T. C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

KOMBİNE STRAİN VE SHEARWAVE (ARFİ) SONOELASTOGRAFİ YÖNTEMLERİNİN MEMENİN SOLİD LEZYONLARININ TANIYA KATKISINDA, BİRADS SINIFLAMASINDA ROLÜ VE MEME KANSERİ MOLEKÜLER ALT GRUPLARI İLE HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHDİ GANBAROV

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR PINAR BALCI

ÖZET

KOMBİNE STRAİN VE SHEAR-WAVE SONOELASTOGRAFİ YÖNTEMLERİNİN MEMENİN SOLİD LEZYONLARININ TANIYA KATKISINDA, BİRADS SINIFLAMASINDA ROLÜ VE MEME KANSERİ MOLEKÜLER ALT GRUPLARI İLE HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU

Giriş ve Amaç

Bu çalışmada MG ve US'de tespit edilen meme lezyonların malign ve benign ayırımında sonoelastografi (SE) yöntemlerinin etkinliğinin araştırılması ve meme kanseri moleküler alt grupları sonuçları ile karşılaştırılarak korelasyonun olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır**.**

Gereç ve Yöntem

Yaşları 27-86 arasında değişen, MG ve US ile memesinde solid lezyon saptanan toplam 55 hasta dahil edildi. Strain SE yöntemi ile elde edilen renkli kodlanmış haritalar değerlendirildi. Kompresyondan önce ve sonra elde edilen sinyaller sonucunda oluşan renk skalası Tsukuba skorlamasına göre değerlendirilerek 5 skora ayrıldı. Tüm lezyonların E-ratio değerleri hesap edildi. E-ratio değeri incelenen dokunun çevresindeki esneklik değerlerinin incelenen lezyonun esneklik değerlerine oranı olarak kabul edildi. Shearwave sonoelastografide (SWE) lezyona kompresyon yapılmadan hız ölçümleri elde edildi. Yapılan ölçümler histopatoloji sonuçları ve moleküler alt grupları ile karşılaştırıldı.

Bulgular

E-index değerlerin ortalaması malign lezyonlarda 3,9±0,8, benign lezyonlarda 2,6±1,2 ve E-ratio değerlerin ortalaması malign lezyonlarda 5,4±3,2, benign lezyonlarda 3,0±2,5 olarak ölçülmüştür. Lezyonların shearwave hız ölçümlerinin ortalama değerleri malign lezyonlarda 3,3±0,8, benign lezyonlarda 2,1±1.5 olarak ölçülmüştür. Bulgular Bağımsız T Testi değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). ROC analizi ile belirlenen E-index eşik değeri 2,8 alındığında % 78,8, özgüllük % 85,9, E-ratio eşik değeri 3,45 alındığında duyarlılık %78,5, özgüllük %83,0, shear dalga hız değeri 2,4 m/sn eşik değer alındığında duyarlılık %73,7, özgüllük % 82,8 bulunmuştur. ER reseptör yüzdesi ile SWE değerleri arasında negatif yönde korelasyon bulunmuştur.

Sonuç

Strain ve shearwave sonoelastografinin meme lezyonlarının benign ve malign ayırımında diğer yöntemleri tamamlayıcı bir teknik olduğunu ve bu lezyonlar için yapılması planlanan biyopsi ihtiyacını azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: ARFİ, meme kanseri, shearwave elastografi, sonoelastografi, strain elastografi,

ABSTRACT

THE ROLE OF COMBİNED STRAİN AND SHEAR-WAVE (ARFİ) SONOELASTOGRAPHY METHODS İN DİAGNOSİS AND BİRADS CLASSİFİCATİON OF THE SOLID LESIONS OF THE BREAST, HISTOPATHOLOGYC CORRELATION WITH MOLECULAR SUBGROUPS OF BREAST CANCER

Objective

The purpose is to evaluate the diagnostic performances of sonoelastography methods in the differentiation of malignant and benign breast lesions and to determine whether the correlation with the results of breast cancer molecular subgroups**.**

Material and method

A total of 55 patients whose ages ranged from 27-86 and had a breast lesion after mammography and breast USM examination were included in the study**.** Color scale of signals obtained before and after compressions was divided into 5 scores according to Tsukuba score. E-ratio values defined as the elasticity ratio between the peripheral and inspected tissue were calculated in all lesions. During shearwave sonoelastography evaluate speed measurement without compression to the lesion. All measurements were compared with histopathologic results and molecular subgroups.

Results

The mean E-index values were 3.9 ± 0.8 in malignant lesions, 2.6 ± 1.2 in benign lesions and E-ratio values were 5.4 ± 3.2 in malignant lesions and 3.0 ± 2.5 in benign lesions. Mean values of shearwave velocity measurements of the lesions were 3.3 ± 0.8 in malignant lesions and 2.1 ± 1.5 in benign lesions**.** Results were evaluated with Independent T test and statistically significant differences were found ($p<0.05$). When the E-index threshold value was determined as 2.8 by ROC analysis, it is 78.8%, specificity is 85.9%, E-ratio threshold value is 3.45, sensitivity is 78.5%, specificity is 83.0%, SWE rate value is 2,4 m/s sensitivity is 73.7% and specificity is 82.8%. A negative correlation was found between the percentage of ER receptor and SWE measurement.

Conclusion

Strain and shearwave sonoelastography are a complementary technique to differentiate breast lesions from benign and malignant and may reduce the need for biopsy for these lesions.

Key Words: ARFİ, breast cancer, shear-wave elastography, sonoelastography, strain elastography,

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında bana destek olan, sevgili hocam, tez ve akademik danışmanım **Sn. Prof. Dr. Pınar BALCI'ya**, hiçbir zaman yardımını esirgemeyen **Uzm. Dr. Işıl BAŞARA AKIN'a**, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren **Sn. Doç. Dr. Duygu GÜREL'e**, klinik desteklerinden dolayı **Sn. Prof. Dr. Ali İbrahim SEVİNÇ'e,** istatistik çalışmalarımda yardımını aldığım **Sn. Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a** ve tüm mamografi ünitesinde çalışan tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmem için bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta anabilim dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ olmak üzere tüm DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım araştırma görevlileri arkadaşlarıma da ayrı ayrı şükranlarımı sunarım.

Destekleri için herzaman yanımda olan canım annem ve kardeşim başta olmak üzere aileme ve tüm arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi dilerim.

DR. MEHDİ GANBAROV

İZMİR 2018

İÇİNDEKİLER:

KISALTMALAR.....vi

ŞEKİL LİSTESİ.....vii

TABLO LISTESI.....viii

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1

2. GENEL BİLGİLER.....3

2.1. Meme embriyolojisi 3

2.2. Meme anatomisi.....4

2.3. Meme kanlanması.....6

2.4. Meme innervasyonu 7

2.5. Memenin lenfatik drenajı.....8

2.6. Memenin ultrasonografik anatomisi.....9

2.7. Memenin mamografik anatomisi.....11

2.8. Meme lezyonları.....13

2.8.1. Memenin benign lezyonları.....13

2.8.2. Memenin malign lezyonları.....17

2.9. Meme kanseri ve evrelemesi.....22

2.10 Meme lezyonlarinda BİRADS skorlaması.....24

2.11. Meme kanserinin moleküler alt grupları.....25

2.12 Meme hastalıklarında görüntüleme yöntemleri.....28

2.12.1. Mamografi.....28

2.12.2. Ultrasonografi.....29

2.12.3. Doppler Ultrasonografi.....29

2.12.4. Manyetik Rezonans.....30

2.12.5. Bilgisayarlı tomografi.....31

2.12.6. Sintigrafi.....31

2.12.7. Pozitron Emisyon Tomografi.....31

2.12.8. Pnömokistografi.....32

2.12.9. Galaktografi.....32

3. SONOELASTOGRAFİNİN TEMEL PRENSİPLERİ.....32

3.1. Sonoelastografiye giriş ve tarihçe 32

3.2. Sonoelastografi fiziği.....34

3.2.1. Temel kavramlar.....34

3.2.2. Shear (kayma) dalgalarinin oluşumu.....38

3.2.3. Sonoelastografide kontrast rezolüsyonu.....39

3.3. Sonoelastografi yöntemleri.....40

3.3.1. Strain (kompresif) sonoelastografi.....40

3.3.2 Inceleme tekniği.....41

3.3.3. Semikantitatif değer (E-ratio).....43

3.3.4. Dinamik yöntemler (ARFİ).....44

4. GEREÇ VE YÖNTEM.....46

5. BULGULAR.....53

6.TARTIŞMA.....61

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI VE FARKLI YÖNLERİ.....71

8. SONUÇ.....72

9. OLGU ÖRNEKLERİ.....73

10. KAYNAKLAR.....79

KISALTMALAR

US	Ultrasonografi
MG	Mamografi
VKS	Vena Kava Süperior
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
İDK	İnvaziv Duktal Karsinom
LKİS	Lobüler Karsinoma in Situ
DKİS	Duktal Karsinoma in Situ
BT	Bilgisayarlı Tomografi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
MLO	Mediolateral Oblik
CC	Kraniokaudal
BIRADS	Breast İmaging Reporting Data System
SE	Sonoelastografi
ARFI	Akustik Radiation Force Impulse
SWE	Shear Wave Elastografi
TE	Transient Elastografi
ROİ	Region of Interest
ER	Estrogen receptor
PR	Progesteron receptor
HER 2/neu	Human epidermal growth factor receptor
RF	Radyofrekans dalgaları
FOV	Field of view
ALD	Atipik lobüler hiperplazi
TDLÜ	Terminal duktal lobüler ünite
ARC	Amerikan Radyoloji Koleji

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Memenin anatomisi……..5

Şekil 2. Memenin duktusları, lobülleri ve stromasının şematik görünümü……..6

Şekil 3. Meme dokusu hücreleri ve memenin dukto-lobüler (kanal-lobül) yapısı……..26

Şekil 4. İki tip kayma deformasyonun idealizasyonu (www.uwgb.edu./dutschs/structge/shear.htm).....37

Şekil 5. Longitidunal (ultasonografik) ve transvers (shearwave) dalgalarının cisimde yayılması……..38

Şekil 6. Strain elastografide dokudan kompresyondan önce ve sonra geri dönen RF dalgaları……..40

Şekil 7. Kompresyon sonrası yumuşak ve sert dokulardaki gerinim farkı.....41

Şekil 8. Tsukuba elastisite skorlaması……..48

Şekil 9. E-index belirlenmesinde region of interest (ROİ) yerleştirilmesi ……49

Şekil 10. E-ratio ölçümünün yapılması.....49

Şekil 11. Shearwave hız ölçümü sırasında elastografi penceresinin yerleştirilmesi ……50

Şekil 12. Lezyonların E-index, E-ratio ve shear dalga hız ölçümlerine göre çizilen ROC eğrisi……..56

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Meme Kanserlerinde TNM evrelemesi **(**https//www.cancerstaging.org**)** ……..24

Tablo 2. BİRADS skorlaması 25

Tablo 3. St Gallen konsensusunun meme kanseri moleküler alt tiplere göre tedavi önerileri**…….**.....29

Tablo 4. Bazı maddelerin Young modülleri.....35

Tablo 5. Hasta yaşı ve lezyon boyutlarının ortalama, ortanca ve standart sapma değerleri……52

Tablo 6. Lezyonların histopatolojik sonuçlarına göre dağılımları.....54

Tablo 7. Lezyonların BIRADS skorlamasına göre patoloji durumlarının dağılımı……..55

Tablo 8. Histopatoloji sonuçlarına göre lezyonların E-index, E-ratio, shear dalga hız değerleri.....56

Tablo 9. Lezyonların E-index, E-ratio ve shear dalga hız ölçümlerine göre çizilen ROC eğrisi……58

Tablo 10. Lezyonların E-index, E-ratio ve shear dalga hız eşik değerlerine patoloji sonuçlarının dağılımı……58

Tablo 11. E-index, E-ratio ve shear dalga hızının (m/sn) lezyonların BIRADS skorlarına göre dağılımı……60

Tablo 12. ER, PR reseptör yüzdesi ve ki-67 indeksi ile yaş, boyut ve SE ölçümleri arasında korelasyon……61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık ölüm oranına sahip ciddi hastalıklardan biridir (1). Dünya çapında yılda yaklasik 1.38 milyon yeni olgu ve 458.000 ölüm gerçekleşmektedir. Amerika ve Batı Avrupa ülkelerindeki her 8 kadından birinin meme kanserine yakalanma riski söz konusudur (2,3). Ayrıca meme kanseri vakalarının sayısı son yıllarda artmaktadir. Bu nedenle meme kanserinin erken tanısı hastalığın prognozu ve mortalite açısından önemlidir. Radyolojik tanı yöntemlerinin etkin kullanılması ve meme kanserinin erken tanısı, tedavi planının dogru yapılması ve dolayısıyla hastalığa bağlı mortalitenin azaltılmasinda çok önemlidir (3).

Meme kanserinin taramasında ve tanısında altın standart olan MG ve genellikle birlikte kullanılan USG incelemesine rağmen henüz istenilen duyarlılık ve özgüllük verilerine ulaşılamayıp, gereksiz girişimler halen sorun olmaya devam etmektedir. MG'de yoğun meme dokusu, US ise memedeki lezyonların ayırımında özgüllüğünün düşük olması ve yanlış pozitiflik tanısal doğruluğu azaltan önemli nedenlerdendir. Bu durumu mümkün olduğunca azaltabilmek amacıyla SE yöntemi kullanılmaya başlanmış ve memnun edici sonuçlar elde edilmiştir (4).

Son yıllarda, bir dizi üretici firmalar US cihazlarında gerçek zamanli bir doku sertliği ölçme tekniği olan elastografi yöntemini kullanmaya başlamıştır. Esneklik canli dokularin önemli özelliklerinden birisidir. Malign dokular içerdikleri yaygın desmoplastik reaksiyonlar nedeniyle benign dokulara göre daha sert özelliktedirler ve az deformasyona uğramaktadır (5,6,7). Yapılan son çalışmalarda elastografinin US'de saptanan meme solid lezyonlarının tanısında özgüllük oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (8,9,10). Pratikte meme görüntülemesinde en sık kullanılan iki temel SE yöntemi kullanılmakta olup bunlardan birincisi kompresif ya da gerilme (strain) elastografi, diğeri ise shearwave elastografidir (SWE). Ancak bu yöntemlerde doku esnekliğinin ölçülmesi ve görüntü oluşturma mekanizmaları birbirinden farklıdır. Strain elastografide dokunun elastikliği, transdüserin tekrarlayan kompresif hareketi sırasında lezyonda çevre

dokuya kıyasla oluşan deformasyon sonucu gelen eko sinyallerinin analiz edilmesi ve renklerle görüntü oluşmaktadır. Bu nedenle strain elastografide elde edilen veriler ve elastogramların interpretasyonu kullanıcı pratiğine bağımlıdır ve gözlemciler arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır (11,12). Diğer yöntem olan SWE'de ise transdüser tarafından oluşturulan akustik itici radyasyon kuvveti kullanarak shearwave oluşumu ve bu dalgaların dokudakı hızı ve yer değişmeleri sonucu doku sertliği ölçülebilmektedir. SWE'nin gözlemciler arasında meme lezyonlarının elastografik özelliklerini değerlendirmek için yüksek oranda tekrarlanabilir olduğu bildirilmiştir (13). Bununla birlikte, bu yöntemde meme lezyonu ve çevre meme dokularının shearwave hızındaki büyük değişiklikten kaynaklanan yansıma ve kırılma artefaktları diagnostik kaliteyi azaltan önemli faktörlerden biridir (14). Son yıllarda yapılan çalışmalar memenin benign-malign lezyonlarının ayırımında strain ve shearwave SE'nin değerli yöntem oldukları bildirilmiştir (15,16,17,18). Aynı meme lezyonlarında strain ve shearwave SE yöntemleri uyğulandiğinda tutarlı veya benzer sonuçlar beklenmektedir. Bununla birlikte, her bir elastografi tekniğinin yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara yol açan kendine özgü dezavantajları olduğu için, kullanılan tekniklere bağlı olarak değişken sonuçlar mümkün olabilmektedir. Ayrıca, meme kalınlığı, lezyon büyüklüğü ve histolojik profilin, memenin benign ve malign lezyonlarının ayırımında elastografinin duyarlılığını ve özgüllüğünü etkilediği gösterilmiştir (11).

Bu çalışmanın amacı rutin MG ve US incelemelerinde saptanan solid lezyonların benign-malign ayırımında strain ve shearwave SE yöntemlerinin katkısını araştırmak ve her bir yöntem için etkin eşik değer belirlemektir. Bunun yanında SE değerlerinin malign lezyonların moleküler alt grup sonuçları ile karşılaştırılarak korelasyonun olup olmadığını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ

Memeler ektodermal orjinli cilt glandlarıdır (apokrin bezlerdir). Embriyonik dönemin 5-6. haftasında kalınlaşmış ektodermin oluşturduğu iki ventral bant (meme hattı süt çizgisi) belirginleşir. Bu hat aksilla tabanından başlar, inguinal bölgeye kadar devam eder. 7- 8. haftalarda göğüs duvarı mezenkimine doğru bir invajinasyon oluşur. 16. haftada epitelyal tomurcuklar gelişir ve dallanır. 20- 32. haftalarda fetal dolaşıma giren plasental seks hormonları, meme kanallarını oluşturmak için epitelyal tomurcukların kanalizasyonunu indükler (13,19,20,21).

Bilateral meme tomurcuklari 5. ayda bu katlantıların üst 1/3 kısımlarının ortasında mezenşimal proliferasyon ile oluşur. Bu sırada katlantılarin diger kısımları geriler. Eğer 4 primitif süt bandının gerilemesinde ya da dağılımında bir yetersizlik olursa, kadınların %2- 6'sında görülen aksesuar meme dokusu oluşur. Özellikle aksiller bölgede bulunan aksesuar meme dokusu mamografide asıl meme parankiminden ayrı olarak görülebilir. Aksesuar aksiller meme dokusu enderdir ve genellikle iki taraflıdır (21).

Polimasti, süt bandı boyunca aksesuar memeler; politeli, aksesuar meme başları;hipoplazi; amasti, meme yokluğu; amazi, memenin parankiminin yokluğu gelişimsel meme anomalileridir (22,23).

Doğumda ve çocukluk döneminde memede sadece rudimanter duktuslar bulunur. Pubertede hipofizer FSH ve LH overlerden östrojen salgılanmasını uyarır. Östrojen uyarısı ile memeler büyür ve olgunlaşır. Erken adolesan dönemde overlerin östrojen sentezi progesteron sentezinden fazladır. Gelişmekte olan memeye östrojenin etkisi longitudinal duktal büyümeyi ve terminal duktül

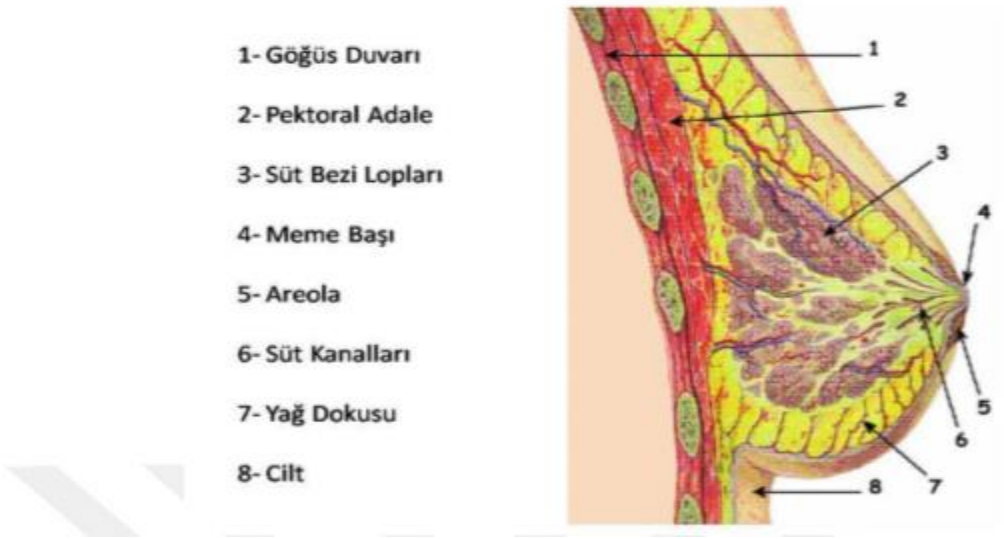
tomurcuklarının oluşumunu stimüle etmektir. Periduktal bağ dokusu ve yağ depolanması artar. Pubertede mamografik olarak meme çok dens ve homojen görülür. Erişkin memesinde progesterona yanıt olarak lobüllerin oluşumu ile karakterize olan glandüler gelişimin ikinci evresi oluşur (19,23).

2.2 MEME ANATOMİSİ

Meme erişkin bir kadında göğüs ön duvarında pektoral fasyanın yüzeyel ve derin tabakaları içinde yer alır. Yukarıdan aşagiya 2. ve 7. kaburgalar arasında, medialde sternumun kenarından, lateralde ön ve orta aksiller çizgiye kadar uzanırlar (24). Meme üst dış ucunda, m. pectoralis major kasının alt kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır (Spence'in aksiller kuyruğu). Bu uzantı bazen ele gelen, hatta gözle görülebilen bir kitle oluşturabilir. Normal bir memenin ağırlığı 150-200 gram iken laktasyondaki memenin ağırlığı 400-500 gramdir (25). Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok dış kadranda yerleşmiştir. Bu nedenle lezyonlar daha sık üst dış kadranda görülür (24,26). Derin planda, memenin yaklaşık dörtte üçü m. pectoralis major üzerinde bulunur. Dışta m. serratus anteriorun, altta kısmen m. serratus anterior ve eksternal oblik kasın, içte de rektus kılıfının üst kısmını örter (25,26).

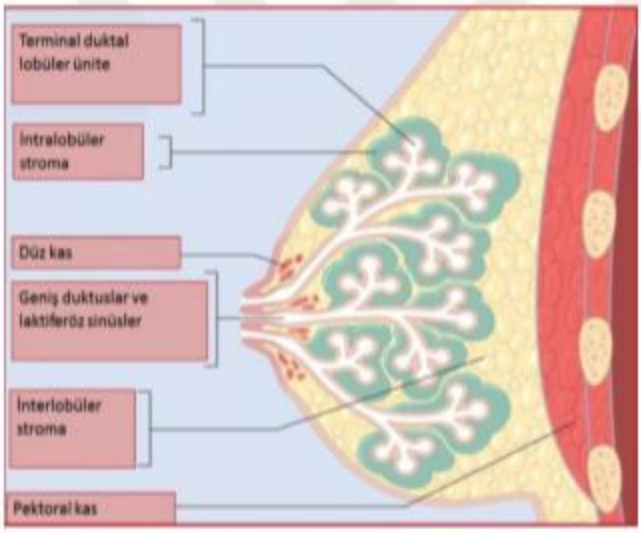
Memelerin orta bölümüne rastlayan kısımda meme başı ve areola bulunmaktadir. Bu bölge meme derisine göre, yoğun pigment birikiminden dolayı daha koyu renktedir. Gebelikte östrojen seviyesinin artması sonucu areolanın rengi daha da koyulaşır (27). Meme göğüs ön duvarında yüzeysel fasya içerisinde yer alir. Yüzeysel fasyanın yüzeysel veya subkutan tabakası hemen dermisin altındadır. Bu tabakadan başlayan fibröz lifler deriye ve meme başına uzanır. Bunlar memenin üst kısmında daha fazla gelişmiş olup Cooper ligamentlerini oluşturur. Cooper ligamentleri cilt ile yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanan ve meme parankimini saran, yönleri cilde dik olan ve meme dokusunu septalara ayıran fibröz bantlardır (ligamanlardır). Bunların uzanımlarına 'Duret Crestleri' denir. Cooper ligamanlarının malign

tümörlerle infiltre olması sonucu ya da herhangi bir nedenle gelişen fibrozis nedeniyle kısalması ile deride karakteristik içeri çekilmeye neden olur (Portakal kabuğu görünümü- Peau D'orange). Kanserin sekonder işaretlerinden olan ciltte retraksiyonun nedeni budur. Kansere yanıt olarak gelişen bu desmoplastik reaksiyon komşu duktusların duvarlarını da kalınlaştırır. Bunların mammogramlarda belirginleşmesine, kısalmalarıyla da meme başı çekintisi oluşmasına neden olur (19,20).



Şekil 1. Memenin anatomisi (30)

Memede süt kanalları sistemi asinüslerin birleşerek terminal duktus adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar. Terminal duktusun biri lobül içinde (intralobüler segment) ve diğeri lobül dışında (ekstralobüler segment) olmak üzere iki bölümü vardır (28). Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesi ile laktifer duktus olusur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerler ve meme başının altında laktifer sinüs olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Bu laktifer sinüsler ampulla adı verilen çok katlı yassı epitel ile örtülü son kısım ile meme başından dişarı açılırlar. Aktif olmayan bir memede ampulla dökülmüş epitelyum hücrelerinin artıklarıyla doludur ve bunlar duktus ağızlarını bir tıkaç gibi kapatırlar. Her bir lobu drene eden laktifer duktusların çapı 2-4 mm ve subareolar bölgedeki laktifer sinüslerin çapı da 5-8 mm'dir (29).



Şekil 2. Memenin duktusları, lobülleri ve stromasının şematik görünümü (31).

2.3 MEME KANLANMASI

Memenin arteryel kanlanması üç kaynaktan oluşmaktadır: (19,20,23,32).

1. İnternal Mamarian arterin ön perforan dalları (subklavyen arter dalı)

Büyük oranda memenin medialini ve orta kısımlarını besler. Bunlar memenin en büyük damarları olup laktasyon sırasında büyük oranda genişlerler.

2. İki, üç, dört ve beşinci posterior interkostal arterlerin perforan dalları (torasik aort dalları)

Anterior ve posterior dallara ayrılıp, anterior dallar meme derisini ve parankiminin lateralini beslerken, posterior dallar da kaslara gider.

3. Aksiller arterin dalları; lateral torasik arter, süperior torasik arter, torakoakromial arterin pektoraldalı, subskapular arter.

Memenin üst dış kadranını ve meme kuyruğunu beslerler.

Arterler arasında yaygin anastomozlar izlenmektedir. Doppler ultrasonla değerlendirildiğinde memenin vasküleritesi menstruel siklusta değişmekte ve ovülasyon zamanına yakın en yüksek düzeye ulaşmaktadır (33).

