Ewertsen, L. Lönn, and M.B. Nielsen, *Strain Elastography Ultrasound: An Overview with Emphasis on Breast Cancer Diagnosis.* Diagnostics (Basel), 2013. **3**(1): p. 117-25.

45. G., S., *Ultrasonografide Yeni Uygulamalar.* Trd Sem, 2014: p. 158-170.

46. Ozturk, A., et al., *Principles of ultrasound elastography.* Abdom Radiol (NY), 2018. **43**(4): p. 773-785.

47. Barr, R.G., *Real-time ultrasound elasticity of the breast: initial clinical results.* Ultrasound Q, 2010. **26**(2): p. 61-6.

48. Yerli, H., T. Yilmaz, T. Kaskati, and H. Gulay, *Qualitative and semiquantitative evaluations of solid breast lesions by sonoelastography.* J Ultrasound Med, 2011. **30**(2): p. 179-86.

49. Soydan, D. and B. Evlice, *Oral Radyolojide Ultrason Elastografisinin Temel Prensipleri ve Klinik Uygulamalar.* Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2020. **29**: p. 237-242.

50. Çoraplı, M., H.T. Bulut, A.G. Örmeci, and H. Alakuş, *Relationship between strain elastography and histopathological parameters in breast cancer.* Cukurova Medical Journal, 2022. **47**(4): p. 1663-1669.

51. Li, Z., et al., *Differences in Multi-Modal Ultrasound Imaging between Triple Negative and Non-Triple Negative Breast Cancer.* Ultrasound Med Biol, 2016. **42**(4): p. 882-90.

52. Fang, J., et al., *Correlation Analysis of Conventional Ultrasound Characteristics and Strain Elastography with Ki-67 Status in Breast Cancer.* Ultrasound Med Biol, 2020. **46**(11): p. 2972-2978.

53. Łukasiewicz, E., et al., *Fine-needle versus core-needle biopsy - which one to choose in preoperative assessment of focal lesions in the breasts? Literature review.* J Ultrason, 2017. **17**(71): p. 267-274.

54. Aphale, R., et al., *Why Should We Avoid Excisional Biopsy of Breast Lump? ASOMA Guide for Managing a Discrete Breast Lump.* Indian J Surg Oncol, 2023. **14**(1): p. 194-198.

55. Barr, R.G., *Sonographic breast elastography: a primer.* J Ultrasound Med, 2012. **31**(5): p. 773-83.

56. Kondov, B., et al., *Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients.* Open Access Maced J Med Sci, 2018. **6**(6): p. 961-967.

57. Kolečková, M., et al., *Age-associated prognostic and predictive biomarkers in patients with breast cancer.* Oncol Lett, 2017. **13**(6): p. 4201-4207.

58. Sahin, A.A., et al., *Ki-67 immunostaining in node-negative stage I/II breast carcinoma. Significant correlation with prognosis.* Cancer, 1991. **68**(3): p. 549-57.

59. Kim, J.Y., J.K. Shin, and S.H. Lee, *The Breast Tumor Strain Ratio Is a Predictive Parameter for Axillary Lymph Node Metastasis in Patients With Invasive Breast Cancer.* AJR Am J Roentgenol, 2015. **205**(6): p. W630-8.

60. Cho, D.H., et al., *Correlation of the Strain Elastography-Derived Elasticity Scores with Prognostic Histologic Features, Immunohistochemical Markers, and Molecular Subtypes of Invasive Ductal Carcinoma.* J Korean Soc Radiol, 2019. **80**(4): p. 717-727.

61. Xing, X., et al., *A Model Combining Conventional Ultrasound Characteristics, Strain Elastography and Clinicopathological Features to Predict Ki-67 Expression in Small Breast Cancer*. Ultrason Imaging, 2024. **46**(2): p. 121-129.

62. Wang, H., et al., *Diagnostic and Predictive Values of Strain Ratios in the Regions of Interests in Reference Tissue for Breast Tumor*. Cancer Manag Res, 2021. **13**: p. 1017-1028.

