

**T.C.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİNDE DİFÜZYON MEME MR
İLE
HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra Ümmühan Mermi**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Rahmi Çubuk**

İSTANBUL- 2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini aktaran değerli hocam Prof. Dr. Levent Çelik'e,

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemi sağlayan, tez çalışmalarım sırasında bana çokça yardımcı olan Anabilim Dalı başkanımız değerli hocam Doç. Dr. Rahmi Çubuk'a,

Asistanlık eğitimim süresince destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Şefik Güney, Doç. Dr. Nuri Tasalı, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Mahir Atasoy'a,

Tez çalışmalarım sırasında destek ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocalarım Doç. Dr. Ahmet Midi'ye ve Yrd. Doç. Dr. Neşe Yener'e, Hastanemizde eğitim ve verimli çalışma olanağı sağlayan hastanemiz mütevelli heyet başkanı Sayın Hüseyin Şimşek, mütevelli heyet üyelerimiz, dekanımız Prof. Dr. Can Solakoğlu ve başhekimimiz Doç. Dr. Alpay Öрки'ye teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen, beraber çalışmaktan zevk duyduğum, birçok güzel anılar paylaştığım, sevgili doktor, raportör, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgili dostlarıma, üzerimde sonsuz hak ve emekleri olan her zaman beni destekleyen sevgili ailem; annem, babam, abim ve kardeşime, çok teşekkür ederim.

Dr. Esra Ümmühan Mermi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Memenin embriyolojisi, anatomisi ve fizyolojisi	3
2.2 Meme Patolojileri	7
2.2.1 Memenin Benign Lezyonları	7
2.2.2 Memenin Malign Lezyonları	9
2.3 Meme kanseri evrelemesi	14
2.4 Memede tıbbi görüntüleme yöntemleri	16
2.5 Meme MR Endikasyonları	24
2.6 Meme kanserinde prognostik faktörler	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	38
5. OLGU ÖRNEKLERİ	51
6. TARTIŞMA	60
7. SONUÇ	65
KAYNAKLAR	66
TEZ ONAY SAYFASI	77

KISALTMALAR

ACR	American College of Radiology
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA1	Breast cancer susceptibility gene 1
DCIS	İn situ duktal karsinom
ER	Östrojen reseptörü
FID	Free Induction Decay
FOV	Field of View
GE	Gradyent eko
GH	Büyüme hormonu
IDC	İnvaziv duktal karsinom
ILC	İnvaziv lobüler karsinom
İV	İntravenöz
İVKM	İntravenöz kontrast madde
KT	Kemoterapi
MR	Manyetik rezonans
NEX	Number of Execution
PACS	Pictures Archiving and Communication System
RF	Radyofrekans
ROI	Region of Interest
SE	Spin eko
TE/TR	Time of echo / Time of Repetition
US	Ultrasonografi

TABLolar LİSTESİ

TABLO	SAYFA
Tablo 2.1 Güney Kaliforniya Üniversitesi Van Nuys Prognostik Skorlama Sistemi	10
Tablo 2.2 USC/Van Nuys Prognostik İndeks Tedavi Guideline'ları	11
Tablo 2.3 Meme Kanseri TNM Sınıflandırması	16
Tablo 2.4 Meme MR'de tarama	27-28
Tablo 2.5 Meme Kanserinde Kabul Edilmiş ve Araştırma Safhasında Olan Prognostik Faktörler	29
Tablo 2.6 Histolojik Grade'lemede Kullanılan Modifiye Bloom-Richardson Sistemi	30
Tablo 2.7 Apoptozis Regulator Üyelerinden Bcl-2 Ailesi	33
Tablo 4.1 Tümör Çapına İlişkin Dağılımlar.....	39
Tablo 4.2 ADC Değerlerine İlişkin Dağılımlar.....	39
Tablo 4.3 Histopatolojik Özelliklerin Dağılımları.....	39-40
Tablo 4.4 C-erbB-2 ve Ki-67 Ekspresyonu Dağılımları	42
Tablo 4.5 Aksiller Lenf Nodu ve Multifokal Hastalık Durumuna Göre ADC 1000 Değerlendirmeleri	44
Tablo 4.6 ADC 1000 Ölçümlerinin Değerlendirmeleri	45
Tablo 4.7: ER Ekspresyonu ve PR Ekspresyonu Durumuna Göre ADC 1000 Değerlendirmeleri	46
Tablo 4.8 C-erbB-2 ve Ki-67 Ekspresyonu Durumuna Göre ADC 1000 Değerlendirmeleri..	46
Tablo 4.9 Aksiller Lenf nodu tutulumu ve Multifokal hastalık durumuna göre ADC 1500 Değerlendirmeleri	47
Tablo 4.10 ADC 1500 Ölçümlerine Göre Değerlendirmeler	48
Tablo 4.11: ER Ekspresyonu ve PR Ekspresyonu Durumuna Göre ADC 1500 Değerlendirmeleri	49
Tablo 4.12 C-erbB-2 ve Ki-67 Ekspresyonu Durumuna Göre ADC 1500 Değerlendirmeleri	49
Tablo 4.13 Tümör Çapı ile ADC 1000 ve ADC 1500 Değerlerinin İncelenmesi	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL	SAYFA
Şekil 2.1 Süt kristaları	3
Şekil 2.2 Meme dokusunun toraks duvarındaki yerleşimi	4
Şekil 2.3 Memenin anatomisi	5
Şekil 2.4 BI-RADS mamografi bulgularının sınıflaması ve izleme protokolü	19
Şekil 2.5 Zaman-sinyal intensite eğrileri	23
Şekil 4.1 Aksiller Lenf Nodu Dağılımı	40
Şekil 4.2 Nükleer Grade Dağılımı	41
Şekil4.3 Histolojik Grade Dağılımı	41
Şekil 4.4 Histopatolojik Özelliklerin Dağılımı	42
Şekil 4.5 C-erbB-2 Dağılımı	43
Şekil4.6 Ki-67 Ekspresyonu Dağılımı	43
Şekil 4.7: Aksiller Lenf Nodu Durumuna Göre ADC 1000 Değerleri Dağılımı	45
Şekil 4.8 Aksiller Lenf Nodu Durumuna Göre ADC 1500 Değerleri Dağılımı	48
Şekil 4.9 Ki-67 Ekspresyonuna Göre ADC 1500 Değerlerinin Dağılımı	50
Şekil 5.1 Olgu 1	51-53
Şekil 5.2 Olgu 2	54
Şekil 5.3 Olgu 3	55
Şekil 5.4 Olgu 4	56
Şekil 5.5 Olgu 5	57
Şekil 5.6 Olgu 6	58
Şekil 5.7 Olgu 7	59

ÖZET

Amaç: Meme kanserinde difüzyon MR, lezyonun morfolojisi yanında, metabolik aktivitesi hakkında da bilgi vermektedir. Patolojik prognostik faktörler meme kanserli olgularda tedavi protokolünü ve sağ kalımı etkilemektedir. Bu çalışmada amacımız, meme kanserli olgularda difüzyon MR özellikleri ile patolojik prognostik faktörler arasında ilişkinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Mart 2011 – Temmuz 2013 tarihleri arasında kliniğimizde, meme kanseri tanısı ile preoperatif olarak Meme MR tetkiki yapılan 33 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm olguların post-operatif patoloji sonuçları elde edildi. Post-op histopatolojik spesmenlerde tümör çapı, aksiler lenf nodu durumu, histolojik grade klasik prognostik faktörler olarak ve östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu ve Ki-67 moleküler prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Difüzyon meme MR özellikleri ile klasik ve moleküler histopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişki NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) istatistik programları kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: ADC değerleri, aksiller lenf nodu tutulumu 3'den az olan olgularda (N1) aksiller lenf nodu tutulumu 4 ve/veya daha fazla olan olgulara (N2-N3) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,011$; $p=0,010$; $p<0,05$). Ki-67 ekspresyonu negatif olan olguların ADC 1500 değerleri, pozitif olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. ($p=0,020$; $p<0,05$)

Sonuç: ADC değerleri, TNM evrelemesine göre N2 ve N3 olan olgularda N1 olgulara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Düşük ADC değerleri lenf nodu tutulumuyla ilişkiliydi.

ABSTRACT

Objective: Diffusion MRI of the breast gives information about the metabolic activity of the lesions as well as the morphologies. Pathological prognostic factors in breast cancer affects the patient's treatment protocol and overall survival. Aim of this study is to evaluate the relationship between the diffusion MRI of the breast and histopathologic prognostic factors in breast cancer.

Materials and method: The files of 33 patients who underwent pre-operative breast MRI between the March 2011 and July 2013 were reviewed retrospectively. Post-operative histopathologic results were obtained for all the patients. In post-operative histopathological specimens tumor diameter, axillary lymph node status and histological grade were evaluated as classical prognostic factors and estrogen receptor status, progesterone receptor status, C Erb B2 and Ki-67 were evaluated as molecular prognostic factors. In evaluation of the correlation between Diffusion MRI values and histo-pathological results were analysed by the NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programs.

Findings: Significantly high ADC values were observed in cases with axillary lymph node metastasis less than 3 (N1 patients) when compared to cases with 4 or more lymph node metastasis (N2 and N3 patients) ($p=0,011$; $p=0,010$; $p<0,05$). ADC 1500 values were significantly lower in cases with negative expression of Ki-67 when compared to cases with positive expression($p=0,020$; $p<0,05$).

Conclusion: ADC values were found significantly less in N2 and N3 patients when compared to N1 patients. Lower ADC values are correlated with lymph node metastasis.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda meme kanseri akciğer kanserinden sonra en sık kansere bağlı mortalite nedenidir (1,2). Meme kanseri taramasında kendi kendini muayene, hekim fizik muayenesi ve görüntüleme yöntemi olarak mamografi kullanılmaktadır. Meme kanserinde temel tarama yöntemi olan mamografinin lezyon saptama duyarlılığı % 69-90'dır (3,4). Mamografiyi tamamlayıcı yöntem olarak özellikle dens meme yapısına sahip olan olgularda ultrasonografi (US) kullanılabilir.

Meme manyetik rezonans görüntüleme (MR) son yıllarda, multiplanar görüntü alabilme yeteneği, yüksek kontrast rezolüsyonuna sahip olması, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak tanınması ve kullanılan kontrast maddelerin iyotlu kontrast maddelere oranla güvenilir olması gibi pek çok özelliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemleri ile karar verilemeyen lezyonların değerlendirilmesinde, multisentrisite, bilateralite araştırılmasında, nüks-rezidü lezyon değerlendirilmesinde ve skar dokusu, yağ nekrozu, granülasyon dokusu gibi lezyonların ayırımında kullanılmaktadır (2,5,6). MR uygun endikasyonlarda mamografi ve US'yi tamamlayıcı ve problem çözücü bir yöntem olarak değerlendirilmelidir. Kontrastlı MR'nin geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda, primer veya nüks meme kanserlerini saptamada yüksek duyarlılık gösterdiği saptanmıştır (7). Pek çok çalışmada duyarlılık %90'ın üzerindeyken özellikle invaziv meme kanserinde duyarlılık %100'e yaklaşmaktadır (8). Fibroadenom veya fibrokistik değişiklikler gibi benign lezyonlar da benzer kontrast tutulumu gösterebildiğinden kontrastlı meme MR'nin malignite saptamada duyarlılığı değişkendir (7). Ayrıca hormonal siklustaki değişikliklere bağlı olarak normal fibroglandüler doku fokal odaklar şeklinde kontrast tutabilir (9,10,11,12). Meme MR, son iki dekada meme kanserli hastalarda preoperatif evrelemede kullanılmaktadır. Meme MR ile lezyonun morfolojik ve dinamik özellikleri hakkında bilgi edinilebilmektedir.

Difüzyon MR'nin son yıllarda memede kullanımı artmaktadır. Difüzyon MR lezyonun morfolojisi yanında, metabolik aktivitesi hakkında da bilgi vermektedir. Difüzyon MR görüntülemesi için yüksek manyetik alan gücü, güçlü gradientler ve homojen bir manyetik alan için etkin bir shimming gerekmektedir. En çok kullanılan sekans spin eko EPI sekansıdır. Etkin bir yağ baskılama (STIR) yapılmalıdır. En az iki farklı uygun b değeri kullanılarak inceleme yapılmalıdır. Farklı b değerleri kullanılarak difüzyon MR yapılabilir. Yüksek b

değerlerinde lezyon ile normal doku arasındaki kontrast artar, ancak küçük lezyonları saptamak zorlaşır. ADC değerlerinin ölçülümü için lezyonun doğru lokalize edilmesi, uygun ROİ kullanımı (en az 3 piksel boyutunda olmalı) lezyonun kontrastlanan kısmından ölçümün yapılması, ortalama en düşük ADC değerinin kullanılması gerekmektedir. Malign lezyonlarda b değerleri yükseldikçe difüzyon kısıtlaması artmakta, ADC değeri düşmektedir.

Meme kanserli olgularda pre-op meme MR’de elde edilen verilerin post-op olarak patolojik spesmenlerden elde edilecek olan prognostik faktörler ile olası ilişkisi güncel literatürde araştırılmaktadır. Literatürde özellikle konvansiyonel meme MR’nin morfolojik özellikleri çalışılmış ve benzer sonuçlar bildirilmektedir (1). Difüzyon meme MR ile histopatolojik prognostik faktörler arası ilişki son birkaç yılda çalışılmış olup literatürde farklı sonuçlar bildirilmektedir (13,14,15). Difüzyon Meme MR görüntülerinin benign ve malign meme lezyonlarının karakterizasyonu ve ayrımında kullanılabileceği (14). ve ADC değerleri ile prognostik faktörler arası ilişki olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (13,15,16,17).

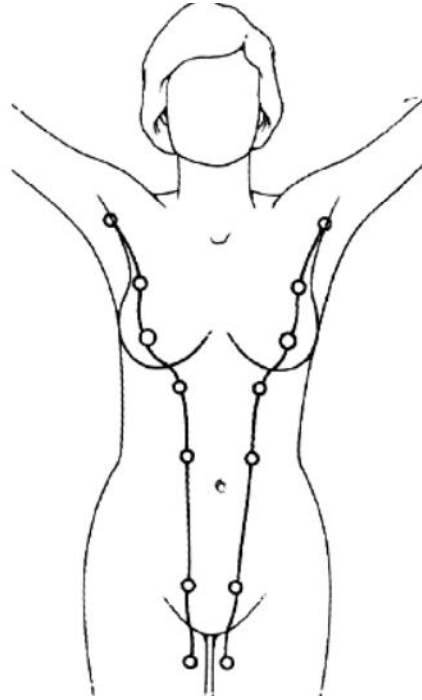
Meme kanserinde patolojik prognostik faktörler, hastanın tedavi protokolü ve sağ kalımını etkilemektedir. Çok sayıda prognostik faktör meme kanseri prognozunu tahmin etmek amacıyla tanımlanmıştır. Klasik prognostik faktörler (tümör çapı, aksiller lenf nodu durumu, histopatolojik grade) hastalısız sağ kalımla önemli derecede korele olmaktadır. Ayrıca östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu ile Cerb-B2 pozitifliğinin tedaviyi değerlendirmede ve prognozla ilişkisi olduğu saptanmıştır (18,19). P53, Ki67 gibi moleküler biyomarkerların da son dönemde prognoz açısından önemli olduğu bildirilmektedir (18,20).

Bizim bu çalışmadaki amacımız; meme kanserinin difüzyon meme MR özellikleri ile klasik (tümör çapı, aksiller lenf nodu durumu, histopatolojik grade, multifokal hastalık, lenfovasküler invazyon) ve moleküler (östrojen ve progesteron reseptör durumu, Cerb-B2 ve Ki-67) histopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ:

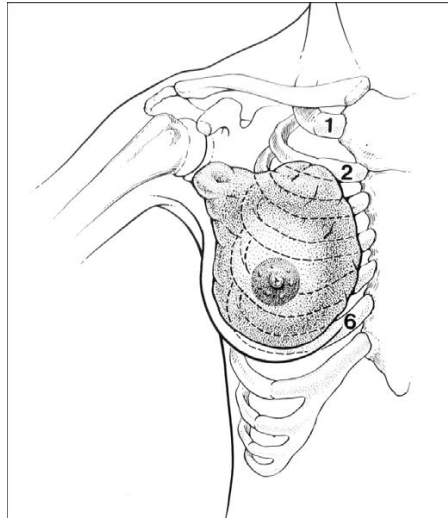
Meme, ektoderm orijinli apokrin bir bezdir. Meme dokusunun gelişimi embriyonel yaşamın 6. haftasında başlar. Meme gelişimi; gövdenin her iki yanında ektodermin epidermisin altındaki mezenşime doğru büyümesi ile başlar. Aksilladan inguinal bölgeye uzanan ektodermal köprü (süt çizgisi) şeklinde meme dokusu gelişir. Mezenşimden gelen indüktif olaya cevap olarak meme dokusunun değişimi oluşur. Bu oluşumun çoğu atrofiye gider. Pektoral kas üzerinde kalan az bir kısımdan meme gelişir. Embriyojenik hayatın 5. haftasında her memede 10-15 adet dallanan solid kord şeklinde primer süt kanalları oluşur. 7-8. ayda bu duktusların lümeni boşalıp genişleyerek primer süt kanallarını oluşturur. Her bir primer meme tomurcuğu birkaç sekonder meme tomurcuğunu ve bunlar da büyüyerek süt kanalları ve dallarını oluştururlar. Varyasyonel olarak rudimenter bezler süt kristası boyunca gelişebilir (21,22,23,24).



Şekil 2.1. Süt kristaları

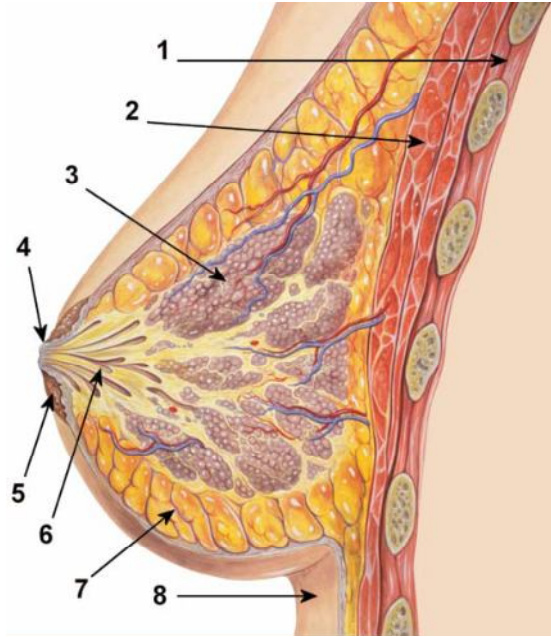
Puberte çağında bud oluşumu memedeki ilk değişimdir. Meme başı gelişimi ve areola genişlemesi sonrasında oluşur. Çeşitli hormonlar meme gelişiminde etkilidir. Başlangıçtaki meme gelişiminde östrojen etkili iken, progesteron memenin lobüler gelişiminde etkilidir.

Meme dokusu cilt, cilt altı yağ dokusu, meme parankimi ve stromal dokudan meydana gelir. Genellikle üst dış kadranda meme dokusu daha yoğun olarak zlenmektedir. Memenin yaklaşık dörtte üçü pektoralis major kası üzerinde yerleşmektedir. Lateralde serratus anteriorun, inferiorunda kısmen serratus anterior ve eksternal oblik kasın, medialde rektus kılıfının üst kısmını örter (21). Meme dokusu göğüs ön duvarında superfisyel faysa içerisinde yerleşir. Yüzeysel faysa yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Meme dokusunun posteriorunu superfisyel fasyanın derin kısmı, anteriorunu yüzeysel fasyanın yüzeysel kısmı örter. Midaksiller çizgiyle memenin laterali, sternum ile de mediali sınırlanır. Memenin superior kısmında belirgin olan, meme başına ve deriye doğru uzanan yüzeysel fasyanın yüzeysel kısmında, fibröz bantlardan oluşan fibröz lifler mevcuttur. Cooper ligamanları denilen bu yapılar meme dokusunu septasyonlara ayırmakta ve parankime destek vermektedir. Malign meme lezyonlarındaki meme derisinde çekintiler bu yapıların infiltrasyon olması gelişen fibrozisinden kaynaklanır. Bu infiltrasyon memedeki portakal kabuğu görünümünün oluşmasının da nedenidir (22,23,24). Meme dokusu genellikle her iki tarafta simetrik şekilde ve posteriorunda bağ dokusu nedeniyle hareket edebilir şekildedir. 2. kostadan 6-7. interkostal alana kadar uzanmaktadır.