Memenin venöz drenajı areola çevresindeki pleksustan başlar ve bu bölgeden ve parankimal dokudan devam ederek yukarıda bahsi geçen arterlere eşlik eder; ancak ek yüzeyel venöz bir pleksus da vardır (33). Meme venlerinin dağılımı metastatik karsinom embolilerinin yolculuğunu ve metastaz hedeflerini belirler: (34)

1. İnternal Mamarian ven-Innominate ven-vena kava superior (VKS)-Akciger Kapiller Ağı
2. Aksiller ven-Innominate ven-VKS-Akciger Kapiller ağı
3. Interkostal venler-Azygos venleri-VKS. -Akciger Kapiller Ağı
4. Interkostal venler-Vertebral venöz pleksuslar-Vertebra Metastazları

Batson teorisine göre kaydedilen bu son ilişki sonucunda; içinde kapakçık olmayan sistemde basıncın da düşük olması nedeniyle retrograd kan akımı kolayca oluşur. Böylece meme kanserindeki metastatik hücreler vertebralara kan yoluyla retrograd olarak yayılabilmektedir (35).

2.4 MEMENİN İNNERVASYONU

Memenin innervasyonu genelde 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları ile olmaktadır. 4. interkostal sinir dalları meme başını innerve etmektedir (36). Serratus anterior kasını inerve eden Nervus torasikus longus'tur (Charles Bell siniri). Aksiller diseksiyon esnasında bu sinir korunmalıdır. Kesilmesi Serratus Anterior'un felcine ve '"Skapula Alata' durumunun ortaya çıkmasına neden olur (35).

Memeyi innerve eden eferent sinir lifleri primer olarak postgangliyonik sempatik sinirlerdir ve deri ve ciltaltı dokulardakı ve kan damarlarındaki düz kası innerve etmektedir. Sempatik sinir lifleri ise meme başı ereksiyonunu saglayan meme başının sirküler düz kaslarını ve laktifer duktusları çevreleyen düz kası ve erektör pili kaslarını innerve etmektedir (29).

2.5 MEMENİN LENFATİK DRENAJI

Memenin lenfatik drenajı değişken olup başlıca üç yoldan olur:

1. Aksiller lenf nodları

Memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini aksiller lenf nodları oluşturur (%75). Aksiller lenfatik sistem bir bütün olmasına karşın tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılma derecesini belirlemek amacıyla alti farklı grup tanimlanmıştır. Aksiller lenf nodu sayısı 20 ila 40 arasında değişmektedir (37,38).

1. Eksternal lenf nodülleri (anterior ya da pektoral grup)

2. Skapuler lenf nodülleri (posterior veya subskapuler grup)

3. Santral lenf nodülleri

4. Interpektoral (Rotter Grubu) lenf nodları

5. Aksiller Ven lenf nodülleri (Lateral Grup)

6. Subklavikuler lenf nodülleri (Apikal Grup)

Aksiller lenf nodları pektoral minör kasiyla komşuluguna göre asağıdan yukarıya doğru: a) alt grup lenf nodları (Level I), pektoral minör kasının laterali ve asağısında; b) Orta grup lenf nodlari (Level II), pektoral minör kasının arkasında ve c)üst grup lenf nodları (Level III), pektoral minör kasının üst kenarının yukarısındakı lenf nodlarını kapsamaktadır.

2.Parasternal (internal mammarian) lenf nodları

Memenin özellikle medial kisminin olmak üzere, toplam lenfatik akiminin %3-25'ini alir.

3.Posterior interkostal lenf nodları

Meme lenfatikleri interlobüler veya perilobüler bölgelerden drenaja başlarlar. Lenfatik akımın subkutanöz ve intermammarian damarlardan sentrifugal olarak aksiler ve internal meme lenf nodüllerine doğru olduğu kabul edilmektedir.

2.6 MEMENİN ULTRASONOGRAFİK ANATOMİSİ

Memenin tüm anatomik yapıları US ile tespit edilebilir. Yüzeyden başlayarak derin dokulara doğru memede dört farklı bölge gözlenmektedir :

1) Cilt, meme başı ve areola

2) Ciltaltı yağ dokusu

3) Glandüler ve fibröz tabaka

4) Retromammarian bölge

Cilt dermisi temsil eden hipoekoik bir bant ile ayrılan iki hiperekoik çizgi olarak görülebilir ve 0,5 ve 2 mm arasında degişen bir kalınlığa sahiptir. Areola ve meme başı genellikle akustik sinyalin attenüasyonuna bagli hipoekoik izlenmektedir. Meme başı düzeyinde akustik sinyal güclü attenüasyon göstermekte olup buna bağlı alttakı yapılar maskelenebilir. Meme ucunda, laktiferöz kanallar içerige bağlı olarak anekoik veya orta derecede ekojenik tübüler yapilar olarak seçilebilmektedir. Laktiferöz kanallar 2-3 mm olup perifere dogru çapı azalmaktadir.

Cilt altı doku cilt ve meme fasyası arasında kalan bölge olup; çoğunlukla adipoz doku içerir ve bu nedenle glanduler dokuya kıyasla daha hipoekoiktir. Bu dokunun kalınlığı 2-3 cm'ye kadar değişmektedir. Ciltaltı dokuda deriden glandüler bölgeye kadar çapraz uzanan Cooper ligamanlarına ait ince hiperekoik bantlar görülmektedir.

Ciltaltı doku ve retromammarian bölge arasında bulunan glandüler bölge apeksi areolaya tabanı ise pektoral kaslara doğru üçgen bir şekle sahiptir ve ince hiperekoik fasiya ile çevrilidir. Bu bölgenin ekopaterni glandüler ve yağ dokusu oranina bağlı olarak değişmektedir. Glandüler doku ve stroma ekojenik iken, yağ dokusu hipoekoiktir.

Retromammarian bölgede yağ ve kas tabakası hipoekoik olarak görülür. Görüntü alanına giren kostalar hipoekoiktir ve posterior bölgelerinde akustik gölge meydana getirir. Normal intramammaryan ve aksiller lenf bezleri uzun, ovoid konfigürasyonlu ve genellikle ekojenik yağlı hilusları bulunan hipoekoik yapilar olarak izlenmektedir (19,39,40,41).

2.7 MEMENİN MAMOGRAFİK ANATOMİSİ

Mamografi (MG) memenin yumuşak dokusunu ve patolojik değişikliklerini yansıtan primer görüntüleme yöntemidir. Normal memenin MG görünümü yağ ve fibroglandüler doku miktarına bağlıdır: Yağ dokusu radyolusent, fibroglandüler doku ise radyoopaktır. MG'nin duyarlılığı kuvvetli bir şekilde memenin dansitesine bağlıdır. MG'de meme; kütanöz yapılar (deri, areola, meme başı), ciltaltı yağ tabakası ve glandüler tabaka olmak üzere üç bölümde izlenir. Cilt dokusu homojen ince ve devamlı radyoopak bant şeklinde olup alttakı radyolusent ciltaltı yağ dokusundan net olarak ayrılmaktadır.

Areola genellikle 3-5 mm bir kalınlığa sahip silindrik şekilli santral opasite olarak izlenmektedir. Posteriorda yer alan retroareolar bölge üçgen şekilli bir alan olup burada meme kanseri gibi fokal lezyonlar gizlenebilir, bu nedenle özellikle dikkatli değerlendirilmelidir. Normal koşullarda laktiferöz kanallar tespit edilemez. Kanal dilatasyonu durumunda farklı kalınlıklarda lineer opasiteler şeklinde görülebilir.

Ciltaltı yağ dokusu cilte kıyasla daha kalın radyolusent tabaka görünümde olup, lifli doğrusal tarafından çapraz kalın radyolus tabaka olarak görünür. Ciltaltı yağ dokusunda 'Duret crestleri 've Cooper' ligamanlarına ait çapraz seyirli lineer fibröz yapılar ayırdedilebilir. Meme dokusu apeksi meme başına yönelik üçgen şeklindedir. Dokunun dansitesi ve şekli kişiden kişiye değişiklik göstermekte olup hormonal stimullerden de etkilenmektedir. MG'de memeler doku dansitesi ve fibroglandüler doku yoğunluğuna göre sınıflandırılır.

Meme dokusu posteriorunda retromammarian yağ dokusu ve pectoralis major kasını örten prepektoral fasya izlenmektedir. Pektoral kas homojen radyopaktır. MG'nin kalite kontrolünde pektoral kasın mutlaka her iki projeksiyonda görüntü alanına girmesi önemlidir.

Vasküler yapılar özellikle yağlı meme dokusunda daha kolay seçilemkte olup ince lineer opasiteler şeklindedir. Özellikle yaşlı ve diyabetik hastalarda sık olmak üzere bazen pariyetal kalsifikasyonlar içermektedir (19,32).

2.8 MEME LEZYONLARI

2.8.1 BENİGN LEZYONLAR

2.8.1.1 FİBROADENOM

Fibroadenom memenin en sık görülen solid benign lezyonudur. Stromal ve epithelial dokulardan oluşmaktadır. Özellikle 20-30 yaşları arasında daha sık görülür. 40 yaştan sonra insidansı azalmaktadır. %10-15 oranında multipldir ve bilateral olabilir.

MG'de fibroadenomlar keskin sınırlı, oval, yuvarlak ya da lobüle şekilli dansiteler olarak izlenirler. Hormonal duyarlılıkarına bağlı genellikle hamilelik döneminde büyüyen, postmenapozal dönemde ise involyusyona uğrarlar. Adelösanlarda, hızlı büyüyen kitle görüldüğünde sonografik bulguları fibroadenoma benzeyen Filloides tümör akla gelmelidir (42). Fibroadenomlarda kalsifikasyonlar genellikle kaba, patlamış mısır benzeri ya da 2 mm'den büyük biçimsiz dağınık şekilde izlenmekte olup çok nadir de olsa pleomorfik, lineer ya da granuler tarzda mikrokalsifikasyonlar da görülebilir. Fibroadenomların genellikle transvers çapları ön arka boyutlarından büyüktür (43). Genellikle homojen olmakla birlikte fazla büyüdüklerinde nekrotik alanlara bağlı heterojen görünümde izlenebilir. Eğer hiyalin matriks ya da kalsifikasyon derecesi fazlaysa US incelemede ses dalgalarını absorbe etmesi nedeniyle akustik gölgelenme gösterebilir. Bu tip vakalarda malignite olasılığını dışlamak zordur (44). Fibroadenomlardan malignite gelişmesi nadir olup gelişen en sık kanser %65 oranında lobüler karsinomdur.

2.8.1.2 İNTRADUKTAL PAPİLLOM

Papillomlar benign epitel hücreleri ile örtülü santralinde fibrovasküler doku bulunan intraduktal tümörlerdir (45). Tüm meme lezyonlarının %1-2'sini oluşturmaktadır. Daha çok 4. ve 5. dekatlarında tanı konur. Seröz, sarı, kahverengi ya da kanlı meme başı akıntısı şeklinde belirti verirler. Periferal intraduktal papillomların yaklaşık %8-10 malignite riski vardır. MG'de genelde fark edilmesi zordur. Daha büyük papillomlar US'de retroareolar bölgede tespit edileblir. Galaktografide meme duktuslarına iyotlu kontrast madde verilerek intraduktal dolum defektleri fark edilerek tanı konulmaktadır. (46).

2.8.1.3 KİSTLER

Kadınlarda en sık rastlanan meme lezyonudur. Sıvı ile dolu yuvarlak veya oval kitlelerdedir ve terminal duktal lobüler üniteden kaynaklanırlar. En sık 35-50 yaş arasında görülürler (47) Soliter veya multipl olabilirler. Östrojen stimülasyonu ile proliferasyona uğrayabilirler. Klinik olarak genellikle asemptomatik olup MG veya US sırasında insidental olarak saptanır.

Tanıda ilk tercih edilecek yöntem US'dir (47). US incelemesinde meme kistleri basit, komplike veya kompleks olarak tanımlabilir. Basit kistlerin benign lezyonlar olarak kabuledilmektedir ve girişim gerektirmezler. Komplike kistler US incelemede düşük dereceli internal ekolar veya debris içerebilirler. Bazen bu kistler iyi sınırlı solid kitleyi yansıtabilir. Kompleks meme kistleri kalın duvarlı, kalın septalı veya solid komponenti olan kistlerdir (48). Komplike kistlerin malignite riski %2'den azdır ve 6 ay aralıklı izleme alınabilir veya aspire edilebilirler.

2.8.1.4 SKLEROZAN ADENOZİS

Sklerozan adenozis terminal duktal lobüler ünitelerin proliferasyonu ve asinus sayısı artışı ile karakterize benign proliferatif durumdur. Meme dokusu içerisinde multipl nodüller ,fibröz doku ve farklı boyutlarda mikrokistler izlenebilir. MG'de düzgün veya irregüler sınırlı, bazen anatomik distorsiyona yol açan ve içerisinde pleomorfik, punktat veya amorf kalsifikasyonlar içeren kitle formu şeklinde tespit edilebilir. Sklerozan adenozis; fokal, generalize ve tümör benzeri proliferasyon olmak üzere üç alt gruba ayrılır. Nadiren de olsa atipik lobüler hiperplazi ya da lobüler karsinoma in situ ile birliktelik gösterir. Bu tip adenoziste kanser riski 1,5-2 kat artar (44).

2.8.1.5 RADYAL SKAR

Radyal skar veya kompleks sklerozan lezyon rozet şeklinde proliferatif benign meme lezyonu olup gerçek cerrahi skar değildir. Etyolojisi idiyopatik olup lokal inflamatuar reaksiyon ve kronik iskemi ile bunu izleyen yavaş enfarkt muhtemel nedenler arasındadır. Terminolojide genel olarak 1 cm'ye kadar olan lezyonlar radyal skar, daha büyük olanlar ise kompleks sklerozan lezyon olarak isimlendirilir. 30-60 yaş aralığında görülürler. MG'de tipik görünümü santral radyolüsen alan ile asimetrik dansite veya parankimal distorsiyondur ve ayrı bir kitle görünümü oluşturmazlar. Radyal skarların ve invaziv kanserlerin MG görüntülerinde önemli ölçüde benzerlik vardır ve patolojik doğrulama için eksizyonel biyopsi çoğunlukla gereklidir (49). Lezyon içinde yağ varlığı meme kanserlerinde olmayan bir bulgu olup, radyal skar tanısını destekleyebilir (50).

2.8.1.6. FİLLOİDES TÜMÖR

Filloides tümörler periduktal stromal dokudan kaynaklanan meme tümörüdür. Memenin fibroepitelyal tümörlerinin %2,5'ini ve tüm meme tümörlerinin % 0,3'ünü oluşturur (46). Karsinomlara göre daha erken yaşlarda, fibroadenomlara göre daha geç yaşta görülmektedir. En sık 3.-5. dekatta

görülür. Memede ağrısız, yuvarlak ve mobil kitle görünümünde olup, ortalama çap 5-9 cm civarındadır. Epitelyal hiperplazi ve stromada aşırı gelişme ile karakterize olup %80 oranında benigndir. Filloides tümörlerin %20'si malignite potansiyeline sahip olup metastaz yapabilirler. MG ile tanısı mümkün değildir (44).

US'de genellikle iyi sınırlı oval ya da lobüle ya da lobüle olup fibroadenomlara benzerler. Hücresel yapıdaha güçlü olduğundan posterior akustik güçlenme gösterirler. Genellikle homojen ekojenitede olup boyut artışı sonucu nekroza bağlı olarak heterojen görünümde de olabilirler. Kalsifikasyon görülmez, kesin tanı biyopsi ile konur (44).

2.8.1.7. HAMARTOM

Nadir görülen fibröz ve yağ dokusu içeren hamartomatöz lezyonlardır. Benign meme tümörlerinin % 0,7'sini oluştururlar. Değişen oranlarda stromal komponent, yumuşak doku epiteli ve yağ içerirler. Genellikle orta yaş grubu kadınlarda görülen ağrısız, hareketli, yavaş büyüyen lezyonlar olup orta sertlikte veya yumuşak kıvamda, iyi sınırlı kitleler olarak palpe edilirler. MG'de fibröz veyağ dokunun birbirinden ayırt edilmesi sonucu patognomonik bir görüntüsü vardır. US'de ise genellikle hiperekoik alanlar içeren heterojen eko yapısında, ancak düzgün sınırlı, posterior akustik güçlenmenin eşlik ettiği kitleler olarak izlenirler (44).

2.8.1.8. YAĞ KİSTİ VE YAĞ NEKROZU

Yağ hücrelerinden travma sonucu serbest lipitlerin saponifikasyonu ile ortaya çıkan gelişen benign yalancı kitledir. Operasyon veya travma sonrası ortaya çıkan kitlelerde akla gelmelidir. US'de fibrozis

nedeniyle hipoekoik yapıda, düzensiz sınırlı, posterior akustik gölgelenme gösteren kitleler şeklinde izlenir. Bu özellikleri ile solid meme kanserleri ile ayırımı oldukça zor olup biyopsi veya dinamik kontrastlı meme MRG gereklidir. Yağ kistleri bir yağ nekrozu çeşididir. US'de düzgün sınırlı, yuvarlak ve kapsüllü anekoik basit kist özelliğinde ancak, posteriorunda akustik güçlenme yerine akustik gölgelenme izlenen lezyonlar yağ kisti olarak değerlendirilmelidir (44).

2.8.1.9. GALAKTOSEL

Galaktosel veya kalktosel laktasyon döneminde ortaya çıkan uni veya multilokule retansiyon kistlerdir. MG'de oval veya yuvarlak şekilli basit kist benzeri lezyonlar olarak izlenebilirler. Tipik bulgu 90° mediolateral mammogramda yağ-sıvı seviyesinin izlenmesidir. Süt içeriğine bağlı US'de posterior akustik güclenme veren anekoik ya da hipoekoik olarak gözlenir (44).

2.8.1.10. FİBROKİSTİK MEME HASTALIĞI

Fibrokistik değişikliklerden atipik duktal veya lobüler hiperplazi ve lobüler karsinoma in situya (LKİS) kadar genişleyen histopatolojik durumları kapsar (51). Epitel hiperplazisi terminal duktal lobüler ünitenin (TDLÜ) bir takım proliferatif lezyonlarını içine alır. Fibrozis eşlik ede veya etmeyebilir.2.-4. dekadlarda sık görülür. Genel populyasyonla kıyaslandığında, nonproliferatif lezyonları olan kadında meme kanseri gelişme riski artışı proliferatif meme hastalığı olanlara kıyasla yoktur. Düşük dereceli duktal karsinoma insitu (DKİS) ise normal duktal hücrelerin yerini alan düşük dereceli hücrelerin monoklonal çoğalması ile karakterizedir. Atipik duktal hiperplazi saptanan hastaların izlemlerinde invaziv meme kanseri gelişme riskinin beş kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Atipik duktal hiperplazide görülen lümen içi kalsifikasyonlar DKİS'te görülenler ile aynıdır (52). Atipik duktal hiperplaziler tipik olarak mikrokalsifikasyon bulgusu vermekle birlikte MG'de nodül, spiküler lezyon, nodülle beraber kalsifikasyon

şeklinde görülebilirler. Atipik lobüler hiperplazi (ALD) ve lobüler karsinoma insitunun (LKİS) her ikisi de TDLÜ'den gelişir. LKİS her iki memede kanser gelişimi için en önemli risk faktörlerinden birisi olup meme kanseri görülme riski 8-10 kat artmıştır (52,53).

2.8.2 MEMENİN MALİGN LEZYONLARI

2.8.2.1. DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU (DKİS)

Duktal karsinoma in situ (DKİS), invaziv kanserlerden farklı olarak bazal membrana invazyon olmaksızın duktal epitel hücrelerin malign proliferasyonuyla ortaya çıkar. İnvaziv duktal kanser öncüsü olup kansere ilerleme riski yaklaşık 8-10 kat artmıştır. En sık olarak 40-60 yaşlar arasında izlenir. Tüm meme kanserlerinin %0,85'ini oluşturur. Histopatolojik olarak mikroskopik yapılarına göre komedo ve non-komedo olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılırlar. Komedo tip en malign tip olup, daha çok solid komponentten oluşur ve belirgin nekroz, kalsifikasyon alanları gösterir. İnvazif tümör gibi anjiyogenezi uyarmaktadır. Non-komedo DKİS kendi arasında solid, kribriform, mikropapiller ve papiller olmak üzere gruplara ayrılmaktadır (84). Duktal karsinoma in situ sıklıkla asemptomatiktir ve MG'de saptanan kalsifikasyonlarla kendini gösterir. Sıklıkla '"v' veya '"y' seklinde bir duktus boyunca uzanan ve dallanma gösteren ince lineer mikrokalsifikasyonlar ile birliktelik gösterme olasılığı oldukça yüksektir (%50-72). MG'de lezyon boyutu genelde mikrokalsifikasyon gözlenen alandan daha geniş boyutludur. US'de mikrokalsifikasyon varlığı gösterilemez ancak solid lezyon varsa ortaya konabilir (54).

MRG lezyon sınırlarının ve uzanımının belirlenmesinde, aynı meme ve karşı memede ek odakların ve cerrahi sınır pozitif olan olgularda rezidüel lezyonun gösterilmesinde konvansiyonel yöntemlere göre daha üstündür (55,56).

2.8.2.2. LOBÜLER KARSİNOMA İN SİTU (LKİS)

Terminal duktus lobüler birimlerinden köken alır ve bu nedenle sadece kadın memesinde gelişir. Popülasyonun yaklaşık %0,8-6'sında görülmektedir. LKİS tanısı için mikroskopik olarak neoplastik hücrelerin lobüler ünit içerisindeki asinüslerin yaklaşık %50-75'ini doldurup, genişletiyor olması gerekmektedir. LKİS lezyonlar genelde bilateral ve multifokal olarak yerleşirler. Olguların çoğunluğu 40-50 yaş arası ve premenopozal dönemdedirler (55).

Klinik ve görüntüleme olarak bulgu vermezler, genellikle başka bir nedenle yapılan ekzisyonel biyopside tanı alırlar. MG genellikle negatif, nadiren asimetrik opasite şeklinde bulgu vermektedirler. Meme MRG'de özgül bir bulgu vermemekle birlikte benign proliferatif proseslere benzer bulgu vermektedirler. LKİS tanısı konan hastaların yakın klinik takibi ve yıllık radyolojik izlem gerekmektedir. Ayrıca hastanın aile öyküsü gibi diğer risk faktörleri de bulunuyorsa takipte meme MRG'de yer almalıdır (57,58).

2.8.2.3 İNVAZİV DUKTAL KANSER (İDK)

En sık izlenen invaziv meme karsinomu alt grubu olup tüm meme kanseri olgularının yaklaşık %60-80'inini oluşturur. Genellikle 50 yaş civarında görülür. TDLÜ'den kaynaklanır ve memenin normal tubuler yapısını taklit eder.

İnvaziv duktal kanserler (İDK) kendisini oluşturan hücre tipine göre alt gruplara ayrılır. Eğer özel bir hücre yapısı yoksa İDK-NOS olarak sınıflandırılır. İnvaziv duktal kanserlerin yaklaşık %85 ile %90'ı başka alt türü belirtilmeden bu grup içinde yer alır. Bununla birlikte invaziv duktal kanserler seyrek görülen farklı histolojik tipte birkaç kategori içerir ki, bunlar; medüller, müsinöz (kolloid) ve tübüler kanserlerdir. Bu tip kanserler DKİS ile birliktedir, fakat nadiren LKİS ile de birlikte olabilir (56).

MG'de duktal karsinomların büyük çoğunluğu düzensiz konturlu, nodüler lezyon ya da spiküler konturlu yüksek dansiteli kitle lezyonu olarak izlenir (58). Lezyonların yaklaşık %30-40'ı mikrokalsifikasyon içerir. Diffüz büyüme paterni gösterenlerde mikrokalsifikasyon olasılığı düşük olup MG ile saptanması oldukça zordur. Bu tip vakaların tanısında MRG önerilmektedir (59,60). US'de sıklıkla lezyon, arkasında akustik gölgelenme gösteren, hipoekoik olarak izlenmektedir. İnvaziv duktal karsinomlar diğer özel tip meme kanserilerine göre daha kötü prognozludur ve 5 yıllık sağ kalın oranı daha düşüktür (61,62).

2.8.2.4 İNVAZİV LOBÜLER KANSER (İLK)

İkinci en sık rastlanan invaziv kanser tipidir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10'nu oluşturur Sıklıkla multisentrik olup, bilateral olma olasılığı %20'ye kadardır. Bu nedenle karşı memenin değerlendirilmesi önemlidir. Yüksek oranda hormon reseptör pozitifliği bulunmaktadır. Meme lobüllerinden geliştiği ve diffüz büyüme paterni gösterdiği için fibroglandüler doku ile dansitesi çoğu zaman aynıdır, bu da MG'de tanısını zorlaştırmaktadır (60,63,64). İnvaziv lobular karsinom tanısında MG'nin sensitivitesi literatürlerde %57-%81 arasında gösterilmektedir. Bu nedenle klinik şüphe halinde US ve MRG lezyonun tanısı ve yaygınlığının gösterilmesinde yararlıdır. MG'de en çok spikule kitlesel lezyon, asimmetrik dansiteler ve distorsiyon şeklinde teşhis edilmektedir.US'de daha çok posterior akustik gölgelenme veren heterojen hipoekoik, keskin olmayan sınırları ile karşımıza çıkmaktadır. MG ve US'de tanı konma zorluğuna ragmen prognozu orta derecededir (65).

2.8.2.5 MEDÜLLER KARSİNOMA

İnvaziv duktal kanserlerin histolojik özel bir alt grubu olup yüksek sellülarite göstermektedir. Tüm meme kanserlerinin %5-7'sini oluşturur. Duktal tip kanserlere göre daha erken yaşta görülür. Sıklıkla BRCA-1 gen mutasyonu nedeniyle risk altında olan kadınlarda görülmektedir (66). Klinik olarak genellikle hızlı büyüdüğü için palpalbl kitle ile karşımıza çıkar. MG'de meme parankime göre daha dens, kısmen düzgün sınırlı, oval ya da yuvarlak lezyonlar olarak saptanırlar.

US'de homojen hiperekoik veya hipoekoik kitle olarak tespit edilebilir. Çok büyük boyutlara ulaştığında santralindeki nekroza bağlı kistik alan ve mikrokalsifikasyon görülebilir. Prognozu duKtal invaziv kansere kıyasla daha iyi olup 5 yıllık yaşam oranı %85-%90 olarak rapor edilmektedir (60, 67).

2.8.2.6 . MÜSİNÖZ KARSİNOMA

Tüm meme kanserlerinin %2'sini oluşturup, sıklıkla daha yaşlı kadınlarda görülen özel tipte meme kanseridir. Bu kanser histolojik olarak düşük dereceli kanser hücrelerinin çevrelediği ekstrasellüler müsin gölcükleri ile tanınır. Müsinöz kanserlerin yaklaşık % 65'inde hormon reseptörü pozitiftir. Saf ve miks müsinöz tipleri vardır. Saf tip müsinöz karsinomlarda 10 yıllık sağ kalım oranı %90'larda bildirilmiş olup çok iyi prognoza sahiptir (62).

2.8.2.7 PAPİLLER KARSİNOMA

İnvaziv duktal karsinomun diğerlerine göre daha nadir bir alt tipidir. Tüm meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Genellikle nodüler büyüme gösterir. Lezyon boyutları nadiren 3 cm üzerinde olur. MG'de medüller ve müsinöz tip kanserlerdeki gibi düzgün sınırlı ve yüksek dansiteli lezyonlar olarak görülür. Bu iki tip karsinomdan farklı olarak sıklıkla mikrokalsifikasyon gösterirler. US'de görülebildiği zaman duktus ya da kist içine doğru büyüme gösteren nodüler lezyonlar olarak görülürler (68).

2.8.2.8 TÜBÜLER KARSİNOMA

Meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Tümör dokusunun büyük kısmını tübüler

yapıların oluşturduğu invaziv duktal kanserin özel alt tipidir. Prognoz oldukça iyidir. Sıklıkla radyal skar zemininde gelişirler, bu nedenle çoğunluka radial skardan ayırımı güçtür. Genellikle yavaş büyür ve metastazları diğer invazif kanser formlarından daha az sıklıktadır. MG'de uzun spikülasyonlar ve %60 oranda mikrokalsifikasyonlar içermektedir. Prognozu mükemmel olup 10 yıllık yaşam oranı %97 olarak bildirilmiştir (69,70).

2.8.2.9 İNFLAMATUAR KARSİNOM

İnflamatuar karsinom meme kanserlerinin %2-% 3nü oluşturmaktadır. Kadınlarda 4.-5. dekadlarda daha sık görülür. Diffüz meme ödemi, eritem, cilt kalınlaşması ve aksiller adenopati gibi mastit benzeri belirti ve bulgular ile karakterizedir. Semptomlar ampirik ilaç tedavisine yanıt vermezse, tanı koymak için cilt biyopsisi yapılır. İnflamatuar meme kanserinin MG bulguları, meme büyümesi, cilt kalınlaşması, meme başı çekilmesi ve artmış dansiteyi içerir (71). Fokal kitleler veya anormal kalsifikasyonlar daha az sıklıkta görülür ve malign olmayan meme büyüme nedenlerinden ayırımı zor olabilir (72). İnflamatuar meme kanserinden etkilenen kadınların %75'i aksiller lenfadenopatiyle başvururlar ve tanı anında sıklıkla uzak metastazlar mevcuttur. Meme MRG bulguları, MG ve fizik muayene bulgularını takip eder. Diffüz veya peritümöral meme ödem, cilt kalınlaşması ve trabeküler kalınlaşma sık görülür. Kontrast uygulanmasını takiben genellikle mastittekine benzer şekilde veya bir miktar daha fazla diffüz kontrastlanma görülür.

2.8.2.10. LENFOMA VE LÖSEMİ

Memenin primer Non-Hodgkin lenfoması memenin malign lezyonlarının %0,1-0,5'ini oluşturur. Lenfomatöz ve lösemik infiltrasyonlar genellikle dissemine hastalığın infiltrasyonlarıdır. MG'de diffüz dansite artışı, ciltte kalınlaşma, parankimal nodüler kitleler ve aksiller lenfadenomegali şeklinde görülebilirler. Kesitsel radyolojik yöntemler eşlik eden sistemik hastalığı göstermeleri

açısından faydalıdır (73).

2.9 MEME KANSERİ VE EVRELEMESİ

AJCC (AMERICAN JOINT COMISSION ON CANCER) KANSER EVRELEME SİSTEMİ :

PRIMER TÜMÖR BOYUTU (T):

Tx: Primer tümör degerlendirilemiyor.

T0: Primer tümöre ait bulgular yok

Tis: İn situ karsinom, intraduktal karsinom, LKİS ya da tümörsüz meme başının Paget Hastalığı

T1: Tümör çapı 0-2 cm arasında

T1mic: Mikroinvazyon, tümör 0, 1 cm'den küçük

T1a: Tümör 0, 1-0, 5 cm arasında

T1b: Tümör 0, 5-1cm arasında

T1c: Tümör 1-2 cm arasında

T2: Tümör 2-5 cm arasında

T3: Tümör 5cm'den büyük

T4: Herhangi bir boyuttaki tümörde;

T4a: Göğüs duvarına yayılım

T4b: Meme derisinde ödem (Peud'orange dâhil), cilt ülserasyonu ya da ipsilateral memede sınırlı satellit cilt nodülleri

T4c: T4a+T4b

T4d: İnflamatuar meme kanseri

BÖLGESEL LENF NODLARI (KLİNİK) (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemeyen

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral aksiller lenf nodunda metastaz varlığı, lenf nodları fikse değil

N2: İpsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz, lenf nodları birbirlerine ve diğer yapılara yapışık veya klinik olarak aşikâr aksiller lenf nodu metastazı yokken ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı

N2a: İpsilateral aksiller lenf nodu metastazı, lenf nodları birbirlerine ve diğer yapılara yapışık.

N2b: Klinik olarak aşikâr lenf nodu metastazı yokken, ipsilateral aşikâr internal mammarian lenf nodu metastazı.

N3: Aksiller lenf nodu tutulumu ile veya yalnız ipsilateral infraklavikuler lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belli olan ipsilateral internal mammarian lenf nodları ve belirgin aksiller lenf nodu metastazı;

Veya internal mammarian lenf nodu tutulumu veya aksiller lenf nodu tutulumu ile ipsilateral supraklavikular lenf nodu tutulumu veya tek başına supraklavikular lenf nodu tutulumu.

UZAK METASTAZ (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemeyen

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo 1. Meme Kanserlerinde TNM evrelemesi **(Kaynak :** https://www.cancerstaging.org/)

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1*	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangibir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.10 MEME LEZYONLARINDA BIRADS SKORLAMASI

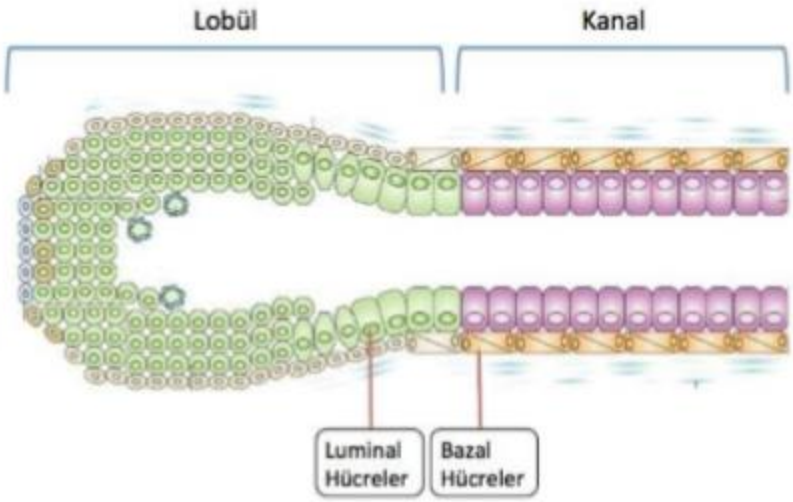
Meme görüntülemede değerlendirmelerde standart terminoloji kullanılması ve raporlamanın belirli bir formatta yapılması ve bilgilerin depolanmasında standardizasyon çok önemlidir. Bu nedenlerden ötürü Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından geliştirilen BIRADS (Breast Imaging and Reporting Data System')'ın ilk baskısı 1993' te, 5. ve son baskısı ise Kasım 2015 de çıkmıştır. Bu sistem MG yanısıra US ve MRG'de de saptanan lezyonlar için değerlendirme kriterlerini ve izlenecek yolu tanımlamakla birlikte meme görüntüleme, değerlendirme, raporlama ve izlemde standardı yakalayabilmek amacı ile geliştirilmiştir.

Tablo 2. BIRADS skorlaması (74).

BI-RADS sınıflaması	
Kategori 0	İlave Görüntüleme yöntemine ihtiyaç vardır
Kategori 1	Normal meme görüntüleme bulguları
Kategori 2	Benign bulgular
Kategori 3	Olası benign bulgular
Kategori 4	Şüpheli bulgular 4A hafif derecede kuşkulu 4B orta derecede kuşkulu 4C ileri derecede kuşkulu
Kategori 5	Yüksek olasılıkla malign bulgular
Kategori 6	Malign olduğu bilinen ancak tedavi uygulanmamış olgular

2.11 MEME KANSERININ MOLEKÜLER ALT GRUPLARI

Meme kanserinin moleküler alt grupları iki temel epitel hücre tipinin gen ekspresyon profiline göre lüminal ve bazal tip hücre olarak isimlendirilmiştir. Lüminal tip epitel hücreler normal meme dokusunda kanal veya lobüllerin lümenini kaplayan tek sıralı hücre tabakasıdır. Bazal miyoepitelyal hücreler ise bazal membran ile doğrudan temas halinde olup aynı zamanda lüminal hücreleri de çevreleyen ikincil hücre katmanını oluştururlar (75).



Şekil 3. Meme dokusu hücreleri ve memenin dukto-lobüler (kanal-lobül) yapısı (Smalley ve Ashworth'den uyarlanmıştır (76).

Meme kanserleri gen ekspresyon profillerine göre birbirinden farklı 4 molekuler alt grubu mevcuttur:

1. Luminal A

2. Luminal B

3. HER-2/neu + grup

4. Triple negatif (bazal) tipi

Luminal A grupta östrojen reseptör (ÖR) ilişkili genlerde yüksek ekspresyon mevcuttur. ER pozitifliği immunohistokimyasal yöntemle 10% ve üzeri olan değerler için pozitif olarak kabul edilmektedir. Progesteron reseptörü PR) de çoğu zaman pozitif olabilmektedir. Genellikle orta veya düşük gradelidirler. Ki-67 ile zayıf boyandıkları için proliferasyon hızları düşüktür. Luminal A tipik olarak insan epidermal büyüme faktörü (human epidermal growth factor receptor, HER-2) (c-erb b-2) negatiftirler. Luminal A grubu tümörler hormonoterapi tedavisinden yararlanabildiklerinden en iyi prognoza sahip alt gruptur (38).

Luminal B alt grup tümörlerde ER+ olmakla birlikte ilişkili genlerin ekspresyonu daha düşük seviyededir. Aynı zamanda HER-2 pozitiftir ve bu nedenle bazal benzeri tipe daha yakındır. Luminal B tip, hormon reseptörü pozitif kanserler içinde kötü prognozlu olan tipidir. Luminal B tipi tümörleri, A tipi tümörlerden ayırt etmek için ki-67 proliferasyon indeksinde %15 sınır değer olarak kabul edilmektedir. Luminal A ve B tipi kanserler yaklaşık meme kanserlerinin yaklaşık %75'ni oluşturmaktadır (77).

HER-2/neu pozitif tümör grubunda hormon reseptörleri negatiftir. HER-2/neu pozitifliği luminal B gruptan daha yüksek orandadır. Çoğunlukla yüksek gradeli invaziv duktal karsinomlar olup agresif tümörlerdir (77).

Triple negatif (bazal) tipi meme kanserleri bazal ve miyoepitelyal sitokeratin (CK 5/6,14,17) ürünlerinin kuvvetli olduğu tümörlerdir. P-cadherin ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekspresyonu da yüksektir. Bu alt grupta ER, PR ve HER-2 negatifliği sebebiyle, üçlü negatif tümörler olarak da adlandırılırlar. Triple negatif meme kanserlerinin %80'i bazal tip özellik taşmaktadır. P53 mutasyonu ve BRCA1''e bağlı DNA onarım defektiyle ilişkilidirler. Proliferasyon hızı yüksek ve kötü prognozludurlar. %80-90 oranında BRCA1 mutasyonu vardır. Yüksek gradeli invaziv duktal karsinomlar, metaplastik karsinomlar, medüller karsinomlar ve adenoid kistik karsinomlar bu alt grupa dahildir. Bazal tip meme kanseri kötü prognoza sahiptir ancak yapılan son çalışmalar bu tümörlerin modern kemoterapiye duyarlı olduklarını gösteriyor (78,79).

Tablo 3. St Gallen konsensusunun moleküler alt tiplere göre tedavi önerileri (80).

Subtip	Tedavi
Luminal A	Endokrin tedavi
Luminal B (HER-2 negatif)	Sitotoksikler± endokrin tedavi
Luminal B (HER-2 pozitif)	Sitotoksikler± endokrin tedavi± anti HER 2
HER-2 negatif	Sitokinler± anti HER-2
Triple negatif (duktal)	Sitokinler

2.12. MEME HASTALIKLARINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.12.1. MAMOGRAFİ

MG memenin kas, yağ ve glandular yapılarını incelemek için kullanılan bir yumuşak doku radyografi yöntemidir. MG meme kanseri taramasında altın standart tanı yöntemidir. Meme yapısını oluşturan dokular arasında patolojik değişiklikler arasındaki dansite farklılıkların az olması nedeniyle meydana gelen düşük kontrasttan ötürü MG en zor konvansiyonel tekniktir. Kaliteli incelemelerde bulunması gereken özellikler yüksek kontrast, yüksek rezolüsyon, meme dokusunun doğru pozisyonlanması, görüntü gürültüsünün ve radyasyon dozunun minimum düzeyde tutulmasıdır. Bu nedenle yöntemin başarısında kaliteli incelemelerin önemi büyüktür (55).

2002 yılında Poolack ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tarama amaçlı MG'lerde %74,9'luk duyarlılık, % 96,4'lük özgüllük, tanısal mamografilerde de % 78,1'lik duyarlılık, %89,3'lük özgüllük saptanmıştır (67, 68). MG'nin meme kanseri tanısında Cutrone ve arkadaşlarının (1999) yaptığı çalışmada %73,9 duyarlılık, %53,3 özgüllük ve %63,2 doğruluk tespit edilmiştir (81).

Amerikan Kanser Topluluğu (American Cancer Society; ACS) tarafından 40 yaş ve üzerindeki kadınlara yıllık tarama MG'si önerilmektedir (82). Kanser riskinin düşük olması, meme dokusunun radyasyona oldukça hassas olması ve gençlerde daha yoğun memelerde çok faydalı olmaması gibi sebeplerden ötürü 40 yaşın altındakı kadınlarda bu inceleme rutin olarak yapılmaz (83,84). MG'de meme kanserlerinin ortalama %10'u saptanamaz. MG'nin duyarlılığı ve spesifitesi meme doku dansitesine bağlı olup yoğun meme dokusu tanisal dogrulugu önemli ölçüde azaltir. Bu nedenle, MG duyarlılığının düşük olduğu dens meme yapısı varlığında, tanısal duyarlılığı arttırmak amacıyla tamamlayıcı diğer inceleme yöntemleri kullanılır.

2.12.2 ULTRASONOGRAFİ

US, ses dalgaları meydana getiren ve transduserler vasıtasıyla görüntünün elde edildiği bir tanı yöntemidir. Memede kullanımı 1980'li yılların başından itibaren başlamış ve şu an için en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinin sırasına dahil olmuştur. US incelemesinin avantajlarından her yerde ulaşılabilmesi, kolay uygulanabilmesi, ucuz ve en önemlisi radyasyon içermemesidir (39,55).

US aslında ana inceleme olan MG'yi tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. 30-35 yaş altındaki kadınlarda ise primer inceleme yöntemi olarak tercih edilmektedir. (83). Semptomatik hastaların değerlendirilmesinde, MG'de belirlenen kitlelerin incelenmesinde ve solid/kistik ayrımı ile bazı kitlelerde benign/malign ayrımının yapılmasında faydalıdır. Bunların yanı sıra enfeksiyonu olan bir memede abse araştırılmasında, meme kanseri tedavisinden sonra takip amacıyla, aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde ve girişimsel işlemlerde kılavuz olarak kullanılır (85). Bununla birlikte mikrokalsifikasyonların ve derin yerleşimli lezyonların tespit edilememesi ve incelemenin operator deneyimine bağlı olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır (86).

US günümüzde tarama amaçlı olarak yoğun meme dokusuna sahip hastalarda MG ile kullanılmaktadır. Yüksek riskli 1000 hastada mamografiye ilave edilen US ile tek başına MG ile saptanan lezyonlara ek olarak binde 1.1-7.2 oranda kanser tespit edilmiştir. Ancak bununla birlikte meme kanserinde yalancı pozitif sonuçların da arttığı bildirilmiştir.

2.12.3. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Bu inceleme gri skala US ile meme solid lezyonlarının vaskülarizasyon paternini teşhis etmek için kullanılır. Kıvrımlı, dallanan tipte bir vaskülarizayon malignite lehine bir bulgudur. Ayrıca Spektral Doppler incelemede Rİ'in 0.85 değerin üzerinde olması ve Power Doppler US incelemede lezyona periferden

uzanan küçük tümöral yapıların gösterilmesi malignite riskine işaret ettiği bildirilmiştir (87,88).

2.12.4. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

Meme MRG incelemesi meme kanserinin tespit edilmesinde sensitivitesi yüksek tanı yöntemidir. Meme MRG'nin spesifitesi ise son çalışmalarda genel olarak %80 civarinda gösterilmektedir.

Günümüzde meme MRG yüksek risk grubu hastalarda mamografiye ek olarak kullanılmaktadır. Memede MRG görüntülemenin; US ve MG'nin birlikte kullanımına göre daha fazla duyarlılığa ve daha yüksek negatif öngörü değerine sahip olduğu gösterilmiştir (89,90). ACS ve Europen Society of Breast Imaging tarafından mamografinin duyarlılığını düşüren dens memelerde, BRCA gen mutasyonu olan ve yüksek meme kanseri riski olan kadınlarda MRG kullanımı önerilmektedir (91,92). Aynı zamanda meme MRG meme kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda tedaviye yanıtın gözlenmesinde, silikon implantların değerlendirilmesinde, meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda takip amaçlı ve MRG eşliğinde biyopsilerin yapılmasında sık kullanılmaktadır (93).

İyonize radyasyon içermemesi, meme dansitesinden etkilenmemesi, MG'ye göre lezyonu daha iyi lokalize etmesi, malign benign ayrımını yapabilmesi, lumpektomi sonrası MG ile zor değerlendirilebilen memelerde kullanılabilmesi MRG'nin avantajları olarak sıralanabilir (94). Maliyetinin yüksek oluşu, mikrokalsifikasyon tarifinde güvenilir olmaması, memede kullanımının standardize edilmemesi, bazı hastalarda kullanılamaması (kapalı alan korkusu olan, metal implant kullanan ve s.) MRG'nin başlıca dezavantajlarıdır (94).

2.12.5. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

Meme kanseri tanısı sonrası evrelemede spiral BT kullanılabilir. Ayrıca dinamik kontrastlı incelemenin meme karsinomunun intraduktal uzanımını göstermede ve meme koruyucu cerrahi endikasyonlarının ameliyat öncesi dönemde değerlendirilmesinde etkili olduğunu gösteren çalışmlar bulunmaktadır (95).

2.12.6 SİNTİGRAFİ

Meme sintigrafisi noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir. Galyum 67, Tc99m MDP (Metilen difosfat) ve işaretleme somatostatin analogları günümüzde meme kanserinde kullanılmaktadır Tc99m-MIBI (methoxyizobutylizonitril) radypnuklidler arasında en yüksek sensitiviteye sahip olduğuna göre meme sintigrafisi mamografi tekniği ile tarama amaçlı sık kullanılan bir yöntemdir (96,97).

Tetkik, aynı zamanda palpe edilebilir meme kitlesine sahip olan hastalarda benign patolojilerin malign patolojilerden ayırt edilmesinde de faydalı olduğu bildirilmiştir (98).

2.12.7 POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ (PET)

F-18-FDG-PET (Flour-18-flurodeoxyglucose-posiron emission tomography) primer meme lezyonun yanısıra lenfadenopatileri ve uzak metastazları tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Ancak küçük meme kanserlerini tespit etme konusunda yetersiz kalması tetkikin en büyük dezavantajıdır (96).

2.12.8 PNÖMOKİSTOGRAFİ

Memede kistin içerisine hava enjekte edilerek yapılan bir mamografi tekniğidir. MG'de içyapısı değerlendirilemeyen kistik lezyonlar gösterilebilir. İntrakistik papiller lezyonlar ortaya konabilir (99).

2.12.9 GALAKTOGRAFİ

Bu inceleme yöntemi patolojik meme başı akıntısı olan hastalarda özel bir katater aracılığıyla meme başından duktus içine kontrast madde verilerek yapılmaktadır. Patolojik meme başı akıntıların çoğu benign nedenlere bağlı olmakla birlikte %8-15 gibi bir oranda akıntıdan altta yatan malignite sorumludur (28). Şiddetli kontrast madde alerjisi, memede abse ya da difüz mastit gibi enfeksiyon bulgularının varlığında, gebelik ve laktasyon döneminde inceleme kontrendikedir (55,100).

3. SONOELASTOGRAFİNİN TEMEL PRENSİPLERİ

3.1 SONOELASTOGRAFİYE GİRİŞ VE TARİHÇE

Radyolojide kullanılan konvansiyonel görüntüleme teknikleri ile incelenen dokunun ya da lezyonun morfolojik özellikleri ve kontrast tutulum karakteristikleri değerlendirilmektedir. Dokuların iç yapısını ortaya koymaya yönelik görüntüleme yöntemleri ise son yıllarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu görüntüleme teknikleri ile dokuların radyolojik incelemelerde sadece görünüm özellikleri değil, aynı zamanda farklı uyaranlara karşı verdikleri yanıtlar da değerlendirilmektedir. Elastografi yönteminin prensibi ve bilinen en eski tarifi milattan önce 17. yüzyılda Mısırda Papiruslar üzerinde tarif edilmiş ve tıbbın en eski tanı yöntemlerinden biri olan palpasyonun temel ilkelerine dayanmaktadır. Hippokrat savaş yaralanmaları sırasında bu metodu kullanarak bildirmiştir ki, eğer

yaralanma sırasında kemik görünür değilse, o zaman palpasyon silah işaretinin yerini belirlemede yardımcı olabilir ve kafa yaralanmaları için ciltaltında kraniumun kuvvetli veya zayıf olduğunu belirleyebilir (101). Palpasyonda parmaklar vücutta belli bir alanı kavrayarak iter ve yine parmaklarda ki reseptörler farklı noktalarda ki lokal stres seviyelerini tespit eder. Bu stres seviyesi sert dokuda yüksek, yumuşak dokuda ise düşüktür. Bu metod sözsüz ki hala değerli olup uzun yıllar pratikte sık kullanılmıştır. Bununla birlikte palpasyon uyğulamasının birçok hedef organlara olan zor ulaşımı, sınırlı hastalık saptayabilme, sınırlı uzaysal ayırım yapabilme özellikleri ve subjektif olması bu incelemenin sınırlılıklarından hesap olunmalıdır.

Dokuların iç yapısının mekanik özelliklerini ortaya koyan noninvaziv görüntüleme metodu olarak elastografi bu sınırlılıkların üstesinden gelmeyi amaçlamakla birlikte son dekadlarda sık kullanılmaya başlamıştır.Sonoelastografi, 1980'lerin sonunda Ophir ve arkadaşları tarafından deneysel ortamda uygulanmaya başlamıştır.Elastografinin kullanımında giderek artan genel ilgi nedeniyle 2011 yılında European Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) bu alanda bir dizi öneri geliştirmeye ihtiyac duymuştur. 2011 yılında kurulan yönlendirme komitesi, Avrupada bu alanda önemli yayınlara ve beceriye sahip bir uzman ekibini dahil etmiş ve toplantı için müzakere edilecek konuları belirlemiştir ve eylül 2012'de Bologna'da yapılan bir uzlaşma toplantısında tartışılmıştır.Proje ultrason endüstrisi tarafından kısmen desteklenmiş ve öneriler seti 2012-2013 yıllarda yayına çıkarılmıştır. (102,103).

Sonoelastografinin ingilizce literatürde ‘stiffness’, ‘strain’, ‘shear wave (SW)’, ‘Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI)‘, ‘Shear Wave Elastografi (SWE)’ ve ‘Transient Elastografi (TE)’ şeklinde farklı isimlerde kullanım şekillerine rastgelinir. Kullanılabilen farklı elastografi yöntemlerinin olmasına rağmen, hepsi dokuların farklı ve kendine özgü kayma elastisite modülüne göre elastisitesini ölçerek ve sonuçta bu kantitatif değerleri kontrast farkı olarak ortaya koyarak görüntü oluşturmayı amaçlamaktadır. Bu durumda, tüm yöntemler ortak terimin- elastografinin kullanımını gerekçelendirerek birleştirilmiştir. Elastografi dokunun uygulanan bir kuvvete karşı cevabını ve bu yolla elastikiyetini ve sertliğini ölçen bir görüntüleme yöntemidir. İncelemenin kolay uygulanabilir ve ucuz olması, kısa zamanda yapılabilmesi ve

zararlı etkisi olmaması nedeniyle daha çok US ile kullanılmaktadır. US ile elastografinin birlikte kullanılması için US cihazlarına mekanik aksam ve yazılım eklenmesi gerekmektedir. SE'de dokuların uygulanan dış kuvvete bağlı olarak yerdeğişimi ve deformasyonu ile kuvvet ortadan kalktıktan sonra eski haline dönme süreci görsel olarak izlenebilir. Dokulardan elde edilen sinyallerle elde edilen görüntülere 'elastogram' denir. Dış kuvvet uygulanan dokuda ve çevresinde oluşan değişiklikler US ile ölçülerek incelenen dokuların elastik özelliklerini temsil eden kantitatif elastografi değerleri elde edilebilir (103).

3.2. SONOELASTOGRAFİ FİZİĞİ

3.2.1. TEMEL KAVRAMLAR

Gerinim (ingizcesi 'strain'), dokunun uygulanan kuvvete karşı gösterdiği yer değişikliği miktarıdır. Stres (gerilim) ise (σ) dokuda birim başına düşen kuvvet miktarını göstermektedir. 'Hooke Yasası' na göre gerinim uygulanan basınçla doğru orantılıdır ve uygulanan basınç ile gerinimin oranı dokuların esneklik katsayısını gösterir.

Esneklik katsayısı (Young modülü) = F (kuvvet)/Gerinim (strain)

Elastisite katsayısı dokunun yüzeyine dik olarak uygulanan stres **(σ)** ile oluşan, uzunluktaki azalma miktarıdır.

Gerinim (strain) = Stres / Elastisite katsayısı

Tablo 4. Bazı maddelerin Young modülleri (104).

Madde	Young Modülü (10^9 N/m^2 GPa)
Çelik	200
Elmas (C)	1220
Kemik	9
Lastik	0,01-0,1
Silikon	130-185

Esneklik fiziğine göre dokunun elastisite katsayısı ne kadar fazla ise doku uygulanan basınca karşı o kadar az şekil değişikliği gösterir. Elastisite katsayısı düşük olanlarda ise ters orantılı olarak basınca karşı şekil değişikliği artacaktır. Elastisite katsayısı, incelenen dokunun şekil ve boyut özelliklerinden bağımsızdır. Dokunun mekanik özellikleri hakkında bilgi verir ve esneklikleri farklı olan dokular arasında kıyaslama imkânı sağlar.

Makaslama katsayısı (G) ya da 'Shear modülü', uygulanan transvers stresin (gerilim) meydana gelen transvers gerinime oranıdır. Basitçe dokunun yüzeyine paralel olarak uygulanan kuvvete tepki olarak oluşan deformasyon ile ilişkilidir. Volüm katsayısı (K) ya da 'Bulk modülü' ise dokuya dışarıdan uyğulanan stres sonrası meydana gelen hacim değişikliğini tarif etmektedir (105,106).

Dokuya uyğulanan kuvvet doğrultusunda uzunluğu artarken, uygulanan kuvvete dik doğrultuda ise sıkışarak kısalmaktadır. Bu oran Poisson oranı olarak tanımlanmaktadır. Başka deyişle, Poisson oranı enine birim deformasyonun (kısalma) boyuna birim deformasyona (uzama) oranıdır.

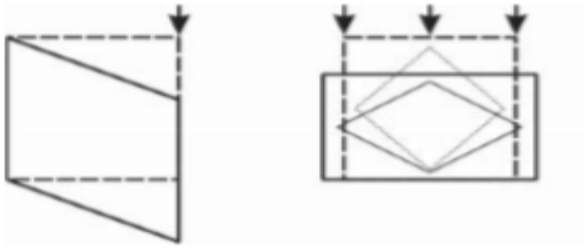
$$\text{Poisson Oranı} = \frac{\text{Her bir enine ünite için lateral kontraksiyon}}{\text{Her bir uzunlamasına ünite için longitidunal genişleme}}$$

Yumuşak dokular için 'Poisson oranı' 0, 49 ile 0, 499 arasında değişen, her doku için sabit özgü bir değerdir. Her doku için bu sabit değerden faydalanılarak Young katsayısı ve makaslama katsayısı ile ilgili formül tanımlanmıştır. Makaslama katsayısı Young katsayısı ile orantılı olduğundan, makaslama katsayısı da dokunun elastisitesini göstermek adına alternatif bir ölçümdür (106).

$$G = \frac{\mathrm{E}}{(2(1 + \text{poisson oranı}))}$$

$$E \sim 3\mathrm{G}$$

Palpasyon ve elastografi yöntemleri ile algılanan dokunun mekanik özellikleri, kayma (İngilizcesi 'shear') olarak bilinmekte olup bir tür deformasyon (şekil değişikliği) sonrasında dokunun yeniden kendi formuna geri dönebilme yeteneği kuvvetleri ile ilişkilidir. İki tip kayma tanımlanmıştır: 'Basit tip kayma'da tek aksta uygulanan basit kayma gücü hedef alanda yer değişme sonucu hacim değişikliği izlenmemektedir. 'Pür tip kayma'da ise tüm yüzeye uyğulanan kompressiv kayma gücü sonucu hedef alanda aksiyel (vertikal) kompresyon ve lateral (horizontal) ekspansiyon oluşmakta ve hacim korunmakla birlikte şekil değişikliği izlenmektedir. Elastografide üretilen gerçek doku deformasyonları, bu basit idealizasyonlardan daha kompleks ve karmaşık olup, ancak akustik radyasyon gücü (ARFİ) tarafından üretilen kayma yaklaşık 'basit tip kayma' ve ultrason transdüseri kullanımı ile oluşturulan ve doku yüzeyine uyğulanan kayma ise yaklaşık ' pür tip kayma ' olarak düşünülebilir.



Şekil 4. İki tip kayma deformasyonun idealizasyonu a) 'basit tip kayma' b) ' pür tip kayma ' (**www.uwgb.edu./dutchs/structge/shear.htm**)

3.2.2 SHEAR (KAYMA) DALGALARININ OLUŞUMU

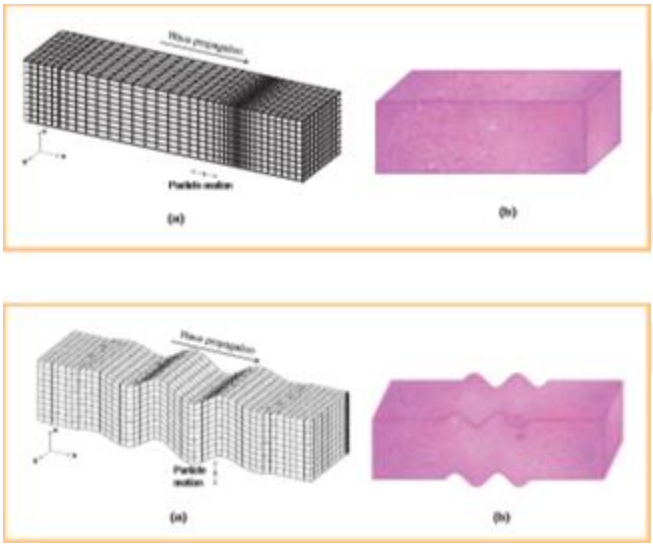
US incelemede ses dalgaları farklı basınclarda moleküller üzerinde kompresyon-dekompresyon ve mekanik interaksiyonun molekülden moleküle yayılması sonucu parallel-longitudinal seyreder. Dokuda ses dalgalarının hızını (ortalama 1540 m/sn) belirleyen içerisinde ilerlediği dokunun dansiesi (ρ) ve K elastisite değeridir (Bulk modulus). SE incelemede sırasında ise görüntü oluşumu dokulara yapılan direk küvvet sonucu oluşan kayma deformasyonu ve buna bağlı üretilenve transvers seyreden kayma dalgaları (shearwave) sonucunda ortaya çıkar. Gerçekte shear dalgalarının oluşum mekanizması oldukça kompleks bir olaydır,ancak ideal şartlarda (homojen ve izotropik madde içerisinde) shear dalgalarının hızı maddenin dansitesi **(ρ**) ve **G** kayma modülüsüne bağımlıdır :

$$v_s = \sqrt{\frac{G}{\rho}}$$

Yumuşak dokularda G 'kayma modülü' sert dokulara kıyasla oldukça düşük olup bu nedenle shear

dalgaları daha az elastik dokularda daha hızlı üretilmektedir. Bunun yanısıra yumuşak dokuların G 'kayma modülü' K 'Bulk modülü'nden çok daha düşük olduğuna göre shear dalgadalgaların hızı longitidunal ses

dalgadalgalarından yaklaşık 1000 defa düşük hızlı ilerlemektedir (yaklaşık 1-10 m/sn). Longitidunal dalgalardan farklı olarak shear dalgaları US frekanslarında hızla attenüasyona uğramaktadır,bu nedenle elastografide düşük frekanslı problar kullanılmalıdır. Önemli bir nokta olarak nonvisköz pür sıvılar shear dalgaları üretmezler.



Şekil 5. Longitidunal (US) ve transvers (shear) dalgalarının cisimde yayılması.

3.2.3 SONOELASTOGRAFİDE KONTRAST REZOLÜSYONU

Elastik kontrast incelenen hedef doku ile içinde bulunduğu çevre dokunun 'shear modulus' G ve ona yakın bağıl ölçüm olan Young modulu E arasındakı farktır. K 'Bulk modülü' yumuşak dokular arasında %12'den biraz fazla değişkenlik gösterirken, G 'shear modülü' ise 10.000 defadan fazla farklılık göstermektedir. Bu SNR'yi yüksek tutarak dokuların ayırımında çok iyi kontrast oluşturmaktadır (107). Elastogram görüntüsünün kalitesi, dokular arasındaki elastik kontrast ile yakından ilişkilidir.

Biyolojik dokular, doğrusal, elastik, homojen, izotropik, sonsuz, sürekli bir orta varsayılan, ideal doku örneklerine göre çok daha karmaşıktır. Pratik durum şu varsayımlardan yola çıkmaktadır:

a) Kuvvet-deformasyon ilişkisi genellikle hem doğrusal olmayan hem de zamana bağımlıdır (ikincisinin nedeni **viskoelastisite** ve **poroelastisite fenomenidir**)

b) Doku elastisitesi uzaysal ve yöne bağlı değişiklik göstermektedir **(anizotropi fenomeni)**

c) Doku sınırları ve yapısına bağlı değişikler, shear dalga hızı ve G arasındaki ilişkiyi değiştirir **(shear dalga saçılımı fenomeni)**

d) Dokuların sıvı birikimleri, diğer organ ve tümör doku sınırları ve skar gibi farklı doku tipleri ile devamlılığının bozulması

Tüm bu faktörler mevcut SE görüntülemesinde artefaktlar oluşturabilmektedir. Güncel araştırmalar, ek bilgi elde etmeyi ve elastografinin yeni doku özelliklerini görüntüleyebilmesini sağlamayı, elastografinin gelecekteki evrimi için önemli bir potansiyel sağlamayı amaçlamaktadır.

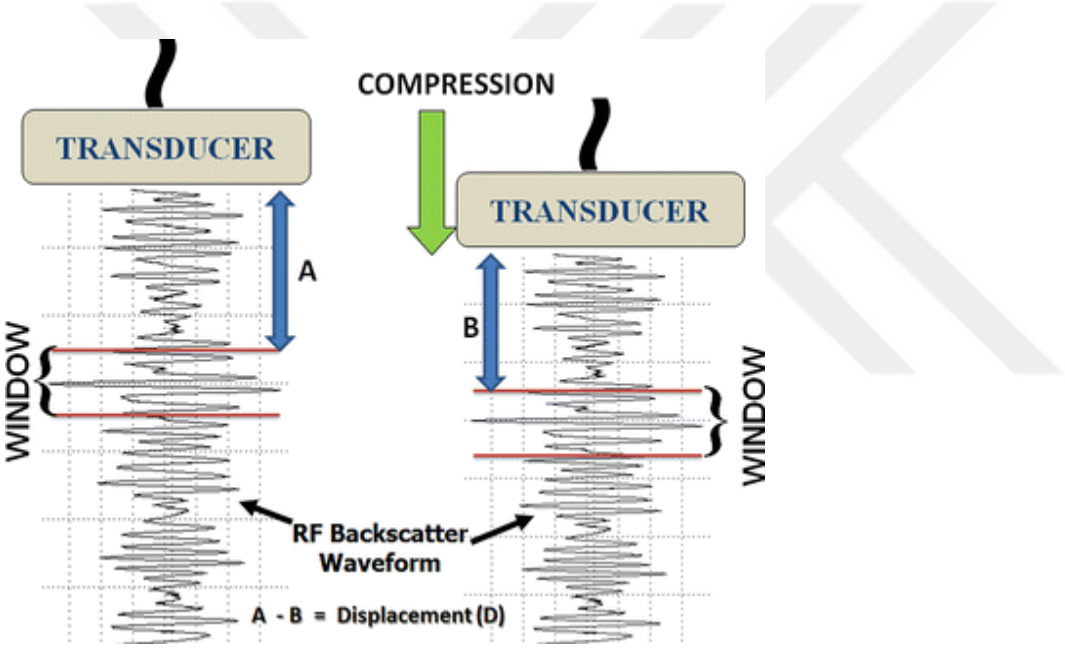
3.3 SONOELASTOGRAFİ YÖNTEMLERİ

3.3.1. STRAİN (KOMPRESİF) SONOELASTOGRAFİ

SE teknikleri işlem esnasında kullanılan kuvvete (yarı-statik ve dinamik) ve sinyal elde etme biçimine göre değişiyor. Yarı-statik yöntemlerde bir prob ile dokular mekanik olarak uyarılır. Dinamik SE tekniklerinde ise doku başka bir kuvvete ihtiyaç olmaksızın probdan çıkan akustik dalgalarla uyarılır. Her iki yöntemde de dokuların bu dış uyarana verdikleri yanıt farklı yöntemlerle ölçülür. Genel olarak SE teknikleri strain elastografi, ARFI, SWE ve transient elastografi (TE) olarak sınıflandırılır. Bu yöntemlerden strain elastografi yarı-statik diğerleri ise dinamik SE yöntemleridir.

Strain elastografi yarı-statik ve yarı-kantitatif ve en yaygın kullanılan elastografi yöntemidir.

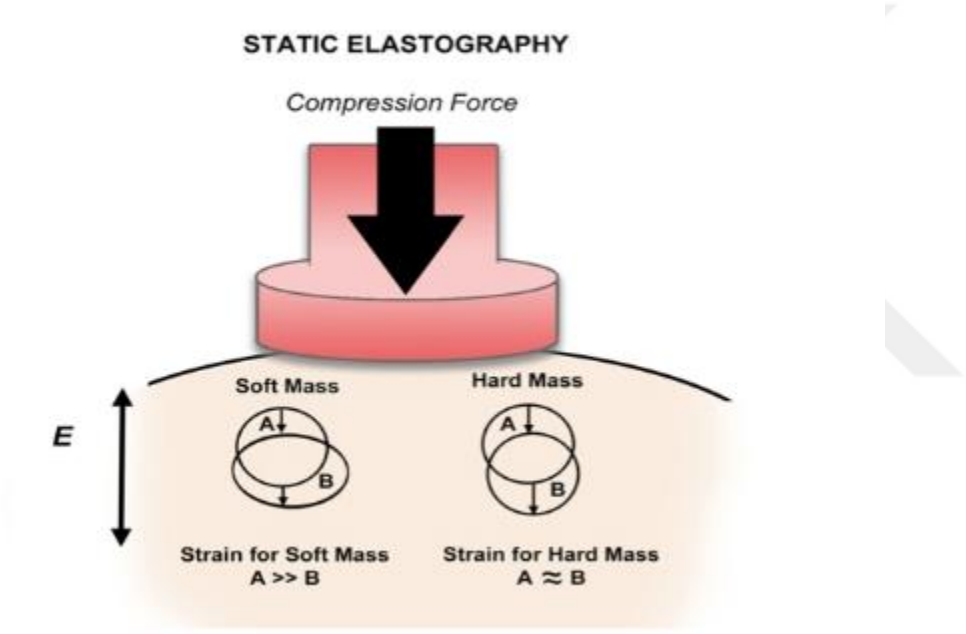
Dokunun elastikliği, transdüserin tekrarlayan kompresif hareketi sırasında dokudan gelen eko sinyallerinin bozulmalarının analiz edilmesi ile tespit edilmektedir. Bu yöntemde dokulara kuvvet uygulamak amacıyla ilgilenilen alana tüm yüzeyi boyunca transdüserle kompresyon yapılır ve işlem sürekli tekrarlanır. Her aşamada geri dönen radyofrekans (RF) dalgaları görüntüye dönüştürülmeden önce bölmelere (pencerelere) ayrılarak seriler halinde kaydedilir. Kompresyondan önce ve sonra elde edilen RF serileri çapraz korelasyon (cross correlation) tekniğiyle eşleştirilir. Eşleşen bölmeler arasındaki yer değiştirme miktarı, dokudaki yer değiştirme miktarına; RF dalgalarındaki değişiklikte yer değiştiren dokunun miktarına karşılık gelmektedir (106).



Şekil 6. Strain elastografide dokudan kompresyondan önce ve sonra geri dönen RF dalgaları

Daha sonra probdan uzaklığa bağlı olarak görüntüdeki her noktanın yer değişim değişikliklerinin hızı dijital veri şeklinde kaydedilir. Dokuların kompresyon ve dekompresyon fazında oluşan bu yer değişim hız değerleri strain değer olarak adlandırılır ve elastogramda gösterilir (106).

Strain değeri dokunun sadece yer değişimini değil aynı zamanda deforme olma derecesini de temsil eder. Yumuşak dokularda RF bölmelerdeki yer değiştirme oranı daha fazla iken, sert dokular prob yardımıyla kompresyon uygulandığında bir bütün olarak hareket eder ve tüm noktalar kompresyon öncesine göre benzer oranda yer değiştirir. Bu nedenle sert dokularda gerinim değeri düşüktür. Yumuşak dokular ise bir sünger gibi komprese edildiğinden proba yakın alanlar uzak olanlardan daha fazla yer değişimine uğrarlar (108).



Şekil 7. Kompresyon sonrası yumuşak ve sert dokulardaki gerinim farkı

Dokuların strain özellikleri farklı US cihazlarında farklı yöntemlerle renkli ya da gri skala görüntülerde temsil edilmektedir. Gri skala görüntülerde sert olan lezyonlar daha siyah görünürken, yumuşak lezyonlar çevre doku ile karşılaştırıldığında daha parlak veya benzer parlaklıkta görünürler. Ayrıca

malign lezyonlar genellikle düzensiz sınırlı ve siyah renkli olup lezyon gerçek boyutundan daha büyük olmaktadır. Renkli görüntülerde ise sert dokular genellikle mavi renkle yumuşak dokular kırmızı renkte ara sertlikteki dokularsa yeşil renkte izlenirler. Ancak aynı cihazda farklı renk kodlamalarının seçilebildiği unutulmamalıdır. Ayrıca benign lezyonlarda SE görüntülerinde lezyon boyutu B-mod lezyon boyutu ile aynı veya daha az iken malign lezyonlarda SE görüntülerde lezyon daha büyüktür (106).

3.3.2. İNCELEME TEKNİĞİ

İnceleme supin pozisyonda gerçekleştirilmektedir. Meme laterali yerleşimli lezyonlarda, meme kalınlığını inceltmek amacı ile hasta sağa veya sola döndürülebilmektedir. US ekranında SE ve B-mod görüntüden oluşan ikili görüntü üzerinde lezyonu içeren bir ilgi alanı tanımlanır ve kompresyona geçilir. ROİ, lezyon ve çevre dokuyu içerecek genişlikte olmalı ve lezyon mümkün olduğunca santralize edilmelidir. Prob cilde dik olmalı, işlem sırasında probun cilt ile teması kaybolmadan hafif ve tekrarlayan basınç uygulanmalıdır. Elde edilen elastografik görüntülerde lezyon ve çevre dokunun renk paterni değerlendirilir. Değerlendirmenin daha objektif yapılması için birkaç skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bunlar arasında en yaygın kullanılan Tsukuba (Itoh ve Ueno tarafından gerçekleştirilen) skorlama sistemidir (109).

Skor 1: Hipoekoik lezyonun tümü yeşil renklidir (tam esneklik)

Skor 2: Hipoekoik lezyonun çoğu yeşil renklidir (mavi ve yeşilden oluşan mozaik patern, çoğu esnek)

Skor 3: Hipoekoik lezyonun ortası yeşil, periferi mavi renklidir

Skor 4: Hipoekoik lezyonun tümü mavi renklidir

Skor 5: Hipoekoik lezyon ve komşu meme dokusu mavi renklidir

Skor 5'te lezyonun çevresindeki meme dokusunun mavi olmasının nedeni olarak tümöre eşlik eden dezmoplastik reaksiyon sorumlu tutulmuştur. Bu sınıflamada kistler ayrı tutulmuş olup genellikle (cihaza bağlı olmak üzere) mavi, yeşil ve kırmızıdan oluşan üç renk tabakası veya santrali parlak, periferi koyu olan 'öküz gözü' ,'hedef 'işareti ile spesifik bir görüntü oluştururlar.

Locatelli ve ark. (110) skor 2, 3 ve 4'ü kendi aralarında tekrar düzenlemiştir. Kistleri ise skor 1 olarak tanımlamıştır. Fleury ve ark. (111) ise kompresyon sırasında ve kompresyondan sonra lezyon ve çevre dokuda olan renk değişikliğine göre 4'lü skorlama sistemi düzenlemişlerdir. Skorlama yöntemi ne olursa olsun en düşük skor en yumuşak lezyonu, en yüksek skor ise en sert lezyonu temsil etmektedir. Ueno skorlama sisteminde benign lezyonlar skor 1, 2 ve 3'ü gösterirken, malign lezyonlar skor 4 ve 5'i göstermektedir. Itoh ve ark. (109) ümit verici sonuçlara ulaşarak %86,5 duyarlılık, %89,8 özgüllük oranları tanımlamışlardır.

3.3.3. SEMİKANTİTATİF İNCELEME (E-ratio)

Dokuların gerinim özelliklerine göre elastisite değerlerinin hesaplanması ucuz ve yaygın olmasına ragmen en temel sınırlaması kompresyonun kullanıcılar arasında geniş farklılıklar göstermesi ve buna göre kullanıcı bağımlı olmasıdır. Bununla birlikte kullanıcı tarafından uyğulanan kompresyonun uniform olmaması,cihazlarda elastisiteyi gösteren ve değişkenliği azaltan sayısal bir değer eksikliği de yöntemin sınırlılıklarındandır. Yarı-kantitatif bir ölçüm olan 'strain indeksi'-(E-ratio) ölçümü bu amaçla geliştirilmiştir.

'E-Ratio' değeri lezyonun çevresinde bulunan normal dokunun strain değerinin, incelenecek olan lezyonun strain değerine oranını gösterir. E- Ratio değeri bakılırken inceleme alanı-region of interest (ROİ) ilk olarak referans dokuya, lezyonla benzer derinlikte ancak lezyon boyutuyla tam ilişkilendirilmesine gerek olmadan konulur. İkinci ROİ ile ilgili lezyon seçilir. Referans ROİ'nin lezyondaki ROi değerine oranı E-ratio değeri olarak elde edilir. Sert dokuların E-Ratio değerleri yüksektir, çünkü genellikle çevre dokulara göre daha az komprese edilebilir ve daha az deforme olurlar. Farklı lezyonların elastisitelerinin karşılaştırılmasında E-Ratio değeri ölçüt olarak alınır.

Strain SE'de görüntü kalitesini etkileyen parametreler FOV, prob bası hızı ve kompresyon kuvvetidir (108). Bu teknikte görüntü gürültüsünü azaltmak için prob hareketi tek yönlü olacak şekilde dikkatli yapılmalı, palpasyon hızı dikkatli seçilmeli ve elastografi pencerelerinin boyutları incelenecek olan alana lokalize olacak şekilde belirlenmelidir. Prob basısı olabildiğince eşit aralıklı olmalıdır. Yavaş prob basısı hızlı basıya göre daha kaliteli görüntü sağlamaktadır. Doyley ve ark saniyede 0.5 bası, Havre ve ark saniyede 1.3-2 bası ile en iyi verileri etmişlerdir (112,113). Strain SE dokuların elastisitesini daha iyi değerlendirmek için prob ile hedef arası <3-4 cm olmalı, karaciğer gibi homojen bir organ incelenmeli ve elastisitesi değerlendirilecek alan ile prob arasında büyük venler gibi bası dalgalarını absorbe edecek yapı bulunmamalıdır (104,108).

3.4. DİNAMİK YÖNTEMLER (ARFİ)

Bu yöntemler son nesil ultrason cihazlarda bulunan, kompresif SE'ye göre daha pahalı bir elastografi teknolojisidir. Temel prensip dokulara dokuların kısa süreli (0,03-0,4 ms), yüksek güçlü (frekans 2,67 MHz) akustik impulslar ya da titreşim dalgaları ile kuvvete maruz bırakılması ve dokulara uygulanan bu kuvvet sonucu oluşan shear dalga hızlarının ölçülmesidir. Shear dalgaları aksial düzlemde kompresyon düzlemine dik olarak laterale doğru tıpkı suyun titreşimi ile oluşan dalgalar gibi hareket ederler. Bu hareket esnasında dokunun su dalgası gibi aşağı-yukarı olan hareketi sonografik dalgalarla tespit edilir ve bu şekilde shear dalgalarının hızı ölçülebilir (15,16). SE'de shear dalgaları US dalgaları ile oluşturulur ve yine US ile hızları ölçülür. Shear dalga hızlarının ölçümü ile dokular kalitatif olarak siyah-beyaz ya da renkli haritada görsel olarak değerlendirilebilir. Aynı zaman da farklı dokularda oluşan Shear dalga hızları karşılaştırılarak dokular birbirinden ayırtedilebilir. Shear dalga hızı, dokunun sertliği ile doğru orantılıdır (m/sn veya kilopaskal olarak). Bu teknikte, hafif prob kompresyonu yeterli olup kullanıcı değişkenliği ortadan kaldırılmıştır. Dokuya uygulanan kuvvet değişmez olup tek değişken 'shear dalga' ilerleme hızıdır. Dolayısıyla elde edilen hız değerleri objektif elastisite değerlerini göstermektedir. Kompresif SE'de olan kullanıcı bağımlılığı sınırlaması ortadan kalkmaktadır. Ancak dışarıdan çok fazla bası uygulanırsa, elastisite değerlerinde yalancı bir yükseklik oluşabilmektedir (116).

Dinamik yöntemlere dahil ARFİ tekniğinde shear dalgaları hızının ölçümü dikdörtgen bir kutucukta yapılır. Shear dalgalarının hızları m/sn ile ifade edilir ve doku elastisitesinin karekköküne eş değerdir. Kantitatif değerlendirmede shear dalgalarının hızının yüksek olması dokunun sertliğinin arttığının göstergesidir (117). Bu sistemin bir dezavantajı, 'shear dalga' SE yapabilen probun nispeten düşük frekanslı (maksimum 9 MHz) olmasıdır. Rutin meme görüntüleme için ayrıca yüksek frekanslı bir diğer prob kullanılması gerekli olmaktadır. Diğer bir dezavantajı shear dalgalarının çok sert dokuda yayılamamasıdır (119).

SWE tekniği gerçek zamanlı bir SE yöntemi olup görüntüler iki ya da üç boyutlu olarak elde edilebilir. Shear dalgalarının ilerleyişinin saptanması ultrason görüntülerinin çok hızlı (saniyede 20000 görüntü) bir şekilde işlenmesi ile gerçekleşir. Bu yolla veriler birkaç milisaniyede elde edilir. Shear dalgalarının hızları m/sn, dokunun elastisitesi ise kilo Pascal (kPa) ile gösterilir. Dokunun elastisitesi $E=\rho c2$ formülü ile ölçülür (19). Bu formülde E doku elastisitesini, ρ doku densitesi (kg/m3), c ise shear dalga hızını (m/sn) ifade eder. Sonuçlar renk değişikliklerine göre kodlanmaktadır. Kırmızı renk görünümü sert, mavi renk görünümü yumuşak lezyonları ifade etmektedir.

Chang ve ark. benign ve malign lezyonların ayrımında optimal eşik değeri 80.17 kPa olarak bulmuşlardır. Bu eşik değerde SWE tekniğinin duyarlılığı %88.8 ve özgüllüğü %84.9 olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalar Berg ve ark. (2012) ile Ianculescu ve ark. (2014) tarafından yapılmış olup eşik değer sırası ile 5.2 m/s (80 kPa) ve 3.31 m/s bulunmuştur. Meme dokusunun kalınlığı arttıkça ve lezyon derinliği 4 cm'yi aştıkça, lezyonların değerlendirilmesinde SWE sonuçlarının doğruluk oranı azalmaktadır (118).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. OLGU SEÇİMİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı Meme Görüntüleme Ünitesine Haziran 2016 – Ocak 2018 tarihler arasında mammografi ve B-mod ultrasonografi sonucu BIRADS 4-5 tanısı alan toplam 63 hastanın sonoelastografi incelemesi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma öncesinde anabilim dalı akademik kurulundan ve fakülte etik kurulundan gerekli onay alınmıstır.

Çalışmaya 18 yaşın altındaki çocuklar, lezyonu 1 cm altında olan, çalışmaya katılmak istemeyerek onam vermeyen, lezyon tanımlanan memesinde daha önce cerrahi veya radyoterapi gibi işlem geçiren, bilinen başka sistemik hastalığı bulunan, histopatolojik sonuclarına ulaşılamayan ve mental retardasyonu olan hastalar dahil edilmemiştir. Dışlama ölçütlerine göre; 2 hastada lezyonun en büyük boyutunun 1 cm altında olması, 1 hastada inceleme öncesi lezyondan biyopsi yapılmış olması, 1 hasta radyoterapi almış olması, 2 hastada sistemik hastalık bulunması ve 1 hastada ise elastogram görüntülerinin artefaktlı olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Altmış üç hasta içinden, çalışmaya dahil olma ölçütlerini taşıyan 55 hasta seçilmiş ve 8 hasta çalışmadan dışlanmıştır. Tüm hastalara işlem öncesi kanıtlanmış herhangi bir zararlı etkisi olmayan, X-ışını içermeyen sonoelastografi incelemesi hakkında bilgi verilmiş ve aydınlatılmış onam formları alınmıştır.

4.2 MAMOGRAFİ VE ULTRASONOGRAFİ İNCELEMESİ

Lezyonlar sırasıyla MG (Selenia® Dimensions®, Hologic, Marlborough, MA, USA) ve US (Philips HD 11 XE, L12-5 lineer transdüser) incelemeleri ile değerlendirilmiştir. Daha sonra lezyonlara 18L6 HD

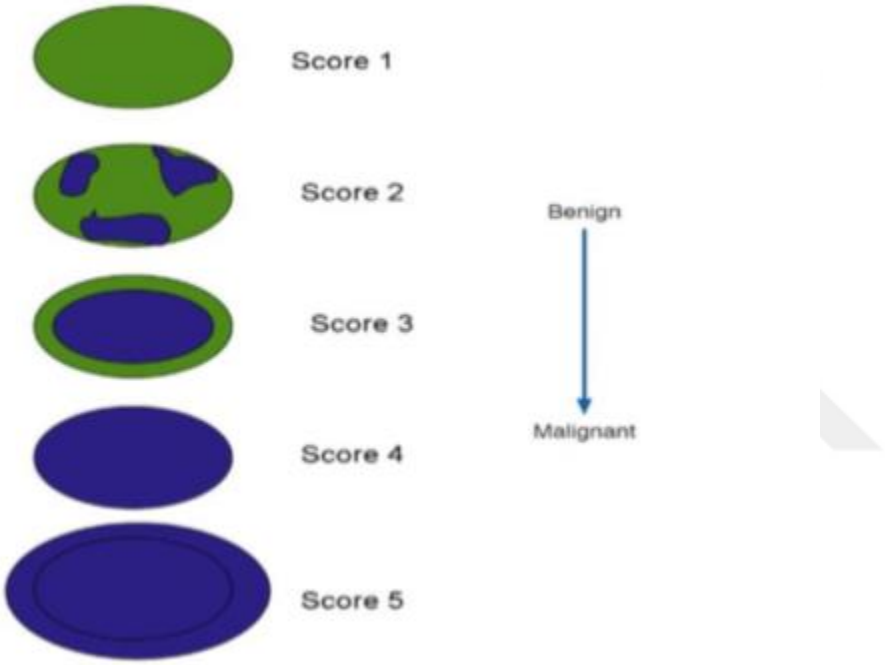
transdüserle strain elastografi, aynı cihazda 9L4 HD lineer transdüser ile SWE incelemesi yapılmıştır (Siemens ACUSON S3000, Erlangen, Almanya).

MG incelemesinin yapıldığı olgularda kraniokaudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) mamogramlar değerlendirilmiştir. US incelemesinde saptanan solid lezyona transvers ve longitidunal planda tarama yapılarak lezyonun yerleşimi, boyutu, şekli, sınır özellikleri, eko yapısı, konumu, arka akustik özellikleri, kalsifikasyon varlığı çevre doku parankim özellikleri niteliksel olarak incelenmiştir. Boyut olarak lezyonların en uzun çapı değerlendirmeye alınmıştır. MG ve US sonuçları Amerikan Radyoloji Kolejinin geliştirdiği Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (Breast Imaging Reporting and Data System-BIRADS) kılavuzluğunda sınıflandırılmıştır (120). Buna göre kategori 2 lezyonlar benign; kategori 3 lezyonlar yüksek olasılıkla benign; kategori 4 lezyonlar olasılıkla malign lezyonlar ve kategori 5 lezyonlar yüksek olasılıkla malign lezyonlar olarak değerlendirilmiştir. Kategori 4 lezyonlar da aynı zamanda görüntüleme özelliklerine ve malignite riski artışına göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır.

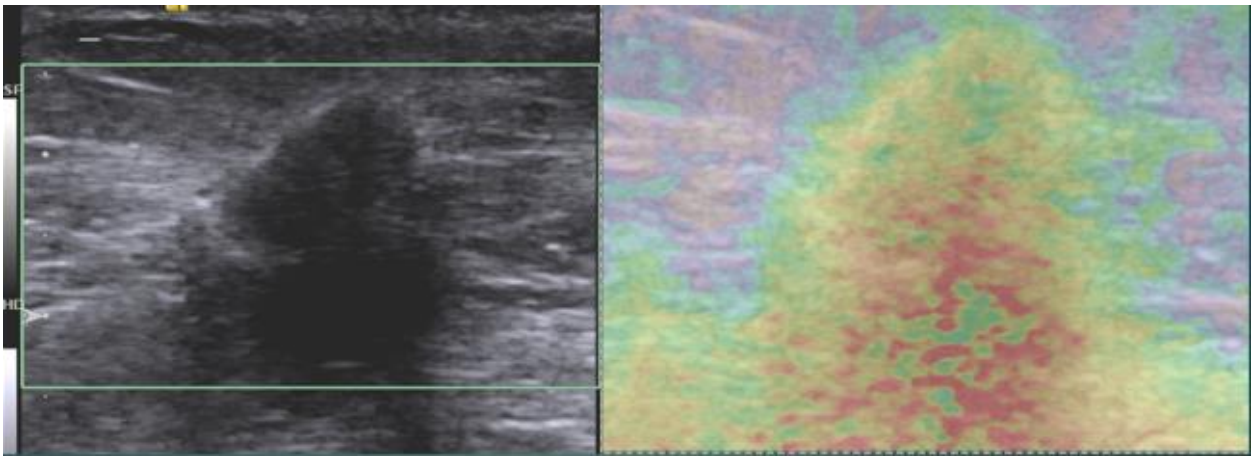
4.3 STRAİN SONOELASTOGRAFİ İNCELEMESİ

SE incelemesinde cihazın ekranı, birinde B-mod görüntü, diğerinde elastografi görüntüsü olacak şekilde ikiye bölünmüştür. Görüntüleme alanı lezyona komşu cilt altı yağ tabakası ile pektoral kasın yüzeyel tabakasını içerecek şekilde ve lezyonun tamamı santralize edilerek seçilmiştir. 8 olguda kitlenin uzun ekseni probdan uzun olduğu için kitlenin büyük bir kısmını ve bir miktar normal yağlı dokuyu içerecek şekilde değerlendirme yapılmıştır. Elastografi görüntüleri elde edilirken lezyona dik şekilde hafif şiddette saniyede 2 kez olacak şekilde, vertikal düzeyde 1-2 mm amplitüd ile ritmik manuel kompresyon uygulanmıştır. Çalışmamızda görüntünün yüksek sinyal-yoğunluk analizinde kullanılan ve optimum görüntü kalitesinin elde edilmesine yardımcı olan QF (quality factor) değeri %55 ve üzeri olacak şekilde ayarlanmıştır. Bu değer Siemens S3000 cihazı için meme sonoelastografisinde belirlenmiş standart bir değerdir. Daha sonra inceleme alanındaki doku elastisite verileri renkli görüntü olarak elde edilmiştir.

Bizim çalışmamızda renk skalası: Germenin en fazla olduğu (en yumuşak) dokulardakı maviden, germenin hiç olmadığı (en sert) dokulardakı kırmızıya doğru değişmekte, yeşil renk ortalama gerinimi göstermektedir. Elastografi görüntülerinin değerlendirilmesinde Itoh ve ark. tarafından geliştirilen,
Tsukuba beş puanlı skorlama yöntemi kullanılmıştır. Skor 1 ve 2 yumuşak lezyon (benign), skor 3 orta sertlikte (genellikle benign olmakla birlikte net ayırım yapılamayan) ve skor 4 ve 5 sert lezyon (malign) olarak değerlendirilmiştir (Şekil 8,9).

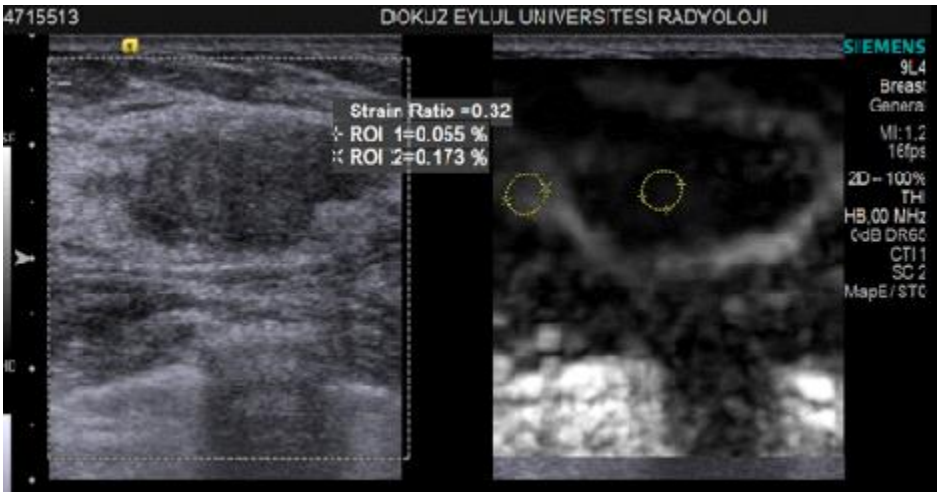


Şekil 8. Tsukuba Skorlaması: Skor 1: Ağırlıklı olarak olarak yeşil kodlanan, çevre parankim ile eşit elastikiyete sahip olan lezyonlar. **Skor 2**: Mavi ve yeşil alanlar içeren, inhomojen elastikiyete sahip lezyonlar. **Skor 3**: Periferi yeşil, santrali mavi kodlanan lezyonlar. **Skor 4:** Çevresinde ekojenik halo içermeyen, mavi olarak kodlanan lezyonlar**. Skor 5**: Çevresinde ekojenik halosu olan (çevre dokunun da elastikiyetini kaybettiği), mavi kodlanan lezyonlar olarak skorlanmaktadır.



Şekil 9. E-index belirlenmesinde region of interest (ROİ) yerleştirilmesi

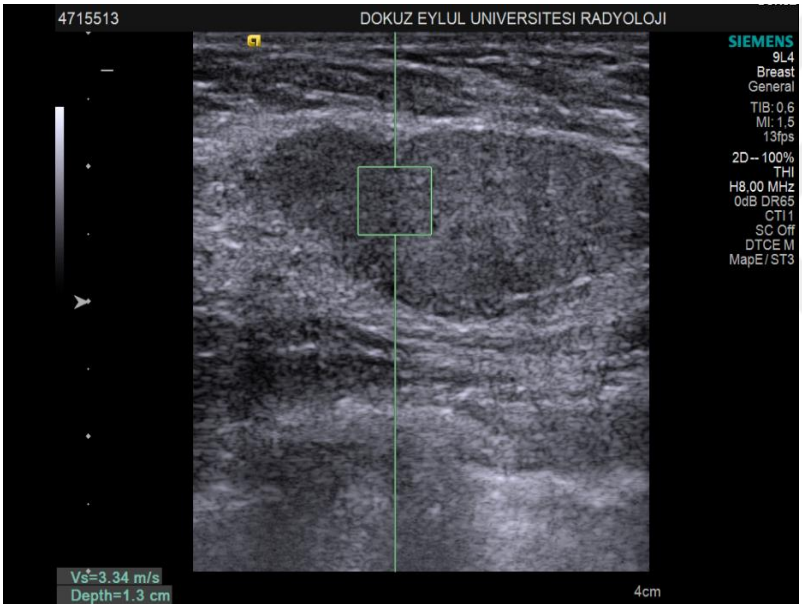
Statik görüntü üzerinden ROİ yardımıyla kitlenin ve kitle komşuluğundaki yağdokusunun gerinim değerleri sayısal olarak ölçülmüş ve cihaz tarafından otomatik olarak oranlanmıştır. ROİ prekürsörünün boyutu her lezyon için lezyon boyutuna göre ayarlanmıştır. Çevre yağ dokusuna konulan ROİ prekürsörü incelenecek olan lezyonla mümkün oldukça aynı görüntüde ve aynı derinlikteki çevre normal dokuya yerleştirilmiştir. Referans dokudan ROİ ile ölçüm yapılarak referans ROİ'nin lezyondaki ROİ değerlerine oranı elde edilmiştir (1'in altındaki değerler normal meme dokusundan daha yumuşak lezyonlar olarak değerlendirilmiştir) (Şekil 10). Lezyonlardan E-ratio ve E-index ölçümleri en az 3 defa tekrar edilmiş, elde edilen en yüksek değerler çalışmaya katılmıştır.



Şekil 10. E-ratio ölçümünün yapılması

4.4 SHEARWAVE (ARFİ) SONOELASTOGRAFİ İNCELEMESİ

SWE uygulamasında lineer 9L4 HD transdüseri kullanılmıştır. Elastografi penceresi (6x5 mm boyutunda dikdörtgen kutu) lezyon içerisinde ve sınırlarını aşmayacak şekilde ayarlanmıştır. Transdüser shearwave hız ölçümleri esnasında lezyon üzerine herhangi bir ilave kompresyon uygulanmaksızın sabit tutulmuştur. Hastaya nefesini tutturduktan sonra 'freeze' tuşuyla ekran sabitlenmiş ve kutu içerisindeki lezyon alanından shearwave hız ölçümleri yapılmıştır (Şekil 11). Operatör kaynaklı transdüser hareketi ve hasta kaynaklı pulsasyon hareketleri nedeniyle çalışmamıza Dahil olan beş hastanın shearwave hız ölçümleri değerlendirilememiştir.



Şekil 11. Shear dalga hızının ölçümü sırasında elastografi penceresinin yerleştirilmesi

4.5 HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Radyolojik yöntemlerle saptanmış 21 meme lezyonuna US eşliğinde 18G otomatik iğne ile tru-cut biopsi ve kalan 34 lezyonuna ise tel klavuzluğunda eksizyonel biyopsi teknikleri uygulanarak histopatolojik

tanı elde edilmiştir. Lezyonların histopatolojik sonuçları referans standart olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda 5 olgunun histopatolojik sonuçları dış merkezli idi. Diğer kalan olgulara ait biyopsi ve mastektomi materyalleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilmiştir. Tümörlerin histolojik tipi, histolojik derecesi, ER, PR, HER-2/neu ve ki-67 yüzdesi belirlenerek moleküler alt grupu saptanmıştır.

4.5.1 İMMUNHİSTOKİMYASAL PROFİL VE MOLEKÜLER ALT TİPLER

Lezyonların moleküler alt tiplerini belirlemek için ER, PR, HER-2/neu ve ki-67 proliferasyon indeksi yüzdesine göre değerlendirilmiştir. Hastalar öncelikle hormon reseptör (HR) (+) ve HR (-) olarak iki gruba ayrılmıştır. ER ve/veya PR pozitif olan olgular HR (+) kabul edilmiş ve luminal grup olarak sınıflandırılmıştır. Bunların içerisinde sadece HR (+) olan ve ki-67 yüzdesi %15den düşük olanlar 'luminal A'; hem HR (+) hem de HER-2/neu (+) olan ve ki-67 proliferasyon indeksi %15den yüksek olan olgular ise 'luminal B' olarak gruplandırılmıştır. HR (-) olan ancak HER-2/neu (+) olgular 'HER-2/neu pozitif ' tip olarak ayrılmıştır. HR (-) ve HER-2/neu (-) triple negatif olgular da, 'bazal hücre benzeri tip' olarak sınıflandırılmıştır.

4.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda tüm istatistiksel veriler Statistical Package for the Social Sciences 22.0 (SPSS İBM, Armonk, NY, USA) program kullanılmıştır. Çalışmada elde edilen niceliksel ölçümlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma, ortanca (medyan), minimum, maksimum olarak kategorik ölçümlere ait değerleri ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Lezyonların BIRADS grupuna göre sonoelastografi ölçümlerinin dağılımı değerlendirilmiştir.

İki kategori içeren grupların ortalama karşılaştırmalarında bağımsız t test, ortancalarının karşılaştırmasında ise Mann Whitney U test kullanılmıştır. İkiden fazla kategori içeren grupların ortancalarının farklılıkları ise Kendall testi ile incelenmiştir. E-index, E-ratio ve shearwave hız değerine göre eşik değer belirlemek için Receiver Operating Characteric (ROC) analizi yapılmış, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri hesaplanmış ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Lezyonların moleküler alt grubları ile SE ölçümleri arasında korelasyonun olup olmadığı Pearson Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir.

5. BULGULAR

5.1 DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışma süresinde 63 hasta değerlendirilmiştir. Dışlama kriterlerine giren 8 hasta çalışma listesinden çıkarlarak 55 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılan grubun tamamı kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların yaşları 27 ile 86 arasında değişmekte idi (ortalama±SS: 53±15).

US incelemesinde lezyonların her üç boyutu ölçülerek en büyük olanı çalışmaya dahil edilmiştir. Buna göre 55 lezyonun boyutları 1,2 cm ile 8,7 cm arasında ölçülmüş ve ortalama boyut 22,4±14,5 olarak hesaplanmıştır. Benign hasta grupunda yaş 27 ile 64 arasında değişirken (ortalama±SS 50.2±13.7), malign

hasta grupunda ise 31 ile 86 arasında (ortalama±SS 54.3±14.8) saptanmıştır. Benign lezyonların boyutları 1,2-4,8 cm (ortalama±SS: 19,5±10,5) arasında değişirken, malign lezyonların boyutları 1,5-8,7 cm (ortalama±SS: 23,4±15,7) arasında değişiyordu. Malign ve benign lezyonların yaş ve boyut ortalaması bağımsız T Testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Hasta yaşı ve lezyon boyutlarının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 5 de sunulmuştur.

Tablo no 5. Hasta yaşı ve lezyon boyutlarının ortalama,ortanca ve standart sapma değerleri

	ortalama	median	Standart sapma	minimum	maksimum
yaş	53	25.5	14.9	27	86
Boyut (mm)	22	17	14.5	12	87

5.2 BIRADS SONUÇLARI

MG ve US tetkikleri sonucu lezyonların BIRADS skorlaması ’8’inde BIRADS 4A, 7’sinde BIRADS 4B, 6’sında BIRADS 4C ve kalan 34’ünde BIRADS 5 olarak belirlenmiştir.

5.3 HİSTOPATOLOJİK SONUÇLAR

Değerlendirilen tüm olguların histopatolojik sonucu elde edilmiştir.İncelenen hastalar arasında en sık malign lezyon invaziv duktal karsinom olup (n=17) diğer malign lezyonlardan 9 tanesi invaziv lobüler karsinom, 4 tanesi invaziv duktal+invaziv lobüler karsinom, 2 tanesi invaziv papiller karsinom, 2 tanesi invaziv tubuler karsinom, 2 tanesi duktal karsinoma insitu 1 tanesi invaziv nöroendonkrin meme karsinomu, 1 tanesi musinöz karsinom ve 1 tanesi mikropapiller karsinom ve 1 tanesi invaziv kribriform duktal karsinom olarak saptanmıştır.Benign lezyonlar içerisinde en sık fibroadenom (n=5), 4 tanesi fibrokistik hastalık, 2 tanesi yağ nekrozu, 2 tanesi duktal epitelial hiperplazi, 1 tanesi sklerozan adenozis, 1 tanesi ise benign filloid tümör olarak sonuçlanmıştır. Meme lezyonlarının histopatolojik alt tipleri ve yüzdeleri tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6 . Lezyonların histopatolojik sonuçlarına göre dağılımları

TANI	SAYI	YÜZDESİ
İnvaziv duktal karsinom	17	30.9
İnvaziv lobüler karsinom	9	16.3
İDC+İLC	4	7.3
Diğer malign meme hastalıkları	10	18.1
Fibroadenom	5	9.1
Fibrokistik değişikler	4	7.3
Diğer benign meme hastalıkları	7	12.7

Histopatolojik tanısı malign olarak sonuçlanan lezyonların % 75,5'' i BIRADS 5, %14,5''i BIRADS 4C, %10'u BIRADS 4B ve %2.5'i BIRADS 4A olarak değerlendirilmiştir. Lezyonların BIRADS skorlamasına göre histopatolojik sonuçların dağılımı Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Lezyonların BIRADS skorlamasına göre patoloji durumlarının dağılımı

		BIRADS				TOPLAM
		4A	4B	4C	5	
MALİGN	sayı	1	4	4	31	40
	yüzdesi	12.5%	66.7%	57.2%	91.1%	72.7%
BENİGN	sayı	7	3	2	3	15
	yüzdesi	87.5%	33.3%	42.7%	8.9%	27.3%
TOPLAM	sayı	8	7	6	34	55
	yüzdesi	100%	100%	100%	100%	100%

5.4 SONOELASTOGRAFİ SONUÇLARI

Strain elastografi tekniğinde belirlenen E-index değerlerin ortalaması malign lezyonlarda 3,9±0,8 , benign lezyonlarda 2,6±1,2 ve E-ratio değerlerin ortalaması malign lezyonlarda 5,4±3,2, benign lezyonlarda 3,0±2,5 olarak ölçülmüştür. Lezyonların shear dalga hız ölçümlerinin ortalama değerleri malign lezyonlarda 3,3±0,8, benign lezyonlarda 2,1±1.5 olarak ölçülmüştür. Yapılan analizde elastografi tekniklerinde belirlenen E-index, E-Ratio ve shearwave hızı parametrelerinin p değerleri sırasıyla p=0,001; p=0,009; ve p=0,036 olarak saptanmıştır. Malign grubun E-index, E-ratio ve shear dalga hızı benign gruba göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Patoloji sonuçlarına göre lezyonların E-index, E-ratio ve shear dalga hız ölçümleri Tablo 8'de sunulmuştur.

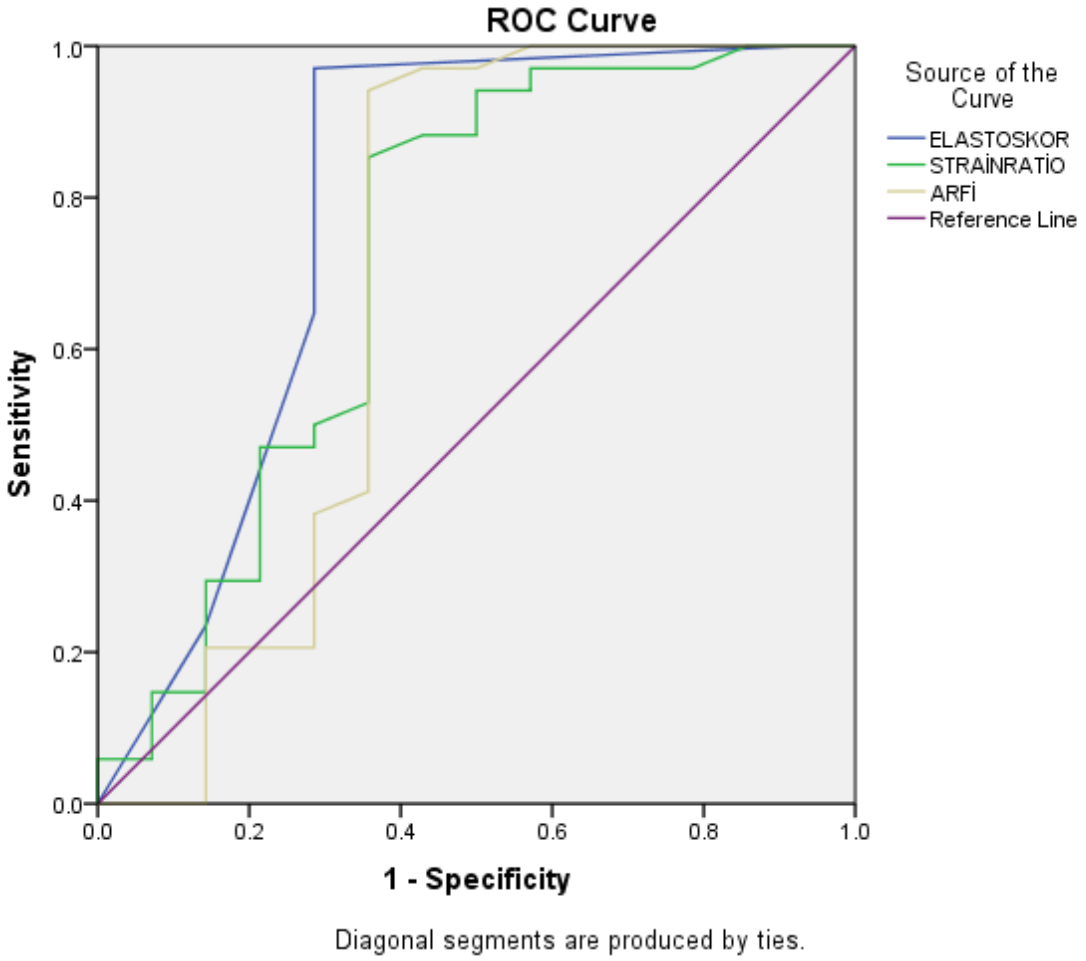
Tablo 8. Histopatoloji sonuçlarına göre lezyonların E-index, E-ratio, shear dalga hız değerleri

	PATOLOJI	SAYI	ORTALAMA	ORTANCA	STANDART SAPMA	MİN-MAX	p
E-index	benign	15	2.642	2.20	1,277	1,0-4,0	**0.001**
	malign	40	3.918	4.20	0,778	2,0-5,0	
E-ratio	benign	15	3.068	2.31	2,536	0.7-5,3	**0.009**
	malign	40	5.356	4.23	3,215	1,4-9,2	
Shearwave hızı (m/sn)	benign	15	2.131	1.47	1,571	0,53-4,68	**0.036**
	malign	40	3.236	3.20	0,798	1,40-5,32	

E-index ve E-ratio için çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan sırasıyla 0, 819 ve 0, 752 olarak elde edilmiş ve bu parametrenin tanısal değersizlik anlamına gelen 0,5 değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bir değer olduğu ve bu nedenle de benign ve malign lezyonları ayırmada başarılı olduğu gözlenmiştir. Eğri altında kalan alan her iki parametre için de istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.001;p=0.009). ROC eğrisine göre E-index için; duyarlılık % 78,8, özgüllük % 85,9, pozitif kestirim değeri %72,7, negatif kestirim değeri ise % 89,5 olacak şekilde eşik değeri 2,8 bulunmuştur. E-ratio için ise duyarlılık % 78,5, özgüllük % 83,0, pozitif kestirim değeri % 61.2, negatif kestirim değeri % 91,8 olacak şekilde eşik değeri 3,45 bulunmuştur.

Shear dalga hızı değerleri için çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan 0,719 olarak elde edilmiş ve benign-malign lezyonlar arasında anlamlı ayrılmanın alt sınırında yer almıştır, ancak yine de tanısal değersizlik anlamına gelen 0,5 değeri ile karşılaştırıldığında yüksek bir değer olduğu görülmektedir (p=0.036). ROC eğrisine göre SWE ölçümleri için; duyarlılık %73,7, özgüllük % 82,8 pozitif kestirim değeri % 64,7, negatif kestirim değeri % 85,1 olacak şekilde eşik değeri 2,4 m/sn bulunmuştur. Lezyonların E-index, E-ratio ve shearwave hız değerlerine göre çizilen ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan Şekil 12 ve

Tablo 9'da sunulmuştur. Tablo 10'da ise E-index, E-ratio ve shear dalga hızı eşik değerlerine göre lezyonların histopatolojik sonuçlarının dağılımı sunulmuştur.



Şekil 12. Lezyonların E-index, E-ratio ve shear dalga hızı ölçümlerine göre çizilen ROC eğrisi

Tablo 9. ROC eğrisinde eğri altında kalan alan

	Lezyon patolojisi		Toplam
	Benign	Malign	
E-index ≤ 2.8	12	6	18
E-index > 2.8	3	34	37
E-ratio ≤ 3.45	11	7	18
E-ratio > 3.45	3	34	37
Shearwave hızı(m/sn) ≤ 2.4	10	7	17
Shearwave hızı (m/sn) >2.4	3	30	33

Tablo 10. Lezyonların E-index, E-ratio ve shear dalga hız eşik değerlerine patoloji sonuçlarının dağılımı

Bağımlı değişkenler	Eğri altında kalan alan	Standart hata	p	%95 güvenlik aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
E-index	0.819	0.042	0.001	0.689	0,928
E-ratio	0.752	0.090	0.009	0.618	0,901
Shearwave hızı	0.719	0.111	0.036	0.578	0,884

BIRADS 4A grubunda değerlendirilen 8 lezyonun ’6’sı 2,8 e-index eşik değerinin altında ve eşit, 2’si ise eşik değerin üstünde ölçülmüştür. Eşik değeri yüksek olan 2 lezyondan birinin patolojisi benign olarak sonuçlanmıştır. Eşik değeri düşük olan lezyonların hepsinin sonuçları benign olarak saptanmıştır. BIRADS 4B grubundaki 7 lezyonun 3’ü eşik değerin altında ve eşit, 4 tanesi de eşik değerin üstünde ölçülmüştür. Eşik değer altında ve üstünde olan birer lezyonların patolojik tanısı malign olarak sonuçlanmış, diğer lezyonların sonuçları eşik değerleri ile uyumlu saptanmıştır. BIRADS 4C lezyonlar 6 adet olup, 2’si eşik değer altında saptanmış ,ancak malign olarak bulunmuştur. Diğer 4 lezyondan 2’sinin sonucu eşik değer

üstünde ölçülmüş, ancak histopatolojik sonuçları benign sonuçlanmıştır. BIRADS 5 lezyonların toplam sayısı 34 olup, 31 olgu malign olarak saptanmıştır. Malign olan lezyonların 5'nin E-indexi eşik değerin altında ölçülmüştür. Diğer 2 eşik değerin altında ölçülen lezyonlar benign olarak saptanmıştır.

E-ratio için eşik değer 3,45 ile lezyonların %67,2'si, eşik değerin üstünde, kalan %32,7'si de eşik değere eşit ve altında olarak ölçülmüştür. BIRADS 4A olarak değerlendirilen 8 lezyonun 6'sının E-ratio değeri eşik değere eşit ve altındadır, bunlardan 1 lezyonun patoloji sonucu malign, diğer lezyonların ise benign olarak sonuclanmıştır. Lezyonlardan 2'sinin E-ratio değeri eşik değerin üstünde ölçülmüştür ve her ikisinin patoloji sonucu malign bulunmuştur. BIRADS 4B grubundaki 7 lezyonun 3'ü eşik değerin altında (1 malign ve 2 benign lezyon), diğer 4 lezyon ise eşik değerin üstünde (3 malign ve 1 benign lezyon) ölçülmüştür. BIRADS 4C olarak değerlendirilen 6 lezyondan 5'inin patolojisi malign olarak saptanırken, onlardan birinin E-ratio değeri eşik değerin altında ölçülmüştür. Eşik değeri 3.45 altında ölçülen 2 adet BIRADS 4C lezyonlardan birinin histopatolojik sonucu malign saptanmıştır. BIRADS 5 grubundaki 31 lezyon malign olarak saptanırken, bu lezyonlardan 4'ünün E-ratio değeri eşik değerin altında ölçülmüştür. Kalan 4 benign lezyonların ikisinin E-ratio değeri eşik değerin üzerinde ölçülmüştür.

Lezyonların benign-malign ayrımında shearwave hızlarının eşik değeri 5,9 m/sn olarak saptanmıştır. Çalışmamıza dahil olan 5 hastanın shearwave hız ölçümleri değerlendirilememiş olup bunlardan 1 olgu BIRADS 4A, 1 olgu BIRADS 4B,1 olgu BIRADS 4C ve kalan 2 olgu BIRADS 5 olarak sınıflandırılmışdır. BIRADS 4A grubundaki değerlendirilen 7 lezyonun 6'sı benign, 1'i ise malignndir. 6 benign lezyonun 4'nün shearwave hızı eşik değerin altında ölçülürken 2'sinde eşik değerin üzerinde bulunmuştur. BIRADS 4B grubundaki lezyonların histopatolojik sonuçları ve shearwave hızları eşik değerleriyle korele olarak ölçülmüştür. BIRADS 4C grubundakı lezyonların 5i değerlendirilmiş olup bunlardan 3ü eşik değerin üzerindedir ve ikisi malign saptanmıştır. Kalan 2 lezyonun hız değerleri ise eşik değerin altında kalmıştır ki bunlardan birinin sonucu benign, diğerininki ise malign saptanmıştır. BIRADS 5 grubuna dahil olan benign lezyonların yapılan hız ölçümlerinde 2'sinin değeri eşik değerin altında, birinin ise üzerinde çıkmıştır. 28 malign sonucu olan hastanın sonuclarına baktığımızda 7'inin hız değerleri eşik değerin altında, kalan olguların ise korele olarak yüksek bulunmuştur. E-index, E-ratio ve shearwave hız değerlerinin lezyonların BIRADS skoruna göre dağılımı Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. E-index, E-ratio ve shear dalga hızının (m/sn) lezyonların BIRADS skoruna göre dağılımı

BİRADS	E-index		E-ratio		Shearwave hızı (m/sn)	
	≤ 2.8	**> 2.8**	**≤ 3.45**	**> 3.45**	**≤ 2.4**	**>2.4**
4A	6	2	6	2	4	3
4B	3	4	2	5	2	4
4C	2	4	2	4	2	3
5	7	27	6	28	9	23
Toplam	18	37	16	39	17	33

5.5 MOLEKULER ALT TİP VE İMMUNHİSTOKİMYASAL PROFİL SONUÇLARI

Çalışmamıza dahil olan 40 malign hasta histopatolojik sonuçlarına göre moleküler alt gruplarına ayrılmış ve bunların arasında 13 hasta Lüminal-A, 20 hasta Lüminal-B, 5 hasta HER-2/neu ve 2 hasta Triple negative (bazal) olarak saptanmıştır. İmmunhistokimyasal boyama metodları ile HER-2/neu gen amplifikasyonu testi yapılan malign lezyonlar gen ekspresyonu varlığına göre 19 lezyon HER-2/neu negatif, 21 lezyon ise pozitif saptanmıştır.

ER, PR, reseptör yüzdesine, ki-67 proliferasyon indeksine ve HER-2/neu amplifikasyon düzeyine göre olguların yaş, boyut, E-index, E-ratio ve shear dalga hız değerleri arasında korelasyonun olup olmadığı Kendall tau ve Spearman korrelasyon testleri kullanılarak bakılmıştır. ER reseptör yüzdesi ile shearwave hız ölçümleri arasında negatif yönde korelasyon olduğu saptanmıştır (p=0.027). Yani ER reseptör yüzdesi yüksek olan lezyonların shear dalga hız değerleri daha düşük ölçülmüştür. Diğer parametrlerde ise anlamlı istatiksel farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Lezyonların immunhistokimyasal özellikleri ile yaş, boyut ve SE değerleri arasında korelasyon Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. ER, PR reseptör yüzdesi ve ki-67 indeksi ile yaş, boyut ve SE ölçümleri arasında korelasyon

Reseptör	Boyut (mm)	Yaş	E-index	E-ratio	Shearwave hızı (m/sn)
ER	0.685	0.302	0.784	0.254	**0.027**
PR	0.786	0.814	0.885	0.630	0.454
ki-67	0.102	0.093	0.743	0.796	0.152

Malign lezyonların moleküler alt grupları ile hasta yaşı, lezyon boyutu ve SE ölçümleri arasında korelasyonun olup olmadığı yine Kendall tau testi ile değerlendirilmiş ve hiçbir düzeyde anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (p>0,05). HER-2/neu gen amplifikasyon miktarı ile hasta yaşı, lezyon boyutu ve SE ölçümleri arasında korelasyonun olup olmadığı yine Kendall tau testi ile değerlendirilmiş ve anlamlı istatiksel farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

6. TARTIŞMA

Meme kanseri, kadınları tehdit eden ciddi hastalıklardan biridir. Tüm dünyada kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ilk sırasında (%18) yer alan ve hayat boyunca gelişme riski %7-10 oranında olan bir kanser türüdür (1). Yılda yaklaşık 1.38 milyon yeni olgu ve 458 000 ölüm dünya çapında gerçekleşmektedir. Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinde her 8 kadından birinin hayatı boyunca meme kanserine yakalanma riski söz konusudur (2,3). Ayrıca, meme kanseri vakalarının sayı son yıllarda artmaktadır. Bu nedenle meme kanserinin erken tanı ve tedavisi mortalite ve iyi prognoz açısından çok önemlidir. Fizik muayene ile mevcut lezyonları karakterize etmek her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle radyolojik tani yöntemlerinin etkin kullanılması meme kanserinin erken tanısı, tedavi planının doğru yapılması ve

dolayısıyla mortalitenin azaltılmasında çok önemlidir (3). Tanının en önemli unsurlarından biri olan görüntüleme yöntemlerinin temel amacı, meme kanserini erken evrede saptamak ve bunu gereksiz invaziv işlemlerden mümkün olduğunca kaçınarak yapmaktır.

Günümüzde MG, US ve girişimsel işlemler en sık kullanılan tanısal yöntemlerdir. Dens meme dokusu ve kitle oluşturmayan tümörler MG duyarlılığını düşürmekte ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. US tekniğinin duyarlılığı yüksek olmakla birlikte, düşük özgüllük ve yüksek yanlış pozitiflik önemli sınırlılıklarındandır.

Son yıllarda yumuşak doku lezyonlarının değerlendirilmesinde giderek artan bir ivmeyle kullanılan SE yöntemi meme lezyonlarının karakterizasyonunda da etkin rol oynamaya adaydır. Yapılan çalışmalar SE'nin solid meme lezyonlarının malign-benign olarak ayırmada %78-100'lük duyarlılık, %21-99'luk özgüllüğe ulaştığını göstermektedir. Yöntemin önemli bir sınırlılığı ise değerlendiriciler arasında olan değişkenliktir. Bu sınırlılığı aradan kaldırmak için, gerinim oranı (E-ratio) gibi semikantitatif ve dinamik yöntemler gibi daha objektif ve kantitatif değer kullanılarak bu alanda çalışmalar yapılmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda sonoelastografinin yüksek duyarlılık ve özgüllük ile iyi bir tamamlayıcı tetkik olabileceği söylenmiştir (123).

Yakın zamanda yapılmış çok merkezli bir çalışmada Barr ve arkadaşları SE'nin duyarlılık ve özgüllük değerlerini oldukça yüksek bulmuş, ancak değerlendiriciler ve merkezler arasında belirgin farklılıklar olduğunu saptamışlardır (124). SE uygulamasında standardizasyonu sağlayacak çalışmalarla, daha yüksek özgüllük ve doğruluk sağlanabileceği denilmektedir (123,124,125).

Çalışmamızda strain ve shearwave SE yöntemleri ile elde ettiğimiz benign ve malign lezyonların E-index, E-ratio ve shear dalga hız değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır.E-

index, E-ratio ve SWE için p değerleri sırasıyla 0,001, 0,009 ve 0,036 olarak saptanmış olup, sonuçların bize bu parametrelerin tanı testi olarak kullanılabileceğimizi göstermektedir. Statik deformasyonla elde edilen gerinim kuvvetinin (strain elastografi), dinamik yöntem olan ve shearwave hızının ölçüldüğü ARFİ tekniği ile korelasyon göstermesi gerektiği düşünülerek, sonuçlar beklenen şekilde ortaya çıkmıştır. Bu sonuç daha önce yapılan ve bu iki yöntemi birbirile karşılaştıran çalışmalarla uyum göstermektedir (126,127).

Çalışmamızda elastografik sınıflamada, Itoh ve arkadaşlarının tanımladığı ‘‘Ueno’’ beş puanlı skorlama yöntemi kullanılmış ve beş puanlı skorlama yönteminin duyarlılığı % 78,8, özgüllüğü ise % 85,9 olarak bulunmuştur. Itoh ve arkadaşlarının 111 lezyonu içeren çalışmasında beş puanlı skorlama metodunun duyarlılığı %86,5, özgüllüğü %89,8 olarak bildirilmiştir (109). Zhu ve ark.'nın (128) 139 lezyonluk araştırmasında duyarlılık %85,5, özgüllük %86,6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda malign-benign lezyonların ayrımında E-index eşik değeri 2,8 olarak aldığımızda yöntemin duyarlılık oranı %78,8, özgüllük oranı %85,9 pozitif kestirim değeri %72,7, negatif kestirim değeri ise %89,5 olarak belirlenmiştir. Sonuçlar bize bu parametrenin 2,8 eşik değeri ile değerlendirildiğinde benign ve malign lezyonları ayırmada oldukça başarılı bir parametre olduğunu göstermektedir. Ayrıca, çalışmamızda, gerinim oranı ile beş puanlı skorlama yönteminin tanısal performans değerleri de karşılaştırılmış ve beş puanlı skorlama yönteminin tanısal performansı gerinim oranı yönteminden daha yüksek bulunmuştur. Literatürde gerinim oranı ölçümünün beş puanlı skorlama yönteminden üstün olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi iki yöntemin tanısal performansları arasında anlamlı farklılık olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (129,130). Ancak beş puanlı skorlama yönteminde temel sorun, görüntülerin çeşitliliği nedeniyle değerlendirmenin subjektif olması ve gözlemciler arasında uyumsuzluk olabilmesidir. Bu durumu aşmak için strain elastografide daha çok gerinim oranı (E-ratio) gibi daha objektif ve semikantitatif parametre kullanılmasına ihtiyaç duyulmuştur.

Bizim çalışmada benign-malign lezyonların ayırımında E-ratio için optimum eşik değer 3,45 olarak bulunmuştur. E-ratio değerinin 3'ün üzerinde olmasının lezyonun malignite açısından şüpheli olduğunu desteklediğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (123,126,133,136). Bununla birlikte, birçok yapılan birçok

çalışma sonuçunda benign-malign meme lezyonları ayırımında E-ratio eşik değerinin 2,24-4,8 arasında değiştiği söylenmektedir (135). E-ratio ölçümünde referans noktasının seçimi yöntemin doğruluğu açısından önemlidir.

Yagtu ve ark. tarafından yapılan araştırmada meme lezyonlarının E-ratio optimal eşik değeri 4.01 ile eğri altında kalan alan (AUC) 0.826 olarak saptamışlar (137). Bizim çalışmamızda ise E-ratio için belirlenen eşik değer daha düşük bulunmuştur (3.45). Literatürde yer alan çalışmalarda E-ratio için belirlenen eşik değerin geniş varyasyonda değişmesi muhtemelen ciltaltı yağ dokusuna yerleştirilen ROİ prekursör deriniklerinde olan farklılıklardan kaynaklanmaktadır (135,137). Yagtu ve ark. tarafından yapılan çalışmada ROİ prekürsörü hemen ciltaltına yüzeyel olarak yerleştirilmiş ve bu çalışma sonuçunda belirlenen E-ratio eşik değerleri daha yüksek çıkmıştır (137). Bizim çalışmamızda ise ROİ prekürsörü meme lezyonu santralize edildikten sonra farklı stress basıncından kaçınılması için mümkün olduğunca aynı düzeye yerleştirilmiştir.

E-ratio ortalama değerini etkileyen daha bir diğer faktörlerden birisi lezyon boyutu olduğu yapılan önceki çalışmalarda söylenmiştir (133,134,135,137). Lezyon boyutu arttıkça ortalama elastisitesi azalır ve buna bağlı E-ratio değeri artar. Bizim çalışmada lezyonların ortalama boyutu 2,2 cm olup Yagtu ve ark. tarafından yapılan çalışmada olan 2,7 cm'den daha düşük idi ve bu ortalama boyut farklılığının da sonucu etkileyeceğini düşünmekteyiz. Yapılan önceki çalışmalara göre yüksek ortalama lezyon boyutu olanlarda yüksek eşik değer belirlenmiştir (eşik değerleri 2.00, 2,24 ve 2.45 ve buna uygun olarak lezyonların ortalama boyutları 0.7 cm, 0.9 cm ve 1.6 cm) (134,135,137).

Andreea ve ark. tarafından yapılan 58 hastalık bir çalışmada benign lezyonlar için E-ratio değer ortalaması 2,08 iken malign lezyonlarda bu değer ortalama 6,28 ve eşik değeri 3,67 olarak bulunmuştur (133). Fischer ve ark. 200 meme kanserini içeren bir diğer çalışmada, gerinim indeksinde 2,27 eşik değeri kullanıldığında %95 duyarlılık, %74 özgüllük oranlarına ulaşıldığı kaydedilmiştir (138). Ikeda ve ark., yağ lezyon gerinim oranında eşik değeri olarak 2 değeri kullanıldığı sürece BIRADS kategori 3'deki %96

lezyonun zaten benign olduğunu not etmişlerdir. Oran 4'ün altında olduğunda negatif öngörü değerini %98 olarak bulmuşlardır (139). Thomas ve ark.'ları (133) 227 meme lezyonunu değerlendirdikleri ve gerinim oranı ölçümünde aynı derinlikteki ciltaltı yağ dokuyu referans aldıkları çalışmada gerinim oranı yönteminin duyarlılığını %90, özgüllüğünü %89 olarak hesaplamış ve E-ratio ölçümünün tanısal performansını beş puanlı skorlama yönteminden daha yüksek bulmuşlardır. Ancak literatürde E-ratio ile ilgili karşıt görüşler de mevcuttur. Kumm ve ark. (140) meme biyopsilerini azaltmak açısından 310 meme kitlesinde elastografi skoru ile gerinim oranlarını karşılaştırmışlardır. Elde ettikleri duyarlılık (%76 ve %79), özgüllük (%81 ve %76) değerleri benzer çalışmalara göre daha düşük olup gerinim indeksinin güvenilirliğini zayıf bulmuşlardır. Yerli ve ark.'ları (135) ise, gerinim indeks ölçümünü, aynı derinlikteki glandüler dokuyu referans alarak yaptıkları 78 lezyonluk çalışmada, E-rationun özgüllüğünü %93, duyarlılığını %80; skorlama yönteminin özgüllüğünü %95, duyarlılığını %80 olarak bulmuş ve E-ratio ile beş puanlı skorlama yönteminin tanısal performansları arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da son çalışma ile uyum göstererek E-ratio için duyarlılık %78,5, özgüllük %83,0 değerleri ile beş puanlı skorlama sistemine yakın sonuçlar elde edilmiştir.

Statik SE yönteminde uygulayıcılar arasında sonuçlar oldukça farklılık göstermektedir. Bu yöntemde E-index ve E-ratio değerlendirilebilmekte olup ilki kalitatif diğeri ise semikantitatif ölçümlerdir. Dinamik yöntemlerle ise kantitatif ölçümler yapılabilmekte olup bu yöntem yarımstatik SE'ye göre daha objektif ve daha nesnel bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır (141).

Literatürde benign ve malign lezyonların ayrımında lezyon elastisitesi için 45.7- 80.17 kPa aralığında ve shear dalga hızları için 2.21-5.2 m/sn aralığında eşik değerler bildirilmiştir (125,141,142,143). Çalışmamızda shear dalga hızı için eşik değer 2.4 m/sn ile duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %73.7 ve %82.8'dir. Tozaki ve ark. (143) 50 olguda kantitatif ARFI kullanarak shear dalga hızlarını ölçmüştür. Ciltaltı yağ dokuda ortalama hız 2.66 m/sn iken meme parankiminde 3.03 m/sn idi. Malign lezyonların % 76.5'inde ortalama hız benign lezyonlara göre anlamlı artmış bulunurken (4.49 m/sn ve. 2.68 m/sn), malign

lezyonların %23.5'inde hız ölçülememiştir. Meng ve ark. (144) da ARFI dinamik SE kullanarak 92 meme lezyonunda (65 malign ve 27 benign; ortalama çap 25.7 mm) shearwave hızını karşılaştırdılar. Ortalama shear dalga hızı ve E-ratio benign lezyonlarda malignlerden farklı bulunmuştur (sırasıyla hızlar 1.08 +/0.21 m/s ve.1.99 +/0.63 m/s 3.25 +/2.03 m/sn 8.22+/1.27m/sn). Meng ve ark. yaptıkları çalışmada ARFI ve US kombinasyonunun lezyonların doğru karakterizasyonu ihtimalini arttırdığı sonucuna varmışlardır (144).

ARFI yöntemi öncesinde B-mod ultrasonografide uyğulanan kompresyonun (prekompresyon) görüntü kalitesini ve shear dalga hızlarını etkilediği bildirilmiştir (125). Literatürde ARFI incelemenin duyarlılık ve özgüllüğün düşük olmasının nedenlerinden biri olarak US'de uygulanan bu kompresyon şiddetinin uygulayıcılar arasında farklılık göstermesi olabilir. Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada benign ve malign lezyon ayrımında US incelemeye eklenen aynı olguda 2 farklı uygulayıcı tarafından yapılan SWE'nin tek uygulayıcı tarafından yapılan SWE'ye üstün olduğu bildirilmiştir (145).

Literatürde lezyonların shear dalga hızını ve ortalama elastisite değerlerini etkileyen faktörlerden birisinin lezyon boyutu olduğu söylenmektedir. Yapılan bazı çalışmalar göstermiştir ki küçük lezyonlar daha ''yumuşak'' iken, daha büyük boyutlu lezyonlar yüksek bir ortalama elastisiteye sahiptir (126,139,146,147,148). Choi ve Evans yaptıkları çalışmalarda lezyon boyut grupları ile lezyonların ortalama elastisite değerleri arasında anlamlı korelasyon olduğunu (p=0.017;p=0.001) ortaya koymuşlardır (146,147). Chang ve ark. hem benign hem de malign lezyon grubunda büyük boyutlu lezyonlarda daha yüksek ortalama elastisite değerleri elde etmişlerdir (126). Başka bir çalışmada ise küçük lezyon boyutunun yanlış negatifliğe, büyük lezyon boyutunun ise yanlış pozitifliğe neden olduğu belirtilmiştir (149). Özellikle genc yaşlarda görülen iyi sınırlı malign lezyonların genellikle hızlı büyüyen yüksek grade'li lezyonlar olduğu, hızlı büyüme nedeniyle fazla desmoplazi oluşturamadığı, fazla sert olmadığı ve böylelikle yanlış negatif sonuçlara neden olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda hasta olgu sayısının az olması lezyonların boyutlara göre gruplaştırıp elastisite değerlerine göre karşılaştırmasını kısıtlamıştır. Bu nedenle farklı boyut değerleri içeren farklı yaşlarda ve daha geniş olgu içerecek gelecek çalışmalarda bu konunun aydınlatacağı görüşündeyiz.

Meme kalınlığı ve lezyon derinliğindeki artış shear dalga hız ölçümlerini etkilemekte ve yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Shear dalgaları US akustik dalgaları ile elde edilmektedir. Bu nedenle US görüntüsünde düşük sinyal ile izlenen alanlarda SWE ile başarılı görüntüler elde edilemez. US görüntü kalitesini etkileyen faktörler SWE kalitesini de etkiler. Lezyonun 4 cm'den derin olması ile histolojik özellikleri (kistik alanlar, kalsifikasyon, nekroz, enflamasyon) shear dalga hız ölçümlerini olumsuz etkilemektedir (125,126,149). Bununla birlikte shear dalgalarının sınırlı derinlikte yayılmakta olduğu da bilinmekte olup 4 cm-den daha derinde yerleşen lezyonlarda shear dalga hızları ölçülememektedir (125). Çalışmamızda 4 cm'den daha derin bir lezyon bulunmadığından, daha büyük meme kalınlığına ve lezyon derinliğine bağlı olarak sonuçlarımıza göre SWE değerleri doğruluğunda bozulma görülmemiştir.

Çalışmamızda strain elastografinin (E-ratio) sensitivite ve spesifite değerleri SWE'den daha yüksek bulunmuştur (E-ratio için; duyarlılık %78,5, özgüllük %83.0 Shearwave elastografi için; duyarlılık %73,7, özgüllük %82,8). Literatürde yer alan çalışmalarda bu iki yöntemin farklı performans gösterdiği bildirilmektedir. Chang ve ark. (126) strain elastografinin SWE'ne göre daha yüksek duyarlılık,ancak SWE'nin strain elastografiden daha yüksek özgüllüğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Barr ve Zhang (125,126) strain elastografinin SWE'den daha üstün tanısal performansını bildirmişler. Bu sonuçlar tartışmasız olarak bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir, çünkü her araştırma farklı firmalara ait US sistemleri ile gerçekleştirilmiştir ve elastografik protokoller ve algoritmalar US sistemlerine göre özgüllük göstermektedir.

BIRADS 3 ve BIRADS 4A lezyonlar ayırıcı tanıda en çok arada kalınan ancak büyük çoğunluğunu benign lezyonların oluşturduğu hasta gruplarıdır. Meme lezyonlarının benign-malign ayırımında günümüzde altın standart tanı yöntemi biyopsi olduğuna göre bu grup hastalar genelde gereksiz biyopsi işlemine neden olmaktadır. Bu da tüm dünyada maliyet açısından oldukça büyük bir yük oluşturmaktadır (131,132). Bizim çalışmamızda mamografi ve B-mod ultrasonografi sonuçlarına göre BİRADS 4A grubuna dahil olan sekiz olgudan yedisinin histopatolojik sonucu benign ,sadece 1 olgunun sonuçu malign olarak

saptanmıştır.Bununla da çalışmamızda BIRADS 4A olarak kategorize edilen grupta benign lezyon üstünlüğü ve malignite açısından düşük pozitif prediktif değer bulunmuştur.Yine çalışmamızda BIRADS 4A grubuna giren ve histopatolojik sonucu benign saptanan yedi lezyondan altısının E-index ve E-ratio değerleri, ARFİ incelemede ise beşinin shearwave hız değerleri histopatolojik sonuçları ile uyum göstermiştir. Sonoelastografi tekniğinin etkinliği de gözönünde bulundurulduğunda, biyopsi yapılan benign lezyonların sayısının güvenli bir şekilde azaltılabileceğini ve bunun yerine kısa vadeli aralıklarla izlenebileceğini düşünüyoruz. Daha önce yapılan birçok çalışmalar BIRADS 4A lezyonları BIRADS 3'e indirgeyerek gereksiz biyopsilerin azaltılabileceğini bildirmiştir. (126,127,131,133,134).

Literatürde yeni yapılan birkaç çalışma meme kanserinin moleküler alt grupları ile ortalama elastisite değerleri arasında korelasyonun olup olmadığını değerlendirmişler. Youk (127) ve Ganau (150) lezyonların immunhistokimyasal profilleri ile ortalama elastisite değerleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Chang ve ark. HER-2/neu + ve Triple negativ (bazal) alt grupların ER (+) (luminal subtipler) 'den daha yüksek sertlik değerleri bildirmiştir. Aynı zamanda çalışma lezyonların ER ve PR statuslar ile ortalama elastisite değerleri arasında anlamlı korelasyon olduklarını saptamışlar (126). Denis ve ark meme tümörleriin immunhistokimyasal profilleri ve histolojik grade dereceleri ile elastoisite değerlerini karşılatırmış ve Lüminal A grade 1 ve 2 ile ki-67 >20 % Lüminal B elastisite değerleri arasında zayıf anlamlı korelasyon olduğunu göstermişler(p=0.039) (151). Chang ve ark. BRCA gen taşıyıcılarında görülen triple negativ tümörlerin US'de bazen karşımıza benign görünümlü kitleler şeklinde çıkabileceğini ve bu nedenle bu grup yüksek gradeli tümörlerde SWE'de yüksek elastisite değerlerinin saptanmasının önemli olduğunu bildirmişler (126). Ewans ve ark. iyi prognostik faktör grup invaziv meme kanserieri ile karşılatırdığında kötü prognostik faktörlere sahip tümörlerin daha yüksek elastisite değerleri gösterdiğini bildirmişler (146). Bununla birlikte, SWE'de, invaziv kanserler gibi çok sert ve düzensiz kitlelerde algoritma bazen düşük kaliteli shear dalgalarını hesaba katmayabilir (125). Benzer şekilde, ters yönde yayılan ve yansıyan shear dalgaları hızının tahmininde artefaktlara neden olabilir (152).Bu nedenle meme kanserinde farklı elastisite özellikleri taşıyan heterojen dokuların SWE ile kantitatif değerlendirilmesinde sertlik haritalamaları ve cerrahi spesimenlerin özel boyamalarını içeren gelecek çalışmalara ihtiyac duyulmaktadır. Bizim çalışmamızda lezyonların ER statusu ile shear dalga hız değerleri arasında negatif yönde korelasyon

saptanmış (p=0.027), ancak PR, HER-2/neu ve ki-67 proliferasyon indeksi ile lezyon elastisite değerleri karşılaştırıldığında anlamlı istatiksel farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda hasta olgu sayısının kısıtlı olması ve meme kanseri moleküler alt gruplarının proporsiyonel dağılım göstermemesi de sonuçları etkilemekte olup ilerde yapılacak ve daha geniş olgu içerecek çalışmalarda bu konunun aydınlatacağı görüşündeyiz.

Bizim çalışmada E-ratio sonuçlarına göre yanlış pozitif tanı alan 5 lezyondan 3 olgu fibroadenoma,1 yağ nekrozu ve 1 benign filloid tümör olmuştur. Aynı isimle tanımlansalar da fibroadenomların heterojen bir lezyon grubu olması ve histopatolojik iç yapılarının farklılık göstermesi bu yanılgının açıklaması olabilir. Fleury ve ark.'ları, çalışmalarında yer alan 115 fibroadenomun, iç yapı, miksoid-musinöz içerik, yüksek sellülarite, stromal fibrozis gibi farklılıklarından dolayı SE'de yüksek gerinme parametreleri içerdiğini belirtmişlerdir (153). Yanlış pozitif sonuç alan fibroadenomların boyutu lezyonların ortalama boyutunda yüksek bulunmuştur.Elseedawy ve ark. 151 histopatolojik olarak fibroadenoma tanısı almış lezyonların E-ratio ve shear dalga hız eşik değerlerinin lezyon boyutlarına göre değiştiğini göstermişler (154).

Çalışmamızda benign meme lezyonlarından 4''ünün shear dalga hız değeri 2.4 m/snin üstünde bulunmuştur ki bunlardan 3''ünün histopatolojik tanısı fibroadenoma, kalan diğeri ise sklerozan adenozis olarak sonuçlanmıştır. Sklerozan adenozis lezyonlarında stromal fibrozis ve kalsifikasyonlar görülmüştür. Daha önceki çalışmalarda fibrozisin lezyon elastikiyetini azalttığı ve yanlış pozitif sonuçlara neden olduğu bildirilmiştir (132,142). Yoğun fibrozis içeren sert lezyonlarda shear dalga dalgalarının ilerlemesi zordur. Kalsifikasyon da SWE'de sinyal kaybına neden olmaktadır (125). Bu lezyonların ortalama shear dalga hızlarının eşik değerin üzerinde olması içerdikleri kalsifikasyon, fibrozis ve skleroze alanlar ile açıklanabilir.

Yaptığımız çalışmada E-ratio yöntemine göre yanlış negatif 7 lezyonun 4''ü invaziv duktal karsinom, 1'i duktal karsinoma in situ,1''I invaziv lobüler karsinom,1''i müsinöz kanser idi. Shearwave elastorafide ise yanlış negatif sonuç alan 8 lezyonun (5 invaziv duktal karsinom, 2 lobüler karsinom, 1

müsinöz kanser) hız değerleri eşik değerin altında ölçülmüştür. Erken evre meme kanserlerinde, müsinöz tümörlerde, lenfomada ve inflamatuar stroması bulunan nadir kanserlerde de düşük shearwave hız değerlerinin elde edildiği bildirilmiştir. İnflamatuar stroması bulunan tümörler SWE'de uyğulanan kuvvet sonucu daha kolay şekil değiştirebilmekte ve benign lezyonlar gibi davranıp yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir (125,126,142).

Fleury ve ark.'nın 84 malign olgu içeren prospektif çalışmasında; meme kanserinin SE'de geniş bir spektrumda prezente olduğu, farklı alt grupların gerinme derecelerinin değişebileceği ve bunun yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği bildirilmiştir (155). Grajo ve Barr retrospektif çalışmasında, 266 malign meme lezyonu incelenmiş ve düşük gradeli invaziv duktal karsinomların, müsinöz kanserlerin, duktal karsinoma in situ ve atipik duktal hiperplazinin düşük gerinme dereceleri içerebilerek yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği düşünülmüştür (156). Müsinöz karsinomun daha az selüler bir tümör olması ve müsin içermesi nedeniyle düşük değerlerin ölçüldüğünü düşünmekteyiz. E-ratio değerine göre yanlış negatif sonuçlanan invaziv duktal karsinomlarda nedenin peritümöral dokularda meydana gelen fibrozis ve desmoplastik reaksiyonun neden olduğu elastikiyet azalmasına bağlı olabileceği düşünmekteyiz. Bu lezyonların E-index skorunun doğru pozitif olarak eşik değer üzerinde saptanması da bunu desteklemektedir.

Çalışmamızda 5 malign lezyonun (2 invaziv duktal kanser, 1 invaziv lobüler kanser, 1 duktal insitu, 1 müsinöz kanser) E-ratio ve shearwave hız değerleri eşik değerin altında kalmış olup bunun lezyonlarda gelişen nekroza bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca meme dokusunun ödemli olması ve memede daha önce geçirilmiş cerrahiye bağlı değişiklikler (skar, fibrozis gibi) de elastografik ölçüm sonuçlarını etkileyebilmektedir (157).

Görüldüğü gibi elastografi görüntülerinin elde edilmesini ve değerlendirilmesini etkileyen birçok faktör söz konusudur. Bunlar içerisinde hastaya ait (meme boyutu ve yapısı), lezyona ait (lezyon boyutu,

lokalizasyonu, histolojik tipi), cihaza ait (görüntü elde edilme şekli), operatöre ait (yöntemin optimum uygulanması, yeterli görüntü elde edilmesi, değerlendirme için optimum görüntü seçilmesi ve görüntünün doğru yorumlanması gibi) faktörler bulunmaktadır (123). Bu nedenle strain ve shearwave elastografi tekniklerinin tek başına tanıda yeterli olmadığı, hasta öyküsü, fizik muayene ve diğer radyolojik bulguları ile bir bütün olarak değerlendirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI VE FARKLI YÖNLERİ

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Özellikle benign gruptaki lezyonların sayısının ve histopatolojik tanı ve molekuler alt grup çeşitliliğinin az olması, ölçümlerin tek cihazda ve SE ölçümlerinin tek radyolog tarafından yapılması, kontrol grubu olmaması, periferal stroma ile lezyonun kendisinden yapılan ölçümler arasında farklılıkların olabileceği ihtimali çalışmamızdaki en önemli kısıtlamalardır. Ayrıca özellikle strain elastografide lezyonun derinliğine de bağlı olarak, meme doku kalınlık farkları ölçümlerin güvenilirliklerini azaltmaktadır. Farklı firmalara ait cihazlarda elastografide farklı algoritmalar, dolayısıyla farklı parametreler ve ölçümler elde edilebilmektedir. Çalışmamızda hem strain hem de SWE'de sadece tek cihazda, tek algoritmayla elde edilen ölçümler değerlendirmeye katılmıştır. Ayrıca ölçümlerin kullanıcının subjektif olarak belirlediği tek iki boyutlu görüntü üzerinden yapılmış olması, lezyonların 3 boyutlu olarak değerlendirilememesi çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır.

Bununla birlikte çalışmamızın diğer çalışmalardan farklı tutan yönlerinden her iki SE yönteminin aynı meme lezyonlarında elastisite değerlerinin hesaplanması ve bu iki yöntemin etkinliklerinin karşılaştırılması fırsatının olması, ayrıca yöntemlerin zayıf ve güçlü yönlerini ve sonuçları etkileyecek çeşitli nedenleri göstermesi, meme kanserinde önemli prognoza sahip farklı immunhistokimyasal göstericilerle elastisite değerleri arasında korelasyonun değerlendirilmesi gibi üstünlüklerin olduğu denilebilir.

8. SONUÇ

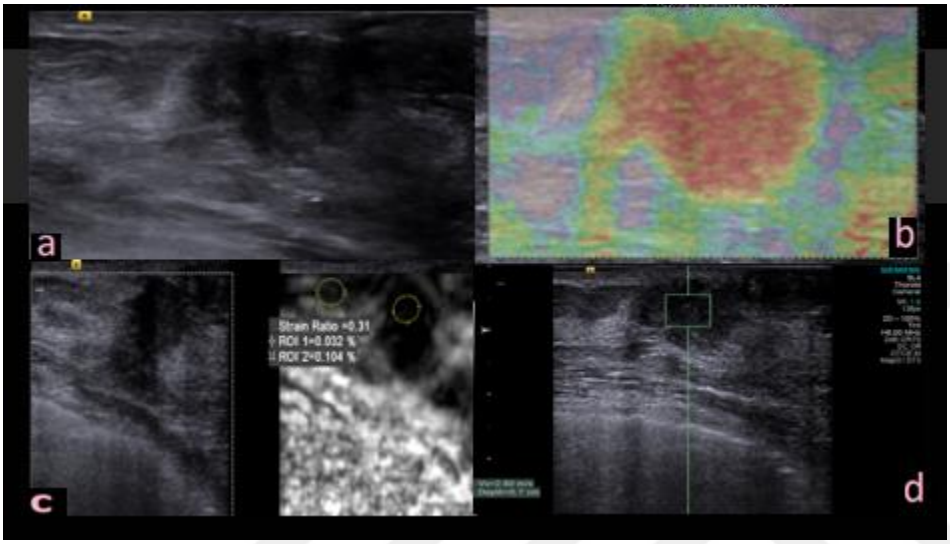
Çalışmamızda meme lezyonlarının malignite durumunun saptanmasında SE yöntemlerinin tanıya olan katkısını belirlemesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, meme lezyonlarında strain sonoelastografide E-index ve E-ratio değerleri, SWE'de ise lezyonların shear dalga hızları m/sn olarak ölçülmüştür. Elde edilen ölçümler lezyonların histopatolojik ve aynı zamanda malign lezyonların immunhistokimyasal profili ve molekuler alt grup sonuçlarıyla karşılaştırılmış ve lezyonların benign-malign ayrımında istatistiksel olarak anlamlı eşik değerler elde edilmiştir. Ayrıca sonuçlar BIRADS skorlama sistemiyle de korele edildiğinde istatistiksel açıdan yine anlamlı sonuçlar bulunmuştur.

Strain SE'de E-index ve E-ratio değerlerini, SWE'de shear dalga hızlarının lezyonların benign-malign ayrımında başarılı ve tanısal değerlerinin yüksek olduğu bulunmuş olup çalışmamızda strain elastografi ile SWE sonuçları birbirleri ile karşılaştırılmış ve strain elastografi daha yüksek performans göstermiştir. Meme kanseri moleküler alt grupları ile elastisite değerleri arasında anlamlı istatistiksel sonuçlar saptanmadı, ancak bu alanda yapılacak ve daha geniş olgu içeren araştırmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Meme lezyonlarının benign-malign ayrımında altın standart tanı yöntemi biyopsi olup, SE yöntemlerinin de basit ve hızlı yapılabilen, benign ve malign lezyonların ayrımında katkı sağlayan, diğer yöntemleri tamamlayan, gereksiz biyopsi işlemlerini azaltabilecek etkin bir görüntüleme yöntemi olduğu görülmektedir. Bu açıdan SE yöntemlerinin klinik kullanımının yaygınlaştırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

9. OLGU ÖRNEKLERİ

9.1 OLGU 1



47 yaşlı kadın hasta. Sağ memede 16x14 mm boyutunda düzensiz sınırlı, şekilsiz solid kitle (a).

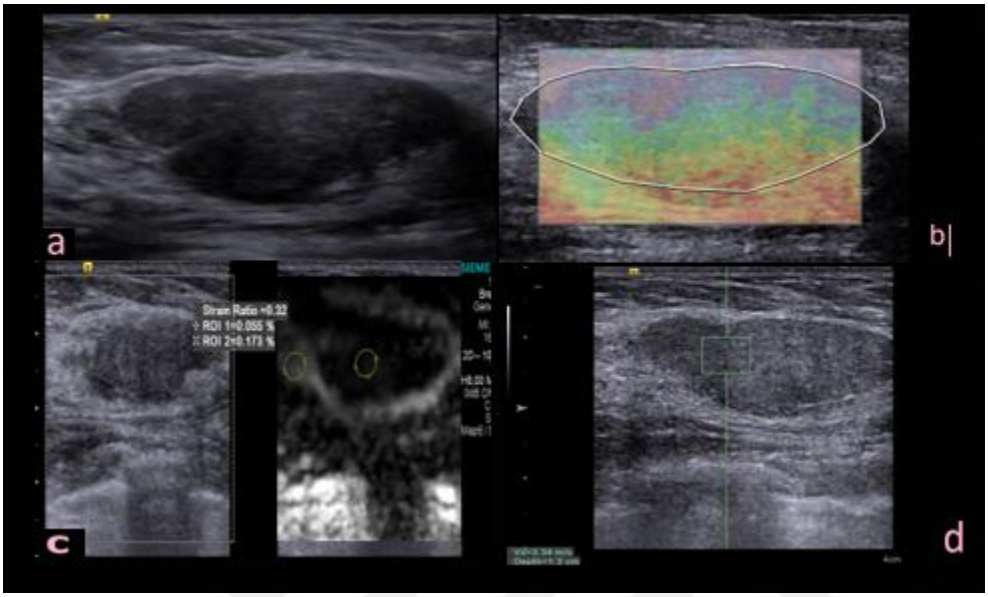
BIRADS 5. Histopatolojık tanı : İnvaziv tubuler karsinom.

b) E-index skoru 5 (lezyon US boyutundan daha büyük ölçülmektedir, doğru +)

c) E-ratio skoru 3.25 (eşik değer 3.45e göre yalancı -)

d) SWE hızı 2.6 m/sn (doğru +)

9.2 OLGU 2

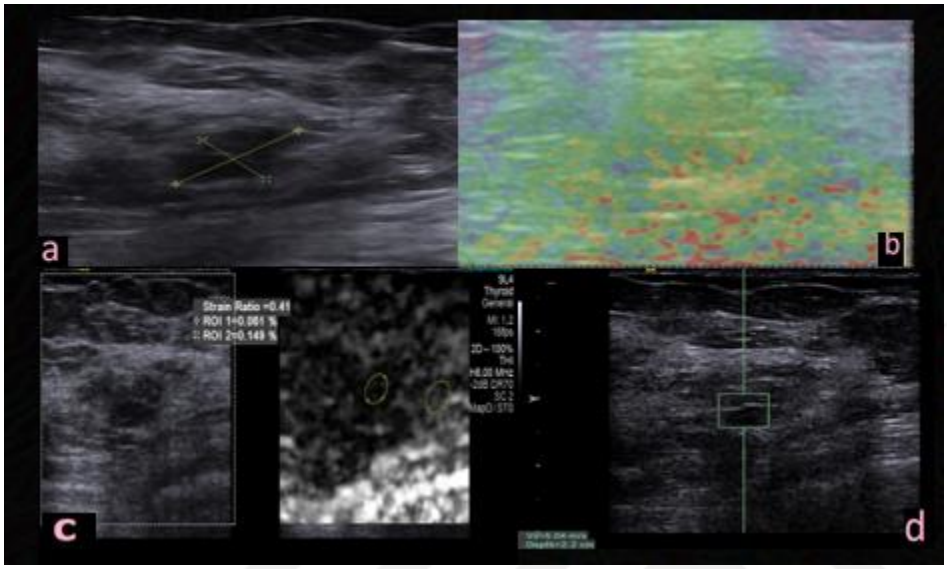


29 yaşlı kadın hasta. Sol memede 30x15 mm boyutunda düzgün sınırlı, posterior kesimde yer yer mikrolobule konturlu oval, lateral duvarında hiperekojen komponenti bulunan solid kitle (a) BIRADS 4A . Fibroadenom tanısı aldı.
b) E-index –skor 2 (doğru -)

c) E-ratio 3.28 (doğru -)

d) SWE 3.34 m/sn (eşik değer 2.4e göre yalancı +)

9.3 OLGU 3

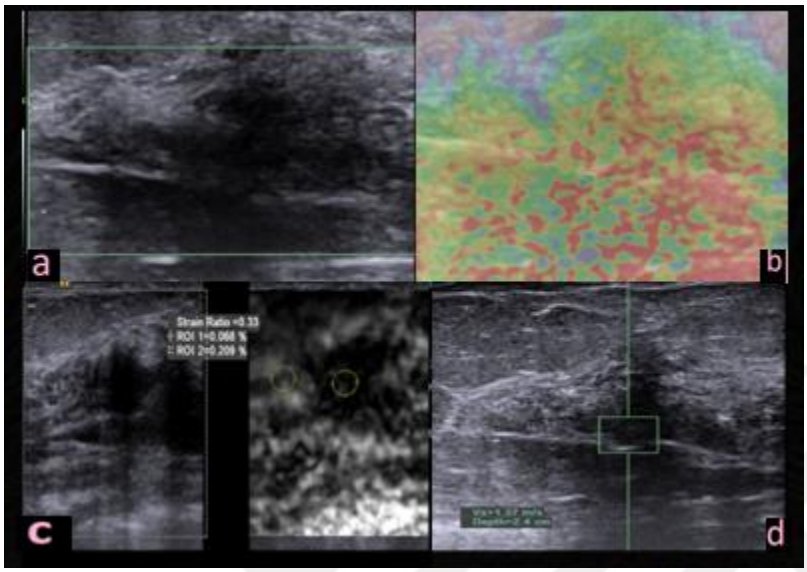


45 yaşında kadın hasta. Sol memede 14x9 mm boyutunda düzensiz sınırlı, şekilsiz solid hipoekoik solid kitle (a).
BIRADS 4A . Benign filloid tümör tanısı aldı.
b) E-index skoru 2 (doğru -)

c) E-ratio - 2.4 (doğru -)

d) SWE - 5.04 m/sn (eşik değer 2.4e göre yalancı +)

9.4 OLGU 4



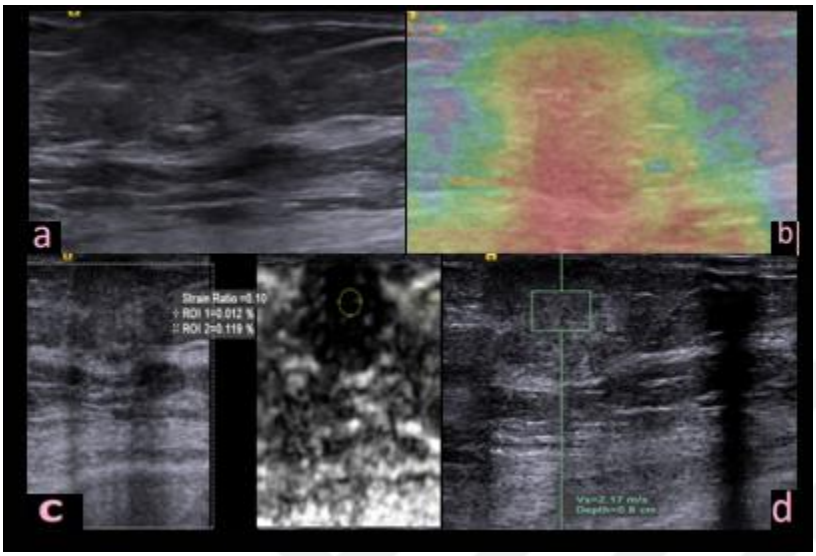
48 yaşlı kadın hasta. Sağ memede 32x24x18 mm boyutunda düzensiz, yer yer işınsal sınırlı solid kitle(a).
BIRADS 5. Invaziv duktal karsinom tanısı aldı.

b) E-indeks skoru 2 (eşik değer 2.8e göre yalancı -)

c) E-ratio 3.03 (eşik değer 3.45e göre yalancı -)

d) SWE hızı 1.37 m/sn (eşik değer 2.4e göre yalancı -)

9.5 OLGU 5



76 yaşlı kadın hasta. Sağ memede 21x18 mm boyutunda yüzeyel yerleşimli, izoekoik, düzensiz sınırlı solid kitle (a).

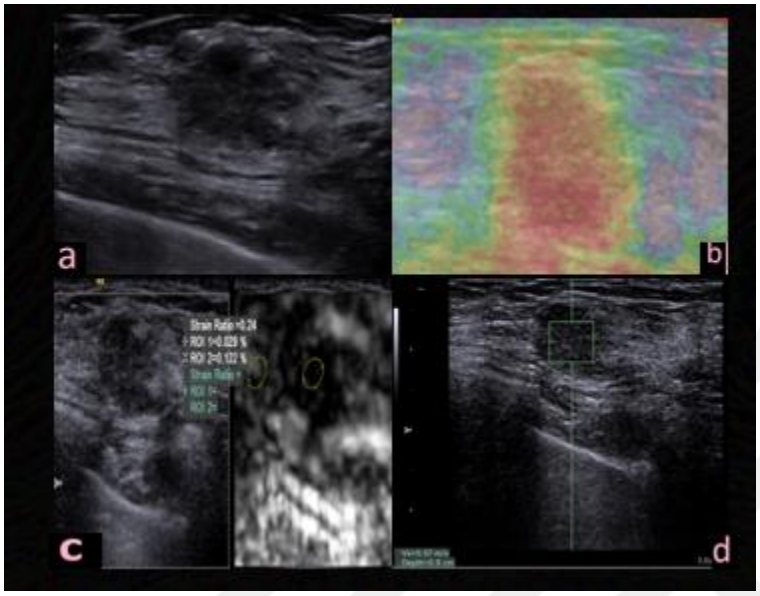
BIRADS 5. Hipersellüler musinöz karsinom tanısı aldı.

b) E-index skoru 5.0 (doğru +)

c) E-ratio 9.0 (doğru +)

d) Shear dalga hızı 2.17 m/sn (eşik değer olan 2,4e göre yalancı -)

9.6 OLGU 6



42 yaşlı kadın hasta. Sol memede 14x11 mm boyutunda konturları mikrolobule, yer-yer belirsiz sınırlı, şekilsiz solid BIRADS 5 kitle (a).
İnvaziv lobuler kanser tanısı aldı.

b) E-index skoru 5 (doğru +)

c) E-ratio skoru- 4.17 (doğru +)

d) Shear dalga hızı -0.57 m/sn(eşik değer olan 2,4e göre yalancı -)

10. KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer J Cin 2000; 50: 7-33.
2. Chen DR, Chang RF, Kuo WJ, et al. Diagnosis of breast tumors with sonographic texture analysis using wavelet transform and neural networks. Ultrasound Med Biol 2002;28:1301–10.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127:2893–917.
4. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zuurbier RA, Magnant CM. Elastography of breast lesions: initial clinical results. Radiology 202: 79-86, 1997
5. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a qu- antitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrason Imaging 13: 111-134, 1991.
6. Gao L, Parker KJ, Lerner RM, Levinson SF. Imaging of the elastic pro- perties of tissue-a review. Ultrasound Med Biol 22: 959-977, 1996.
7. Chen EJ, Adler RS, Carson PL, Jenkins WK, O'Brien WD Jr. Ultrasound tissue displacement imaging with application to breast cancer. Ult- rasound Med Biol 21: 1153-1162, 1995.
8. Yi A, Cho N, Chang JM, Koo HR, La Yun B, Moon WK. Sonoelastography for 1,786 non-palpable breast masses: diagnostic value in the decision to biopsy. Eur Radiol 2012; 22:1033–1040
9. Schaefer FK, Heer I, Schaefer PJ, et al. Breast ultrasound elastography: results of 193 breast lesions in a prospective study with histopathologic correlation. Eur J Radiol 2011; 77:450–456
10. Scaperrotta G, Ferranti C, Costa C, et al. Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. Eur Radiol 2008; 18:2381–2389
11. Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. Radiology 2007; 245:401–410
12. Chang JM, Moon WK, Cho N, Kim SJ. Breast mass evaluation: factors influencing the quality of US elastography. Radiology 2011; 259:59–64
13. Cosgrove DO, Berg WA, Doré CJ, et al. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. Eur Radiol 2012; 22:1023–1032
14. Deffieux T, Gennisson JL, Bercoff J, Tanter M. On the effects of reflected waves in transient shear wave elastography. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2011; 58:2032–2035
15. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology 2006; 239:341–350
16. Yi A, Cho N, Chang JM, Koo HR, La Yun B, Moon WK. Sonoelastography for 1,786 non-palpable breast masses: diagnostic value in the decision to biopsy. Eur Radiol 2012; 22:1033–1040
17. Berg WA, Cosgrove DO, Doré CJ, et al. Shearwave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. Radiology 2012; 262:435–449
18. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, et al. Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging—preliminary results. Radiology 2010; 256:297–303
19. Sutton D. Textbook of Radiology and Imaging: In The Breast. Michell MJ. Sixth Edition. London: Churchill- Livingstone, 1998: 1429- 1460.

20. Beller F: Development and Anatomy the Breast. In: Mitchell Jr GW, Basset LW,editors. The female breast and its disorders. First Edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990:

21. Sadler TW. Langmans Medical Embryology. Fifth Edition. London. Williams and Wilkins 1985; 331- 333

22. Cosgrove O. David, Tohno E, P. Sloane John. Ultrasound Diagnosis of BreastbDiseases. First edition. London, Churchilll Livingstone , 1994; 10- 20

23. Osborne M. Breast development and Anatomy. In: Harris JR, et al. , Breast Diseases. First edition. Philadelphia. JB. Lippincott, 1987; 10- 15

24. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. cancer of the breast, 4th edition. Philedelphia. London: W. B. Saunders 22-42, 1995.

25. Kopans DB. Ultrasound and breast evaluation (2nd ed). Lippincott-Raven Publishers, Philedelphia 409-43, 1998

26. Harold E: Anatomy the Breast. In Isaacs JH, ed. Textbook Breast Disease. St.Louis: Mosby Year Book, 1992; 1- 14

27. Kalayci G, Acarli K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelismesi. Genel cerrahi cilt 1. Türkiye, Istanbul: Nobel 537-42, 2002. 63

28. Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS (eds), Cancer of the breast (4th edition) W. B. Saunders, Philedelphia 16-21, 1995

29. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM (eds), The breast comprehensive management of benign and malignant disease (2nd edition) W. B. Saunders, Philedelphia 16-21, 1995.

30. Saglık Bakanlıgı, Kanserle Savas Dairesi baskanlıgı, Türkiyede Kanser Kontrolü, 2007)

31. Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. ve Aster, J.C., Robbins and cotran pathologic basis of disease, Professional Edition: Expert Consult-Online. 2014: Elsevier Health Sciences)

32. Dahnert Wolfgang, Radiology Rewiev Manual. Third Edition. Baltimore. Williams &Wilkins, 1996; 397- 418.

33. Weinstein SP, Conant EF, Sehgal CM, Woo IP, Patton JA.Hormonal variations in the vascularity of breast tissue. J Ultrasound Med 2005; 24: 67–72

34. Ricbourg B. Applied anatomy of the breast: blood supplyand innervation. Ann Chir Plast Esthet 1992; 37: 603–20.

35. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, Ed. Diseaes of the breast

36. Sarhadi NS, Shaw-Dunn J, Soutar DS. Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir

37. Rouviere H. Anatomic des lymphatiques de l´hamme. Paris: Mason 16-22, 1932

38. ‘‘‘Anatomy and Physiology of the Breast‘; MS Sabel, Essential of Breast Surgery, Mosby Elsevier 2009.

39. Stavros AT. Breast Ultrasound, Philadelphia, USA, Lippincott Williams, Wilkins, 2004.

40. Oguz M, Aksungur E. H, Biçakçi Y.K, Çeliktas M, Ultrasonografi, Birinci Baski. Adana,Nobel Tip Kitabevi,1997; 3-21.

41. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Johnson JAM. Diagnostic Ultrasound. ThirdEdition. 2005; 795-847.

42. Pick PW, Lossifides A. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma. Arch Pathol Lab Med 180: 590–94, 1984.

43. Kaiser WA. Signs in MR-Mammography. : In Kaiser WA. Signs in MR Mammography. 1 st ed. Springer – Verlag Berlin Heidelberg 44-45, 2008.

44. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology 196: 123-34, 1995.

45. Fisher U. Practical MRG Mammography (1st edition). Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004.

46. Saydam S (çev.), Meme kitleleri. Terzi C (çeviri editorü). Probleme dayalı öğrenim yaklaşımıyla temel cerrahi bilimler. 1. Baskı İzmir: Dokuz Eylül Yayınları 347-63, 2002.

47. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic lesions of the breast: sonographic-pathologic correlation. Radiology 2003; 227:183-191.

48. Doshi DJ, March DE, Crisi GM, Coughlin BF. Complex cystic breast masses: diagnostic approach and imaging-pathologic correlation. Radiographics 2007; 27:53

49. Jacobs TW et al. Radial scars in benign breast biopsy specimens and the risk of breast cancer. N Engl J Med 1999; 340:430-436.

50. Evan S. Siegelman, Mark A. Rosen. Body MRI. Deniz Çebi Olgun (Çeviri ed.) İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi 2008; 425-473.

51. Kodlin D. Chronic Mastopathy and breast cancer: a follow-up study, Cancer 39:260, 1977.

52. Heywang-Köbrunner SH. Diagnostic Breast Imaging. 2nd ed. New York: Thieme 2001;

53. Helvie MA, Hessler C, Frank TS. Atypical hyperplasia of the breast: mammographic appearance and histologic correlation. Radiology 1991; 179:759-764

54. Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma ın situ. Am J Roentgenol 2004; 182:101-110.

55. Acunaş G, Aktaş EÖ, Altuğ A, Arıbal E, Balcı P, Bilgen IG, Çelik L, Demirkazık F, Esen G Fidaner C,Kapkaç M, Topal U, Tunacı M, Üstün EE, Yılmaz MH. Ed: Oktay A, Meme Hastalıklarında Görüntüleme. pp. 277-379, Ankara, Türkiye, 2014

56. Liberman L, Morris EA, Dershaw D, Abramson AF, Tan LT. Ductal enhancement on MR Imaging of the breast. Am J Roentgenol 2003; 181:519-525

57. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. Curr Opin Obstet Gynecol 17:55-60,2005.

58. Beute BJ, Kalisher L, Hutter RV. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic and mammographic features. Am J Roentgenol 157:257-265,1991.

59. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, and participating NSABP investigators: The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to aid understand of tumor biology: an overview of findings Cancer 46: 1009, 1980.

60. Szabo BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Bone B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MRG features with prognostic factors. Eur Radiol 13: 2425-35, 2003.

61. Carter CL, Allen C, Henson DE:Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24. 740 breast cancer cases 63:181, 1989.

62. Berg JW, Hutter RVP: Breast cancer, Cancer 75: 257, 1995.

63. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. Curr Opin Obstet Gynecol 17: 55-60, 2005.

64. Schelfout K, Goethem MV, Kersschot E. Preoperative breastMRG in patients with invasive lobular breast cancer. Eur Radiol 14: 1209–16, 2004.

65. Page DL, Anderson TJ, Sakamoto G: İnfiltrating Carcinoma: major histological types. In Page DL,Anderson TJ (eds):Diagnostic histopathology of the breast, Edinburg 987 Churchill Livingstone.

66. Eisinger F. Mutations at BRCA1: The medullary breast carcinoma revisited, Cancer Res 58:1588,1998.

67. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance Radiology 170: 79-82, 1989.

68. Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M. Role of mammography, ultrasound and large core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions. Oncology 65: 311-5, 2003

69. Cooper HS, Patchefsky AS, Krall RA: Tubuler carcinoma of the breast, Cancer 42: 2334, 1978.

70. McDivitt RW, Boyce W, Gercell D: Tubuler carcinoma of the breast: clinical and Pathological observations concerning 135 cases, Am J Surg Pathol 6: 401, 1982

71. Dershaw DD, Moore MP, Liberman L, Deutch BM. Inflammatory breast carcinoma: mammographic findings. Radiology 1994; 190:831-834.

72. Bilgen IG, Üstün EE, Memiş A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic,clinical and pathologic findings in 142 cases. Radiology 2002; 223:829-838.

73. Heywang-Köbrunner SH. Diagnostic Breast Imaging. 2nd ed. New York: Thieme, 2001; 252-310.

74. D'Orsi CJ, Bassett LW, Berg WA, et al. BI-RADS: mammography, 4th ed. In: D'Orsi CJ, Mendelson EB, Ikeda DM, et al., eds. Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS—breast imaging atlas. Reston, VA: American College of Radiology, 2003

75. Valentin, M.D., da Silva, S.D., Privat, M., Alaoui-Jamali, M. ve Bignon, Y.J., Molecular insights on basal-like breast cancer. Breast cancer research and treatment, 2012. 134(1): p. 21-30.

76. Smalley, M. ve Ashworth, A., Stem cells and breast cancer: a field in transit. Nature Reviews Cancer, 2003. 3(11): p. 832-844.)

77. Brenton, J.D., Carey, L.A., Ahmed, A.A. ve Caldas, C., Molecular classification and molecular for ecasting of breast cancer: ready for clinical application? Journal of Clinical Oncology,2005.23(29): p.7350-7360.

78. Carey, L.A., ve ark., The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clinical Cancer Research, 2007. 13(8): p. 2329-2334.

79. Nielsen, T.O., ve ark., Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clinical Cancer Research, 2004. 10(16): p. 5367-5374

80. Goldhirsch, A., ve ark., Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of oncology, 2011: p. mdr304.)

81. Cutrone JA, Khalkhali I, Yospur LS, ve ark. Tc.99m Sestamibi scintymammography for the Evaluation of breast masses in patients with radiographically dense breasts. Breast J. 5: 383-388 199

82. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. CA Cancer J Clin. 54: 41–52, 2004

83. Yılmaz, MH. Meme Kanserinde Radyolojik Tanı ve Değerlendirme, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No:54, Aralık 27-30, 2006.

84. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. N Engl J Med 348: 1672-80,2003.

85. Reinikainen H. Reviewed by Docent Martti Pamilo and Profesor Carl-Gustaf Standertskjöld, Complementary Imaging of Solid Breast Lesions, Acta Univ. Oul. D. 734, 2003.

86. Sachin PN, Houserkova, D. The Role of Various Modalities in Breast Imaging, Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 151(2): 209–218, 2007.

87. Gokalp G, topal U, Kizilkaya E. Power Doppler Sonography: Anything to add to BIRADS US in solid breast masses? Eur J Radiol. 2008 Feb 1.60

88. Kwak JY, Kim EK, Kim MJ, Choi SH, Son E, Oh KK. Power Doppler Sonography; evaluation of solid breast lesions and correlation with lymph Node metastasis. Clin Imaging. 2008 May-Jun;32(3):167-171.

89. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA 292: 1317-25, 2004.

90. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, Pisano ED, Ascher SM, Weatherall PT. Cancer yield of mammography,MRG, and US in high-risk women: prospective multiinstitution breast cancer screening study. Radiology 244: 381-8, 2007.

91. D. Saslow, C. Boetes, W. Burke. ‘‘‘American Cancer Society guidelines for breast screening withMRG as an adjunct to mammography, ‘‘‘ Cancer Journal for Clinicians 57; 75–89, 2007.

92. R. M. Mann, C. K. Kuhl, K. Kinkel, and C. Boetes, ‘‘‘BreastMRG: guidelines from the European Society of Breast Imaging, ‘‘‘ European Radiology 18; 1307–1318, 2008.

93. Hrung JM, Sonnad SS, Schwartz JS, Langlotz CP. Accuracy ofMRG imaging in the work-up of suspicious breast lesions: a diagnostic meta- analysis. Acad Radiol 6: 38797, 1999.

94. Basset LW, ShiROİshi M: Breast imaging; Magnetic Resonance Imagıng, in Bland KI, Copeland EM(eds): The Breast: Comprehensive Managementof Benign Malignant Diseases. 3rd ed. Philedelphia: WB Saunders 652, 2004.

95. Yamamoto A, Fukushima H, Okamura R, Nakamura Y, Morimoto T, Urata Y, Mukaihara S, Hayakawa K.Dynamic helical CT mammography of breast cancer. Radiat Med. 24(1): 35–40, 2006.

96. Brem RF, Rapelyea JA, Zisman G, Mohtashemi K, Raub J, Teal CB, Majewski S, and Welch BL. Occult Breast cancer: scintimammography with high-resolution breastspesific gamma camera in women at high risk for breast cancer. Radiology. 237: 274280, 2005.

97. Erdoğan S. Meme kitlelerinin değerlendirilmesinde nükleer tıp yaklaşımı. Cerrahpaşa J Med. 34:219-225, 2003.

98. Burak Z, Argon M, Memiş A, et al. Evalution of palpable masses with Tc99m MIBI: a comparative study with mammography and ultrasonography. Nucl Med Comm. 15: 604-612, 1994.

99. Tuncel, E. Klinik Radyoloji. Nobel ve Güneş Tıp Kitabevi, 821, 2008.

100. Fajardo LL, Jackson VP, Hunter TB. İnterventional prosedures in disease of the breast. American journal of Radiology. 155: 977-981, 1990

101. Wilkins RH. Neurosurgical Classic. Xvii. J Neurosurg 1964; 21: 240– 244

102. ClaudonM, DietrichCF, Choi BIetal .Guidelinesand Good Clinical Practic Recommendationsfor Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver– Update 2012. Ultraschall in Med 2013;34 11–29

103. Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepaticapplications.Ultraschall in Med 2012; 33:33–59

104. Elastic Properties and Young Modulus for some Materials, http://www.engineeringtoolbox.com/young-modulus-d_417.html [12.03.2013]

105. Greenleaf JF, Fatemi M, Insana M. Selected methods for imaging elastic properties of biological tissues. Annu Rev Biomed Eng 2003; 5:57–78

106. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. Ultrasound Q 23(4): 255-268, 2007

107. SarvazyanA,Hill CR.Physical chemistry of the ultrasound-tissue intereaction. In: Hill CR, Bamber JC, ter HaarGR (eds) Physical Principles of Medical Ultrasonics 2nd ed. Chichester: John Wiley;2004,223–235

108. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Froma- geau J, Bojunga J, Calliada F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology.Ultraschall Med 34(2): 169-84, 2013.

109. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology 2006; 239: 341-50

110. Locatelli M, Rizzatto G, Aiani L et al. Characterization of breast lesions with real-time sonoelastography: results from the Italian multicenter clinical trial. ECR 2007, Vienna, Austria,scientific oral presentation.

111. Fleury EF, Rinaldi JF, Piato S, Fleury JC, Roveda Junior D. Appearance of breast masses on sonoelastography with special focus on the diagnosis of fibroadenomas. Eur Radiol 2009; 19:337-46

112. Doyley MM, Bamber JC, Fuechsel F, Bush NL. A freehand elastographic imaging approach for clinical breast imaging: system deve- lopment and performance evaluation. Ultrasound Med Biol 27(10):1347-57, 2001

113. Havre RF, Elde E, Gilja OH, Odegaard S, Eide GE, Matre K. Freehand real-time elastography impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and inte- robserver validations.Ultrasound Med Biol 34(10): 1638-50, 2008

114. Yu H, Wilson SR. Differentiation of benign from malignant liver masses with Acoustic Radiation Force Impulse technique. Ultrasound Q 27(4): 217-23, 2011

115. Davies G, Koenen M. Acoustic radiation force impulse elastography in distinguishing hepatic haemangiomata from metastases: preliminary observations. Br J Radiol 84(1006): 939- 43, 2011

116. Balleyguier C, Ciolovan L, Ammari S, Canale S, Sethom S, Al Rouhbane R, et al. Breast elastography: the technical process and its applications. Diag Interv Imaging 2013; 94: 503-13

117. Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. She- ar-wave generation using acoustic radiation force: ivivo and ex vivo results. Ultrasound Med Biol 29(12): 1715-23, 2003.

118. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Above E, Po- ma G, Di Gregorio M. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the eval- uation of liver elasticity. Eur J Radiol 81(11):3102-6, 2012

119. Lee SH, Chang JM, Cho N, and Korean Breast Elastography Study Group. Practice guideline for the performance of breast ultrasound elastography. Ultrasonography. 2014;33:3-10.

120. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BIRADS):Ultrasound.Reston,Informationwebsite:http://www.acr.org/s_acr/sec.asp?CID=882&DID=14550

121. Merino S, Arrazola J, Cardenas A, et al. Utility and interobserver agreement ofultrasound elastography in the detection of malignant thyROİd nodules in clinical care. AJNR 2011;32:2142–2148

122. Balleyguier C, Canale S, Hassen BW, Vielh P, Bayou EH, Mathieu MC. Breast elasticity: Principles,technique, results: An update and overview of commercially available software. Eur J of Rad. 82; 427-434, 2013

123. Cho N, Moon WK, Kim HY, Chang JM, Park SH, Lyou CY. Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses. J Ultrasound Med 2010; 29:1-7.

124. Navarro B, Ubeda B, Vallespi M. Role of elastography in the assessment of breast lesions. J Ultrasound Med 2011; 30:313-321.

125. Barr RG, Destounis S, Lackey LB 2nd, Svensson WE, Balleyguier C, Smith C. Evaluation of breast lesions using sonographic elasticity imaging: a multicenter trial. J Ultrasound Med2012;31(2):281-287

126. Chang JM, Won JK, Lee KB, Park IA, Yi A, Moon WK. Comparison of shear-wave and strain ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant breast lesions. AJR Am J Roentgenol 2013; 201:W347–W356. 29. Youk JH, Son EJ, Gweon HM, Kim H, Park YJ, Kim JA.

127. Youk JH, Son EJ, Gweon HM, Kim H, Park YJ, Kim JA. Comparison of strain and shear wave elastography for the differentiation of benign from malignant breast lesions, combined with B-mode ultrasonography: qualitative and quantitative assessments. Ultrasound Med Biol 2014;40:2336–2344.

128. Zhu QL1, Jiang YX, Liu JB, Liu H, Sun Q, Dai Q, et al. Real-time ultrasound elastography: its potential role in assessment of breast lesions. Ultrasound Med Biol 2008; 34: 1232-8.

129. Zhi H1, Xiao XY, Yang HY, Wen YL, Ou B, Luo BM, et al. Semi-quantitating stiffness of breast solid lesions in ultrasonic elastography. Acad Radiol 2008; 15: 1347-53.

130. Ueno E. New quantitative method in breast elastography: Fat Lesion Ratio (FLR). Abstracts of RSNA 2007; LL-BR2123-H04.

131. Zhao LQ, Ruan LT, Zhang H, Yin MY, Duan XS. Diagnosis of solid breast lesions by elastography 5point score and strain ratio method. Eur J Radiol. 2012;81:3245-9.

132. Gazioğlu D, Büyükaşık O, Hasdemir A. BIRADS 3 ve 4 meme lezyonlarına yaklaşım: Hangi olgulara biyopsi yapılmalı? İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2009;16:19-24.

133. Thomas A, Fischer T, Frey H, Ohlinger R, Grunwald S, Blohmer JU. Real-time elastography-an advanced method of ultrasound: First results in 108 patients with breast lesions. Ultrasound Obstet Gynecol 28: 335-340, 2006

134. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M ve diğerleri. Meme lezyonları: süpersonik makaslama görüntülemeli kantitatif elastografi - ön sonuçlar 1. Radyoloji 2010; 256: 297-303

135. Yerli H, Yılmaz T, Ural B, Gülay H. Solid meme kitlelerinin sonoelastografi ile değerlendirilmesinin tanısal önemi. Ulusal Cer Derg 2013; 29: 67-71.

136. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zuurbier RA, Magnant Cm. Elastography of breast lesions: initial clinical results. Radiology 202: 79-86, 1997

137. Yagtu M, Turan E, Turan CO. The role of ultrasonographic elastography in the differential diagnosis of breast masses and its contribution to classical ultrasonographic evaluation. J Breast Health 2014; 10: 141–146

138. Fischer T, Peisker U, Feidor S, Slowinski T, Wedemeyer P, Diekmann F, et al. Significant differentiation of focal breast lesions: raw date-based calculation of strain ratio. Ultraschall Med 2012; 33: 372-9

139. Ikeda K, Ogawa Y, Takii M, Sugano K, Ikeya T, Tokunaga S, et al. A role for elastography in the diagnosis of breast lesions by measuring the maximum fat lesion ratio (max-FLR) by tissue Doppler imaging. Breast Cancer 2012; 19: 71-6

140. Kumm TR, Szabunio MM. Elastography for the characterization of breast lesions: initial clinical experience. Cancer Control 2010; 17: 156-61.

141. Olgun DÇ, Korkmazer B, Kılıç F, Dikici AS,Velidedoğle M, Aydoğan F et al. Use of shear wave elastography to differentiate benign and malignant breast lesions. Diagn Interv Radiol. 2014;20:239-44.

142. Ianculescu V, Ciolovan LM, Dunant A, Vielh P,Mazouni C, Delaloge S et al. Added value of VirtualTouch IQ shear wave elastography in the ultrasoundassessment of breast lesions. Eur J Radiol.2014:83:773-7.

143. Bai M, Du L, Gu J, Li F, Jia X. Virtual touch tissuequantification using acoustic radiation force impul-se technology: initial clinical experience with solid breast masses. J Ultrasound Med 2012; 31: 289-94.

144. Meng W, Zhang G, Wu C, Wu G, Song Y, Lu.Preliminary results of acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of breast lesions.Ultrasound Med Biol 2011;37(9):1436-43.

145. Lee SH, Cho N, Chang JM, Koo HR, Kim JY, Kim WH et al. Two- view versus single- view shear- wave elastography: comparison of observer performance in differentiating bening from malignant breast masses. Radiology. 2014;270:344-53.

146. Evans A, Whelehan P, Thomson K, McLean D, Brauer K, Purdie C, et al. Invasive breast cancer: relationship between shear-wave elastographic findings and histologic prognostic factors. Radiology. 2012; 263(3):673–7. doi: 10.1148/radiol.12111317 PMID: 22523322

147. Evans A, Sim YT, Thomson K, Jordan L, Purdie C, Vinnicombe SJ. Shear wave elastography of breast cancer: Sensitivity according to histological type in a large cohort. The Breast. 2016; 26:115–8. doi: 10. 1016/j.breast.2016.01.009 PMID: 27017250 46

148. Skerl K, Vinnicombe S, Giannotti E, Thomson K, Evans A. Influence of region of interest size and ultrasound lesion size on the performance of 2D shear wave elastography (SWE) in solid breast masses. Clinical radiology. 2015; 70(12):1421–7. doi: 10.1016/j.crad.2015.08.010 PMID: 26455652

149. Kim MY, Choi N, Yang JH, Yoo YB, Park KS. False positive or negative results of shear- wave elastography in differentiating benign from malignant breast masses: analysis of clinical and ultrasonographic characteristics. Acta Radiologica. 2015;56:1152-62.

150. Ganau S, Andreu FJ, Escribano F, Martı ´n A, Tortajada L, Villajos M, et al. Shear-wave elastography and immunohistochemical profiles in invasive breast cancer: Evaluation of maximum and mean elasticity values. European journal of radiology. 2015; 84(4):617–22. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.12.020 PMID: 25619502

151. Max Denis, Adriana Gregory, Mahdi Bayat, Robert T. Fazzio, Dana H. Whaley, Karthik Ghosh, Sejal Shah, Mostafa Fatemi, Azra Alizad.Correlating Tumor Stiffness with Immunohistochemical Subtypes of Breast Cancers: Prognostic Value of Comb-Push Ultrasound Shear Elastography for Differentiating Luminal Subtypes

152. Deffieux T, Gennisson JL, Bercoff J, Tanter M. On the effects of reflected waves in transient shear wave elastography. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2011; 58:2032–2035

153. Fleury EF, Rinaldi JF, Piato S, Fleury JC, Roveda Junior D. Appearance of breast masses on sonoelastography with special focus on the diagnosis of fibroadenomas. Eur Radiol 2009; 19: 1337-46.

154. Elseedawy M.,Phelehan A,Vinnicombe S.,Thomson K.,Ewans A..Factors influencing the stiffness of fibroadenomas at shear wave elastography,Clinical Radiology,2015.

155. Fleury EFC, Maria CGAA, Decio RQ. Breast carcinomas: variations in sonoelastographic appearance.' Breast Cancer: Targets and Therapy 2014; 6: 135-6

156. Grajo JR, Barr RG. Strain elastography for prediction of breast cancer tumor grades. J Ultrasound Med 2014; 33: 129-34.

157. Gheonea IA, Stoica Z, Bondari S. Differential diagnosis of breast lesions using ultrasound elastography. Indian J Radiol Imaging. 21(4): 301–305, 2011