

Neoadjuvan Kemoterapi Tedavisi Alan Meme Kanseri Hastalarının Takibinde Shear Wave Elastografinin Rolü

The Role of Shear Wave Elastography in the Management of Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy Treatment

 Safiye Tokgöz Özal,  Ayşegül Akdoğan Gemici,  Elif Hocaoğlu,  Ercan İnci

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Neoadjuvan kemoterapi (NAK) tedavisi alan meme kanseri hastalarının takibinde shear wave elastografi (SWE) bulgularının ve yanıt veren vermeyen hastalar arasındaki farklılıkları değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2015 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında 47 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar tedaviye başlamadan önce, tru-cut biyopsi ile tanı sonrasında ve tedavi bitiminde cerrahi öncesinde kitleden B mode sonografi eşliğinde SWE ile ölçümleri yapıldı. Ölçümler kitlenin en sert yerinden ve çevre normal parankimden alındı. Ayrıca kitle ve parankimin birbirine oranı (R) kaydedildi. Hastaların ara dönemde de takipleri yapıldı.

Bulgular: NAK'ye yanıt alınan hastalarda tedavi öncesinde kitlenin SWE değeri yüksekken, tedavi sonrasında SWE değerinin azaldığı bulundu ($p=0,00$). Yanıt olmayan hastalarda NAK bitiminde kitlenin SWE değerlerinin anlamlı olarak azalmadığı görüldü. NAK sonrasında tüm hastalarda parankim SWE değerlerinin arttığı bulundu. Yanıt olmayan hastalarda tedavi öncesinde kitlelerin SWE değerleri yanıt olan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0,029$). NAK tedavisi bitimindeki değerlere bakıldığında yanıt olmayan hastalarda yanıt olan hastalara kıyasla kitlelerin ve parankimin SWE değerleri daha yüksek olarak bulundu (sırasıyla $p=0,05$, $p=0,02$).

Sonuç: NAK'ye meme tümörlerinin verdiği yanıt ile tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen SWE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Shear wave elastografi, meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, ultrasonografi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the differences between shear wave elastography findings responders and non-responders in the follow-up of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy (NAC).

Materials and Methods: Between September 2015 and August 2018, 47 patients were evaluated retrospectively. The patients were measured by tru-cut biopsy before and after the diagnosis and at the end of the treatment with shear wave elastography (SWE). Measurements were taken from the hardest part of the mass and from the environment normal parenchyma. In addition, the ratio of the mass and parenchyma to each other (R) was recorded. Patients were followed up in the interim period.

Results: The SWE value of the mass was higher in the patients who responded to NAC, whereas the SWE value decreased after the treatment ($p=0.00$). In patients without response, SWE values of the mass did not decrease significantly at the end of NAC. After the NAC, parenchymal SWE values were found to be increased in all patients. In patients without response, SWE values of the masses were significantly higher than those in patients with no response ($p=0.029$). When the values at the end of NAC treatment were examined, the patients with unresponsive response had higher SWE values than the patients with response (respectively; $p=0.05$, $p=0.02$).

Conclusion: There is a statistically significant relationship between the response of NAC to breast tumors and the SWE values measured before and after treatment.

Keywords: Shear wave elastography, breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, ultrasonography

Geliş tarihi/Received: 09.12.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 14.12.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Safiye Tokgöz Özal, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 505 838 73 83 **E-posta/E-mail:** drstok_21@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-1690-4744

Atıf/Citation: Tokgöz Özal S, Akdoğan Gemici A, Hocaoğlu E, İnci E. The Role of Shear Wave Elastography in the Management of Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy Treatment. Bakırköy Tıp Dergisi 2018;14:437-42. <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.20181209113230>



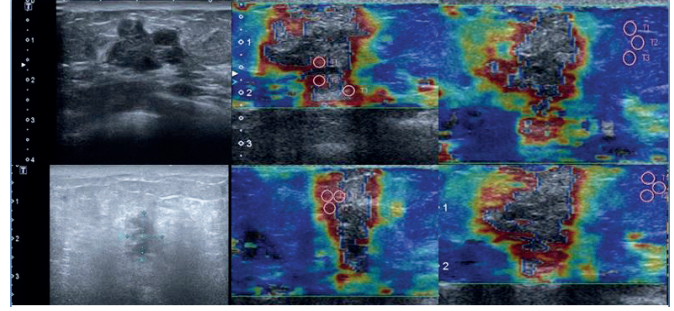
GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir (1). Meme kanseri tedavisinde kitle boyutunun küçültülmesi ve meme koruyucu cerrahiye olanak sağlaması nedeni ile neoadjuvan kemoterapi (NAK) kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır (2). Ayrıca yakın zamanda insan epidermal büyüme faktörü reseptör antagonisti (HER2) ajanların eklenmesi sayesinde NAK'ye tam yanıt oranı artmıştır (3). Fakat %2-30 arasındaki hasta NAK tedavisinden fayda görmemektedir (4). Bu yüzden NAK sırasında hastanın takibi, cevabın olup olmadığının veya progresyon var ise kemoterapi yerine cerrahinin önceliğine karar verilmesi veya kemoterapi protokolünün değiştirilmesi açısından önemlidir.

Hastaların takibinde radyolojik olarak mamografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans kullanılmaktadır. Ultrasonografi kolay ulaşılabilir olması, radyasyon içermemesi, kontrast madde gerektirmemesi, ucuz olması nedeni ile daha fazla tercih edilmektedir. Shear wave elastografi (SWE) benign malign kitlelerin ayırımında faydalı olduğu birçok yayın ile gösterilmiştir (5,6). Meme kanserinde malign kitleler diğer organlarda olduğu gibi yüksek elastisite değerine sahiptir (7). Biz çalışmamızda meme malign kitlelerinin ve parankimin NAK tedavisi sırasında elastisite değerindeki değişiklikleri ve tedaviye yanıt ile olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Eylül 2015 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında İstanbul Bakırköy Dr. Sadi konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çekimi yapılmış 47 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamız için hastanemizden etik kurul onamı alınmıştır. Toshiba Aplio 500 ultrason makinesi çalışmamızda kullanıldı. Ölçümler meme radyolojisinde 5 yıl deneyimli bir radyolog tarafından yapıldı (S.T.Ö). Önce kitlelerin B-mod ultrason ile boyutları ölçüldü, sonrasında SWE ekranı açılarak mavi-kırmızı arasında renk kodlayarak sertlik alanlarını gösteren haritaya geçildi. Kitlelerin en sert yerlerinden 2 mm çaplı ROI yerleştirip 3 ölçüm yapılarak ortalaması alındı. Kitlenin 2 cm çevresindeki parankimden sertlik haritasından bakılarak en yumuşak yerden 3 ölçüm yapılarak ortalaması kaydedildi (Şekil 1). Ayrıca alınan ortalamaların kitle/parankim oranı (R) kaydedildi. Değerler kilopascal (kPa) cinsinden hesaplandı. Hastaların kitlelerinin başlangıç ölçümleri tedaviye başlanmadan önce, trucut biyopsi ile tanı sonrasında



Şekil 1: İnvaziv meme kanseri tanısı ile NAK planlanmış olan 54 yaşında kadın hastada; ilk sıradaki resimlerde tedavi öncesi, ikinci sıradaki resimlerde tedavi sonrası kitle ve parankimden yapılan ölçümler gösterilmiştir

ve bitiş ölçümleri tedavi bitiminde cerrahi öncesinde yapıldı. Hastalar ara dönemde de takip edilerek kitlelerin boyutlarına göre cevapları değerlendirildi. Ara dönemde yapılan sonografide kitleler belirgin oranda küçülüyor ise tümör işaretleme markeri ile kitlelerin loju işaretlendi. Tama yakın yanıt veren tümörlerde klips konmadan önce elastografi değerleri ölçüldü. Hastaların kitle boyutları kaydedildi, tam yanıt veren hastalarda tedavi bitimindeki kitle boyutu 1 mm olarak kaydedildi. Ara dönem değerlendirmede progresyon gösteren kitleler cerrahiye yönlendirildi. Progresyon gösteren hastaların ölçümleri ara dönemde yapılan kontrol ultrasonografide yapıldı, cerrahiye karar verilen hastaların NAK bitimindeki değerleri alınamadı, cerrahi öncesi alınan ölçümler kaydedildi.

Daha önce diğer memeden meme kanseri geçirmiş, hamile, emziren, aynı memeden cerrahi geçirmiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Takiplerini bizim hastanemizde devam ettirmeyen (n=3) hastalar çalışmadan çıkarıldı.

NAK tedavisi 6 siklus olarak planlandı, 2 aylık aralıklarla hastalar 3 kez kontrole geldi. Progresyon gösterip tedaviyi tamamlayamayan hastalar dışında ara değerlendirme ölçümleri çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

Kullanılan istatistiksel yöntemler şöyle idi; sürekli değişkenlerin normal dağılım sınaması Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılım sergileyen sürekli bağımsız değişkenlerde iki grup karşılaştırması için bağımsız örneklem t-testi yapıldı. Normal dağılım varsayımını gerçekleştirilmeyen değişkenlerde, bağımsız iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Normal dağılım sergilemeyen sürekli bağımlı değişkenlerin karşılaştırması için Wilcoxon işaretli sıra testi yapıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler MedCalc Statistical Software version 18 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2018) ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza 47 kadın hasta dahil edilmiş olup yaş ortalaması $48,66 \pm 12,52$ idi. Bu hastaların başlangıçtaki kitle boyutlarının ortalaması $54,28 \pm 21,34$ mm, başlangıçta kitlelerin ortalama SWE değeri $141,19 \pm 15,32$ kPa ölçülmüştür.

NAK'ye yanıt alınan hastalarda yapılan analizler sonucunda kitle boyutunun ($p=0,00$), kitlenin SWE değeri ($p=0,00$), parankimin SWE değeri ($p=0,00$) ve kitle/parankim oranının

(R) ($p=0,00$) başlangıç ve bitiş değerleri arasında boyut, SWE_{kitle} , R değerlerinin bitiş düzeylerinin düşük olduğu, SWE_{parankim} değerlerinde ise bitiş düzeylerinin yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 1). Bu bulgular ışığında NAK tedavisi ile kitlelerin elastisitesinin tedaviye yanıt alınan hastalarda düştüğünü, parankim elastisite değerinin ise arttığını gördük.

NAK'ye yanıt alınamayan olgularda; yapılan bu analizler sonucunda, SWE_{parankim} ($p=0,001$) ve R ($p=0,001$) tedaviye başlangıç ve bitiş bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edildi. Parankim SWE değerlerinin bitiş düzeyleri yüksekken, R düzeylerinde başlangıç düzeylerinin yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 2). Kitlelerin SWE değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 1: Neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınan hastalarda tedaviye başlangıç ve bitiş shear wave elastografi bulgularının karşılaştırılması

Yanıt (+)	Başlangıç (n=34)	Bitiş (n=34)	p
	Ort + SS Median (Min-Maks)	Ort + SS Median (Min-77 Maks)	
Boyut	53,35±20,83 50,5-(12-108)	12,26±15,91 1-(1-60)	0,00**
SWE_{kitle}	138,21±13,38 140-(104-162)	124,18±13,75 123,5-(91-146)	0,000**
SWE_{Parankim}	10,71±5,16 9,5-(3-24)	14,59±5,25 15-(5-36)	0,000*
R	16,53±9,99 14,72-(5,81-50,33)	9,5±3,83 8,48-(3,97-24,6)	0,000*

*Wilcoxon işaretli sıra testi

**Bağımlı örneklem t-testi

R: Kitle/parankim SWE değerleri oranı, SWE: Shear wave elastografi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 2: Neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınamayan hastalarda tedaviye başlangıç ve bitiş bulgularının karşılaştırılması

Yanıt (-)	Başlangıç (n=34)	Bitiş (n=34)	p
	Ort + SS Median (Min-Maks)	Ort + SS Median (Min-Maks)	
Boyut	56,69±23,32 55-(29-100)	58,77±25,88 60-(26-107)	0,861*
SWE_{kitle}	149±17,77 142-(122-175)	146,23±22,67 153-(105-171)	0,290**
SWE_{Parankim}	9,73±3,05 10-(4-14)	18±5,1 18-(7-28)	0,001*
R	17,14±6,59 15,78-(10-32,25)	8,95±3,28 8,78-(3,75-17,43)	0,001

*Wilcoxon işaretli sıra testi

**Bağımlı örneklem t-testi

R: Kitle/parankim SWE değerleri oranı, SWE: Shear wave elastografi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 3: Neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınan ve alınmayan hastalarda başlangıç bulgularının karşılaştırılması

	Yanıt yok	Yanıt var	p
	(n) Ort + SS Median (Min - Maks)	(n) Ort + SS Med (Min - Maks)	
Başlangıç boyutu	56,69±23,32 55-(29-100)	53,35±20,83 50,5-(12-108)	0,636**
Başlangıç SWE _{Kitle}	149±17,77 142-(122-175)	138,21±13,38 140-(104-162)	0,029**
Başlangıç SWE _{Parankim}	9,73±3,05 10-(4-14)	10,71±5,16 9,5- (3-24)	0,990*
Başlangıç R	17,14±6,59 15,78-(10-32,25)	16,53±9,99 14,72-(6-50,33)	0,419*

*Mann-Whitney U testi

**Bağımsız örneklem t-testi

R: Kitle/parankim SWE değerleri oranı, SWE: Shear wave elastografi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 4: Neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınan ve alınmayan hastalarda tedavi bitişindeki bulguların karşılaştırılması

	Yanıt yok	Yanıt var	p
	(n) Ort + SS Median (Min - Maks)	(n) Ort + SS Median (Min - Maks)	
Bitiş boyut	(n=13) 58,77±25,88 60-(26-107)	(n=34) 12,26±15,91 1-(1-60)	0,000*
Bitiş SWE _{Kitle}	146,23±22,67 153-(105-171)	124,18±13,75 123,5-(91-146)	0,005**
Bitiş SWE _{Parankim}	18±5,1 18-(7-28)	14,59±5,25 15-(5-36)	0,002*
Bitiş ratio	8,95±3,28 8,78-(4-17,43)	9,5±3,83 8,48-(4-24,6)	0,905

*Mann-Whitney U testi

**Bağımsız örneklem t-testi

R: Kitle/parankim SWE değerleri oranı, SWE: Shear wave elastografi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

NAK'ye yanıtı alınan ve alınmayan hastalarda, olgular arasında tedaviye başlangıçta ölçülen değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (Mann-Whitney U testi, $p=0,029$). Yanıt alınan olguların SWE_{Kitle} değerleri yanıt alınmayanlara göre daha düşük olarak bulundu, diğer değişkenlerde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3).

NAK'ye yanıt alınan ve alınmayan olgularda tedavi bitiminde ölçülen bulgular arasında yapılan analizler sonucunda kitle boyutunun ($p=0,000$), kitlenin SWE değerinin ($p=0,005$) ve parankimin SWE değerinin ($p=0,002$) yanıt alınan ve alınmayan hastalara göre istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edildi. Tüm bu değişkenler yanıt alınmayan hastalarda yanıt alınan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 4).

TARTIŞMA

Meme kanserinde NAK seçeneği çok önemli avantajlar sağlamaktadır. Ancak NAK'ye yanıt vermeyecek olan hastalarda, ilaçların yan etkileri göz önüne alınarak uygun olmayan ilacın verilmemesi, doğru kemoterapi protokolünün seçilebilmesi açısından vakit kaybetmemesi, ayrıca hastanın NAK'den fayda görmüyor ise cerrahiye yönlendirilmesi gibi seçeneklerin belirlenmesi için takipler

önemlidir (8,9). Biz çalışmamızda NAK tedavisi planlanmış invaziv meme kanseri hastalarının SWE ile takibi sırasında yanıt alınan ve alınamayan hastaların değerlerini kıyasladığımızda yanıt alınan hastaların başlangıçta kitle elastografi değerlerinin yanıt alınamayanlara göre daha düşük olduğunu gördük. Ayrıca tedaviye yanıtız hastalarda kitlelerin SWE değerlerinde değişiklik olmadığını tespit ettik. Benzer şekilde Falou ve ark.'nın yaptığı çalışmada strain elastografi ile elde edilen değerler ile NAK'ye yanıtın değerlendirildiğinde lokal ileri meme kanserinde strain elastografi değerlerinin yanıt ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca NAK'ye yanıt vermeyen hastalar tedavi sürecinde kitlelerin elastisite değerlerinde değişiklik olmadığını bulmuşlar (10).

Jing ve ark.'nın yaptığı çalışmada NAK tedavisine iyi yanıt veren hastaların, yanıt vermeyenlere göre kitle elastisite değerlerinin daha düşük olduğunu bulmuşlar (11). Benzer bulgular Hayashi ve ark.'nın yaptığı çalışma ile destenmektedir (12).

Evans ve ark. invaziv meme kanserinin NAK'ye patolojik yanıtı ile NAK öncesi tümör SWE değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir (13). Çalışmaları sadece NAK öncesi SWE değerlerini içermekte olup tedavi bitimi ile ilgili değerler bulunmamaktadır.

Ma ve ark. yine benzer şekilde daha düşük elastisiteye sahip invaziv meme tümörlerinin NAK yanıtının daha iyi olduğu ve patolojik tam yanıt oranının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (14).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Limitasyonlarımız arasında derin yerleşimli lezyonlar, hasta sayısının az olması, tam yanıt gösteren lezyonlar vardı.

SONUÇ

Biz çalışmamızda ayrıca kitle çevresindeki normal parakimin NAK tedavisi sürecinde elastisitesinin arttığını yani sertleşme gösterdiğini tespit ettik. Bu parankim değişikliğinden bahseden yayın göremedik.

Etik Kurul Onayı: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde etik kurul onayı alınmış retrospektif çalışmadır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.T.Ö., A.A.G., E.H., E.İ., Konsept: S.T.Ö., A.A.G., E.H., E.İ., Dizayn: S.T.Ö., A.A.G., E.H., E.İ., Veri Toplama veya İşleme: S.T.Ö., A.A.G., E.H., E.İ., Analiz veya Yorumlama: S.T.Ö., A.A.G., E.H., E.İ., Literatür Arama: S.T.Ö., A.A.G., E.H., E.İ., Yazan: S.T.Ö., A.A.G., E.H., E.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet 2017;389:1134-50.
2. Micog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for woman with operable breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD005002.
3. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer 2012;48:3342-54.
4. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol 2002;20:1456-66.
5. Evans A, Whelehan P, Thomson K, Brauer K, Jordan L, Purdie C, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses: value of shear wave elastography according to lesion stiffness combined with gray scale ultrasound according to BI-RADS classification. Br J Cancer 2012;107:224-9.
6. Berg WA, Cosgrove DO, Doré CJ, Schäfer FK, Svensson WE, Hooley RJ, et al. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: The BE1 multinational study of 939 masses. Radiology 2012;262:435-49.
7. Berg WA, Mendelson EB, Cosgrove DO, Doré CJ, Gay J, Henry JP, et al. Quantitative maximum shear-wave stiffness of breast masses as a predictor of histopathologic severity. AJR Am J Roentgenol 2015;205:448-55.
8. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. Nat Rev Clin Oncol 2015;12:335-43.
9. Cho N, Im SA, Kang KW, Park IA, Song IC, Lee KH, et al. Early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of single-voxel (1)H-magnetic resonance spectroscopy and (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Eur Radiol 2016;26:2279-90.
10. Falou O, Sadeghi-Naini A, Prematilake S, Sofroni E, Papanicolaou N, Iradiji S, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer using ultrasound elastography. Transl Oncol 2013;6:17-24.

11. Jing H, Cheng W, Li ZY, Ying L, Wang QC, Wu T, et al. Early Evaluation of Relative Changes in Tumor Stiffness by Shear Wave Elastography Predicts the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer. *J Ultrasound Med* 2016;35:1619-27.
12. Hayashi M, Yamamoto Y, Ibusuki M, Fujiwara S, Yamamoto S, Tomita S, et al. Evaluation of tumor stiffness by elastography is predictive for pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3042-9.
13. Evans A, Armstrong S, Whelehan P, Thomson K, Rauchhaus P, Purdie C, et al. Can shear-wave elastography predict response to neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast cancer? *Br J Cancer* 2013;109:2798-802.
14. Ma Y, Zhang S, Li J, Li J, Kang Y, Ren W. Comparison of strain and shear-wave ultrasonic elastography in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Eur Radiol* 2017;27:2282-91.