Şekil 2.2. Meme dokusunun toraks duvarındaki yerleşimi

Histolojik olarak meme dokusu iki ana kısımdan oluşur. Duktus ve asinüslerden oluşan epitelyal dokular ve bağ dokusundan oluşan stroma. Meme dokusu yaklaşık 15-20 birbirinden bağımsız lobdan oluşur. Alveol salkımından oluşan lobüller meme dokusunun temel fonksiyonel ünitesidir. Terminal duktal lobüler üniteyi (TDLÜ) lobüller ve lobülleri direne eden terminal kanallar ve lobül dışına uzanan ekstralobüler terminal duktus oluşturur. TDLÜ 10-100 asiniden oluşur ve terminal duktuslara dökülür. Terminal duktuslar da daha geniş olan duktuslara ve sonrasında lobun temel duktusuna dökülerek meme başına açılırlar. TDLÜ'nin epitelyal doku ve alt kısımdaki miyoepitelyal doku olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Laktifer sinüs laktifer duktusların meme başına girip genişlemesiyle oluşur. Meme başına ampulla ismi verilen kısım ile açılırlar. Çoğu invaziv meme kanseri TDLÜ den gelişir. Memenin arteryel, venöz yapısı ve lenfatik boşalımı meme hastalıklarının değerlendirilmesinde önemlidir (22).



- 1-Göğüs duvarı
- 2-Pektoral kas
- 3-Lobüller
- 4-Meme başı
- 5-Areola
- 6-Laktiferöz kanal
- 7-Yağ dokusu
- 8-Cilt

Şekil 2.3. Memenin anatomisi

Memenin arteriyel beslenmesi;

Memenin arteriyel beslenmesi lateralde arteria axillaris ile dalları olan torakoakromial, lateral torasik ve dorsal torasik arterler tarafından, medialde arteria mammaria interna ve perforan dallarından ve posterior interkostal arterlerin (torasik aortanın dalları) lateral dallarından sağlanır (23,24). İnternal mamarian arter subklavian arterin birinci kısmından orijinlenerek, birinci kostanın arkasından toraksa girer. 6 ve 7. kostanın kartilajları düzeyinden aşağıya doğru uzanır ve lateral perforan dalları ile memeyi besler.

Memenin venöz dolaşımı;

Venöz drenajda varyasyon sıktır (21,22). Yüzeysel ve derin venler olarak memenin venleri iki ayrı grupta değerlendirilebilir. Derin venlerde memenin en büyük venleri olan ve internal mammar vene dökülenler, Boyut ve dağılımları daha farklı olan ve aksiller vene dökülenler ve Interkostal venlere dökülenler olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Yüzeysel fasyanın altına yüzeysel venler birbirleri ile anastomozlar yaparlar. Hızlı büyüyen tümörlerde hipervaskülarizasyona bağlı olarak genişleyebilirler. Sternum kenarı önünde birbirlerine yaklaşan yüzeysel venler perforan venlere onlarda vena mammaria internaya açılırlar. Derin venler genellikle arterlere paralel olarak seyrederek. Meme parankimi içerisinde derin ve yüzeysel venler anastomoz yaparlar. Meme kanserleri doğrudan akciğere metastaz, venöz drenajının bir bölümü posterior interkostal venler aracılığıyla azigos venine olduğundan yapabilir.

Memenin lenfatik dolaşımı;

Lenfatik dolaşımı oldukça değişken olabilir. Meme derisinin ve areolanın lenfatik boşalımının tama çoğu koltuk altına olur. (22). Primer lenfatik drenaj aksiller lenf nodu gruplarına olur. Aksiller lenf nodu grubunu anatomistler 5 e cerrahlar ise altı gruba ayırmaktadır. Aksiler ven grubu, aksiler venin medialinde veya posteriorunda yer alır ve genel olarak üst ekstremitiyi drene eder. Pektoral minor kasının alt kısmında yer alan eksternal mamarian grup memenin lenfatik drenajının büyük kısmını yapmaktadır. Aksillanın posteriorunda 6-7 adet lenf nodundan grup skapular grubu oluşturur. Santral grup; 3-4 adet geniş lenf nodlarından oluşan, aksiler yağa gömülü ve sıklıkla pektoral minörden direkt afferent drenaj alan gruptur. Pektoral minor kasının üst kısmında yerleşen 6-12 lenf nodundan oluşan grup subskapular gruptur.

Diğer aksiler lenf nodu gruplarından bu gruba lenf drenajı olur. Rotter veya interpektoral grup; pektoral minor ve major kasları arasında lokalize 1-4 adet küçük lenf nodundan oluşur. Bu lenf nodları santral veya subklaviküler lenf nodlarına geçer. Diğer bir sınıflama cerrahi olarak pektoralis minör kasına göre yapılır Kasın altında uzanan alt lenf nodları (level 1), kasın tüm arka yüzeyi boyunca yerleşen orta grup (level 2), kasın üst sınırı ile klavikula arasında yer alan üst ve apikal (level 3) lenf nodları olarak gruplandırılırlar (21,22).

2.2 MEME PATOLOJİLERİ

2.2.1 Memenin benign lezyonları:

Fibrokistik hastalık (FKH)

Fibrokistik hastalık meme şikayeti olan olguların %60-70'inde rastlanmaktadır. Semptomlar ağrı, hassasiyet ele gelen kitle şeklinde olabilir. Asemptomatik olgular da mevcuttur. Radyolojide kistler, fibrozis, adenozis ve duktal hiperplazi gibi benign patolojiler görülebilir (23,24,27).

Kist

Kistler milimetrik boyutlardan birkaç santimetreye kadar değişebilen, yuvarlak veya oval şekilli, iyi sınırlı, içi seröz sıvı dolu (22). Memenin benign lezyonudur. Kistler epitel ile döşeli dilate periferik duktuslardır. Tek veya multipl olabilir. İç yapılarına göre “basit” veya “komplike” olarak sınıflandırılırlar. Tipik mamosonografik özellikler gösteriyorsa ileri incelemeye gerek yoktur. Kist içerisi solid komponent mevcut ise ileri inceleme gerekmektedir.

Fibroadenom (FA)

Fibroadenomlar 35 yaş altındaki kadınlarda en sık görülen benign meme lezyonudur (28) Fibroadenom varlığında meme kanseri belirgin risk artışı yoktur. Normal populasyona göre 1,3-1,9 kat arttığı bildirilmiştir (23,29,30). Fibroadenomlar %20 oranında multipl olarak görülebilirler (28). Düzgün konturlu, mobil ve ağrısız lezyon olarak palpe edilirler. Fibroadenomlarda patlamış mısır benzeri kaba kalsifikasyonlar görülebilir. Mamografide,

düzgün konturlu, homojen dens görünümündedir. US de iyi sınırlı, düzgün konturlu, ovoid şekilli ve homojen ekojenitede izlenirler (31). Kesin tanı tanı biopsi ile konulur.

Adenom

Adenomlar; genç kadınlarda görülen, nadir benign meme lezyonlarıdır (32). Histolojik olarak stromal komponent içeren benign epitelyal komponentten oluşur. Fibroadenoma dönüşebilir. Gebelik sırasında ya da postpartum dönemde laktasyon adenomları gelişebilir ve bu tip adenomlar hipertrofiye gland ve sekretuar elemanlardan oluşur (22). İyi sınırlı, mobil, ağrısız ele gelen kitle şeklinde prezente olur. Mamografide iyi sınırlı, homojen dansitede, yuvarlak, oval veya lobüle şekilli lezyonlar şeklinde görülür. “Halo” bulgusu gözlenebilir. US’de iyi sınırlı, oval şekilli ve homojen ekojenitedir. Lezyonlarda posterior akustik güçlenme veya gölgelenme de izlenebilir (33).

Papillom

Papillomlar; histopatolojik olarak santralde fibrovasküler bir koru çevreleyen benign fibroepitelyal orijinli intraduktal tümörlerdir. Kanlı veya seröz meme başı akıntısının en sık nedenidir. %80 oranında kanlı veya seröz memebaşı akıntısı ile başvururlar (2). Papillomlar soliter veya multipl olabilirler. Subareolar bölgedeki duktuslar en sık tutulur. Multipl olduklarında genellikle periferik yerleşirler ve hiperplastik değişiklik gösterebilirler (35). Galaktografik incelemede intraduktal sisteme iyotlu kontrast madde verilerek elde edilen görüntülerde, intraduktal dolum defekti olarak ya da duktusta ani kesilme görülmesi ile papillom tanısı konulur. Ultrasonografide duktusta genişleme ve nodüler lezyon şeklinde izlenebilir.

Filloides Tümör (Sistosarkoma Filloides, Periduktal Stromal Tümör)

Filloides tümör; üçüncü ve beşinci dekadlar arasında sık görülen fibroepitelyal bir tümördür. Başvuru genelde ele gelen kitle şeklindedir. Bu lezyonlar klinik olarak hızlı boyut artışı gösterir ve 10 cm boyuta ulaşabilirler. Filloides tümörlerin yaklaşık % 80’i benign tiptedir (36). Olguların % 5-20’sinde malign formu görülebilir ve metastaz yapar. Bu tümörlerde rezeksiyon sonrası nüks riski yüksektir.

Hamartom (Adenofibrolipom)

Meme glandı içerisinde bulunan (yağ, glandüler doku ve fibröz konnektif doku)dokuların anormal bir şekilde bir araya gelmesi ile oluşan benign tümördür. Tüm benign meme lezyonlarının %4-8'ini oluşturmaktadır. Lezyon psödokapsul ile çevreli olup malign dönüşüm riski yoktur. Kitle genelde palpasyonla saptanamaz. Tanısı mamografi ile konur. Mamografik olarak iyi sınırlı, içerisinde yağ dansitesinde komponentler bulunan kitle şeklindedir Psödokapsüle sekonder halo izlenebilir. İleri incelemeye gerek yoktur.

2.2.2 Memenin malign lezyonları:

Akciğer kanserinden sonra kadınlarda en sık kanserden ölüm nedeni meme kanseridir (1, 2). İleri yaş, önceden meme kanseri hikayesi olması, aile hikayesinin pozitif olması, atipik hiperplazi ve noninvaziv meme lezyonu hikayesi olması, ilk doğumun geç yaşta olması, hormon replasman tedavisi ve genetik nedenler meme kanser riskini artıran nedenlerdir.

Karsinoma insitu

Duktal karsinoma In Situ (DCIS)

Duktal karsinoma in situ bazal membranı aşmadan TDLU'de malign epitelyal hücre proliferasyonudur (2). Erken tanısı, invaziv meme kanserine dönüşebildiğinden önemlidir. Tek başına görülebileceği gibi invaziv kanserle birlikte görülebilir. DCIS multipl olabilir. Olguların %30'u multisentrik yerleşimlidir. Yaşları genelde 40- 60 yaşlar arasındadır. Mamografik taramalarda saptanan tüm meme kanserlerinin % 20-25 'inde DCIS mevcuttur (2,39). Olguların %30-50'si meme kanserine ilerler (40). Olguların % 60' tan fazlası geniş yayılım gösteren lezyonlar şeklindedir.

Histopatolojik olarak komedo ve non-komedo DCIS olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadırlar. Komedo tipi yaygın solid komponentler, nekroz ve kalsifikasyon alanları içermekte ve en malign tipi oluşturmaktadır. Non- komedo DCIS kribriform, solid, papiller, mikropapiller gibi tiplere ayrılmaktadır (40,41). İnvaziv duktal kanserlerle komedo DCIS daha çok ilişkilenmekte ve anjiogenezi uyarmaktadır. Tarama mamogramlarının yaygınlaşması nedeniyle DCIS tanısı artmaktadır (42).

Mikrokalsifikasyonlar en sık saptanan mamografik bulgudur. Ayrıca parankimal distorsiyon ve kitle şeklinde de görülebilirler. Mikrokalsifikasyon genelde intermediate ve high grade lezyonlarda görülür. Bir duktus boyunca yayılma gösteren, ince lineer dallananan, pleomorfik

ve küme yapan mikrokalsifikasyonlar şeklinde saptanır. US'de; çoğunlukla DCIS normal meme dokusundan ayırt edilemez (42,43) MR lezyonun yaygınlığının gösterilmesinde, multisentrisite ve bilateraliteyi göstermede önemlidir. DCIS'in kontrast tutulum dinamiği çeşitlilik gösterir. Tipik bulgusu intraduktal yayılımdan dolayı, lineer, dallanma gösteren kontrastlanma paternidir. Ancak bu patern olguların %50-80 inde görülmektedir (44,45). Daha çok kümeleşmiş (clumped) ve bölgesel kontrastlanma alanları saptanır. DCIS ta kitle formu almayan, duktal veya segmental yayılım gösteren, bölgesel kontrastlanma paternleri anlamlıdır (46,47,48). DCIS tedavisinde mastektomi, lumpektomi (segmenter mastektomi, geniş lokal eksizyon) ve Skin sparing mastektomi + rekonstrüksiyonu gibi cerrahi yöntemler kullanılabilir. Cerrahinin amacı lokal kontrol ve kozmozisi sağlamaktır. Hastanın seçimi, klinik ve patolojik bulgular, kozmetik beklentiler birlikte değerlendirilerek en uygun cerrahi yöntem seçilmelidir. Geniş lokal eksizyonda nüks oranı % 9 (invaziv %42)dir. Sadece geniş lokal eksizyon yapılanlarda nüks oranlarının yüksek olması, tedaviye radyoterapinin de eklenmesini gerektirmiştir. 1990 yılında Güney Kaliforniya Üniversitesi Van Nuys Hastanesinden Silvester ve arkadaşları radyoterapinin yarar getirmeyeceği alt grupları belirlemek için retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Önce nekroz derecesi dikkate alınmış ancak bu parametrenin subgrup belirlemedeki yetersizliği ortaya çıkınca çalışmaya cerrahi sınır ve tümör büyüklüğü eklenerek elde edilen sonuçlar 1996 yılında Van Nuys Prognostik İndeksi olarak belirlenmiştir (46). Sonrasında Silvester ve arkadaşları yaş faktörünün de önemli bir faktör olduğunu düşünmüş ve mastektomi yapılmamış 706 olguyu yeniden incelemişler, yaş küçüldükçe lokal nüks riskinin arttığını belirleyerek eşit ağırlıklı olmak üzere prognostik indeks tablosuna eklemişlerdir (Tablo: 2.1).

Skor	1	2	3
Büyük­lük (mm)	≤ 15	16-40	≥ 41
Sınır geniş­liği (mm)	≥10	1-9	< 1
Patolojik sınıflandırma	Yüksek dereceli değil, Nekrozsuz, (nükleer grade 1 veya 2)	Yüksek dereceli değil, Nekrozlu, (nükleer grade 2 veya 3)	Yüksek dereceli, Nekrozlu veya nekrozsuz, (nükleer grade 3)
Yaş (yıl)	>60	40-60	<40

Tablo 2.1: Güney Kaliforniya Üniversitesi Van Nuys Prognostik Skorlama Sistemi

Skor dağılımı : En düşük 4, en yüksek 12 dir.

Skoru 10-12 arasındaki olgularda bu prognostik indekse göre radyoterapiye rağmen lokal nüks oranı yüksek olduğundan mastektomi önerilmektedir (Tablo: 2.2). Histolojik grade, sınır durumu, tümör büyüklüğü ve izlem süresine bağlı olarak yalnızca lokal eksizyon yapılmış olgularda lokal nüks oranları %6-43 arasında saptanmıştır. Sadece eksizyon yapılan olgularda lokal nüks oranı yüksek olduğundan adjuvan radyoterapi önerilmektedir.

USC : University of Southern California

USC/VNPI Skor	Önerilen tedavi
4,5, veya 6	Sadece eksizyon
7,8, veya 9	Eksizyon + Radyoterapi
10,11,veya 12	Mastektomi

Tablo 2.2: USC/Van Nuys Prognostik İndeks Tedavi Guideline'ı

Lobüler Karsinoma In Situ (LCIS)

Lobüler atipi şeklinde tanımlanmaktadır. İnvaziv lobüler ya da duktal karsinom gelişme riski mevcuttur. LCIS olgularında infiltratif lobüler karsinom gelişme riski normal popülasyona kıyasla 9 kat fazladır. (39). Karsinom gelişimindeki kümülatif risk artışı ilk 5 yıl için % 10, ilk 10 yıl için ise % 15 olarak bildirilmektedir. İnsidansı % 0.8-6 arasındadır. Sıklıkla multisentrik ve bilateral olarak izlenirler (39). %50 üzerinde multisentrik ve %30 oranında bilateral olarak izlenebilmesi önemlidir. Mamografide mikrokalsifikasyon görülmemektedir. Tipik klinik, mamografik ve sonografik bulgusu yoktur. Başka sebeplerle yapılan biyopsiler ile tanı alır. asimetrik meme dokusu şeklinde nadiren izlenebilir (39). MR mamosonografinin negatif olduğu bazı olgularda hastalığın tanısında sınırlı yararlılık gösterebilmektedir. MRI de LCIS alanlarında diffüz kontrast tutulum varlığı saptanmıştır (47,48).

İnvaziv karsinom

İnvaziv duktal karsinom (IDC)

IDC, terminal duktal lobüler üniteden kaynaklanır. İnvaziv meme kanserlerinden en sık izleneni invaziv duktal karsinomdur(tüm kanserlerin %60-80'i) . Ardından sırası ile; invaziv lobüler karsinom (yaklaşık %15), medüller karsinom (%3-4), müsinöz karsinom (%3), papiller karsinom (%3), tübüler karsinom (%2-3), Paget hastalığı ve inflamatuvar meme kanserleri gelmektedir (41). Medüller, müsinöz (kolloid) ve tübüler kanserler daha nadir nadir görülürler.

Mamografide kitle veya yapısal bozulma şeklinde yüksek dansiteli lezyon olarak izlenirler. Klasik bir mamografik görüntüsü spiküle konturlu kitle şeklindedir. Düzgün veya lobüle konturlu kitle şeklinde de dörülebilir. %30-40'ı mamografide mikrokalsifikasyonlar içerebilir. US'de genelde arkasında akustik gölgelenme gösteren hipoekoik lezyon şeklinde saptanır. Diffüz büyüme paterni gösterenler mamasonografik olarak güçlkle saptanır ve mamografik olarak mikrokalsifikasyonun eşlik etme olasılığı daha düşüktür. Bu olgularda MR önem taşımaktadır.

MR'de, spiküle veya lobüle konturlu, kontrast tutan kitle şeklindedir. Küçük lezyonlarda konturları değerlendirmek zor olabilir. Halkasal kontrast tutulumu yüksek oranda malignite düşündürür ve genellikle IDC' de saptanır. Kontrastlı dinamik görüntülerde geç dönemde genellikle washout veya plato tipi kontrast tutulum paterni gösterir. Ancak giderek artan tarzda geç dönem kontrastlanma tipi maligniteyi dışlamaz. Eğer morfolojik özellikleri malignite yönünden şüpheli ise histopatolojik inceleme gerekmektedir (47).

İnvaziv lobüler karsinom (ILC)

Tüm invaziv meme kanserlerinin 10-15%'idir (49). ILC kollajen lifleri arasında yayılma göstermektedir ve buyüzden belirgin desmoplastik reaksiyon oluşturmazlar (49,50). İnvaziv duktal karsinomdan sonra ikinci en sık görülen meme kanseridir.