9. ÖZGEÇMİŞ

A. Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Büşra Gülnihal SOYLU YUMAK
Doğum Tarihi :
Yabancı Dil Bilgisi :
Görev Yeri :
:
E-posta Adresi :
Telefon

B. Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mezuniyet tarihi:30.09. 2019

C. İş Tecrübesine Ait Bilgiler

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşlar:
T.C. Sağlık Bakanlığı Varto Devlet Hastanesi (3 ay)

D. Klinik Araştırmalarla İlgili Genel Bilgiler

Poster Sunumları-Yayınlar
PS-418 SİNYAL VOİD GÖRÜNÜMÜNÜ KORUYAN DURAL SİNÜS VEN TROMBOZU: T2AG HER ZAMAN YARDIMCI OLMAZ, TRD Kongresi 2022
PS-102 NADİR BİR OLGU: POSTERİOR FOSSADA BEYİN SAPINI BASILAYAN EPİDERMOİD KİST, TMRD Kongresi 2024
PS-182 SOL ÜST KADRAN AĞRISINDA NADİR BİR NEDEN: AKUT APANDİSİT, TRD Kongresi 2024
C-19448 TIMING THE CYCLE: DOES MENSTRUAL PHASE INFLUENCE THE BACKGROUND PARENCHYMAL ENHANCEMENT ON BREAST MRI?, ECR 2025

10. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

ANKARA EAH BAŞHEKİMLİĞİ
ANKARA EAH ETİK KURULU BİRİMİ
4.07.2024 14:59:23 E-93471371-514.10-247821570
247821570

T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : E-93471371-514.10-247821570 04.07.2024
Konu : E.Kurul – E-24-182- Etik Kurul Kararı

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

182 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği'nden **"Meme Maling Kitle Lezyonlarında Strain Elastografi İle Elde Edilen Strain Ratio Değerleri İle Ki-67 İndeksi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi"** konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle **03.07.2024** tarihinde uygun görülmüştür.

Prof. Dr. UĞUR KOÇER
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 1E3591BC-FB25-4B35-84A4-81380E78FD1A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Hacettepe Mh. Ulucanlar Cd. No:89 06230 Altındağ / ANKARA 06230
Telefon No:
e-Posta: İnternet Adresi: https://www.saglik.gov.tr/
Kep Adresi:

Bilgi için: Sibel TOKU
Sağlık Teknikeri
Telefon No: 03125953189

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme Maling Kitle Lezyonlarında Strain Elastografi İle Elde Edilen Strain Ratio Değerleri İle Ki-67 İndeksi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad.No:89 Altındağ/Ankara
	TELEFON	0312 595 31 89
	FAKS	0312 363-33 96
	E-POSTA	aeahetikkurul06@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif ☐	Retrospektif ☒		
		Tanımlayıcı	☐		
		Gözlemsel Çalışma	☒		
		Kesitsel Çalışmalar	☐		
		Kohort Çalışmaları (Prospektif, Retrospektif, Çift yönlü)	☐		
		Olgu- Kontrol Çalışmaları	☐		
		Kalitatif Analizler	☐		
		Anket Çalışmaları	☐		
		Deneysel Çalışmalar (Doğrudan Müdahale İçermeyen, İlaç ve Tıbbi Cihaz Çalışması Olmayan	☐		
		Diğer ise belirtiniz:			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	**Belge Adı**	**Tarihi**	**Versiyon Numarası**	**Dili**
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	**Belge Adı**		**Açıklama**
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme Maling Kitle Lezyonlarında Strain Elastografi İle Elde Edilen Strain Ratio Değerleri İle Ki-67 İndeksi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

KARAR BİLGİLERİ	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
	Karar No: 182/2024	**Tarih: 03/07/2024**	
	Yukarıda bilgileri verilen **SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği'nden Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN** tarafından yapılması planlanan ve **Dr. Büşra Gülnihal SOYLU' nun** Tez çalışması olan **"Meme Maling Kitle Lezyonlarında Strain Elastografi İle Elde Edilen Strain Ratio Değerleri İle Ki-67 İndeksi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi"** isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof. Dr. Uğur KOÇER**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ugur KOÇER	Plastik,Rekonstrüktif ve Estetik Cerrah	SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Güray SOYDAN	Farmakoloji	Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Hülya BAŞAR	Anestezi ve Reanimasyon	SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Burcu DUYUR ÇAKIT	Fizik Tıp ve Rehabilitasyon	SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Hatice ÇELİK	Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ağız Yüz ve Çene Cerrahisi	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN	Radyoloji	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Aziz Mutlu BARLAS	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Nurten ÜNLÜ	Göz Hastalıkları	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Seyhan DEMİR KARABULUT	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Rukiye ÜNSAL SAÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Erdal DEMİRTAŞ	Acil Tıp	SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Erkan BÜYÜKDEMİRCİ	Halk Sağlığı Uzm.	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza: