

Bölüm 15

MEME KANSERİ TANISINDA KULLANILAN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE MOLEKÜLER ALT TIPLERİN BELİRLENMESİNDE RADYOLOJİNİN ROLÜ

Mahmut ÖKSÜZLER¹

GİRİŞ

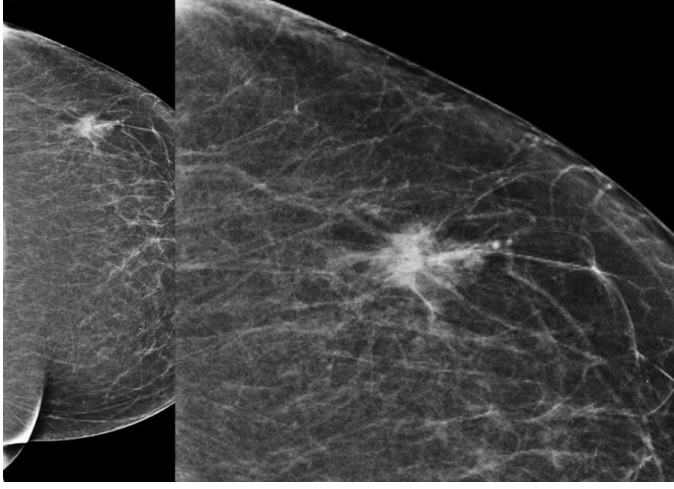
Dünya çapında kansere bağlı ölümlerin % 14 gibi önemli bir kesimini oluşturan meme kanseri, kadınlar için önemli bir sağlık sorunu oluşturmaya devam etmektedir (1). 2019 yılında Kuzey Amerika'da yaklaşık 268,600 kişiye meme kanseri tanısı konmuştur (2). Batı ülkelerinde her 8 kadından birinin yaşamı boyunca meme kanserine yakalanacağı öngörülmektedir (3). Etiyoloji ve patolojik özellikleriyle oldukça heterojen bir durum sergileyen meme kanseri, kimi olgularda mükemmel prognoz gösterirken kimi olgularda saldırgan seyir ve yüksek klinik agresivite gözlenmektedir. Radyolojik yöntemlerin etkin kullanımıyla meme kanserinin erken tanısı sağlanmakta ve bu yöntemlerin desteğiyle yapılan uygun tedavi planı sayesinde hastalığa bağlı mortalitenin azaltılması mümkün olabilmektedir (4).

Meme Kanseri Tanısında Kullanılan Radyolojik Yöntemler

Mamografi

Tarama ve tanıda tüm dünyada kabul edilen temel radyolojik görüntüleme yöntemi mamografidir. Tarama mamografisi ile erken dönemde, belirtiler başlamadan kanseri yakalamak amaçlanmaktadır. Tanısal mamografiyle ise, ele gelen kitle gibi, bulgu veren semptomatik olgularda kanserli dokuyu göstermek hedeflenir. Meme kanserinde mamografinin lezyon saptama duyarlılığı % 69-90'dır (5,6). Meme dokusunun yoğun, dens olduğu premenopozal dönem ve hormon replasman tedavisi alan hastalarda duyarlılık düşmektedir. Kanser riskinin göreceli düşüklüğü, meme dokusunun radyasyona duyarlı yapısı ve gençlerde daha yoğun olan memelerde azalan tanısal etkinliği nedeniyle, 40 yaşın altındaki kadınlarda mamografi rutin olarak yapılmaz (7,8). Mamografide malignite yönünden kuşku içeren başlıca bulgular, spiküler konturlu opasite, asimetrik dansite, parankimal kontur değişikliği, yapısal distorsiyon ve malign özellikteki mikrokalsifikasyonlardır. (9,10).

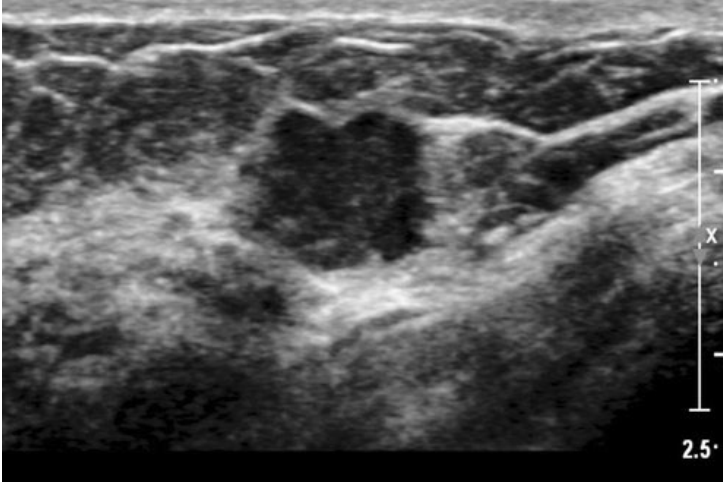
¹ Başasistan Uzm. Dr. SBÜ Bozyaka EAH Radyoloji AD, mahmut.oksuzler@yahoo.com



Resim 1. Mamografi incelemesinde spiküler konturlu kitle. İnvaziv duktal karsinom.

Ultrasonografi (US)

Mamografinin benign-malign lezyon ayırımında özgüllüğü her zaman yeterli olmamakta, rutin radyoloji pratiğinde US'ye tamamlayıcı görüntüleme yöntemi olarak çoğu kez başvurulmaktadır. Özellikle yoğun ve skleroze meme dokusu varlığında mamografinin duyarlılığı azalmaktadır. Böyle olgularda US ve mamografi kombinasyonu tanısal etkinliği belirgin artırmaktadır. US'nin kolay ulaşılabilinen bir yöntem olması, göreceli düşük maliyeti ve iyonizan radyasyon içermemesi avantajlarıdır. Bununla beraber, mikrokalsifikasyonların ve özellikle büyük volümlü memelerde derin yerleşimli lezyonların saptanmasındaki zorluk dezavantajlarıdır (11). US'den semptomatik olguların değerlendirilmesinde, mamografide saptanan kitlelerin detaylı incelenmesinde, lezyonların kistik-solid ayırımında ve bazı kriterlere göre kitlelerin benign-malign ayırımının yapılmasında faydalanılır (12,13). Ayrıca, aksiller lenf nodlarının incelenmesi, biyopsi, kist ponksiyonu gibi girişimsel işlemlerde kılavuz olarak kullanılmaktadır. Sonografik olarak, malign bir kitlenin özellikleri, spiküle kontur, belirgin hipoekojenite, akustik gölge, kalsifikasyon, duktal uzanım, vertikal oryantasyon ve mikrolobulasyondur. US teknolojisindeki gelişmelerle birlikte kullanımı giderek artan, elastografi ile dokuların sertliği sonografik olarak ölçülebilmektedir. Malign lezyonlar içerdikleri yaygın desmoplastik reaksiyonlardan dolayı, benign dokulara göre daha serttir ve bundan dolayı elastografide daha az deformasyona uğrarlar (14-16). Elastografi yönteminin US'de saptanan solid meme lezyonlarının tanısındaki özgüllük oranı bazı çalışmalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (17-19).



Resim 2. Mikrolobüle konturlu, hipoekoik, solid kitle ultrasonografisi. İnvaziv duktal karsinom.

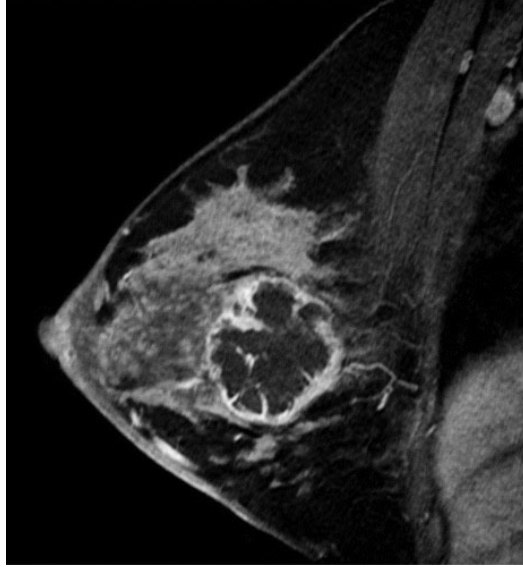
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Radyoloji pratiğinde sıkça kullanılan görüntüleme yöntemleri olan mamografi ve ultrasonografi olguların önemli bir kısmında tanıya yeterli olabilmektedir. Ancak, bu modaliteler saptanan lezyonların karakterizasyonunda, multipl odaklı olguları saptamada, meme koruyucu cerrahi planlamada, rezidü lezyon-granülasyon dokusu ayrımını yapabilmeye ve tedavi sonrası izlemde yetersiz kalabilmektedir. Bu gibi durumlarda MRG sorun giderici yöntem olarak kullanılmaktadır. MRG'nin meme kanseri tanısında en duyarlı yöntem olduğu bilinmektedir (20). MRG yüksek yumuşak doku kontrast rezolüsyonu, multiplanar görüntü alabilme kapasitesi, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı görüntülemeye imkan tanınması ve kullanılan kontrast maddelerin iyotlu kontrast maddelere oranla daha güvenilir olmasıyla, özellikle seçilmiş olgularda sıkça kullanılmaktadır. American Cancer Society ve European Society of Breast Imaging mamografinin duyarlılığını azaltan dens memelerde, BRCA gen mutasyonu olanlarda, yaşamı boyunca %20 ve üzerinde meme kanserine yakalanma riski olan kadınlarda MRG kullanımını önermektedir. Pahalı, göreceli olarak daha zor ulaşılır olması, mikrokalsifikasyonları saptamada yetersizliği, klostrofobik ve metal implantı olan hastalarda kullanılmaması başlıca dezavantajlarıdır (21,22).

MRG endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (21,23):

- Biyopsiyle tanı almış kanser olgularında cerrahi öncesi aynı ve karşı taraf memenin değerlendirilmesi,
- Temel tanı yöntemleriyle (Mamografi ve US) tanı konulamayan olgularda tanıya yardımcı olmak,

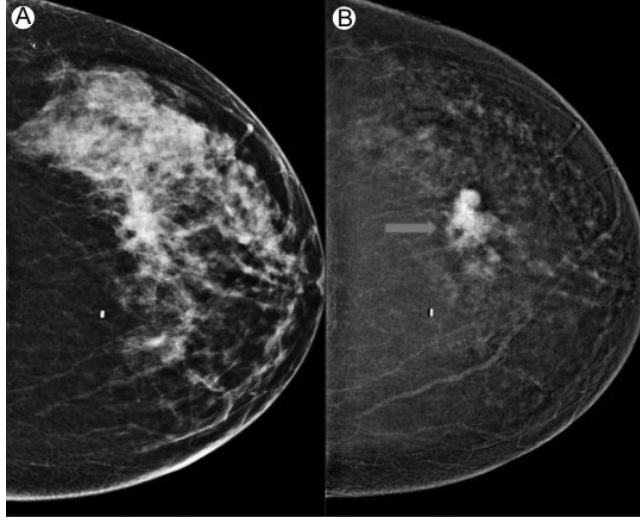
- Metastazlı olgularda primer kanser taraması,
- Postop lokal rekürrens ve cerrahi sınırın değerlendirilmesi,
- Neoadjuvan kemoterapiye yanıt değerlendirilmesi,
- Tüm yaşam süresince beklenen kanser risk oranı %20'den daha fazla olan kadınlarda tarama amacıyla,
- Meme protez implantların değerlendirilmesi,
- Diğer yöntemlerle saptanamayıp sadece MRG ile gösterilebilen lezyonlarda biyopsi kılavuzluğu,
- BRCA mutasyonu taşıyanlar.



Resim 3. Sagittal planda kontrastlı T1 ağırlıklı MRG'de yuvarlak, halkasal kontrastlanan kitle. İnvaziv duktal karsinom.

Kontrastlı Mamografi

Potansiyel yararlarını inceleyen az sayıda çalışma olmakla beraber, son yıllarda kullanılmaya başlanan kontrastlı mamografinin, kanser saptama duyarlılığını arttırdığı ve tümör boyutunu kontrastsız mamografiden daha doğru bir şekilde belirlediği ortaya konmuştur (24,25). Kontrastlı mamografi meme lezyonlarının morfolojik yanısıra vasküler olarak da değerlendirilmesini sağlayan, umut verici yeni bir görüntüleme yöntemidir. Yapılan bir çalışmada meme kanserli 52 kadında kontrastlı mamografi ve MRG bulguları karşılaştırılmış ve kanser saptama yüzde-leri benzer bulunmuştur. Ancak, aynı memede diğer tümör odaklarını göstermede MRG, kontrastlı mamografiden daha başarılı bulunmuştur (26).



Resim 4. A. Standart mamografide dens meme paterni. B. Kontrastlı mamografide meme santralinde kontrastlanma gösteren düzensiz konturlu kitle oldukça net izleniyor. İnvaziv duktal karsinom.

Biyopsi

Hastaya uygulanacak kemoterapi, hormonoterapi, yapılabilecek cerrahi seçenekler biyopsi sonucuyla değerlendirilmektedir. Meme kitle örneklenmesinde kullanılan ince iğne aspirasyon biyopsisinde, enjektör yardımı ile lezyonlardan hücre alınırken; kesici iğne (tru-cut) biyopsi ile lezyondan küçük parçalar halinde doku örnekleri alınır. Pratik uygulamada tercih edilen yöntem olan kesici iğne biyopsi sayesinde elde edilen dokulardan in situ ve invaziv kanser ayrımı, histolojik tiplendirme yapılabilmektedir. Ayrıca, tümör derecesi tespiti ve hormon reseptörlerinin analizinin yapılabilmesi mümkün olabilmektedir..

Meme Kanserinde Sınıflandırma

Meme kanserinde sınıflandırma ve doğru evreleme tedavinin en önemli aşamasıdır. Hastalığın prognozu, tedaviye yanıt, beklenen sağ kalım süresi birçok değişken faktörle belirlenir. Bunlar, tümörün tipi, boyutu, lenfatik invazyon durumu, aksiller lenf nodu tutulumu, proliferasyon derecesi (mitoz sayısı, Ki-67 indeksi), östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) durumu, p53 tümör supresör geni ile insan epitelyal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) protoonkogeni ekspresyon derecesidir. Bu parametrelerin yol göstericiliği sayesinde tedavi planlanır. Bununla birlikte tedaviye yanıtı daha çok arttırmak ve sağ kalımda daha iyi sonuçlar elde edebilmek için, güvenilirliği daha yüksek prognostik faktörlere gereksinim vardır. (27).

Histopatolojik Sınıflandırma

Meme kanserlerinin %90'ı duktus epitelinden, %10'u lobül epitelinden kaynaklanır. Histolojik olarak meme kansinimleri insitu ve invaziv kansinimler şeklinde iki gruba ayrılır. İnsitu kansinimlerde malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içerisinde sınırlanmış iken, invaziv (infiltratif) kansinimlerde malign hücreler bazal membranı aşır stromaya invazyon gösterir. Bundan dolayı invaziv kansinimler, kan damarlarını ve lenfatikleri invaze ederek bölgesel lenf nodlarına ve uzak organlara metastaz yapabilmektedir.

İnvaziv kansinimlerin kendi içerisinde, morfolojik açıdan farklı fenotipik özellikler gösteren, klinik ve prognoz olarak da farklı seyreden tipleri bulunur. Dünya Sağlık Örgütüne göre meme kanseri histolojik alt tipleri tablo 1'deki gibidir (28).

Tablo1. Dünya Sağlık Örgütü Meme Kanseri Histolojik Alt Tipleri

	Kanser Tipi
Noninvaziv	Duktal kansinoma İn Situ (DCIS) Lobüler kansinoma İn Situ (LCIS)
İnvaziv	1- İnvaziv duktal kansinim a) Klasik invaziv duktal kansinim b) Tubüler kansinim c) Kribriform kansinim d) Müsinöz kansinim e) Medüller kansinim f) İnvaziv papiller kansinim g) Apokrin kansinim h) Jüvenil (Sekretuar) kansinim j) Nöroendokrin özellikte kansinim (kansinoid tümör) k) Metaplastik kansinim l) Lipidden zengin kansinim m) Skuamöz hücreli kansinim n) Varyantlar: İnflamatuar kansinim, Paget hastalığı 2- İnvaziv lobüler kansinim a) Klasik tip b) Histiositoid tip c) Taşlı yüzük hücreli kansinim d) Diğer tipler 3- Mikst duktal ve lobüler kansinim 4- Sınıflandırılmayan kansinim

İnvaziv duktal kansinim meme kanserlerinin en sık görülen türü olup tüm kanserlerin %60-80'ini oluşturur. Bunu sırası ile; invaziv lobüler kansinim (%15), medüller kansinim (%3-4), müsinöz kansinim (%3), papiller kansinim (%3), tübüler kansinim (%2-3), Paget hastalığı ve inflamatuar meme kanserleri takip etmektedir. (29)

Moleküler (İmmunohistokimyasal) Sınıflandırma

Meme kanserinde “Moleküler Sınıflama” terminolojisi, ilk olarak 2000 yılında Perou ve Sorlie adlı araştırmacılar tarafından yapılan, gen ekspresyon farklılıklarını ortaya koyan kapsamlı bir çalışma ile bilim dünyasına sunulmuştur (30). 2011 yılında yapılan St. Gallen konsensusunda ise, daha doğru klinikopatolojik karar verebilme açısından diğer gruplamalardan daha iyi olduğu bildirilen moleküler (immunohistokimyasal) sınıflandırma önerilmiştir. Moleküler belirteçlerin konvansiyonel meme kanseri sınıflandırma sistemlerine eklenmesi, yapılacak tedavinin daha etkili bir şekilde yönlendirilmesine ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için potansiyel hedeflerin araştırılmasına olanak sağlamıştır (31). Bu sınıflandırmayla meme kanseri gen ekspresyonuna göre, tedavi yaklaşımı ve prognozu birbirinden farklı dört alt tipe ayrılmıştır (32) (Tablo2). Kesici iğne ile elde edilen biyopsi materyalinden hormonal reseptörler (ER, PR), HER2 reseptörü durumu ve Ki67 proliferasyon indeksleri çalışılarak meme kanserinin moleküler alt tipi belirlenir. Cerrahi öncesi (neoadjuvan) kemoterapide verilecek ilaçlar, tek başına biyopsi sonucu ile belirlenebilmektedir (33).

Tablo 2. Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri

TİP	BELİRTEÇ
Luminal A	HR (+), HER2 (-), Ki67<%15
Luminal B	HR (+), HER2 (+) veya (-), Ki67 ≥ %15
HER2 (+)	HR (-), HER2 (+)
Triple negatif	HR (-), HER2 (-)

Meme kanserinde ER durumu, uzun yıllardır bilinen bir parametredir. ER tüm meme kanserli olguların yaklaşık % 80’inde pozitif olup, hormonal tedaviye yanıtı, erken rekürrens ve uzun dönem sağ kalımı öngörebilmek amacıyla kullanılır. ER antagonizması (tamoksifen) veya östrojen üretiminin baskılanması (aromataz inhibitörleri) yoluyla etki gösteren ilaçlardan uygun hastalarda sıkça faydalanılır. Östrojen hormonu tarafından düzenlendiği için, PR geni ekspresyonunun gösterilmesi de oldukça önemlidir (34,35). Rutin olarak kullanımı önerilen bir diğer biyobelirteç ise hücre proliferasyon derecesini gösteren Ki67 proteinidir. Ki67’nin yüksek oranda pozitif olduğu olgular daha kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (34,35). HER2 pozitifliği ise önceleri kötü prognoz göstergesi olarak kabul görmekte iken, rekombinant hümanize anti-HER2 antikoru (transtuzumab) kullanımı ile bu yaklaşım değişmiştir (36).

Luminal A Tip:

İnvaziv meme kanserlerinin %30-40'ını oluşturur. ER ve PR ekspresyonu yüksek, HER2 negatiftir. Luminal A ve Luminal B ayrımında Ki67 indeksine bakılır. Ki67 indeksi %15'in altında ise tümör Lüminal A grubuna girer. İyi differansiye tümörler olup tedavide hormonoterapi kullanılabildiğinden en iyi prognozlu gruptur (37).

Luminal B Tip:

İnvaziv meme kanserlerinin %20-30'u bu gruptadır. Luminal A'ya göre daha düşük ER pozitifliği bulunur. HER2 pozitif ve negatif tipi vardır. Ki67 indeksi %15'den büyüktür ve PR %20'nin altındadır. Hormonal tedaviye yanıt daha azdır. Luminal A'ya göre saha sık rekürrens ve kemik metastazı saptanır. Radyoterapiye yanıt iyidir. Orta derecede prognoz gösterir (38). HER2 pozitif olanları, morfolojik yönden grade 2-3 tümörlerdir ve erken relaps, lenf nodu metastazı yaparlar. Hormonal tedaviye yanıt HER2 negatif olanlara göre daha kötüdür (39).

HER2 (+) Tip:

İnvaziv meme kanserlerinin %12-20'sini kapsar. Hormon reseptörleri (ER,PR) negatiftir. Tümöral lezyonun büyümesine neden olan HER2 genin yüksek derecede ekspresyonu vardır ve agresif olma eğilimi bulunur. HER2 reseptörünü aşırı eksprese eden tümörlerin tanıdan sonraki ilk 5 yılda nüks ve mortalite oranı HER2 negatif alt tiplere göre daha yüksek olduğu için bu tümörlerin tanınması önemlidir. Kemoterapiye yanıt iyi olmakla birlikte prognoz kötüdür (40).

Triple Negatif (Bazal) Tip:

ER, PR, HER2 negatifliği bulunur. Üçlü negatif tip olarak da isimlendirilir. Daha çok genç yaş grubunda görülen, yüksek gradeli tümörlerdir ve prognoz kötüdür. Bu tipte, tanı sırasında ölçülen tümör boyutunun daha büyük olduğu ve lenf nodu metastazının daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Kansere bağlı ölüm oranı bu grupta diğerlerine göre 3 kat fazladır (41).

Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS) Olgularında Moleküler Sınıflama

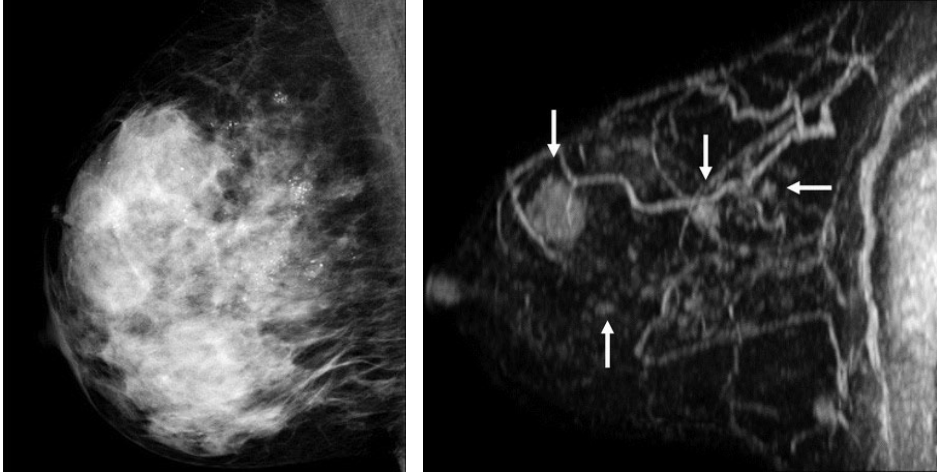
DKİS olgularına yaklaşık % 20-25 oranında rastlanılmaktadır. DKİS için kullanılan geleneksel sınıflandırmada, büyüme paterni, nükleer grade ve nekroz varlığı gibi histopatolojik özelliklere bakılır. DKİS için kalıtsal subtiplleme invaziv kanserler kadar gelişmemiş olmakla beraber yapılan biyomarker çalışmaları, DKİS'lerin çoğunluğunun ER ve PR eksprese ettiğini ortaya koymuştur (42). Yüksek dereceli DKİS'lerin HER2 ekspresyonu, yüksek dereceli invaziv kanserlere göre daha yüksek bulunmuştur (43). Triple negatif alt tip de DKİS olguları için tanımlanmıştır.

Nadir görülmekle birlikte bulgular yüksek dereceli tümör varlığını göstermektedir (44). DKİS olgularında moleküler kategorizasyon konusunda araştırmalar günümüzde devam etmektedir.

Meme Kanseri Moleküler Alt Tiplerinde Radyolojik Görüntüleme Bulguları

Genel Radyolojik Bulgular

Meme kanseri moleküler alt tiplerini belirlemede, biyopsi öncesi yapılan görüntüleme yöntemlerinden de faydalanılır. Mamografi, US ve MRG gibi yöntemlerin lezyon boyutu, morfolojik ve büyüme özellikleri gibi parametrelerle meme kanseri alt tiplerini ayırtetme potansiyeli bulunur. Mamografi incelemesinde saptanan mikrokalsifikasyon varlığının, US'de izlenen posterior akustik gölgelenmenin ve Doppler incelemeyle değerlendirilen vaskülarite durumunun olası moleküler alt tipi belirlemede ilişkili sonuçlar verdiği saptanmıştır (45). Bununla birlikte mamografideki mikrokalsifikasyon varlığının belli bir meme kanseri alt tipi için spesifik olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (45).



Resim 5. HER2 (+), HR (-) invaziv duktal karsinomunda solda mamografide diffüz, multifokal, kalsifikasyonlu kitleler. Sağda aynı olgunun sagittal düzlemde MİP MRG kesitinde çok sayıda kontrastlanma gösteren lezyonlar (oklar).

MRG ve diğer görüntüleme yöntemleriyle yapılan ve kitlesel lezyonların morfolojik özellikleri ile moleküler alt tipler arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışmada, luminal tiplerin daha çok düzensiz şekil ve düzensiz/spiküle konturlu, triple negatif ve HER2 (+) alt tiplerin ise daha çok oval/yuvarlak şekil ve düzgün konturlu olduğu bildirilmiştir (46). Bu durumun, yani düzensiz şekil ve düzensiz/spiküle konturun, daha iyi prognoza sahip olduğu bilinen luminal tiplerde daha

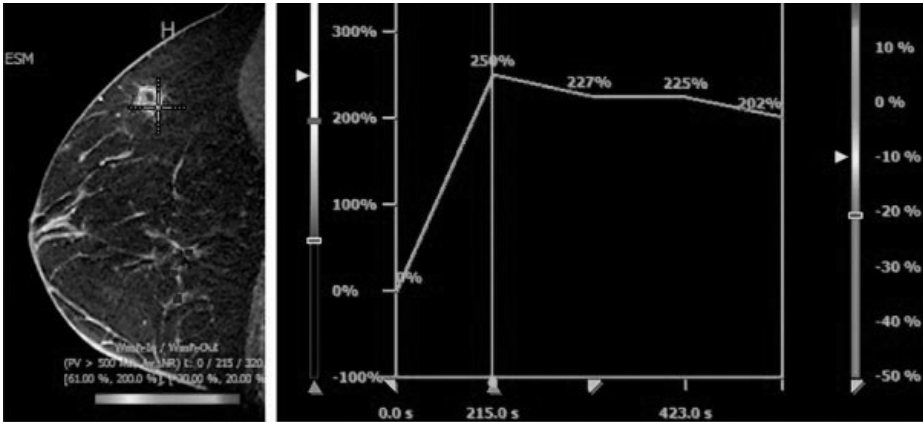
sık karşılaşılmamasına neden olarak, daha az agresif olan, daha yavaş büyüyen, daha düşük evreli tümörlerde, tümörü sınırlamak için çevre dokuda meydana gelen desmoplastik reaksiyon nedeniyle olduğu belirtilmiştir. (47). Daha malign olan diğer alt tiplerde düzgün şekil ve kontur özelliğinin görülmesinin nedeni olarak, bu tümörlerin hızlı büyüme paterninden dolayı infiltrasyon için zamanlarının olmaması ve sınırların infiltratif olarak değil de itilme biçiminde genişlemesi ile açıklanmaktadır (48).

MRG Bulguları

Kontrastlı MRG

Kontrastlı MRG ile yapılan ve moleküler alt tip ile kinetik eğri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında, Wang ve arkadaşları olguları kontrast washout gösterenler ve göstermeyenler diye ayırmış ve en yüksek washout (tip-3 eğri) gösteren alt tipi HER2 (+), en düşük washout gösteren alt tipi Luminal-A olarak saptamışlardır (49). Bu araştırma sonuçlarına paralel şekilde, literatürde yayınlanan başka bir makalede Luminal A alt tipinin diğer moleküler alt tiplere göre daha az oranda tip 3 kinetik eğri gösterdiği bulunmuş ve bu durumun ER'nin neoanjiyogenezini kısıtlaması nedeniyle olduğu belirtilmiştir (50).

Bir başka MRG çalışmasında triple negatif tümörlerin hızlı kontrastlanma gösterme oranının diğer alt tiplere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu sonucun, triple negatif tümörlerde bulunan yüksek perfüzyon özelliği, yüksek kapiller ağ yoğunluğu ve artmış vasküler permeabilite nedeniyle olabileceği belirtilmiştir (51).



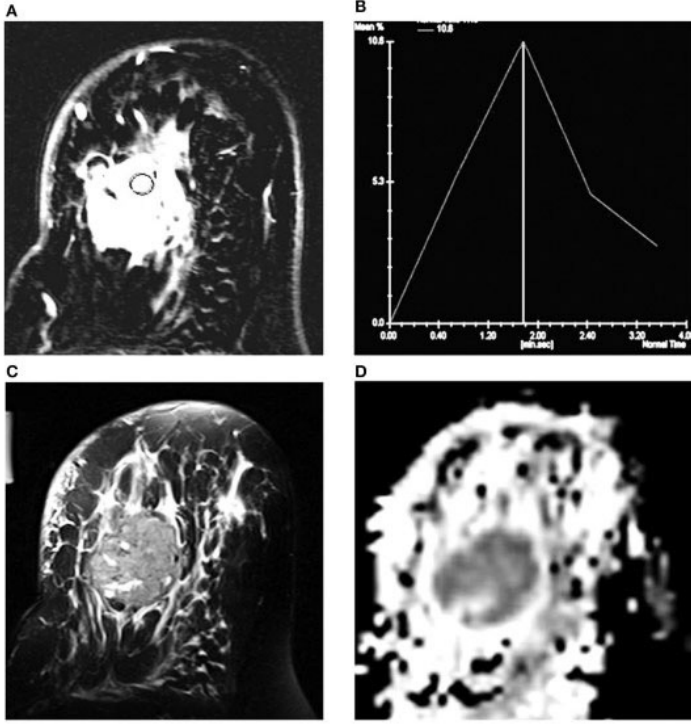
Resim 6. T1N0M0 sağ meme invaziv duktal karsinomu, ER-, PR- ve HER2+ olan ve yüksek Ki-67 pozitifliği olan 49 yaşında kadın hasta MRG incelemesinde Tip 3 zaman-sinyal eğrisi.

Difüzyon MRG

Meme kanseri moleküler alt tiplerini belirlemede difüzyon MRG'nin etkinliği birçok araştırmayla test edilmiştir. Malign lezyonlarda, yüksek proliferasyon indeksi ile beraber artan hücre yoğunluğu nedeni ile su moleküllerinin hareketi, dolayısıyla difüzyonu kısıtlanacağından düşük ADC (Apparent Diffusion Coefficient) değerleri gözlenir. ER'nin bazı anjiyogenetik faktörleri inhibe edip tümör perfüzyonunu azaltacağından, HER2'nin tümöre giden kan hacmini arttırıp ve perfüzyonu arttıracığından, hücre siklusunun proliferatif fazını gösteren bir antijen olan Ki-67'nin ise yüksek mitotik indeks ve selüleriteyi göstermesinden dolayı ADC değerleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (52).

Xie ve ark., ADC ölçümlerini histogram analizi temelli haritalar kullanarak bilgisayar destekli olarak yapmışlar ve triple negatif tümörlerin diğer alt tiplere göre daha yüksek ADC değerlerine sahip olduklarını bulmuş ve bu durumunun triple negatif tümörlerde nekrotik komponent görülme sıklığının fazlalığından olabileceğini düşünmüşlerdir (53). ROİ ölçümlerinin manuel olarak yapıldığı başka bir çalışmada da triple negatif tümörlerin diğer tümörlerle karşılaştırıldığında daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç, meme kanserinin heterojen doğasından ötürü biyolojik davranışının başka reseptörlere bağlı olarak değişebileceği şeklinde açıklanmıştır (54).

Montemezzi ve ark., 3 Tesla MR ile yaptıkları çalışmalarında en yüksek ADC değerlerini Luminal A alt tipinde saptamışlardır. Bu durumun olası nedeni olarak bu alt tipte bulunan kısıtlanmış neoanjiyogenetik vasküler disorganizasyonu öne sürmüşlerdir (55). Jeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en yüksek ADC değerlerinin olduğu alt tip HER2 (+) olarak belirtilmiştir. Bu durumun nedeni olarak HER2'nin vasküler endotelial growth faktörü (VEGF) indüklediği ve böylelikle artmış anjiyogeneze sekonder gelişen perfüzyon artışının olduğu belirtilmiştir (56).



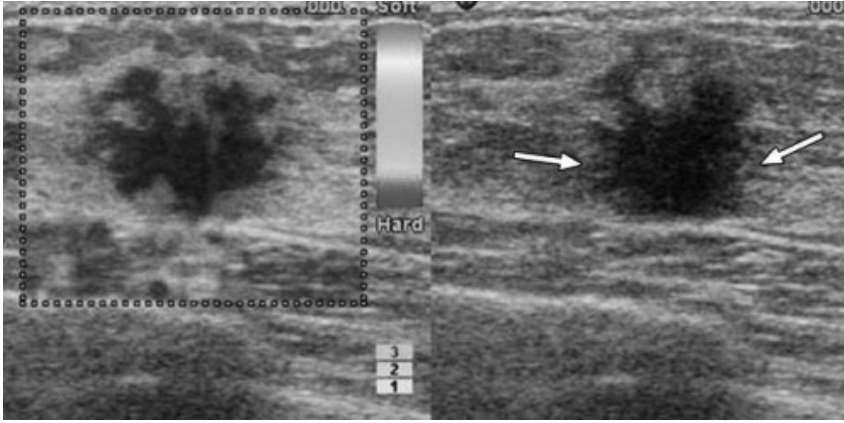
Resim 7. (A) İnfiltrate duktal karsinomlu olan 56 yaşındaki bir hastanın kontrastlı MRG görüntüsü; (B) Tip III dinamik eğri; (C) T2 ağırlıklı yağ baskılı görüntü; ve (D) aynı hastanın ADC haritası.

MRG İle Doku Analizi

Son yıllarda, görüntü paterni tanıyıcı araçların gelişmesi ve veri seti boyutlarının artması ile radyolojik görüntü niceliksel analizi (:radyomik) konusunda bilimsel çalışmalar oldukça artmıştır. Radyolojik görüntülerden matematiksel yöntemlerle niceliksel veri elde edilebilmesine olanak sağlayan doku analizi yöntemi kullanılarak meme kanseri histopatolojik ve moleküler alt tiplerini analiz edip kişiselleştirilmiş tedavi sağlamak hedeflenmektedir. Fan ve arkadaşları, dinamik kontrastlı MRG ile doku analizi yaparak meme kanserleri alt tiplerini ayırt etmeyi test etmişler ve luminal A alt tipi ile diğer alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgular saptamışlardır (57). Holli-Helenius ve arkadaşları ise MRG imajlarında doku analizi yaparak Luminal A ve Luminal B Meme tümörleri ayırt etmede anlamlı sonuçlara ulaşmışlardır (58). Bununla birlikte, MRG doku analizi yöntemleriyle elde edilen özelliklerin güvenilirliğinin ortaya konulması ve ayırıcı tanıda kullanılacak referans değerlerin belirlenmesi gerekir. Bunun için, geniş hasta gruplarında ve standart ölçüm metotlarıyla yapılacak tutarlı ve tekrarlanabilir daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Sonoelastografi Bulguları

Literatürde hormon reseptör durumunun, Ki67 indeksinin tümörün sertliğini etkilediğini ve bu nedenle tümörün moleküler alt tipi ile tümörün sertliği arasında ilişki olduğunu ve de böylelikle tümörün sertliğinin değerlendirildiği sonoelastografi kullanımı ile moleküler alt tipin öngörülebileceği iddiasında bulunan çalışmalar mevcuttur (59). Chang ve ark. HER2(+) ve triple negatif alt tiplerde luminal subtiplere göre daha yüksek sertlik değerleri bildirmiştir (59). Buna karşılık Youk ve ark. (60) ve Ganau ve ark. (61) yaptıkları çalışmalarda moleküler profil ile ortalama elastisite değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Başka bir çalışmada ise iyi prognostik faktör grup invaziv meme kanserleri ile kıyaslandığında kötü prognostik faktörlere sahip tümörlerin daha yüksek elastisite değerleri gösterdiği belirtilmiştir (62). Farklı sonuçların elde edildiği bu çalışmalardan dolayı, meme kanserinde farklı elastisite özellikleri taşıyan heterojen dokuların sonoelastografi ile kantitatif değerlendirilmesinin yapıldığı daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

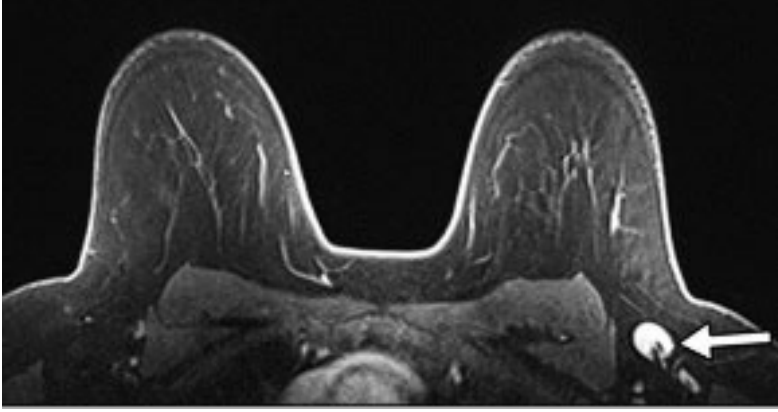


Resim 8. İnvaziv duktal karsinomunun strain elastografi ve B-mod US görüntüleri

Aksiller Lenf Nodu

Aksiller lenf nodu metastazı ile moleküler alt tip ilişkisini araştıran çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. MRG ile yapılan bazı çalışmalarda aksiller lenfadenopati pozitifliği en yüksek oranlarda luminal B ve HER2(+) alt tiplerde (46), luminal A ve B tümörlerin kıyaslandığı bir çalışmada A'ya göre luminal B alt tipinde bulunmuştur (63). Howland ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında Luminal A alt tipinde aksiller lenf nodu metastaz olasılığını en düşük, Her2 (+) ile Luminal B Her2 zengin alt tiplerde aksiller lenf nodu metastaz oranının en yüksek

olduğunu belirtmişlerdir (64). Ultrasonografinin kullanıldığı başka bir çalışmada en yüksek lenf nodu metastazı triple negatif alt tipte saptanmıştır (65). Belirtilen bu çalışmalar haricinde yapılan birçok araştırma ise östrojen ve progesteron reseptörleriyle aksiller lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir (66).

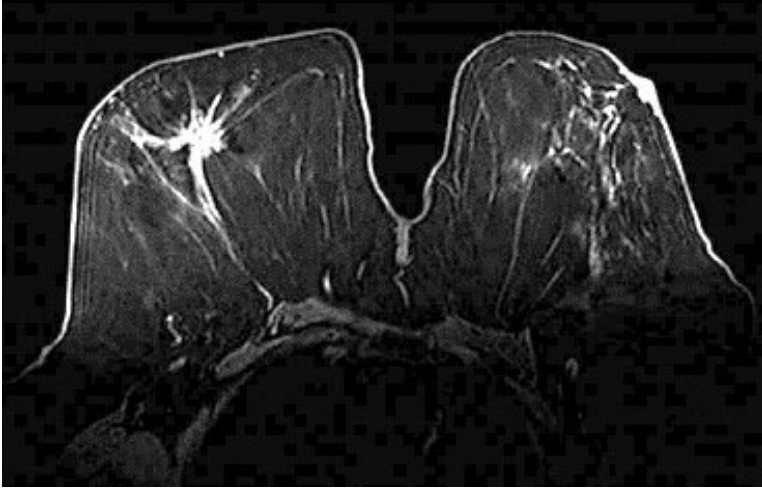


Resim 9. Lüminal B tip kanserli olgunun kontrastlı MRG'sinde aksiller LAP

Moleküler Alt Tipler Açısından Radyolojik Bulgular

Lüminal A ve B Moleküler Alt Tipi Görüntüleme Özellikleri

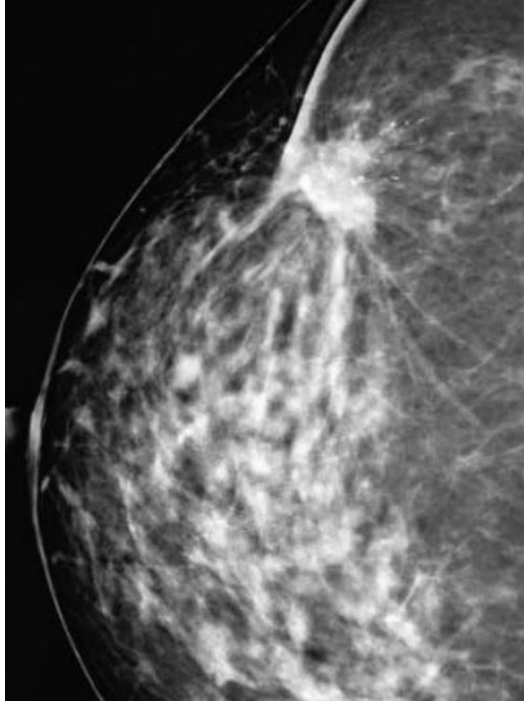
Lüminal tip kanserler en sık kitle veya kalsifikasyonlu kitle şeklinde görülür. Bu moleküler alt tiplere (Lüminal A ve Lüminal B) ait kitlelerde çoğu kez düzensiz şekil, spiküle, angule veya mikrolobüle konturlar izlenmektedir. Kötü sınırlı kitle ile birlikte posterior akustik gölgelenme beklenen US bulgularıdır. Lüminal B meme kanserleri lüminal A subtipine göre daha vaskülerdir. En sık görülen MRG bulgusu düzensiz şekil ve konturlu, dinamik incelemede erken ve heterojen kontrastlanma gösteren kitledir. Olguların çoğunda heterojen iç yapı ile birlikte tip 2 ve 3 kinetik eğri paterni gözlenir. Tek odaklı, multifokal veya multisentrik lezyonlar olabilir. Lüminal alt tiplerde kitle dışı kontrastlanma da görülebilmekte olup çoğu kez segmental olan kitle dışı kontrastlanma, muhtemelen lezyonun DKİS komponentini yansıtır. DKİS ile ilişkili kitle dışı kontrastlanma triple negatif meme kanserlerinde nadirdir (45).



Resim 10. Lüminal A infiltratif duktal karsinom. Aksiyel yağ baskılı kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüde spiküle kenarları olan düzensiz, heterojen kontrastlanan kitlesel lezyon.

HER2 (+) Moleküler Alt Tipi Görüntüleme Özellikleri

HER2 (+) alt tip meme kanserlerinde mamografide en sık tariflenen bulgu mikrokalsifikasyonlardır. HER2 negatif alt tiplere göre daha kalsifikasyonlu kitle veya mikrokalsifikasyon kümeleri ile saptandıklarından dolayı, kalsifikasyonlar HER2 pozitif ve HER2 negatif alt tipler arasında önemli ayıraç olarak kabul edilir. Wang ve arkadaşları en sık pleomorfik kalsifikasyon varlığı bildirmişlerdir (%87). Seo ve arkadaşları, DKİS lezyonlarını dışladıktan sonra, HER2 pozitif ve HER2 negatif tümörleri karşılaştırmış ve HER2 pozitif tümörlerin HER2 negatif tümörlere göre daha çok kalsifikasyon içerdiğini saptamışlardır. Multifokalite, DKİS alanları ile bağlantılı olarak HER2 (+) tümörlerde daha sıktır. Tanı anında bulunan tümör evresi HER2 pozitif tümörlerde, HER2 negatif tümörlere göre daha yüksek olabilir ve bu durum HER2 zengin tümörlerin agresif klinik seyri ile paraleldir. US'de düzensiz sınırlı, mikrokalsifikasyon bulunan, posterior mikst akustik özellik gösteren ve Dopplerde belirgin vaskülaritesi olan kitleler HER2 pozitif alt tipi düşündürür. HER2 (+) meme kanserlerinde lüminal ve triple negatif alt tiplerine göre daha sık olarak kitle dışı lezyon bulunduğu gösterilmiştir. MRG'de HER2 (+) tümörlerde diğer görüntüleme modalitelerine benzer şekilde düzensiz kitle lezyonu görülür. Elias ve arkadaşlarının yaptığı MRG özellikleri ile karşılaştırma metaanalizinde HER2 (+) meme kanserlerinde düzensiz kitle, hızlı kinetik eğri ve washout belirtilmiştir (45).



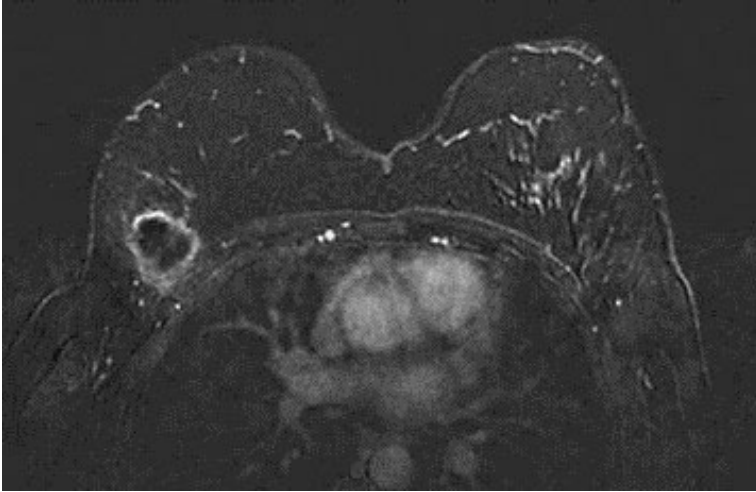
Resim 11. HER2 (+) alt tipi infiltrate duktal karsinomlu olgunun mamografisinde mikrokalsifikasyonlar içeren spiküler kitle.



Resim 12. HER2 (+) alt tipi infiltrate duktal karsinomu olan seksen üç yaşında kadın hastanın, aksiyel yağ baskılı kontrastlı T1-ağırlıklı MRI görüntüsünde segmental, kitlesel olmayan kontrastlanma.

Triple Negatif Moleküler Alt Tipi Görüntüleme Özellikleri

Triple negatif tümörler mamografide, erken evrede benign lezyonları taklit edip, oval, yuvarlak şekilli, düzgün konturlu, çoğunlukla kalsifikasyon içermeyen kitle lezyonları olarak görülürken, geç evrede düzensiz, belirsiz ya da mikrobüle konturlu olarak saptanırlar. US'de olguların %15-20'sinde mamografiye benzer şekilde, erken dönemde yuvarlak veya oval şekil, sınırlı kenar ve posterior akustik güçlenme gibi benign lezyonları taklit edebilirken, geç dönemde konturları düzensiz, şekilsiz, mikrobüle sıklıkla hipoeoik ya da heterojen ekoda kitle olarak izlenir. Schrading ve Kuhl ailesinde meme kanseri riski taşıyan olgularda (BRCA mutasyonu taşıyıcısı ve olasılıkla triple negatif alt tipte) saptanan meme kanserlerinin %35'inde "fibroadenom benzeri" görünüm tanımlamışlardır. MRG'de triple negatif meme kanserlerinin çok büyük bir kısmında (%95) yuvarlak, oval veya lobüle kitle saptanmıştır. Triple negatif kanserlerde kitle dışı kontrastlanmanın çok nadir olması, DKİS birlikteliğinin az olması ile açıklanır. Bu grup kanserlerde kitle konturları çoğunlukla düzgün ve T2 ağırlıklı MR sekanslarında sıklıkla hiperintens sinyal özelliği görülür. Yüksek gradeli tümörlerde izlenen T2 ağırlıklı imajlardaki hiperintens sinyal tümör nekrozunu yansıtır. MRG'de izlenen iyi sınırlı yuvarlak veya oval şekil, düzgün kontur ve T2 ağırlıklı görüntülerdeki hiperintens sinyal yanlılıkla, triple negatif meme kanserlerinde benign lezyon tanısına götürebilmektedir. Bununla birlikte, dinamik incelemede %80 oranında halkasal kontrastlanma paterni göstermesi agresif bir lezyonu işaret eder. Farmakokinetik olarak ise birbirinden farklı kinetik eğriler izlenebilmektedir (45).



Resim 13. Triple negatif yüksek dereceli infiltratif duktal karsinomu olan kırk üç yaşında kadın hastanın aksiyel yağ baskılı kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüsünde, yuvarlak şekilli, hafif düzensiz kenarlı kitlesel lezyonda halkasal kontrastlanma.

Sonuç

Meme kanseri için en uygun tedavinin seçiminde ve hastalık prognozunun belirlenmesinde önemli rolü bulunan moleküler alt tiplerin görüntüleme yöntemleri kullanılarak belirlenmesi konusunda, günümüzde radyoloji bilim dalının yararı yadsınamaz bir noktaya gelmiştir. Meme tümörlerinde ayırıcı tanı için halen altın standart yöntem biyopsi (eksizyonel, tru cut) olmakla birlikte, hem kullanılan görüntüleme yöntemleri hem de görüntülerden elde edilen bilginin yorumlanmasında kullanılan doku analizi gibi yöntemler her geçen gün gelişmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90. (PMID: 21296855)
2. Carol E. DeSantis, Jiemin Ma, Rebecca L. Siegel Breast Cancer Statistics, 2019 *CA Cancer J Clin* 2019;69:438-451
3. T.C. Sağlık Bakanlığı. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. Ankara 2020.
4. 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.
5. Aberle DR, Chiles C, Gatsonis C, Hillman BJ, Johnson CD, McClennan BL. Imaging and cancer: research strategy of the American College of Radiology Imaging Network. *Radiology* 2005;235:741-751.
6. Mahesh M. AAPM / RSNA Physics Tutorial for Residents Digital Mammography : An Overview *Radiographics* 2004;24:1747-1760.
7. Yılmaz, MH. Meme Kanserinde Radyolojik Tanı ve Değerlendirme, İ.Ü. Cerrahpaşa T. F. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No:54, Aralık 27-30, 2006.
8. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 348: 1672-80,2003.
9. Turgut AT, Hasırcıoğlu F, Koşar U. Meme Hastalıklarının Tanısında Mamografi. *STED*. 2000;9:12.
10. D'Orsi CJ, Kopans DB, editors. Mammographic feature analysis. *Seminars in roentgenology*; 1993: WB Saunders.
11. Prasad NS, Houserkoval D. The Role of Various Modalities in Breast Imaging. *Biomed Pap* 2007;151:209-218.
12. Agnese DM. Advances in breast imaging. *Surg Technol Int* 2005;14:51-56.
13. Boissierie-Lacroix M, Ranchon N. Contribution of high resolution breast ultrasonography in the characterization of ambiguous mammograms. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:147-153.
14. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 13: 111-134, 1991.
15. Gao L, Parker KJ, Lerner RM, Levinson SF. Imaging of the elastic properties of tissue a review. *Ultrasound Med Biol* 22: 959-977, 1996.
16. Chen EJ, Adler RS, Carson PL, Jenkins WK, O'Brien WD Jr. Ultrasound tissue displacement imaging with application to breast cancer. *Ultrasound Med Biol* 21: 1153-1162, 1995.

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları II

17. Yi A, Cho N, Chang JM, Koo HR, La Yun B, Moon WK. Sonoelastography for 1,786 nonpalpable breast masses: diagnostic value in the decision to biopsy. *Eur Radiol* 2012; 22:1033–1040
18. 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
19. Scaperrotta G, Ferranti C, Costa C, et al. Role of sonoelastography in nonpalpable breast lesions. *Eur Radiol* 2008; 18:2381–2389
20. R. M. Mann, C. K. Kuhl and C. Boetes. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* (2008) 18: 1307–1318.
21. Saslow D, Boetes C, Burke W. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *Cancer Journal for Clinicians* 57; 75–89, 2007.
22. Mann R.M, Kuhl C.K, Kinkel K, Boetes C. Breast MRG: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *European Radiology* 18; 1307–1318, 2008.
23. Çelik L, Çubuk R. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme: Nasıl, Niçin, Ne Zaman, Kime. *Klinik Gelişim* 23. 2010;2:6-10.
24. Cheung YC, Tsai HP, Lo YF, Ueng SH, Huang PC, Chen SC. Clinical utility of dual energy contrast enhanced spectral mammography for breast microcalcifications without associated mass: a preliminary analysis. *Eur Radiol* 2016;26:1082–1089.
25. Dromain C, Balleyguier C, Adler G, Garbay JR, Delaloue S. Contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol* 2009;69:34.
26. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Heerdt AS, Thornton C, Moskowitz CS, et al. Bilateral Contrast enhanced Dual Energy Digital Mammography: Feasibility and Comparison with Conventional Digital Mammography and MR Imaging in Women with Known Breast Carcinoma. *Radiology* 2013;266:743-751.
27. Canda T. Meme kanserlerinde prognostik faktörler. *Türkiye Ekopatoloji dergisi*. 1995;1(1-2):19-36.
28. Azzopardi J, Chepick O, Hartmann W, Jafarey N, Llombart Bosch A, Ozzello L. The World Health Organization histological typing of breast tumors. second edition. *American Journal of Clinical Pathology*. 1982;78(6):806-16.
29. Yang WT, Tse GMK. Sonographic, Mammographic, and Histopathologic Correlation of Symptomatic Ductal Carcinoma In Situ. *Am J Roentgenol* 126 2004;182:101-110
30. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406:747-752. (PMID: 10963602)
31. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*.2014;5(3):412-424.
32. A. Goldhirsch et al. 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*, vol. 22, no. 8, pp. 1736– 1747.
33. Xiaofeng Dai, Ting Li, Zhonghu Bai et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends . *Am J Cancer Res* 2015;5(10):2929-2943.
34. Peng JH, Zhang X, Song JL, Ran L, Luo R, Li HY, Wang YH. Neoadjuvant chemotherapy reduces the expression rates of ER, PR, HER2, Ki 67 and P 53 of invasive ductal carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(2):e13554.
35. Barnes DM, Hanby AM. Oestrogen and progesterone receptors in breast cancer: past, present and future. *Histopathology* 2001; 38:271-4.

36. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R.. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74.
37. Cheang MC, Chia SK, Voduc D. Ki67 index, HER2 status and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(10):736–750.
38. Cancellò G, Maisonneuve P, Rotmansz N. Progesterone receptor loss identifies luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relapse. *Ann Oncol.* 2013;24(3):661–668.
39. Wu VS, Nanaya N, Lo C. From bench to bedside: what do we know about hormone receptor positive and human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;153:45–53.
40. Staaf J, Ringner M, Vallon-Christersson J. Identification of subtypes in human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer reveals a gene signature prognostic of outcome. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1813–1820.
41. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical cancer research.* 2004;10(16):5367-74.
42. Clark SE, Warwick J, Carpenter R, Bowen RL, Duffy SW, Jones JL. Molecular sub typing of DCIS: heterogeneity of breast cancer reflected in preinvasive disease. *Br J Cancer* 2011;104(1):120–127.
43. Balleine RL, Webster LR, Davis S. Molecular grading of ductal carcinoma insitu of the breast. *Clin Cancer Res* 2008;14(24):8244–8252.
44. Livasy CA, Perou CM, Karaca G. Identification of a basal like subtype of breast ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol* 2007;38(2):197–204.
45. Balcı P. İnvaziv Kanserler ve Diğer Malign Tümörler. In: Oktay A, editor. *Meme Hastalıklarında Görüntüleme*. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi; 2020. p. 325–48.
46. Navarro Vilar L, Alandete German SP, Medina Garcia R, Blanc Garcia E, Camarasa Lillo N, Vilar Samper J. MRI Findings in Molecular Subtypes of Breast Cancer According to BIRADS System. *Breast J.* 2017;23(4):421-8.
47. Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MRI phenotypes of familial breast cancer. *Radiology.* 2008;246(1):58-70.
48. Wojcinski S, Soliman AA, Schmidt J, Makowski L, Degenhardt F, Hillemanns P. Sonographic Features of Triple Negative and NonTriple Negative Breast Cancer. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2012;31(10):1531-41.
49. Wang C, Wei W, Santiago L, Whitman G, Dogan B. Can imaging kinetic parameters of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging be valuable in predicting clinicopathological prognostic factors of invasive breast cancer? *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987).* 2018;59(7):813-21.
50. Montemezzi S, Camera L, Giri MG, Pozzetto A, Calio A, Meliado G. Is there a correlation between 3T multiparametric MRI and molecular subtypes of breast cancer? *European journal of radiology.* 2018;108:120-7.
51. Leong LCH, Gombos EC, Jagadeesan J, Fook-Chong SMC. MRI kinetics with volumetric analysis in correlation with hormonal receptor subtypes and histologic grade of invasive breast cancers. *AJR AJR* 2015;204(3):W348-W56.
52. Kim SH, Cha ES, Kim HS, Kang BJ, Choi JJ, Jung JH. Diffusion weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 2009;30(3):615-20.
53. Xie T, Zhao Q, Fu C, Bai Q, Zhou X, Li L. Differentiation of triple negative breast cancer from other subtypes through whole tumor histogram analysis on multiparametric MRI. 2019;29(5):2535-44.

54. Sharma U, Sah RG, Agarwal K, Parshad R, Seenu V, Mathur SR. Potential of Diffusion Weighted Imaging in the Characterization of Malignant, Benign, and Healthy Breast Tissues and Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Frontiers in oncology*. 2016;6:126.
55. Montemezzi S, Camera L, Giri MG, Pozzetto A, Calio A, Meliado G. Is there a correlation between 3T multiparametric MRI and molecular subtypes of breast cancer? *EJR*. 2018;108:120-7.
56. Jeh SK, Kim SH, Kim HS, Kang BJ, Jeong SH, Yim HW. Correlation of the apparent diffusion coefficient value and dynamic magnetic resonance imaging findings with prognostic factors in invasive ductal carcinoma. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2011;33(1):102-9.
57. Fan, M., Li, H., Wang, S., Zheng, B., Zhang, J., & Li, L. (2017). Radiomic analysis reveals DCE MRI features for prediction of molecular subtypes of breast cancer. *Plos one*, 12(2), e0171683.
58. Holli-Helenius, K., Salminen, A., Rinta-Kiikka, I., Koskivuo, I., Brück, N., Boström, P., & Parkkola, R. 2017. MRI texture analysis in differentiating luminal A and luminal B breast cancer molecular subtypes, a feasibility study. *BMC Medical Imaging*, 17(1)
59. 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* 2013; 201:W347–W356. 29.
60. 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
61. Ganau S, Andreu FJ, Escribano F, Martín A, Tortajada L, Villajos M. Shear wave elastography and immunohistochemical profiles in invasive breast cancer: Evaluation of maximum and mean elasticity values. *EJR* 2015; 84(4):617–22. doi:10.1016/j.ejrad.2014.12.020 PMID: 25619502
62. Evans A, Whelehan P, Thomson K, McLean D, Brauer K, Purdie C. 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
63. Plaza MJ, Handa P, Esserman LE. Preoperative MRI Evaluation of Axillary Lymph Nodes in Invasive Ductal Carcinoma: Comparison of Luminal A Versus Luminal B Subtypes in a Paradigm Using Ki-67 and Receptor Status. *AJR*. 2017;208(4):910-5.
64. Howland et al. Lymph Node Involvement in Immunohistochemistry Based Molecular Classifications of Breast Cancer *J Surg Res*. 2013 December ; 185(2): 697–703.
65. Yun SJ et al. Risk Stratification For Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients: What Clinicopathological and Radiological Factors of Primary Breast Cancer Can Predict Preoperatively Axillary Lymph Node Metastases? *Ultrasound Quarterly*. 2017;33(1):15-22.
66. Guo Q et al. Ultrasound features of breast cancer for predicting axillary lymph node metastas 2018 Jun;37(6):1354-1353.