Radyolojik tanısı, takibi ve diğer meme kanserlerinde ayrımı zordur (49,50). Kitle oluşturmadığından klinik olarak da tanısı güçtür. Genellikle difüz büyüme paterni ve yapısal distorsiyon şeklinde saptanır. Desmoplastik reaksiyon göstermediğinden klinik ve radyolojik

olarak geç ortaya çıkar. Multiplisite sık görülür. US ve MR mamografiye göre daha faydalıdır. Multiplisite ve bilateralite daha yaygın olmakla birlikte survileri IDC ya göre kısmen daha iyidir (49,51).

Mamografik olarak tanısı zordur ve yalancı negatif oranı %20 lerededir (11,49). Mamografide saptanma oranı %57 den 81'e kadar değişkenlik gösterebilir (49,52). Mikrokalsifikasyon genellikle saptanmaz. Mamografide en spiküle kitle şeklinde (%45-65) görülülürler (49,53,54). %10-34 olguda yapısal distorsiyon mevcuttur. Mamografide saptanandan daha büyük olmaya meyillidir. IDC ile kıyaslandığında ILC'de meme koruyucu cerrahi sonrasında pozitif sınır daha sıklıkla saptanır. invaziv lobüler karsinomların boyut ve uzanımını MR mamografiye oranla doğru olarak belirlemektedir. Bilateral ve multisentrite rskinin yüksek olması nedeni ile MR'nin mamografi, US ve fizik muayeneye üstünlükleri bildirilmiştir. Ancak infiltratif büyüme paterni olduğundan MR bulguları da belirsiz olabilir.

MRI klinik yaklaşımı %50, cerrahi yaklaşımı % 28 oranında değiştirmektedir (10,49).

MRI da genellikle soliter irreguler veya angular mass şeklinde saptanırlar(gül %31-43). Kontrast madde washout u diğer meme kanserleinden farklı olarak gözlenmez, genellikle artan gecikmiş maksimal enhansman saptanır sadece az bir hastada washout gözlenir (10,49). MR' de yanlış negatif tanı alan olgular en sık ILC olgularıdır.

Medüller karsinom

Medüller karsinomlar invaziv duktal karsinomların spesifik bir tipidir. Çok selülerdirler. Tüm meme kanserlerinin %5 inden azını kapsarlar (55). Genede genç yaşta görülürler. 35 yaş altı meme kanserlerinin %11 ni oluştururlar. Sıklıkla büyük boyutlu kitle şeklinde saptanırlar.

Mamografide düzgün konturlu büyük kitle şeklindedir. Sıklıkl kitle santalinde nekroz veya kanama görülür. MR'de ryuvarlak, oval veya lobüle konturlu kitle şeklinde saptanırlar. Yüksek sellülarite ve lenfoplasmositik infiltrasyon neeniyle MR'de internal homojen enhansman gösterirler. Sıklıkla tip 2 kontrastlanma paterni gösterir (55). US'de homojen, düzgün konturlu, hipoekoik, posterior akustik güçlenme gösteren kitleler şeklinde olduklarından fibroadenomdan ayırımı zordur (31,41).

Müsinöz (kolloid) karsinom

Bu kanserler yoğun miktarda ekstrasellüler, ekstralüminal mukus içerir. Tüm meme kanserlerinin %1-3 ünü oluşturan nadir kanserlerdir (56,57). Genellikle ileri yaş grubunda izlenirler. 75 yaşı üstünde saptanan meme kanserlerinin %7 sini müsinöz kanser oluşturmaktadır. 35 yaş altı hastalarda bu oran %1 civarındadır (55,58). Müsinöz kanserler yavaş büyürler ve diğer kanserlere göre daha iyi prognoz gösterirler. Genellikle düzgün sınırlı, nadiren lobüle konturlu kitleler şeklinde saptanır. Lenf nodu metastazı yapmazlar. Bazı formlarında invaziv kanserler ile ilişkili mevcuttur ve bu durumda prognoz daha kötüdür (59). Mamografide yüksek dansiteli, iyi ya da kötü sınırlı lobüle konturlu kitle şeklinde izlenir. Mikrokalsifikasyon saptanması nadirdir. US'de solid ve kistik komponenti olan miks kitleler şeklinde izlenir (57,58). MR'de lezyonlar yüksek müsin içeriğinden dolayı kendine has görüntüye sahiptir. MRI da T2A sekanslarda hiperintens olarak görülen, lobüle, oval ve düzgün konturlu kitlelerdir. Lezyonların periferinde ise hücreler santralinde müsin olması nedeniyle rim enhansman saptanır (45,55). T2' de normal doku ile izointens görünen diğer birçok meme malignitesinden T2A da yükek sinyalli olması nedeni ile farklıdır (45,55).

Tübüler karsinom;

İnvaziv meme kanserlerin %1-2' sini oluşturmaktadırlar. Sıklıkla iyi diferensiyasyon gösterirler ve iyi prognoza sahiptirler. Diğer kanserlere göre daha yavaş büyür ve metastaz daha nadirdir. Lezyon boyutları daha küçüktür. Radial skar zemininden gelişebilirler ve radial skar ile ayrımları zordur. Lezyonlarda belirgin fibrotik içerik vardır. Mamografide spiküle ,dens kitleler şeklinde saptanırlar. Lezyonlarda mikrokalsifikasyon (%60) sıktır (31,41). MR 'de spiküle kitleler şeklinde saptanırlar.

2.3 MEME KANSERİ EVRELEMESİ (46)

Primer tümör (T)

TX	:	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	:	Primer tümör görüntülenemiyor
Tis	:	Karsinoma in situ
Tis	:	(DCIS) Duktal Karsinoma in situ
Tis	:	(LCIS) Lobular Karsinoma in situ

Tis	:	(Paget) Paget disease (tümör eşlik etmeyen) (Paget hastalığı ve eşlik eden tümör var ise tümörün boyutuna göre sınıflandırılır)
T1	:	Tümör 2 cm'den küçük ise
T1mic	:	Mikroinvazyon 0.1 cm den küçük ise
T1a	:	Tümörün en geniş çapı 0.1 cm ile 0.5 cm arasında
T1b	:	Tümörün en geniş çapı 0.5 cm ile 1 cm arasında
T1c	:	Tümörün en geniş çapı 1.0 cm ile 2 cm arasında
T2	:	Tümörün en geniş çapı 2 cm ile 5 cm arasında
T3	:	Tümörün en geniş çapı 5 cm'den büyüktür
T4	:	Tümör çapı ne olursa olsun göğüs duvarı, cilt invazyonu veya aşağıdakilerden herhangi biri var ise
T4a	:	Pektoral kası içermeyen göğüs duvarı invazyonu
T4b	:	Ödem (portakal kabuğu görünümü) veya meme cildinde ülserasyon veya aynı memede satellite deri nodülerinin olması
T4c	:	T4a ve T4b'nin bir arada olması
T4d	:	Inflamatuvar kanser

Bölgesel lenf nodları (N)

NX	:	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	:	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	:	Sadece ipsilateral mobil aksiler lenf nodlarına metastaz,
N2	:	İpsilateral aksiler lenf nodlarına metastaz ,veya aksiler lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mamarian nod metastazı
N2a	:	İpsilateral aksiler lenf nodu metastazı
N2b	:	Aksiller nod metastazı olmadan, klinik olarak belirgin olan ipsilateral internal mamarian nod metastazı
N3	:	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı, veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mamarian lenf

	nodu metastazı ve eşlik eden aksiller lenf nodu metastazı; veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı ve/veya aksiller veya internal mammary lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı ve aksiler lenf nodları
N3b	İpsilateral internal mammary lenf nodu metastazı ve aksiller lenf nodları
N3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı

Uzak metastaz (M)

MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2.3: Meme Kanseri TNM Sınıflandırması, AJCC Kanseri Sınıflama Dokümanı

2.4. MEMEDE TIBBİ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Meme kanserini erken saptamak için asemptomatik kadınlarda tarama amacıyla ve semptomatik kadınların memesindeki anormalliği değerlendirmek amacıyla meme görüntülemesi yapılır.

Tarama amacıyla yapılan görüntülemelerde iki projeksiyondan oluşan standart mamografi tetkiki kullanılırken, diagnostik incelemede özel mamografik projeksiyonlar, US ve MR kullanılır (60).

Mamografi

Meme değerlendirilmesi amacıyla en sık kullanılan modalite mamografidir. Tarama ve tanısal mamografi olarak iki ana gruba ayrılır. Rutin tarama mamografisinde 4 poz görüntü alınır, şüpheli durumlar olması halinde spot magnifikasyon ve/veya kompresyon gibi tekniklerden de yararlanılabilir.

Nonpalpable meme lezyonlarının saptanmasında en sensitif yöntemdir. Asemptomatik kadınlarda klinik olarak gizli olan meme kanserinin erken saptanabilmesi amacıyla tarama mamografisi yapılır. Meme kanserine bağlı ölümleri %18-30 azalttığı bilinmektedir (61).

Mamografi 35 yaş üst hastalarda ilk yapılması gereken tetkiktir. Ele gelen kitle nedeniyle biopsi yapılacak otuz yaşın üzerindeki olgularda önce mamografi çekilerek lezyonun karakteri, sayısı hakkında bilgi edinilebilir. Klinik olarak şikayetleri (palpabl kitle, lokalize ağrı, meme başı akıntısı, meme başı çekilmesi) mevcut hastalarda tanıya yönelik yapılan tetkiki tanısal mamografidir.

Meme kanseri tanısında, spiküle kitle ve pleomorfik kalsifikasyonlarda mamografinin spesifisitesi yüksektir. Ancak spiküle kitle görünümü oluşabilen radyal skar ve yağ nekrozu gibi durumlarda mamografi yalancı pozitif sonuçlar verebilir.

Mamografik raporlama ve BI-RADS sınıflaması (98)

Mamografilerde saptanan bulguların tanımlanmasında, raporlanmasında ve sonuçlarının takip edilmesinde ortak ve standart bir dil oluşturabilmek ve kalite kontrolünü sağlayabilmek amacıyla Amerika Radyoloji Koleji (American College of Radiology – ACR) tarafından 1992 yılında Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) adlı raporlama sistemi oluşturulmuştur. Çeşitli modifikasyonlar geçiren bu sınıflamanın son versiyonu (dördüncü versiyon) 2003 yılında yayınlanmış, son versiyonda mamografiye ek olarak ultrasonografi ve MRG için de BI-RADS raporlama sistemleri önerilmektedir.

BI-RADS standardizasyonuna göre mamografi raporları tetkikin nedeni, meme paterni, bulguların standart terimlerle açıklanması ve değerlendirme kategorisini içermelidir.

Öncelikle tetkikin hangi amaçla (tarama veya tanısal) yapıldığı belirtilmelidir. Sonra memenin paterni belirtilerek görüntülemenin ne kadar duyarlı olduğu konusunda klinisyen bilgilendirilmelidir.

Memede saptanan kitleler, asimetrik dansiteler, parankimal distorsiyonlar veya kalsifikasyonlar standart terimler kullanılarak açıklanmalıdır. Mamografi raporlarının son bölümü klinisyenin yönlendirilmesi açısından en önemli noktadır.

Değerlendirme 0'dan 6'ya kadardır.

- **BI-RADS 0:** Son tanıya varmak için ek tetkiklerin yapılması gerektiğini tanımlayan bir kategoridir. Raporlanma tamamlanmamıştır. Bu kategori tarama amaçlı mamografilerde söz konusudur. Çünkü tanısız amaçlı mamografilerde amaç zaten tanı konulmasıdır.

- **BI-RADS 1:** Raporlanacak benign veya malign bir patolojinin izlenmediği durumlarda, normal değerlendirmeyi tanımlamak amacıyla kullanılır.

- **BI-RADS 2:** Mamografik olarak kesinlikle benign olduğu düşünülen ve özel bir takip gerektirmeyen durumlarda kullanılır.

- **BI-RADS 3:** Olası benign patolojilerin varlığında kullanılır. Bu gruptaki bir lezyonun malign olma olasılığı %2'nin altındadır. Düzgün ve keskin konturlu, nonpalpabl bir kitle (ultrasonografik olarak kist veya intramammarian lenf nodu gibi kesinlikle benign bir patoloji ile uyumlu olduğu gösterilmemiş), spot kompresyonda incelleme gösteren fokal asimetri ve noktasal kalsifikasyon kümesi bu gruba yerleştirilebilecek oluşumlar arasındadır. Takip için 6 ay sonra tek taraflı mamografi çekilebilir. Lezyonun stabil olduğu bu çekimde gösterilebilirse 6 ay sonra bilateral mamografi çekilir. Lezyon hala stabilse BI-RADS 3 kategorisinde tutularak bir yıl sonra tekrar mamografi çekilir. Bu çekimde de değişiklik yoksa yorumlayan radyoloğun inisiyatifi dahilinde lezyon kategorisi BI-RADS 2'ye düşürülebilir. Bu olguların yıllık kontrol mamografileri standart pozisyonların dışında pozisyonlar (örneğin magnifikasyon grafleri) gerektirebilir.

- **BI-RADS 4:** Karakteristik olarak malign olmamakla beraber kanser olabilme olasılığının var olduğu lezyonları içerir. Bu gruptaki lezyonlar için histopatolojik tanıya yönelik girişimsel işlemler önerilmektedir. BI-RADS 4 kategorinin 3 alt grubu vardır.

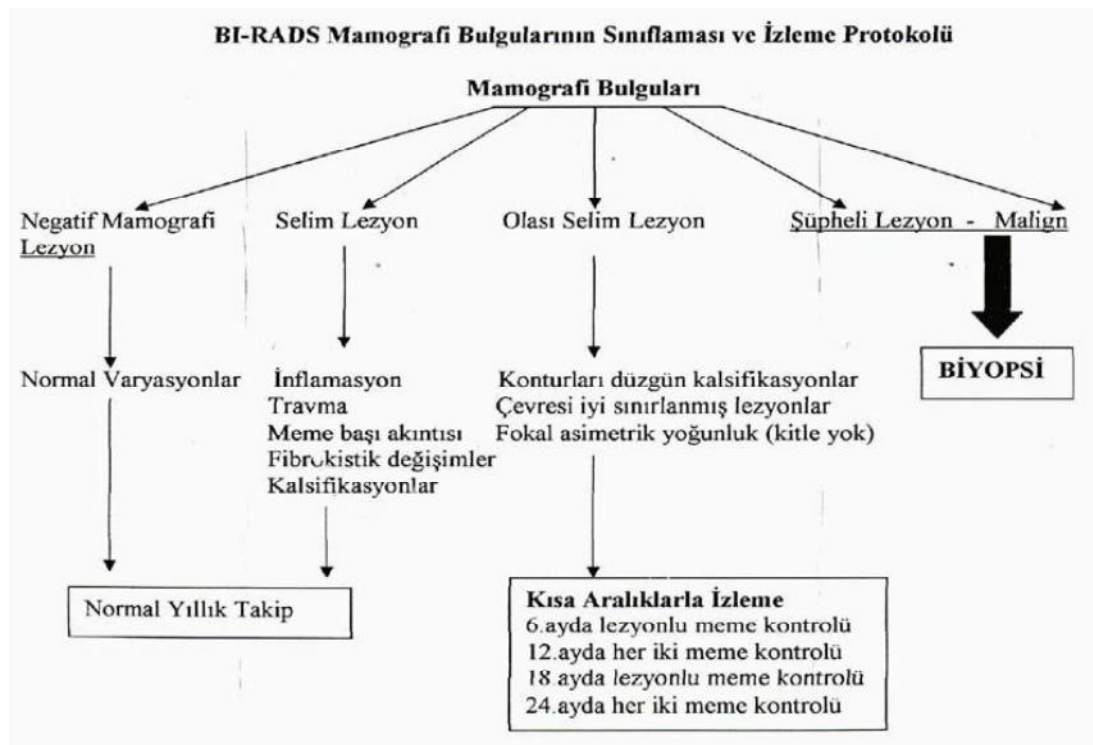
Kategori 4A: Girişimsel bir tanı yöntemine ihtiyaç duyulan ancak malignite şüphesinin düşük olduğu lezyonları içerir. Patoloji raporunun malign gelmesi beklenmemektedir ve biopsi sonrası 6 aylık veya rutin takip yeterlidir. Bu gruba girebilecek lezyonlar arasında ultrasonografik bulguları fibroadenomü düşündüren, palpabl, kısmen keskin sınırlı solid kitleler ve palpabl komplike kistler yer alabilir.

Kategori 4B: Bu alt kategorideki lezyonlar malignite açısından orta derecede kuşkuludurlar. Bu gruptaki hastalarda radyolojik-patolojik korelasyonun çok iyi kurulması gereklidir. Benign bir sonuç alınması durumunda takip kararı sadece bu korelasyon mevcutsa verilebilir.

Kategori 4C: Bu alt kategorideki lezyonlar malignite açısından tamamen klasik bulgular olmasalar da ileri derecede kuşkuludurlar. Yeni gelişmiş, ince pleomorfik kalsifikasyonlar veya sınırları belirsiz kitle lezyonlar bu grupta yer alır. Patoloji sonucunun malign gelmesi beklenmektedir.

- **BI-RADS 5:** Bu kategoride meme kansinomu oldukları neredeyse kesin olan lezyonlar yer alır. Eski BI-RADS sınıflamalarında, iğne biopsileri günümüzde olduğu kadar sık kullanılmadığından, BI-RADS 5 tanısı konduğunda doku örneklemesine gerek kalmadan hasta tedaviye yönlendirilmekteydi. Bu sınıflama içerisinde meme kanseri için klasik olan ve %95'ten fazla olasılıkla malign olduğu düşünülen lezyonlar (spiküle konturlu yüksek dansiteli kitle, segmental veya lineer yayılım gösteren ince lineer kalsifikasyonlar, düzensiz konturlu kitle üzerine süperpoze pleomorfik kalsifikasyonlar) yerleştirilmelidir.

- **BI-RADS 6:** Bu kategoride biopsi ile malign olduğu kanıtlanmış ancak henüz cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi gibi tedavi yöntemleri uygulanmamış lezyonlar yer almaktadır. Tanısal amaçlı ek bir girişime ihtiyaç yoktur. Neoadjuvan kemoterapiye yanıtı değerlendirmek için bazal olarak alınacak olan mamografi bu kategoridedir.



Şekil 2.4 BI-RADS mamografi bulgularının sınıflaması ve izleme protokolü

Ultrasonografi (US)

US, radyasyon riski taşımayan bir radyolojik modalitedir. US'nin mamografideki şüpheli alanlara yönelik yapılması tanıya faydalı olmaktadır.

US solid lezyon-kist ayrımında, yoğun memelerde mamografik olarak tespit edilemeyen palpabl kitle varlığında, ve mamografide saptanan asimetri ve parankimal distorsiyonun değerlendirilmesinde, mamografide yoğun olan memeleri değerlendirmede, aksiler lenf nodu değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Perkütan biyopsi işlemlerinde ve preoperatif telle işaretleme işlemlerinde de rehber olarak kullanılmaktadır.

Karsinomlar sıklıkla US'de hipoekoiktirler ve posteriorunda akustik gölgelenme mevcuttur. Solid bir lezyonun benign karakteri hakkında klinik ve mamasonografik olarak hala şüpheler mevcuts ise ileri inceleme yapılmalıdır (MR, iğne biyopsisi veya eksizyon).

Meme MR:

Manyetik Rezonans Görüntüleme, yumuşak doku kontrast çözümü en yüksek olan radyolojik modalitedir. Meme MR nin iyonizan radyasyon kullanılmaması, yüksek yumuşak doku kontrastı, multiplanar görüntüleme, iyotlu kontrast madde gerektirmemesi önemli avantajlarıdır. Ancak sabit ferromanyetik objelerin artefakt oluşturması, respiratuar, kardiyak ve peristaltik hareketlere duyarlı olması, klostrofobi etkisi gösterebilmesi, pahalı olup her zaman kolayca bulunamaması ve tetkikin uzun sürmesi gibi dezavantajları mevcuttur. Ayrıca menstrüel siklus ve hormonal değişiklikler meme dokusunda değişiklik oluşturmakta ve MR'de yalancı pozitifliklere neden olabilmektedir. Özellikle premenstrüel dönemdeki olgularda fibroglandüler doku ve benign meme lezyonları, malign lezyonları taklit edecek şekilde kontrast tutulumu gösterebilmekte ve sorun oluşturabilmektedir. Siklusun ikinci yarısında, hormonal etki ile memede ödem izlenebilir. Yalancı negatiflikleri önlemek için en uygun dönem mensturel siklusun ikinci haftasıdır (9). Pahalı ve ulaşılması zor bir yöntem olması da bir dezavantajdır.

Radyolojik görüntüleme modaliteleri arasında en yüksek diagnostik etkinliğe sahip tekniklerden biri meme MR'dir. Duyarlılığı %90-95, özgüllüğü % 37-97 arasında saptanan çeşitli yayınlar mevcuttur (31,35,43,52,55). Son yıllarda spektroskopi ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerin kullanılmasıyla Meme MR'nin özgüllük değerleri yükselmektedir (31,35).

Meme kanserini saptamada kontrastlı Meme MR oldukça sensitiftir. Ancak izole duktal kazinoma in situ olgularında aynı sensivite saptanmamıştır (62). Benign meme lezyonları ve fibrokistik değişikliklerde enhansman gösterdiğinden, meme kanserinde meme MR tetkikinde sensivitesi değişkendir. Meme glandının vaskülarizasyonu hormonal etkenlere bağlıdır. Memedeki kontrast tutulumu menstrüel siklusun evresine göre değişiklik gösterebilir. Menstrüel siklusun ikinci haftasında hormonal etkiye bağlı memedeki kontrast tutulumu minimaldir (63). Bu sebepten Meme MR çekiminin menstrüel siklusun 6-17. günleri arasında yapılması daha uygundur. Olgu menopoza bağlı hormon replasman tedavisi alıyorsa çekimin tedavie 6 hafta ara verildikten sonar yapılması uygundur.

Yüksek manyetik alan (1.0 Tesla veya daha büyük) sistemlerinde meme MR çekilebilir. MR de yağ baskılama teknikleri, spektroskopi ya da difüzyon gibi özel sekanslarında kullanımına olanak sağlaması nedeniyle 1.5 Tesla meme MR çekimlerinde öncelikle tercih edilmelidir (12). Meme MR, çekimi pron pozilyonda , bilateral meme koilleri kullanılarak yapılır. Çekimde high-field strength magnet kullanılmaktadır. Her iki meme homojen magnetik alan içerisinde olmalıdır. Karşı memenin % 3-5 oranında malignite riski taşıması ve karşılaştırmalı değerlendirme amacıyla her iki memenin incelenmesi gerekmektedir. T2A sekanslar kistleri tanımak için alınmaktadır. Prekontrast alınan T1A sekanslar meme yapısını değerlendirmede ve yağ dokusu içerisindeki kitleleri tespit etmede faydalıdır. Ardından pre ve post kontrast dinamik T1 ağırlıklı spoiled gradient eko sekansları alınır. Faz kodlama yönü anterior-posterior yön olarak seçilirse artefaktlar azaltılır.

Kontrastlı görüntüler kontrastsız görüntülerden substrakt edilir. Yağ baskılama amacıyla frekans seçici pulse kullanılır. Piksel boyutu 1 mm den küçük, kesit kalınlığı 3 mm veya daha küçük olmalıdır. Total akuzisyon zamanı 2 dakikadan az olmalıdır (64,65). Meme MR incelemesinde kontrast madde olarak Gadolinium (Gd) türevleri kullanılır.0.1-0.2 mmol/kg kontrast madde kullanılmaktadır (68). Gd içeren kontrast maddeler yüksek hidrofilik karakter ve yüksek moleküler ağırlık nedeni ile intravasküler ve ekstrasellüler alana yayılırlar. Kontrast maddeler değişmeden böbrek yolu ile hızla ekskrete edilir. Gd, paramanyetik bir ajandır. Gd iyonları komşu su protonlarının T1 ve T2 relaksasyon zamanlarını azaltarak etki eder. T1 relaksasyon zamanının kısalma sinyal intensitesinde artış, T2 relaksasyon zamanında kısalma ise sinyal intensitesinde azalmaya yol açar. Meme MR'de sensivite ve spesifite IV gadolinium enjeksiyonu ile artmaktadır. Meme MR sensitivitesi %83-100 ve spesifitesi %29-100 _lere kadar çıkmaktadır (64,65,66). IVKM sonrası MR incelemeleri arka arkaya

tekrarlanarak dinamik MR incelemesi yapılır (67). Kontrastlı meme MR' de 3D GRE T1 ağırlıklı sekanslar kullanılmaktadır.

ACR (American College of Radiology) BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflamasına göre lezyonlar üçe ayrılır (68):

1. Kitle: Üç boyutludur. Prekontrast T1A veya T2A görüntülerde karşılığı vardır.
2. Kitleye benzemeyen bir alanda kontrast tutulumu: Prekontrast görüntülerde normal olarak görülen bir alanda kontrast tutulumu vardır. Kitle etkisi yoktur.
3. Fokus: 5 mm'den küçük kontrast tutan odaktır.

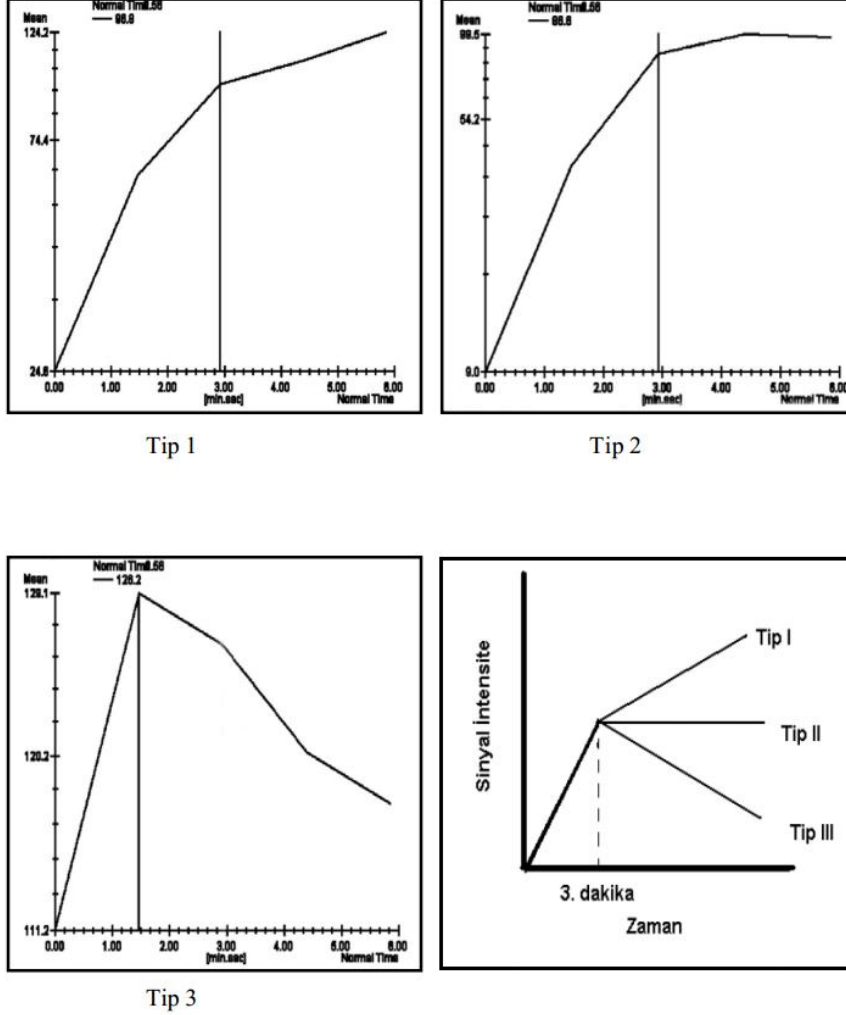
Kontrast tutan lezyonun yağ dokusundan ayırt edilmesi için kontrastlı ve kontrastsız kesitler birbirinden çıkartılır. Bu işleme postprocessing subtraction denir. Bu subtractionda mememin fibroglandüler dokusunun da sinyali silineceğinden yalnızca kontrast tutan lezyonun sinyali kalır. Bu sayede çok küçük lezyonların saptanabilirliği artar. Subtraksiyonla birlikte yağ baskılamalı sekansların kullanımı daha faydalıdır. (12).

Lezyonları daha belirgin olarak gösterebilmek amacıyla yağ baskılayıcı sekanslar kullanılabilir de manyetik alan inhomojeniteleri nedeniyle baskılama başarısız olabilir veya su sinyalleri de baskılanarak kontrast tutulum alanları da baskılanabilir. Bu sebeple tercih edilen yöntem bilgisayar yardımıyla postkontrast alınmış görüntülerin, aynı sekans parametreleri ile alınmış prekontrast görüntülerden subtraksiyonudur. Bu tekniğin ön şartı hastanın çekimler esnasında hareket etmemesidir. Hareketli incelemelerde subtractionda hata olabilir ve değerlendirme optimal olmaz. Kontrastlanan lezyonun zamanla olan sinyal intensite değerlerini zaman-sinyal intensite eğrisi gösterir. Subtraktion olmayan orijinal imajlardan Region of interest (RIO) elde edilir. ROI lezyonun en fazla enhansman gösteren kısmından yapılır ve üç pikselden geniş olmalıdır (65,69).

Kontrast tutan lezyonun benign malign ayrımı yapılmalıdır (71). Bu ayırmada iki yaklaşım vardır (70). Birincisinde kontrastlanma kinetiği kullanılır. İkincisinde ise kontrast tutan lezyonun yapısal özellikleri incelenir.

Üç tip zaman-enhansman eğrisi vardır. İntial enhansman (kontrast madde verilmesini takiben 2 dakika içerisinde veya eğri yön değişikliği olana kadar) yavaş, orta veya hızlıdır. Gecikmiş enhansman (ilk iki dakika sonrasında veya eğri yön değiştiriyorsa) persistan (Tip 1), plato (Tip 2) ve wash out (Tip 3) eğri ile karakterizedir. Erken evrede sinyal intensite artış hızı yavaş, orta ve hızlı olabilir. Geç evrede ise sinyal intensite artmaya devam edebilir

(persistan= tip 1), aynı seviyede plato çizerek devam eder (plato= tip 2) veya azalabilir (washout= tip 3) (65). Tip 1 patern benign, tip 3 patern malign, tip 2 patern ise hem benign hem de malign lezyonda görülebilir. İlk 2 dakikada hızlı sinyal intensite artış ve Malign lezyonlarda çoğunlukla ilk 2 dakikada hızlı sinyal intensite artışı ve sonra hızlı yıkanma (washout)olur.



Şekil 2.5 Zaman-sinyal intensite eğrileri

Kontrast tutan lezyonların yapısal özellikleri 3 kategoriye ayrılmıştır (70,72).

1. Duktal kontrastlanma: Duktus trasesinde lineer tarzda kontrastlanma olup malignite şüphesi taşımaktadır. Özellikle duktal karsinoma in situda görülebilir (73).
2. Rejyonel kontrast tutulumu: Kitle formu almayan kontrast tutan meme parankimidir.
3. Kontrast tutan fokal alanlar fokal kitlelerdir: Malign ya da benign olabilir. Lobule veya düzgün sınırlı ve internal septasyonları olan lezyonlar benigniteyi, evresel kontrast tutulumu olanlar ve spiküle konturlular maligniteyi düşündürür (71).

Difüzyon, sıvı durumundaki su moleküllerinin rastgele hareketini (Brownian) ifade etmek için kullanılan terimdir (74,75). Hareket, moleküllerin harcanan kinetik enerjileri sonucunda ortaya çıkan termal enerjiden elde edilir. Örneğin, bir damla mürekkep, bir bardak suya düştüğü zaman tüm suya dağılır. Benzer olay, insan dokusunda, geleneksel difüzyon fizik kuralları MR görüntülemeye uygulanarak incelenebilir ve ölçülebilir (76,77).

Difüzyon, izotropik ve anizotropik olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. İzotropik difüzyonda moleküllerin hareketi her yöne doğrudur ve mikro yapıları rastgele dizilmiş, moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen ortamlarda gerçekleşir. Anizotropik difüzyon, mikro yapıları belli bir düzende yerleşmiş dokularda gerçekleşir, difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazladır (78).

Difüzyon ağırlıklı MR; su moleküllerinin hareketine ait bilgi verir. Net difüzyon yönü suda çözünen moleküller için konsantrasyon gradiyenti yönünde; konsantrasyon gradiyenti bulunmayan su molekülleri için randomize olarak gerçekleşir. Difüzyon etkilerinin MR sinyalinde oluşturduğu değişiklik ilk kez Hahn tarafından spin eko sekanslarında tanımlanmıştır (79). Su hareketi arttıkça sinyal azalır. Malign lezyonlarda artan hücresel yoğunluğa bağlı olarak su moleküllerinin difüzyonu azalır. “Görünür difüzyon katsayısı” (apparent diffusion coefficients -ADC), kısıtlanmış difüzyonda düşüktür. Meme kanserinde ADC değerleri, belirgin düşüş gösterir ve bu düşüklük, invaziv tümörlerde in situ tümörlere göre daha belirgindir. Bu bakış açısıyla difüzyon ağırlıklı MR'nin kontrast madde verilmeden meme görüntüleme imkanı sağladığı görülmektedir.

Meme MR'inde limitasyonları vardır. Tüm manyetik rezonans görüntülemelerde olduğu gibi kardiak pace maker olması, metalik protez ve fragmanlar, ferromanyetik vasküler klipsler, metalik implantları olan hastalarda görüntüleme mutlak kontrendikedir. Meme koruyucu operasyonlarda yerleştirilen metalik klipsler kontraendikasyon oluşturmaz. Klipsler metalik hassasiyet artefaktlarına neden olup operasyon bölgesindeki küçük lezyonların gözden kaçmasına neden olabilir. Mikrokalsifikasyonları belirlemede ve DCIS vakalarında meme MR yetersiz kalabilmektedir. Enflamasyon bulguları bulunan memede malignitenin ekarte edilmesinde MR yetersizdir (91).

2.5 MEME MR ENDİKASYONLARI (80) :

1) Mamografik-sonografik olarak belirsiz veya şüpheli lezyonların değerlendirilmesi

Mamografik incelemede asimetrik dansite artışı ve parankimal distorsiyon gibi meme kanseri bulgusu olabilecek ancak ek çekimlere rağmen sonuçlandırılmayan durumlarda MR yardımcı olabilir (81,82). Malignite nedeniyle meme cerrahisi geçirmiş hastalarda MR görüntüleme skar dokusu ile rezidiv hastalık ayırımında, mamografide yoğun memesi olan hastalarda, US incelemelerde mamografik karşılığı olmayan şüpheli hipoeoik alanları değerlendirmede kullanılabilir. (80).

2)Neoadjuvan kemoterapiye yanıtının değerlendirilmesi

İleri evre tümörlerde tümör yükünü azaltarak meme koruyucu girişimlere olanak sağlamak amacı ile neoadjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. Lokal ileri meme kanserli olgularda, MR inceleme kemoterapiden(KT)önce, KT esnasında ve sonrasında tedaviye yanıtın ve rezidüel hastalığın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Rezidüel hastalık değerlendirilmesi zor olabilir. Nekrotik doku ve fibrotik doku enhansman göstermez. Seçilmiş olgularda neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında en başarılı sonuçlar MR ile elde edilir (83,84).

3)İnfiltran Kanser:

Linear büyüme paterni nedeniyle infiltrating lobüler karsinom tanısı koymak görüntüleme yöntemleri ve klinik olarak zordur. MR ile tanı koymak da zor olabilir.

Meme MR lezyonun boyutunu, yaygınlığını, uzanımını, multisentirisite (farklı kadranda lezyon veya indeks tümöre 5 cm uzaklıkta yerleşen lezyon) ve multifokaliteyi (aynı kadranda veya lezyona 5 cm yakınlıkta yerleşen lezyon) değerlendirmede kullanılmaktadır.

4)Aksiler lenfadenopati:

Meme MR, aksiller lenfadenopati varken mamografi ve ultrasonda lezyon saptanmayan olgularda okkült meme kanserini değerlendirmede kullanılır. MR'nin böyle olgularda % 75-86 oranında tümörü gösterdiği bildirilmiştir (85,86).

Meme kanserlerinin % 0,3- 0,8'i ilk olarak primeri bilinmeyen aksiller lenf nodu metastazı şeklinde ortaya çıkarlar.

5)Derin faysa invazyon şüphesi:

Mamografi veya US de malignite tespit edilen olgularda pektoral major, serratus anterior ve interkostal kas invazyon şüphesi varsa preoperatif değerlendirmede en yararlı yöntemdir.

6)Preoperatif tümör evrelemesi

Meme kanserli olgularda cerrahi öncesi lezyonun gerçek boyutunun ve multifokal/multisentrik odakların gösterilmesi ve uygulanacak cerrahi yöntemin seçiminde MR inceleme faydalıdır. Ayrıca pektoral kas ve göğüs duvarı invazyonu gösterebilmektedir. Evreleme amaçlı yapılan bilateral meme MR incelemelerde karşı memede yaklaşık %3-5 oranında senkron tümör saptandığı bildirilmiştir (87-93).

Ayrıca meme kanseri olan hastalarda karşı memede okült meme kanseri taraması için de MR kullanılır.

7)Geçirilmiş lumpektomi:

Preoperatif meme MR si olmayan ve lumpektomi sonrası pozitif cerrahi sınır saptanan olgularda rezidüel hastalığı değerlendirmede ve olası multisentrisite, multifokaliteyi değerlendirmede kullanılır. Postoperatuar dönemde gerçekleştirilecek MR incelemesi değişik çalışmalara göre en erken operasyondan 14 - 28 gün sonra olmalıdır (94).

8)Meme kanseri için yüksek riskli hastaların taranması:

Genetik predispozisyonu ve mediastinel ışınlama öyküsü olan olgularda tarama mamografiye ilave olarak meme MR çekilebilir. Özgeçmişte meme kanseri, biyopsi ile ispatlanmış atipik duktal hiperplazi veya insitülobüler kanser öyküsü, en az bir yakın akrabada meme kanseri öyküsü veya memekanseri riskinin arttığı Li Fraummani sendromu ve Peutz Jeghers gibi hastalıkları olan kişiler yüksek riskli olarak kabul edilmektedirler.

BRCA gen mutasyonu bulunan olgularda meme kanserine yakalanma riski %80 olup normal popülasyona oranla daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Özellikle genç yaşlarda yoğun meme dokusu nedeniyle mamografinin yanlış negatif oranı artmaktadır. Bu olgulara meme MR ile taranma önerilmektedir (95).

9) Meme kanseri tedavisi sonrası gelişen nükslerin saptanması

Meme koruyucu cerrahi (MKC) geçirmiş ve radyoterapi(RT) almış olgularda konvansiyonel görüntüleme ve fizik muayene zor olup meme MR görüntüleme faydalıdır. Mamografinin duyarlılığı tedavi görmüş olgularda düşüktür. Mamografinin nükslerin ancak %25- 45' ini gösterebildiği bildirilmektedir. MKC ve RT sonrası skarın nüksten ayırt edilmesi ve nüksün erken dönemde saptanması meme MR 'nin temel endikasyonudur. Tedavi sonrasında erken dönemde, RT gören meme ve skar dokusu difüz ve yoğun, bazen yamalı tarzda kontrast tutulumu gösterir. Meme MR 'nin benign cerrahi girişimlerden 6 ay, MKC ve RT den 18 ay sonra planlanması yanlış pozitif sonuçları önlemek için önerilmektedir (96).

10)Meme implantlarının değerlendirilmesi:

Meme implantlı olgularda rüptürlerin saptanmasında meme MR yaklaşık % 90 duyarlılık ve % 90 özgüllük değerlerine sahiptir (97). Meme MR endikasyonları arasında tek kontrast madde gerektirmeyen uygulamadır. Su, yağ ve silikonun sinyal özelliklerinin farklı olması, MR 'yi diğer yöntemlerden başarılı kılmaktadır.

11)Spontan meme başı akıntısının değerlendirilmesi:

Hemorajik meme başı akıntısı şikayeti olan ancak mamografi ve US de lezyon izlenmeyen olgularda MR yararlıdır.

Yıllık MR tarama önerilen grup (nonrandomize çalışmalar ve gözlemsel çalışmalar ile kanıtlanmış)

BRCA mutasyon

Birinci derece akrabalarda BRCA taşıyıcılığı, ama test edilmemiş

Meme kanseri gelişme riski tüm yaşam süresince %20-25'den daha fazla olması (aile hikayesine dayanan istatistik modellerle)

Yıllık MR tarama önerilen grup (ekpert konsensüs düşüncesi temelinde)

10-30'lu yaşlar arasında göğüs bölgesine radyasyon terapisi anemnezi mevcut olgularda (hodgkin hast. gibi)

Li-Fraumeni sendromu ve 1. derece akrabalar

Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu ve 1. derece akrabalar

MR tarama yapıp yapılmayacağına dair yeterli kanıt olmayan grup

Meme kanseri gelişme riski tüm yaşam süresince yaklaşık %15-20 olması (aile hikayesine dayanan istatistik modellerle)

Lobüler karsinoma in situ veya atipik lobuler hiperplazi

Atipik duktal hiperplazi

Yoğun dens veya heterojen mamografik dansiteli olgular

Meme kanseri hikayesi olan kadınlar veya duktal karsinom in situ taşıyan olgular

MR tarama önerilmeyen grup (ekpertiz konsensüs düşüncesi temelinde)

Meme kanseri gelişme riskinin %15'ten az olması

Tablo 2.4 Meme MR'de tarama**2.6. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER (18,99):**

Meme kanseri için bilinen başlıca prognostik faktörler; lenf nodlarının durumu, tümör çapı, histolojik tip ve histolojik grade'dir. Steroid hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörü), onkogenler (HER-2/neu), tümör supresör genler (p53), proliferasyon belirleyicileri (Ki-67), angiogenez ve proteazlar da meme kanseri prognozunda etkilidir. (Tablo 2.5).

Tablo 2.5 : Meme kanserinde kabul edilmiş ve araştırma safhasında olan prognostik faktörler

Kabul edilmiş prognostik faktörler	Araştırma safhasında olan prognostik faktörler
Ki-67	pS2
Östrojen reseptör	Mitosin
Progesteron reseptör	Epidermal büyüme faktör reseptörü
HER-2	Insulin-benzeri büyüme faktörleri
	Apoptosis proteinleri
	Hücre siklus molekülleri
	Plasminojen aktivatör ve inhibitörleri
	Angiogenesis proteinleri

Lenf nodu metastazı:

Meme kanserindeki en önemli prognostik parametredir (100). Aksiller lenf nodu pozitif olgularda 10 yıllık yaşam %25-30 iken negatif olgularda %75 oranındadır. Prognoz açısından metastatik lenf nodlarının sayısı, seviyesi, büyüklüğü, perinodal yağ dokusuna invazyon durumu önemlidir. Eğer noddaki metastaz boyutu 0,2-2 mm ise; mikrometastaz, daha küçük boyutta ise; izole tümör hücreleri-submikrometastaz olarak adlandırılır. Klinik açıdan mikrometastazların önemi tartışmalıdır. Ancak azda olsa hastaliksız sağ kalımda anlamlı azalmaya neden olduklarına dair çalışmalar mevcuttur. Etkilenen lenf nodu 4'ten az ise prognozun iyi, 4'ten fazla ise prognozun kötü olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (101).

Tümör boyutu:

Tümör boyutu, bağımsız bir prognostik parametredir. Tümör davranışını ön görmede en önemli belirteçtir (102). Meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazı tümör boyutu büyüdükçe artmakta ve sağ kalımı azaltmaktadır (102). Tümör boyutu 1 cm'den küçük olgularda aksiler lenf nodu metastazı %10-20 dir. Nod negatif olgularda 10 yıllık sağ kalım %90 civarındadır (1,3). Evrelemede patoloğ tarafından ölçülen tümör çapı göz önüne alınmalıdır. Yaygın in situ komponent içeren tümörlerde, eğer seçilebiliyor ise, mikroskopik olarak lam üzerinde yapılacak ölçüm ile invaziv tümör alanının çapının ayrı olarak verilmesi ve evrelemenin invaziv alanın çapına göre yapılması gereklidir.

Tümörün histolojik tipi:

Metaplastik karsinom, invaziv lobuler karsinomun pleomorfik ve solid tiplerinin, invaziv mikropapiller karsinomun ve inflamatuvar karsinomun prognozu kötü, tubuler karsinom, invaziv kribriform karsinom, sekretuar karsinom ve invaziv lobuler karsinomun tubulolobuler tiplerinin prognozu iyidir. Medüller karsinomun prognozu tartışmalıdır. Ancak birçok araştırmacı invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoz gösterdiğini belirtmektedir.

Nottingham prognostik indeksi (103) :

Prognostik parametreler (tümör boyutu, lenf nodu durumu ve histolojik grade gibi) değerlendirilerek prognostik bir indeks yapılmıştır. Nottingham prognostik indeks={tm çapı (cm)x0.2} + {lenf nodu stage (1-3)} + {grade (1-3)}

Saptanan skora göre 3 prognostik grup ortaya çıkmıştır (skor; <3.4: iyi prognostik grup, 3.4-5.4: orta prognostik grup, >5.4: kötü prognostik grup). 10 yıllık sağ kalım oranı sırası ile %80, %42; %13 olarak bulunmuştur.

Histolojik grade:

En çok kullanılan gradeleme sistemi modifiye Bloom-Richardson sistemidir. Tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tubulus yapılarının oranı ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlanarak elde edilen toplam skora göre grade belirlenir (Tablo 2.6). 10 yıllık sağ kalım oranı grade I tümörler için %85, grade II için %60, grade III için %15'dir.

Skor(puan)	
Tubulus yapımı	
Tümörün büyük kısmında (>75)	1
Orta derecede (%10-75)	2
Minimal veya hiç yok (<10)	3
Nükleus özellikleri	
Küçük, uniform hücreler	1
Orta derecede boyut ve şekil farkı, nükleol varlığı	2
Belirgin boyut ve şekil farkı, sıklıkla çok sayıda nükleol	3
Mitoz sayısı (x25, alan çapı 0.59 mm-10 alan)	
0-9	1
10-19	2
>20	3
Toplam skor;	3-5: Grade I, 6-7: Grade II, 8-9: Grade III

Tablo 2.6: Histolojik gradelemede kullanılan Modifiye Bloom-Richardson sistemi

Lenfovasküler invazyon:

Tümör çevresindeki lenfatik ve vasküler yapıların lümeninde tümör hücrelerinin görülmesinde lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenfovasküler invazyon varlığı nod metastazı saptanmasa bile kötü prognostik parametredir.

Östrojen ve progesteron reseptörleri:

ER alfa ve ER beta reseptörleri hücrede bulunan intrasellüler reseptörler ve hormon bağımlı transkripsiyonel regülatörlerdir. Östrojen etkisini bu reseptörler sayesinde gerçekleştirir. ER alfa'nın fazla ekspresyonu meme kanserinde bilinen iyi bir prediktif faktördür. ER beta'nın prognostik önemi bilinmemektedir. PR'nin fazla ekspresyonu fonksiyonel durumu gösterir ve tümör ER negatif olsa dahi ER yolunun intakt olduğunun göstergesidir.

Biyokimyasal ligand-binding assay'de cytosol proteinin 10 fmol/mg konsantrasyon veya fazlası olması genel olarak tümörün ER pozitif ve PR pozitif olduğunu gösterir.

İmmünohistokimya(IHK) ER ve PR durumunu ölçmede kullanılabilir.

IHK'nın sonucu biyokimyasal ligand-bağlanma assay ile yakından koreledir ve endokrin tedaviye klinik respons ile de korelasyon göstermektedir (104).

ER durumu diğer iyi prognostik faktörler ile ilişki göstermektedir (105). ER pozitif hastalar adjuvan ve paliyatif hormon tedaviden yarar görmektedir. ER pozitifliği primer ve metastatik meme kanserlerinde %45-65 oranında mevcuttur (6). Bu tümörlerin prognozu iyi olup hormonal tedaviye daha iyi cevap vermektedirler (106). Metastaz ve nüks açısından reseptör pozitifliğinin öneminin olmadığı saptanmıştır.

HER-2/neu:

HER2 (cerb-B2 veya neu) 185-kDa tyrosine kinaz glikoproteinini kodlayan proto-onkogendir. Meme kanseri patogeneğinde önemli rol oynar (18,107). DCİS'ta %60 , infiltratif meme kanserinde %20 normalden fazla eksprese olmaktadır (33,36). IHK veya floresan in situ hybridizasyon ile gösterilebilir (36). Aksiller lenf nodu pozitif olgularda düşük hastalısız sağ kalım oranı ile HER2 onkogen amplifikasyonu ve/veya over ekspresyonu ilişkilidir (107,108).

Klinikte transtuzumab monoklonal antibody (Herceptine) verilecek olguları saptamak için HER 2 ölçümü yapılmaktadır. HER 2 ekspresyonu 0+, 1+,2+ ve 3+ şeklinde skorlanır ve membran boyanması gösteren hücre sayısına ve boyanma yoğunluğuna bağlıdır.

HER 2 negatif tümörün 0 veya 1+ , pozitif 2+ veya 3+ boyanmaya göre isimlendirilir. HER 2 pozitif olgular transtuzumab tedavisi almaktadır. HER-2/neu overekspresyonu kötü prognostik parametredir.

Ki 67:

Ki 67 nükleer bir antijendir. Hücre siklusunda proliferatif fazda(G1 faz, G2 faz, S faz ve M faz) olan hücrelerde saptanır dinlenme halinde olan (G0 faz) hücrelerde saptanmaz.

Nükleer grade, yaş ve mitotik sayı ile Ki 67 boyanan hücrelerde ile korelasyon mevcuttur (109,110). %50'den fazla hücrede Ki 67 ekspresyonunun olması rekürren yönünden yüksek risk teşkil etmektedir (110).

Mitoz figür sayısı:

Tümörün hücre proliferasyonunu tahmin etmekte faydalı bir parametredir. Yüksek mitotik oranlar kötü klinik seyir göstermektedir.

p53:

Tümör supresor gendir. Meme kanserlerinin 1/3'ünde bu gende mutasyon mevcuttur. Yüksek histolojik grade ve kötü klinik seyir ile ilişki göstermektedir (111,112,113).

Kalıtımsal meme kanserlerinin BRCA1 ve p53 gen mutasyonu ile ilişkilendiği saptanmıştır (114). KT ve RT 'ye yanıtta faydalı olabileceği saptanmıştır (111,115).

Plasminojen aktivatörleri ve inhibitörleri:

Kollagenaz, kathepsin, plazmin ve plazminojen aktivatörleri tümör hücre invazyonu ve metastazda rol oynar. Bu moleküllerden bazılarının prognoz ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (uPA) invazyon/metastazda önemlidir. uPA ve bunun inhibitörleri (Plasminojen aktivatör inhibitörleri ([PAI]-1, PAI-2)) ELISA yöntemi ile ölçülmektedir ve meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Angiogenez-ilişkili prognostik markerlar:

Anjiogenez; solid tümörlerin büyüebilmeleri için oluşturdukları yeni kan damarlarına denmektedir. Anjiogenez pro-anjiogenetik ve antianjiogenetik moleküller içermektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü en önemli moleküldür. Tümör anjiogenezi mikrovessel (ven ve arter) sayısı ile ilişkili olup sayısında artışın uzak metastaz ve nod pozitifliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Apoptozis-ilişkili prognostik markerlar:

Apoptozis programlanmış hücre ölümüdür. Apoptozisi düzenleyen apoptozis Inhibitörleri ve promoterleri vardır (116) (Tablo 2.7).

Apoptozis Promoterleri	Apoptozis Inhibitörleri
BAX	BCL-2
BAK	BCL-XL
BOK	MCL-1
BAD	A-1/BFL-1
BID	BCL-W
BIK	BOO/DIVA
BLK	NR-13
HRK	
BIM	
BNIP3	
NIX	
NOXA	

Tablo 2.7: Apoptozis regülörlerinden Bcl-2 ailesi

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi:

Mart 2011 – Temmuz 2013 tarihleri arasında İstanbul Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında; meme kanseri tanısı ile preoperatif olarak Meme MR yapılan olgular retrospektif olarak tarandı. İstanbul Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalından olguların post operatif patoloji raporlarına ulaşıldı.

Meme kanserli otuz üç kadın olgu çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 37-76 arasında, ortalama yaş 53'tü. Tüm olgulara kliniğimizde konvansiyonel ve difüzyon meme MR çekimi yapılmıştı. Birçok çalışmada ADC değerlerinin invaziv tümörlerde in situlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple çalışmamıza pür insitulu olgular dahil edilmedi. Çalışmamıza invaziv meme kanserli olgular alındı.

Çalışma için İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma ve Bilim Kurulundan, 05.02.2013 tarihli, 8951337/1009/123 sayılı kararla etik kurul onayı alındı.

3.2 Meme MR çekim protokolü:

Meme MR çekimleri 1,5 Tesla MR (Intera, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) cihazında, 4 kanallı meme koili ile kliniğimizin rutin Meme MR protokolüyle gerçekleştirildi.

Çekim öncesinde tüm hastalara antekübital intravenöz(iv) damar yolu açıldı.Hastalar pron pozisyonda, memeleri koillerin içerisine gelecek şekilde yatırıldı. Hastalara mümkün olduğunca hareketsiz kalmaları ve herhangi bir olumsuz durumda acil durum butonuna basmaları öğütlendi.

Pre-kontrast alınan Meme MR sekansları:

Aksiyel T2A yağ baskılı, Aksiyel T2A yağ baskısız, Aksiyel T1A yağ baskılı, sDW_SSh_b1000, sDW_SSh_b1500, Difüzyon sekanslarının negatif logaritması ile ADC haritası çıkarılır.

Aksiyel T2-ağırlıklı yağ baskılı spin eko sekansı: TE/TR 110/7548 ms; inversion time SPAIR 80 ms; FOV 380 × 380 mm², voksel boyutu 1.06 × 1.74 × 3.0 mm³, reconstructed voksel boyutu 0.94 × 0.94 × 3.00 mm³, total acquisition zamanı: 242 saniye

Üç boyutlu yüksek rezolüsyonlu aksiyel T1-ağırlıklı fast gradient eko yağ baskılı: TE/TR 2.4/4.6 ms; inversion delay SPAIR 90 ms; flip angle 10°; FOV 360 × 360 mm², acquired voksel boyutu 0.9 × 0.9 × 2.5 mm³, reconstructed voksel boyutu 0.83 × 0.83 × 2.50 mm³, total acquisition zamanı: 60 saniye

Aksiyel sDW_SSh_b1000 /1500sekanslar; SE, EPI, single-shot, SPIR, b factor 1000/1500, FOV 320x320 mm², acquired voksel boyutu 5x2.67x2.52 mm³, reconstructed voksel boyutu 5x1.43x1.43 mm³, NSA 2, TE 92ms, TR 1000ms, flip angle 90°

Post-kontrast Meme MR sekansları:

Prekontrast görüntülerin alınmasını takiben iv 0.2 mmol/kg Gd-DTPA verilerek dinamik görüntüler alındı.

Pre-kontrast T1 ağırlıklı fast gradient eko sekansın tüm çekim parametreleri aynen kullanılarak 0, 1, 2, 3, 4, 5, ve 6. dakikalarda, postkontrast görüntüler elde edildi.

3.3 Meme MR görüntülerinin değerlendirilmesi:

Olguların meme MR görüntüleri PACS (Pictures Archiving and Communication System) sistemimizde meme görüntüleme konusunda 5 yıldan fazla deneyimi olan iki uzman radyolog tarafından değerlendirildi. MR bulguları ACR BI-RADS–MRI Lexicon Classification baz alınarak değerlendirildi.

Meme kanserli olgularda histopatolojik prognostik faktörler ile difüzyon meme MR arasındaki ilişki incelendi.

Lezyonların morfolojik özellikleri; yerleşimi, kitle formu oluşturup oluşturmadığı, şekli, kontur özellikleri ve difüzyon özellikleri; ADC değerleri saptandı.

3.4 Histopatolojik değerlendirme:

Histopatolojik değerlendirmeler; hastanemizin meme histopatolojisinde deneyimli 2 uzman patoloğu tarafından yapıldı.

Tümör apı, aksiler lenf nodu durumu, multisentrisite, histolojik grade ve nükleer grade, lenfovasküler invazyon klasik prognostik faktörler olarak tanımlandı. ER/ PR ekspresyonu, C-erb-B2 ve Ki-67 moleküler prognostik faktörler olarak değerlendirildi.

ER ve PR için tümör hücrelerinde preperatın bütün alanları incelendi. Sadece çekirdekler ile sınırlı boyanma pozitif kabul edildi. Değerlendirmede; kuvvetli boyanma, orta kuvvette boyanma, zayıf boyanma ve boyanmayan hücre nukleusları sayıldı. Kuvvetli boyanan hücre yüzdesi 3, orta boyanan 2, zayıf boyanan 1 ile çarpıldı ve 300 puan üzerinden toplam skor belirlendi. Skoru 30'dan küçük olanlar negatif olarak değerlendirildi.

C-erb-2 için karakteristik membranöz (Chicken-Wire) boyanma pozitif kabul edildi.

Boyanma yok veya % 10'dan az hücrede zayıf boyanma=0 (negatif), % 10'dan çok hücrede zayıf boyanma=1+(negatif), % 10'dan çok hücrede zayıf-orta boyanma=2+(belirsiz), % 30'dan az hücrede orta-kuvvetli boyanma= 2+(belirsiz) ve % 30'dan çok hücrede orta-kuvvetli boyanma= 3+ (kuvvetli pozitif) kabul edildi.

Değerlendirme; Ki-67'de pozitif boyanan hücrelerin yüzdesine göre %19 ve üstü pozitif, %20'nin altı negatif, östrojen ve progesteron reseptörü; pozitif/negatif, C-ErbB-2 protein (Her-2/neu); negatif, belirsiz ve kuvvetli pozitif, olarak belirlendi.

Histolojik grade; nükleer pleomorfizm, tubul formasyonu ve mitoz parametrelerini içeren Bloom-Richardson Elston modifiye sistemine göre yapıldı. Her parametreye 1'den 3'e kadar skor verilerek toplam skor belirlendi.

Tubulus formasyonu skorlaması: 1= tubulus formasyonu % 75'den çok, 2=tubulus formasyonu % 10-75 arasında, 3=tubulus formasyonu % 10'dan az olarak belirlendi.

Nükleer boyut skorlaması, 1= normal duktus epiteli kadar, 2= orta büyüklükte, 3= iri nukleus, olarak tanımlandı.

Mitoz skorlaması ise 10 bba'da ($\times 400$ büyütme. $0.186 \text{ mm}^2: 2/3$), 1= mitoz sayısı 0-7, 2= mitoz sayısı 8-14, 3= mitoz sayısı >14) olarak belirlendi.

Modifiye black sistemine göre nukleer grade belirlendi, nukleer grade skorlama: çekirdek çapı, 1: küçük, 2: orta, 3: büyük, çekirdek şekli, 1:düzenli, 2: düzensiz, pleomorfizmi 1:az , 2: orta, 3: çok, nukleol, 1: belirsiz, 2:seçiliyor, 3: belirgin, grade I= 4-6 grade II= 7-8, grade III= 9-11 olarak değerlendirildi.

Meme kanserli olgularda histopatolojik prognostik faktörler ile difüzyon meme MR arasındaki ilişki incelendi.

3.5 İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Mart 2011 – Temmuz 2013 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda meme kanseri tanısı ile preoperatif olarak Meme MR yapılan 33 kadın olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 37-76 arasında, ortalama yaş 53' tü. Yirmi olgu BI-RADS Kategori 6, dokuz olgu BI-RADS Kategori 5, dört olgu BIRADS Kategori 4 idi. Otuz üç olguda toplam kırk dört malign mass lezyon saptandı. Lezyonların yirmi üçü (%52,3) sağ meme, yirmi biri (%47,7) sol meme yerleşimliydi.

Konvansiyonel meme MR'de lezyonların yirmi dokuzu (%66) irregüler, on biri (%25), yuvarlak şekilli, üçü (%6,8) lobule şekilli, biri (%2,2) oval şekilli idi. Lezyonların yirmi sekiz tanesi (%63,7) spiküle konturlu, on beş tanesi (%34,1) irregüler konturlu ve bir tanesi (%2,2) düzgün konturlu idi.

Lezyonların otuz tanesi (%68,2) kitle formundaydı. On dört tanesi (%31,8) kitle formu almayan kontrast tutulumu (non-mass-like enhancement) şeklindeydi.

Lezyonların yirmi üçünde (%52,3) wash-out tipi (Tip 3), yirmisinde (%45,5) plato tipi(Tip 2), birinde(%2,2) persistan (yükselen) tip (Tip 1) kinetik eğri izlenmekteydi. Lezyonların yirmi ikisi (%50) heterojen, yirmisi (%45,5) homojen, ikisi (%4,5) çepersel kontrastlanma göstermekteydi.

Lezyonların kırkı (%91) invaziv duktal karsinom, üçünde (% 6,8) invaziv lobüler karsinom ve birinde (%2,2) invaziv komponenti bulunan duktal karsinoma in situ patolojisi mevcuttu.

Bir kitlede eşlik eden bir adet (%2,2) meme başında Paget hastalığı mevcuttu.

Tümör çapı 4-50 mm (ortalama: 19,75mm) 'ye kadar değişken olarak izlendi (tablo 4.1). Olguların tümör çapları 4 ile 50 mm arasında değişmekte olup, ortalama $20,00 \pm 10,94$ mm'dir. Olguların %52,3'ünün (n=23) tümör çapı 2 cm'den az iken, %47,7'sinin (n=21) tümör çapı 2 ile 5 cm arasındadır.

Tablo 4.1: Tümör Çapına İlişkin Dağılımlar

		Min-Mak	Ort±SD
Tümör Çapı (mm)		4-50	20,00±10,94
		n	%
Tümör Çapı	< 2 cm	23	52,3
	2-5 cm	21	47,7

Olguların ADC 1000 değerleri 0,58 ile 1,90 arasında değişmekte olup, ortalama $0,96\pm 0,21$ 'dir (tablo 4.2). Olguların ADC 1500 değerleri 0,51 ile 1,60 arasında değişmekte olup, ortalama $0,80\pm 0,18$ 'dir (Şekil 5.1-5.7).

Tablo 4.2: ADC Değerlerine İlişkin Dağılımlar

	Min-Mak	Ort±SD
ADC 1000	0,58-1,90	$0,96\pm 0,21$
ADC 1500	0,51-1,60	$0,80\pm 0,18$

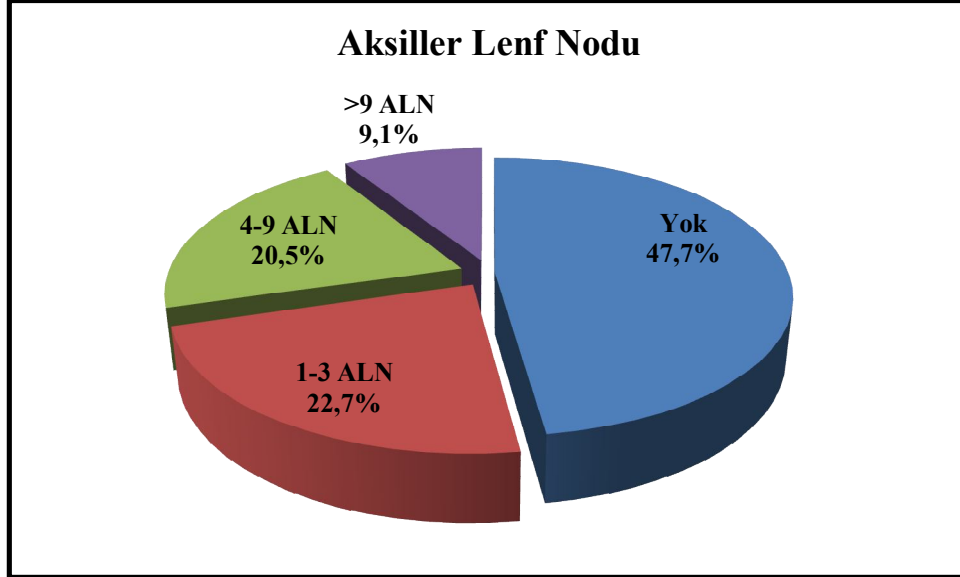
Olguların histopatolojik özelliklerinin dağılımları tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Histopatolojik Özelliklerin Dağılımları

		n	%
Yok		21	47,7
Aksiller Lenf Nodu Durumu	1-3	10	22,7
	4-9	9	20,5
	>9	4	9,1
	Grade 1	3	6,8
Nükleer Grade	Grade 2	20	45,5
	Grade 3	21	47,7
	Grade 1	7	15,9
Histolojik Grade	Grade 2	13	29,5
	Grade 3	24	54,6

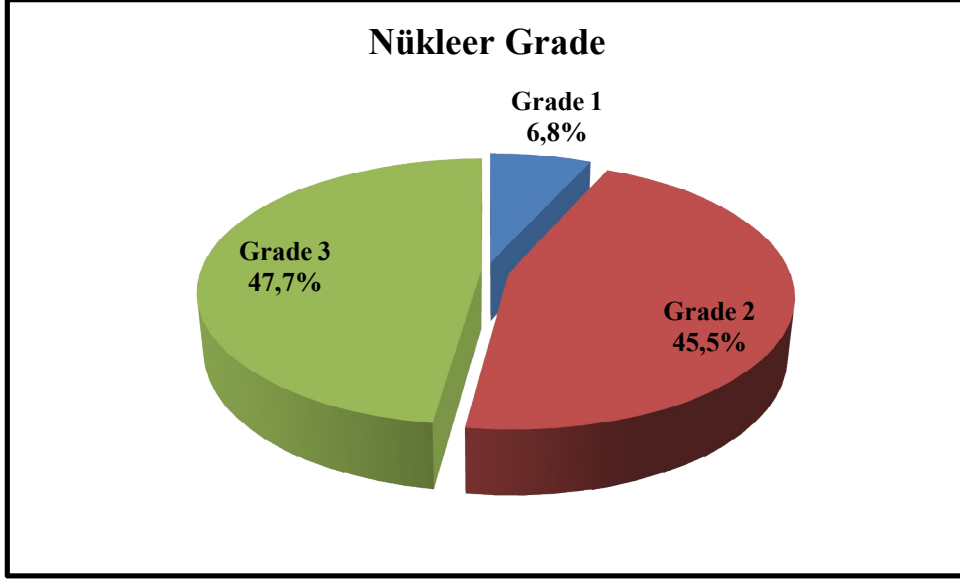
Lenfovasküler	Negatif	23	52,3
Invazyon	Pozitif	21	47,7
Multifokal Hastalık	Yok	23	52,3
	Var	21	47,7
Östrojen Receptor (ER) Ekspresyonu	Negatif	5	11,4
	Pozitif	39	88,6
Progesteron Receptor Ekspresyonu	Negatif	14	31,8
	Pozitif	30	68,2

Olguların %47,7'sinde (n=21) aksiller lenf nodu görülmemekte, %22,7'sinde (n=10) 1-3 arasında, %20,5'inde (n=9) 4-9 arasında ve %9,1'inde (n=4) 9'dan fazla görülmektedir (şekil 4.1).



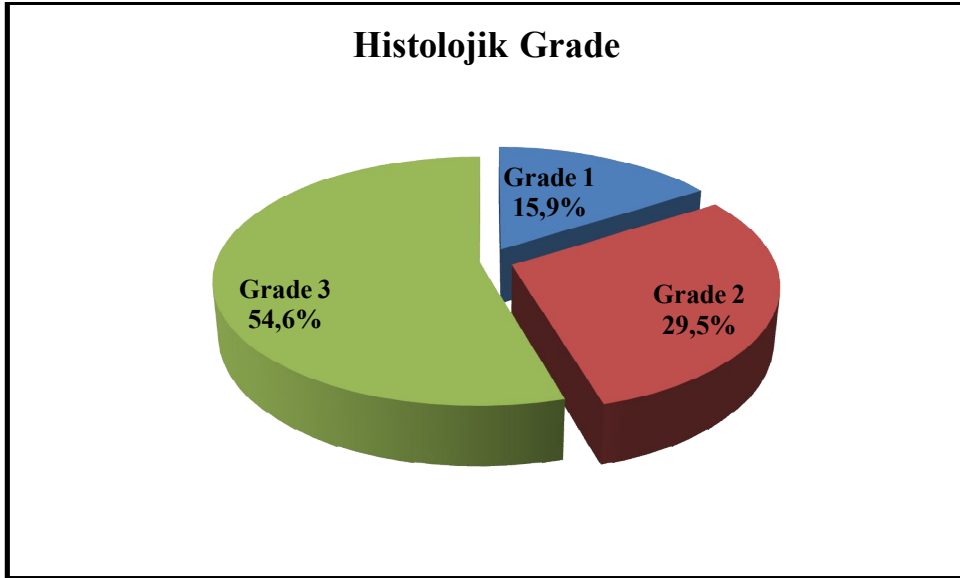
Şekil 4.1: Aksiller Lenf Nodu Dağılımı

Olguların %6,8'de (n=3) nükleer grade 1, %45,5'inde (n=20) grade 2 ve % 47,7'sinde (n=21) grade 3 görülmektedir (şekil 4.2).



Şekil 4.2: Nükleer Grade Dağılımı

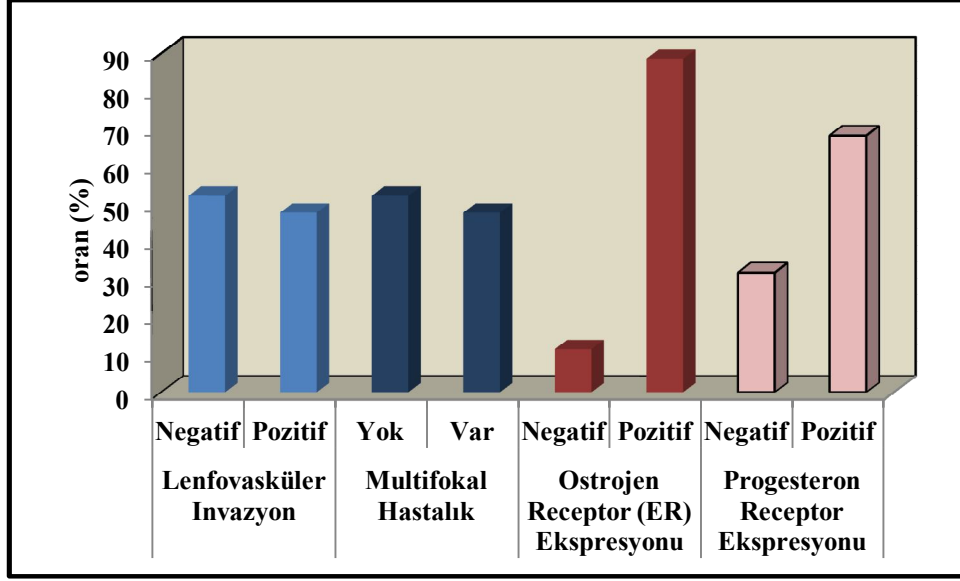
Olguların %15,9'unda (n=7) histolojik grade 1, %29,5'inde (n=13) grade 2 ve %54,6'sında (n=24) grade 3 görülmektedir (şekil 4.3).



Şekil4.3: Histolojik Grade Dağılımı

Olguların %52,3'ünde (n=23) lenfovasküler invazyon negatif iken, %47,7'sinde (n=21) pozitiftir. Olguların %52,3'ünde (n=23) multifokal hastalık görülmemekte iken, %47,7'sinde (n=21) görülmektedir. Olguların %11,4'ünde (n=5) ostrojen receptor ekspresyonu negatif

iken, %88,6'sında (n=39) pozitifdir. Olguların %31,8'inde (n=14) progesteron receptor ekspresyonu negatif iken, %68,2'sinde (n=30) pozitifdir (şekil 4.4).

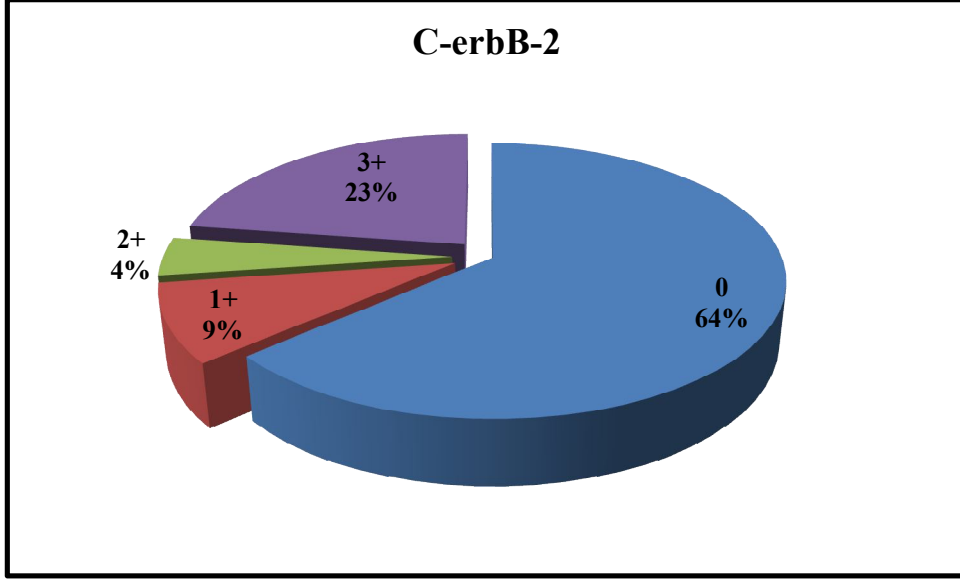


Şekil 4.4: Histopatolojik Özelliklerin Dağılımı

Olguların %63,7'sinin (n=28) C-erbB-2 durumu 0, %9,1'inin (n=4) 1+, %4,5'inin (n=2) 2+ ve %22,7'sinin (n=10) 3+ olarak görülmektedir (tablo 4.4,şekil 4.5).

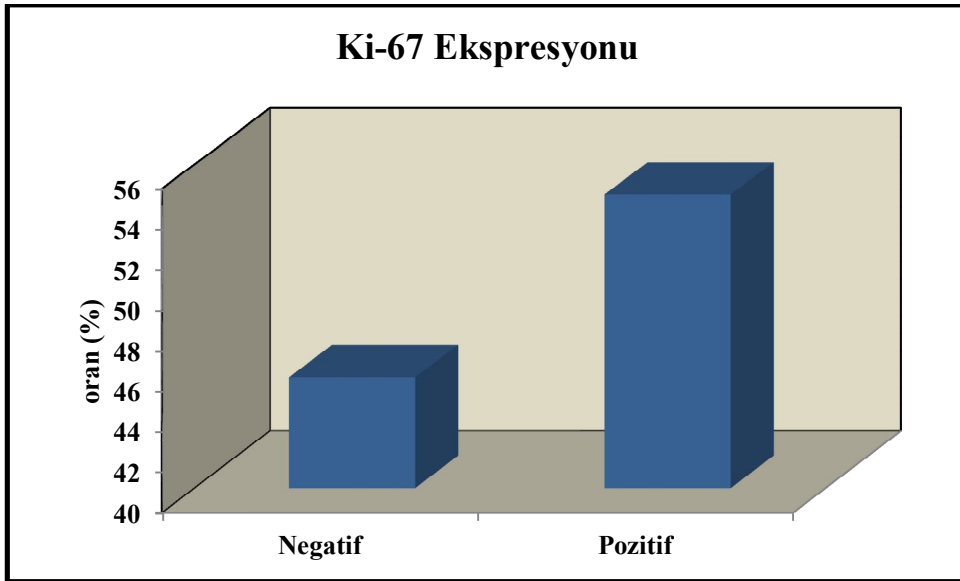
Tablo 4.4: C-erbB-2 ve Ki-67 Ekspresyonu Dağılımları

		n	%
C-erbB-2	0	28	63,7
	1+	4	9,1
	2+	2	4,5
	3+	10	22,7
Ki-67 Ekspresyonu	Negatif	20	45,5
	Pozitif	24	54,5



Şekil 4.5: C-erbB-2 Dağılımı

Olguların %45,5'inin (n=20) ki-67 ekspresyonu negatif iken, %54,5'inin (n=24) pozitifdir (şekil 4.6).



Şekil4.6: Ki-67 Ekspresyonu Dağılımı

4.1. LEZYON ADC 1000 DEĞERLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRMELER

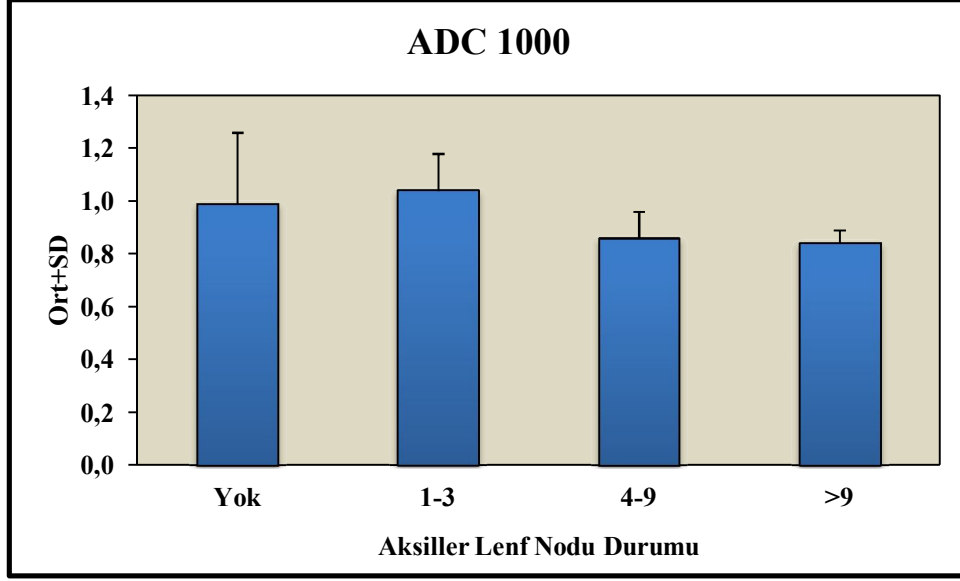
Aksiller Lenf Nodu ve Multifokal Hastalık Durumuna Göre ADC 1000 Değerlendirmeleri tablo 4.5 gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Aksiller Lenf Nodu ve Multifokal Hastalık Durumuna Göre ADC 1000 Değerlendirmeleri

		ADC 1000			<i>p</i>
		Min-Mak	Ort±SD	Medyan	
	Yok	0,58-1,90	0,99±0,27	1,00	
Aksiller Lenf Nodu Durumu	1-3	0,89-1,30	1,04±0,14	1,00	<i>^a0,017*</i>
	4-9	0,70-1,00	0,86±0,10	0,82	
	>9	0,80-0,90	0,84±0,05	0,83	
Multifokal Hastalık	Yok	0,58-1,90	0,94±0,26	0,90	<i>^b0,173</i>
	Var	0,70-1,30	0,98±0,15	1,00	

^aKruskal-Wallis Test *^bMann-Whitney U Test* **p<0,05*

Aksiller lenf nodu tutulumuna göre olguların ADC 1000 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,017$; $p<0,05$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; aksiller lenf nodu görülmeyen olgularla, 1-3 olan olgular arasında ADC 1000 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Aksiller lenf nodu görülmeyen olguların ADC 1000 değerlerinin, aksiller lenf nodu tutulumu 4-9 arasında ve 9'dan fazla olan olgulara göre yüksek olması dikkat çekmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,055$; $p=0,053$; $p>0,05$). Aksiller lenf nodu tutulumu 1-3 arasında olan olguların ADC 1000 değerleri, aksiller lenf nodu tutulumu 4-9 arasında ve 9'dan büyük olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,011$; $p=0,010$; $p<0,05$). Aksiller lenf nodu durumu 4-9 arasında olan olgularla, 9'dan fazla olan olgular arasında ADC 1000 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (şekil 4.7).



Şekil 4.7: Aksiller Lenf Nodu Durumuna Göre ADC 1000 Değerleri Dağılımı

Multifokal hastalık görülmesine göre olguların ADC 1000 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Histolojik ve nükleer gradelere göre olguların ADC 1000 değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Lenfovasküler invazyona göre olguların ADC 1000 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (tablo 4.6).

Tablo 4.6: ADC 1000 Ölçümlerinin Değerlendirmeleri

		ADC 1000			<i>P</i>
		Min-Mak	Ort±SD	Medyan	
Histolojik Grade	Grade 1	0,58-1,20	0,99±0,22	1,00	^a0,348
	Grade 2	0,60-1,20	0,90±0,16	0,90	
	Grade 3	0,70-1,90	0,98±0,23	0,95	
Nükleer Grade	Grade 1	1,00-1,19	1,10±0,09	1,10	^a0,174
	Grade 2	0,60-1,20	0,92±0,15	0,90	
	Grade 3	0,58-1,90	0,97±0,26	0,93	
Lenfovasküler Invazyon	Negatif	0,58-1,90	0,98±0,27	0,90	^b0,868
	Pozitif	0,70-1,20	0,94±0,12	0,99	

^aKruskal-Wallis Test

^bMann-Whitney U Test

Östrojen Reseptör ve Progesteron Reseptör ekspresyonuna göre olguların ADC 1000 değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (tablo 4.7).

Tablo 4.7: Östrojen Reseptör (ER) Ekspresyonu ve Progesteron Reseptör Ekspresyonu Durumuna Göre ADC 1000 Değerlendirmeleri

			ADC 1000			^a <i>p</i>
			Min-Mak	Ort±SD	Medyan	
Östrojen Reseptör (ER) Ekspresyonu	Negatif		0,80-0,99	0,91±0,08	0,90	0,456
	Pozitif		0,58-1,90	0,96±0,22	0,93	
Progesteron Reseptör Ekspresyonu	Negatif		0,58-1,30	0,98±0,17	1,00	0,275
	Pozitif		0,60-1,90	0,95±0,23	0,90	

^a*Mann-Whitney U Test*

C-erbB-2 proteinine göre olguların ADC 1000 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ki-67 ekspresyonuna göre olguların ADC 1000 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (tablo 4.8).

Tablo 4.8: C-erbB-2 ve Ki-67 Ekspresyonu Durumuna Göre ADC 1000 Değerlendirmeleri

			ADC 1000			<i>p</i>
			Min-Mak	Ort±SD	Medyan	
C-erbB-2	0		0,70-1,90	0,98±0,22	0,98	^a0,710
	1+		0,90-1,19	1,02±0,15	1,00	
	2+		0,82-1,00	0,91±0,13	0,91	
	3+		0,58-1,30	0,90±0,21	0,90	
Ki-67 Ekspresyon	Negatif		0,58-1,90	0,94±0,28	0,90	^b0,264
	Pozitif		0,80-1,30	0,97±0,14	0,98	

^a*Kruskal-Wallis Test*

^b*Mann-Whitney U Test*

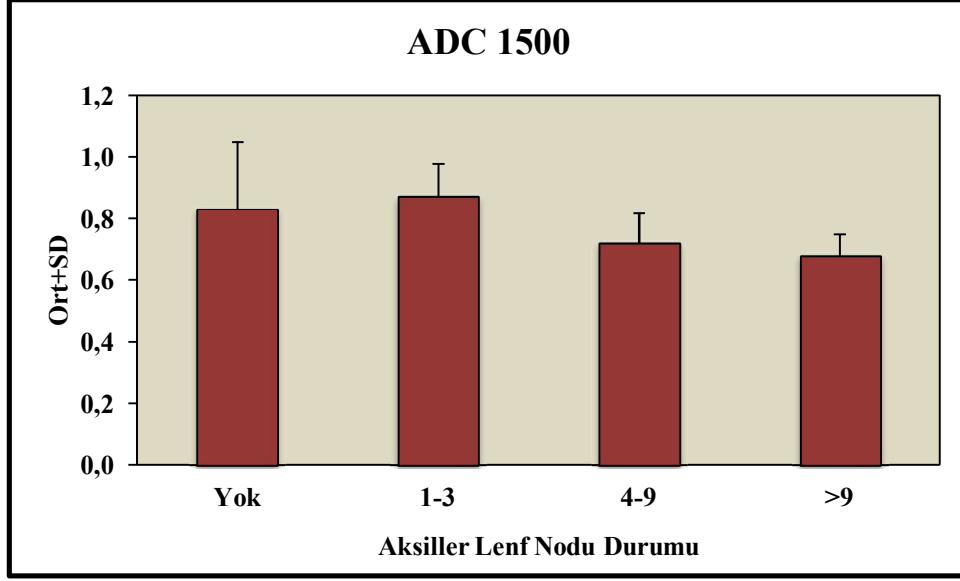
4.2. LEZYON ADC 1500 DEĞERLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRMELER

Tablo 4.9: Aksiller Lenf nodu tutulumu ve Multifokal hastalık durumuna göre ADC 1500 Değerlendirmeleri

		ADC 1500			<i>p</i>
		Min-Mak	Ort±SD	Medyan	
Aksiller Lenf Nodu Durumu	Yok	0,51-1,60	0,83±0,22	0,81	^a0,019*
	1-3	0,68-1,00	0,87±0,11	0,87	
	4-9	0,62-0,88	0,72±0,10	0,72	
	>9	0,59-0,75	0,68±0,07	0,69	
Multifokal Hastalık	Yok	0,51-1,60	0,81±0,21	0,79	^b0,664
	Var	0,59-1,00	0,80±0,13	0,80	

^aKruskal-Wallis Test ^bMann-Whitney U Test **p*<0,05

Aksiller lenf nodu tutulumuna göre olguların ADC 1500 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,019$; $p<0,05$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; aksiller lenf nodu görülmeyen olgularla, 1-3 olan olgular arasında ADC 1500 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Aksiller lenf nodu görülmeyen olguların ADC 1500 değerlerinin, aksiller lenf nodu tutulumu 4-9 arasında ve 9'dan fazla olan olgulara göre yüksek olması dikkat çekmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,063$; $p=0,075$; $p>0,05$). Aksiller lenf nodu tutulumu 1-3 arasında olan olguların ADC 1500 değerleri, aksiller lenf nodu tutulumu 4-9 arasında ve 9'dan büyük olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,014$; $p=0,016$; $p<0,05$). Aksiller lenf nodu tutulumu 4-9 arasında olan olgularla, 9'dan fazla olan olgular arasında ADC 1500 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$)(şekil 4.8).



Şekil 4.8: Aksiller Lenf Nodu Durumuna Göre ADC 1500 Değerleri Dağılımı

Multifokal hastalık görülmesine göre olguların ADC 1500 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Histolojik ve nükleer gradelere göre olguların ADC 1500 değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Lenfovasküler invazyona göre olguların ADC 1500 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (tablo 4.10).

Tablo 4.10: ADC 1500 Ölçümlerine Göre Değerlendirmeler

		ADC 1500			<i>p</i>
		Min-Mak	Ort±SD	Medyan	
Histolojik Grade	Grade 1	0,51-1,00	0,81±0,17	0,83	^a0,442
	Grade 2	0,55-1,00	0,75±0,13	0,75	
	Grade 3	0,59-1,60	0,83±0,20	0,81	
Nükleer Grade	Grade 1	0,70-0,97	0,86±0,14	0,91	^a0,370
	Grade 2	0,55-1,00	0,77±0,13	0,78	
	Grade 3	0,51-1,60	0,83±0,22	0,82	
Lenfovasküler Invazyon	Negatif	0,51-1,60	0,81±0,22	0,80	^b0,814
	Pozitif	0,59-1,00	0,80±0,12	0,81	

^aKruskal-Wallis Test

^bMann-Whitney U Test

Östrojen Reseptör ve Progesteron Reseptör ekspresyonuna göre olguların ADC 1500 değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$)(tablo 4.11).

Tablo 4.11: Östrojen Reseptör (ER) Ekspresyonu ve Progesteron Reseptör Ekspresyonu Durumuna Göre ADC 1500 Değerlendirmeleri

			ADC 1500			^a <i>p</i>
			Min-Mak	Ort±SD	Medyan	
Östrojen Reseptör (ER) Ekspresyonu	Negatif		0,79-0,90	0,84±0,05	0,82	0,365
	Pozitif		0,51-1,60	0,80±0,19	0,79	
Progesteron Reseptör Ekspresyonu	Negatif		0,51-1,00	0,81±0,15	0,82	0,512
	Pozitif		0,55-1,60	0,80±0,19	0,78	

^a*Mann-Whitney U Test*

C-erbB-2 proteinine göre olguların ADC 1500 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ki-67 ekspresyonuna göre olguların ADC 1500 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,020$; $p<0,05$). Ki-67 ekspresyonu negatif olan olguların ADC 1500 değerleri, pozitif olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür(tablo 4.12, şekil 4.9).

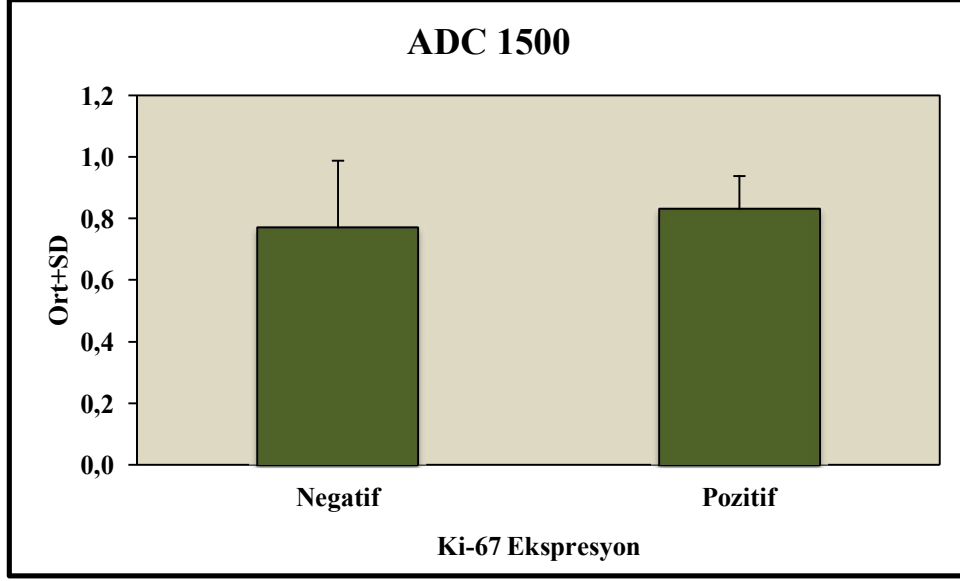
Tablo 4.12: C-erbB-2 ve Ki-67 Ekspresyonu Durumuna Göre ADC 1500 Değerlendirmeleri

			ADC 1500			<i>p</i>
			Min-Mak	Ort±SD	Medyan	
C-erbB-2	0		0,59-1,60	0,82±0,19	0,80	^a0,291
	1+		0,68-0,97	0,84±0,13	0,85	
	2+		0,62-0,64	0,63±0,01	0,63	
	3+		0,51-1,00	0,78±0,16	0,80	
Ki-67 Ekspresyon	Negatif		0,51-1,60	0,77±0,23	0,72	^b0,020*
	Pozitif		0,59-1,00	0,83±0,11	0,83	

^a*Kruskal-Wallis Test*

^b*Mann-Whitney U Test*

**p<0,05*



Şekil 4.9: Ki-67 Ekspresyonuna Göre ADC 1500 Değerlerinin Dağılımı

Tümör çapı ile ADC 1000 değerleri arasındaki negatif yönlü (tümör çapı arttıkça ADC 1000 değeri azalan) %22,9 düzeyindeki ve yine tümör çapı ile ADC 1500 değerleri arasındaki negatif yönlü (tümör çapı arttıkça ADC 1500 değeri azalan) %3,5 düzeyindeki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$)(tablo 4.13) .

Tablo 4.13: Tümör Çapı ile ADC 1000 ve ADC 1500 Değerlerinin İncelenmesi

	Tümör Çapı	
	r	p
ADC 1000	-0,229	0,135
ADC 1500	-0,035	0,821

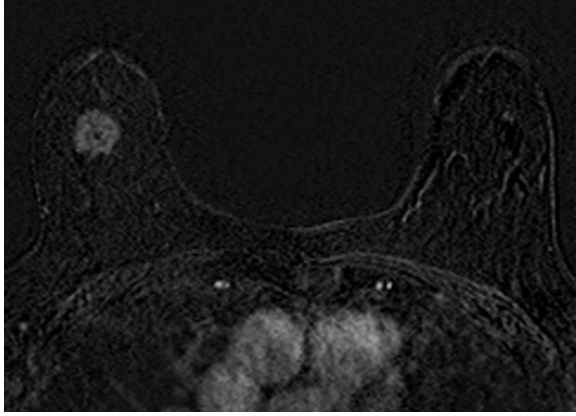
r=Spearman Korelasyon Katsayısı

5. OLGU ÖRNEKLERİ

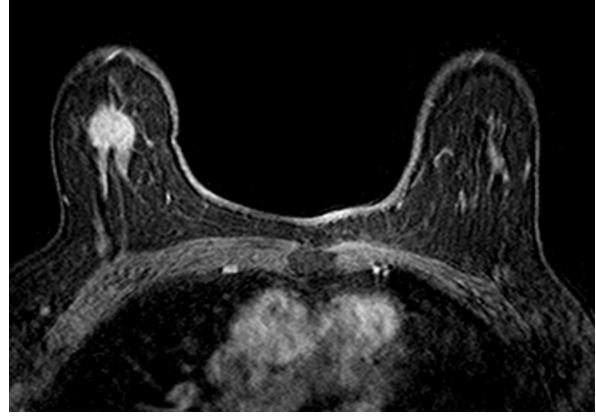
OLGU 1:

50 yaşında meme ca kadın olgu. Patolojik tanısı: invaziv duktal karsinom, histolojik grade 2, ER negatif, PR pozitif, C Erb B2 3 pozitif, Ki 67 pozitif 'ti. Pre-op meme MR'de: sağ meme saat 12 hizasında yaklaşık 2cm çaplı spiküle konturlu mass lezyon, zaman-sinyal eğrisi plato şeklinde tip 2, Difüzyon MR'de: b-1000 ADC değeri 0,91, b-1500 ADC değeri 0,79 ölçüldü.

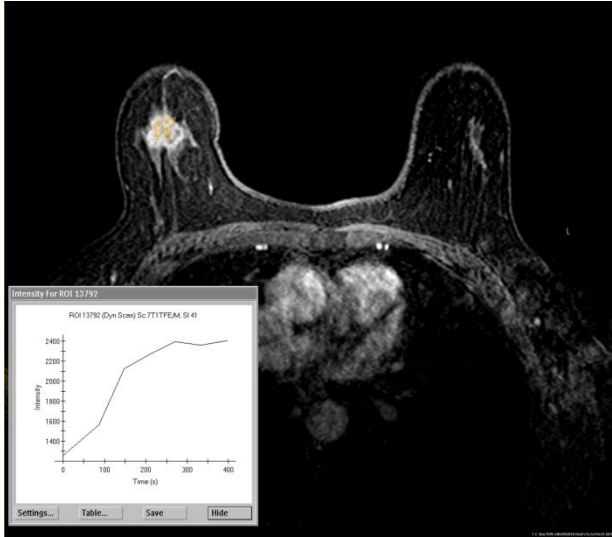
Şekil 5.1:



Aksiye kontrastlı subtraction (3-1)

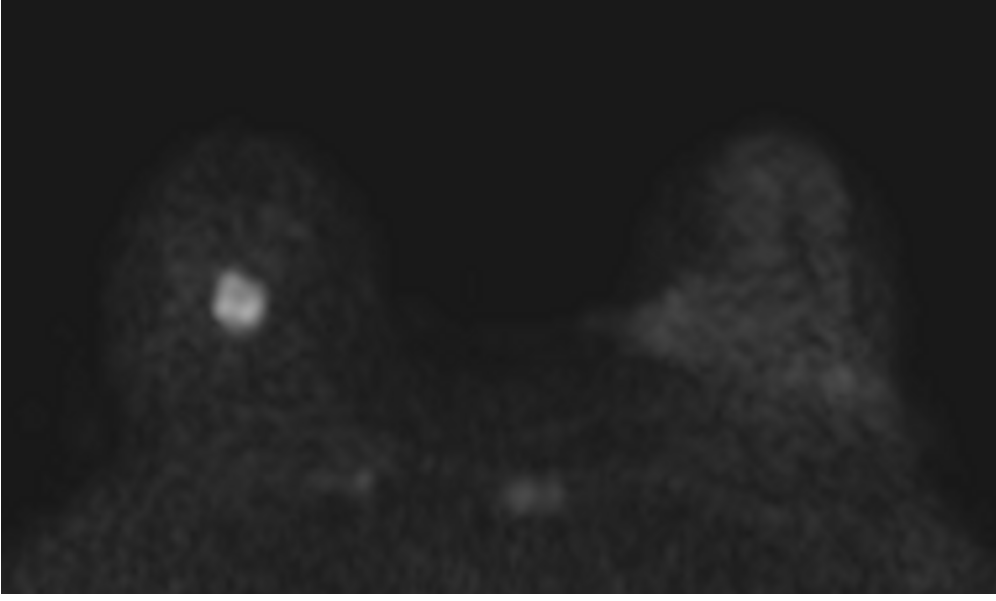


Aksiye kontrastlı T1A Gradient MR

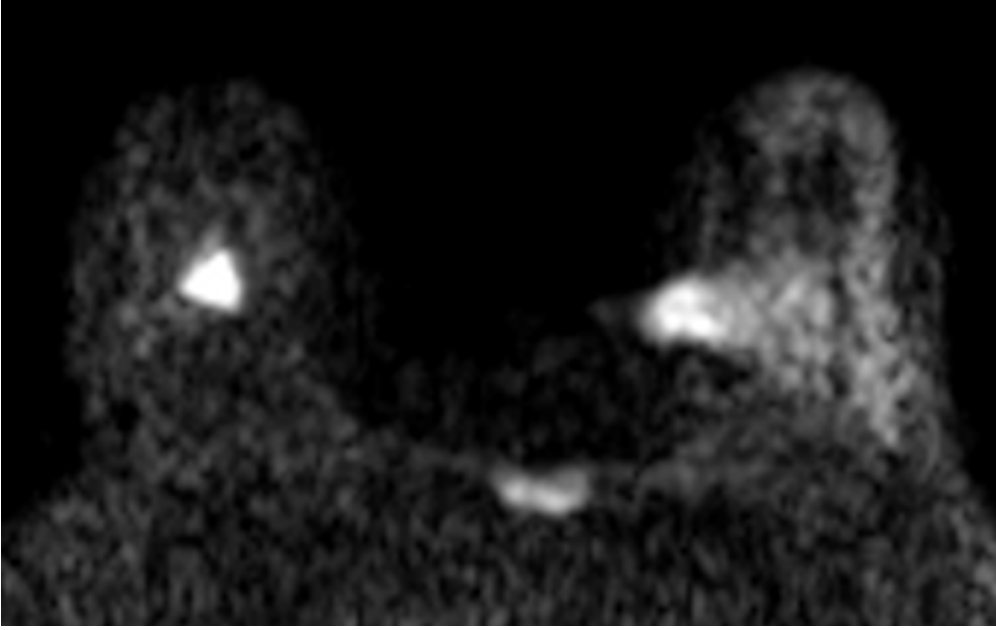


Sağ memede spiküle kontulu mass lezyon izleniyor.

Zaman sinyal eğrisinde lezyonda plato gösteren Tip II eğri formu izlenmektedir

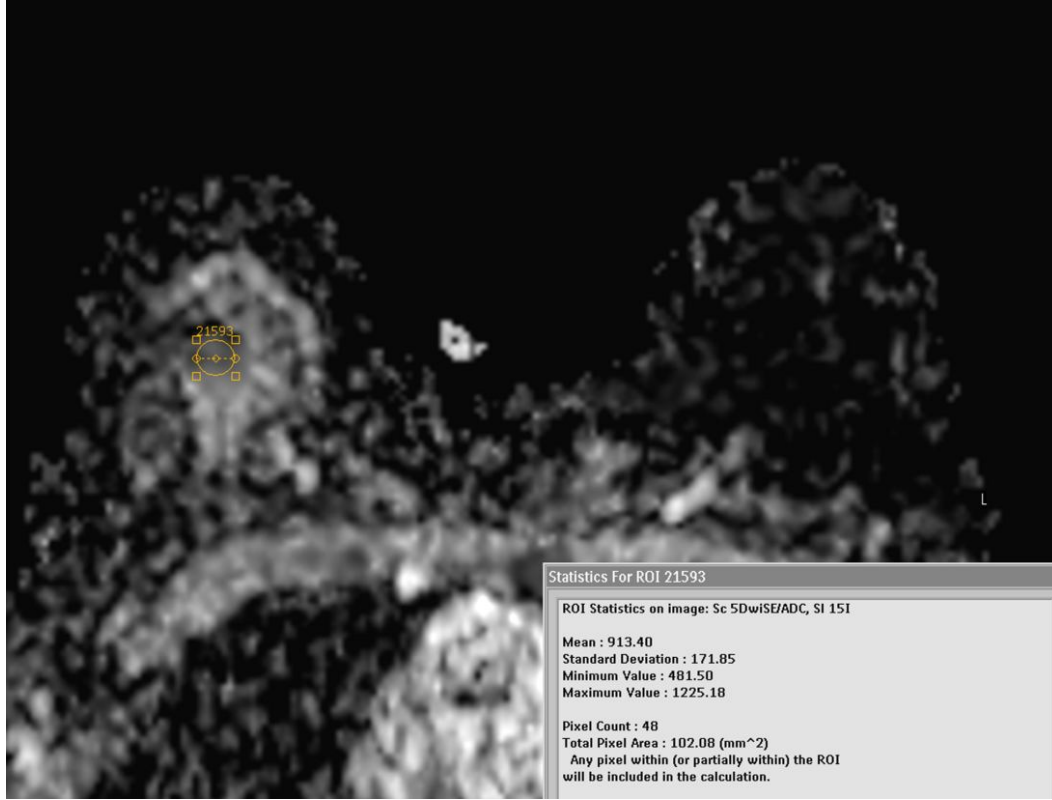


Aksiyel EPI dW b1000



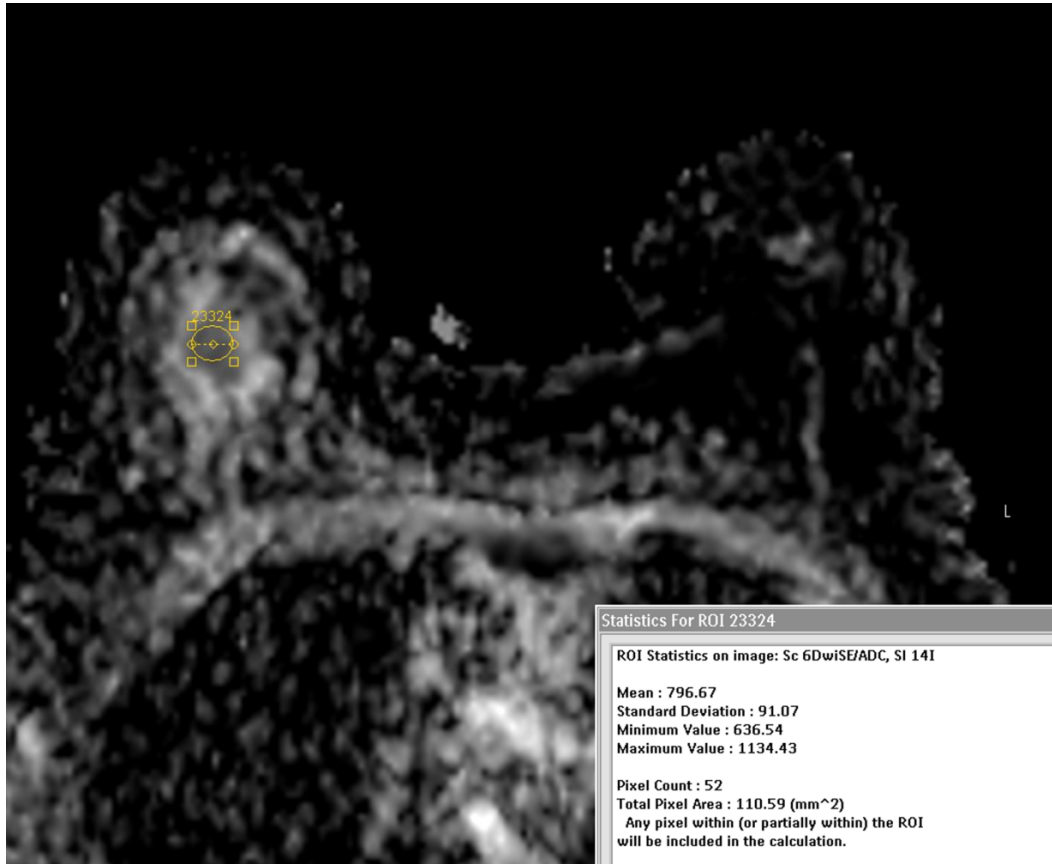
Aksiyel EPI dW b1500

Sağ memede DW b1000 ve DW b1500 imajlarda kitlede difüzyon kısıtlaması izlenmektedir.



ADC b 1000

Sağ memedeki
kitlesel
lezyonun b
1000 değeri
0,91 ve b 1500
değeri 0,79
ölçülmektedir.

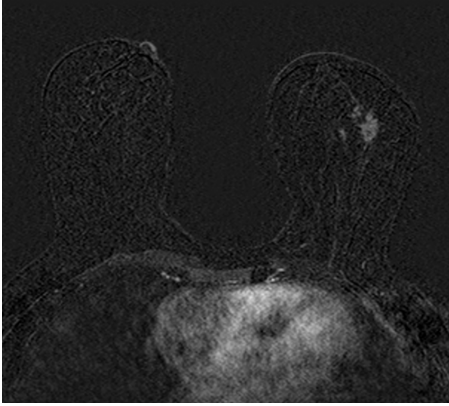


ADC b 1500

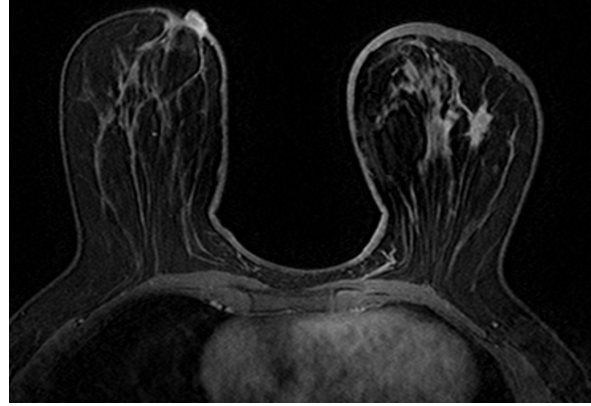
OLGU 2:

40 yaşında kadın olgu, patolojik tanısı invaziv duktal karsinom , multifokal multisentrik tm., histolojik grade 1, ER ve PR pozitif, C Erb B2 ve Ki 67 negatif , lezyonun ADC b1000: 0,79, ADC b1500 : 0,62 ölçülmektedir.

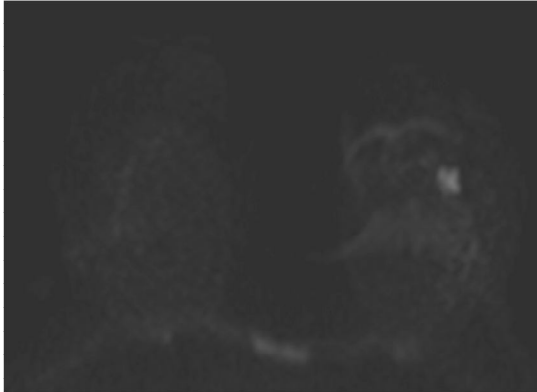
Şekil 5.2



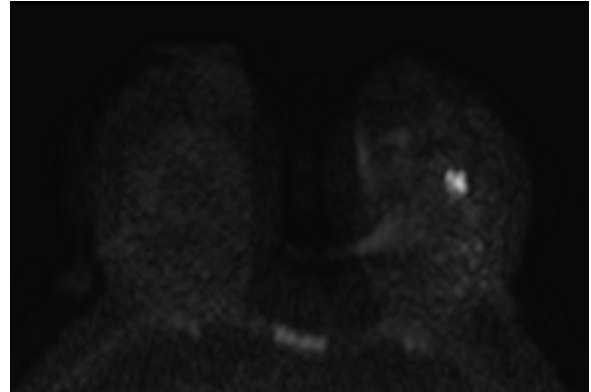
Aksiyel kontrastlı subtraction (3-1)



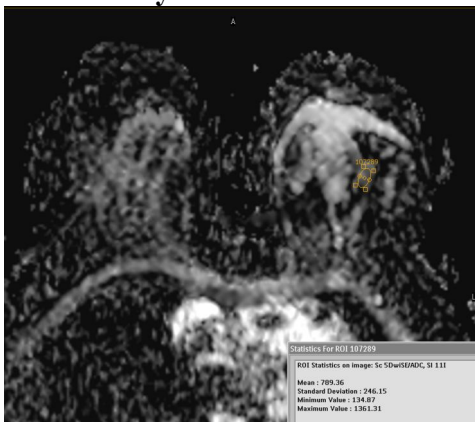
Aksiyel kontrastlı T1A Gradient MR



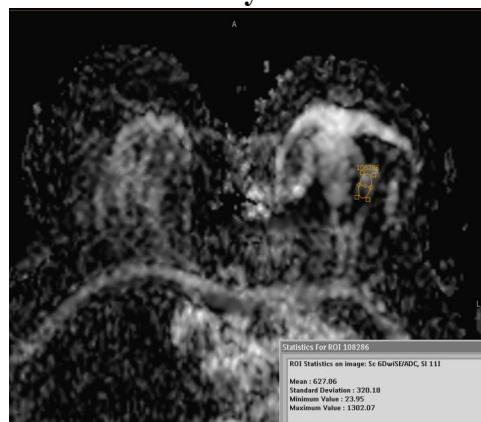
Aksiyel EPI dW b1000



Aksiyel EPI dW b1500



ADC b1000

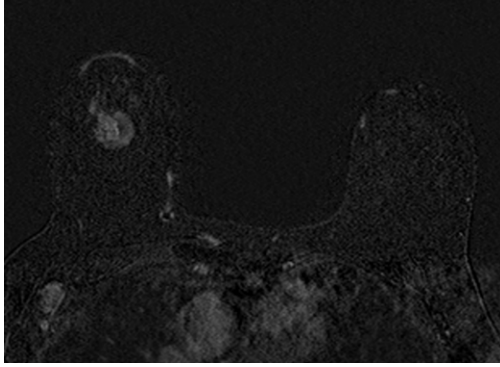


ADC b1500

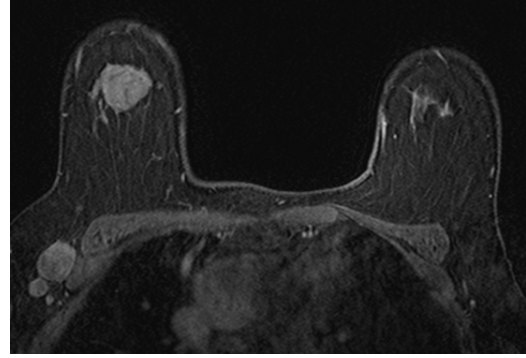
OLGU 3:

51 yaşında kadın olgu, patolojik tanısı invaziv duktal karsinom , histolojik grade 2, ER/PR negatif, C Erb B2 negatif, Ki 67 pozitif , lezyonun ADC b1000 0,99, ADC b1500 0,9 ölçülmektedir.

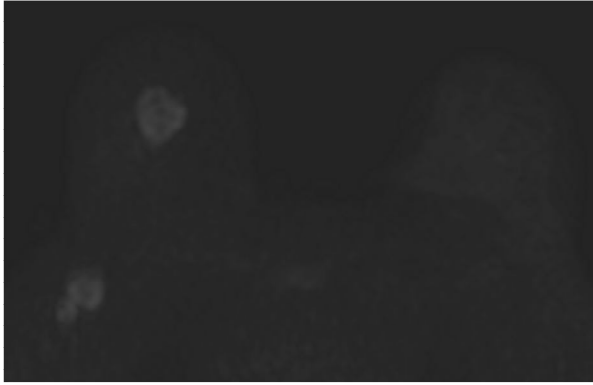
Şekil 5.3:



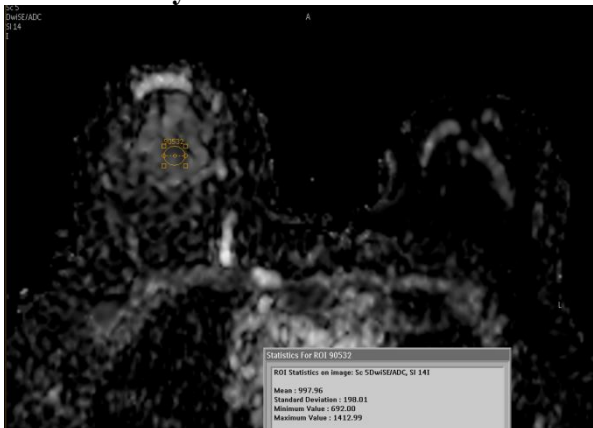
Aksiyel kontrastlı subtraction (3-1)



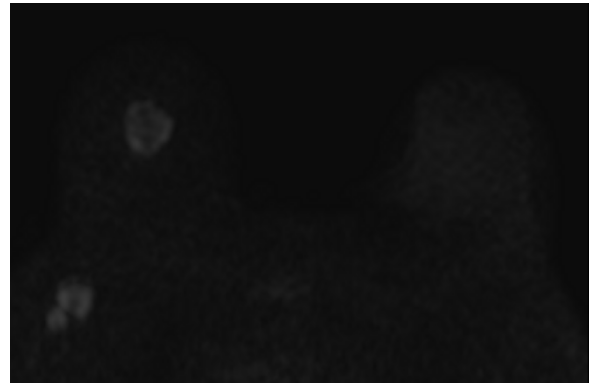
Aksiyel kontrastlı T1A Gradient MR



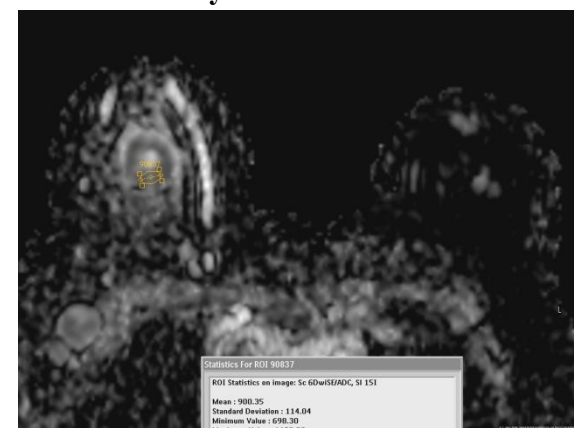
Aksiyel EPI dW b1000



ADC b1000



Aksiyel EPI dW b1500

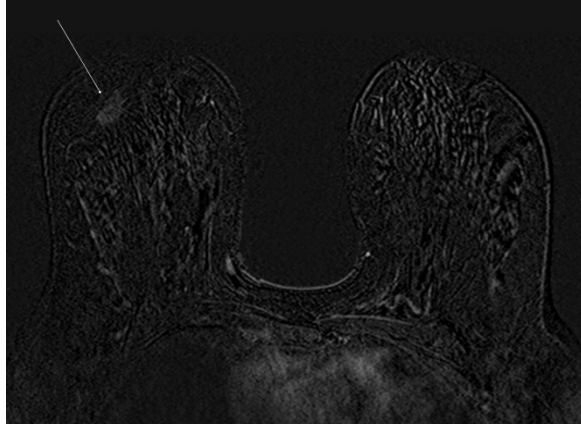


ADC b1500

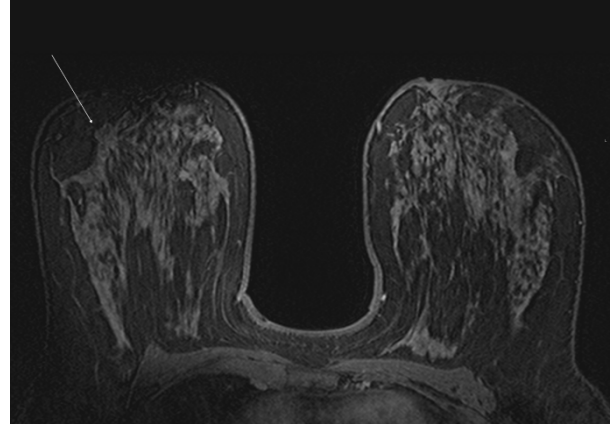
OLGU 4:

53 yaşında kadın olgu, patolojik tanısı invaziv duktal karsinom , histolojik grade 1, ER/PR pozitif, C Erb B2 negatif Ki 67 pozitif olgu. lezyonun ADC b1000 0,8, ADC b1500 0,72 ölçülmektedir.

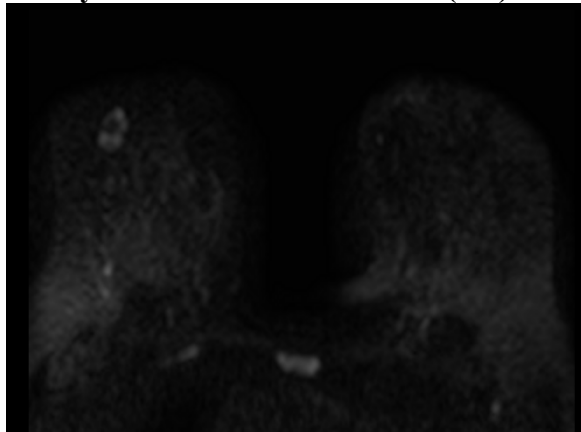
Şekil 5.4:



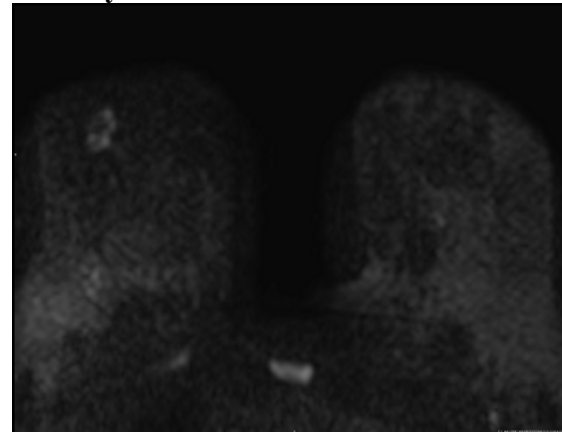
Aksiyel kontrastlı subtraction (3-1)



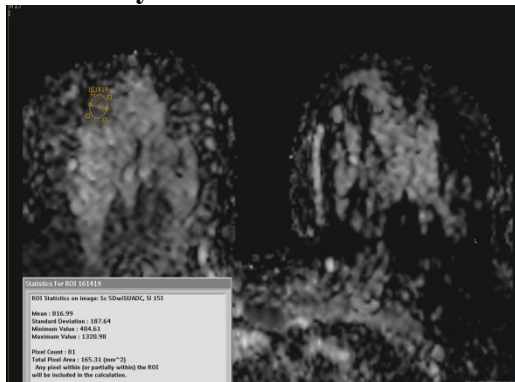
Aksiyel kontrastlı T1A Gradient MR



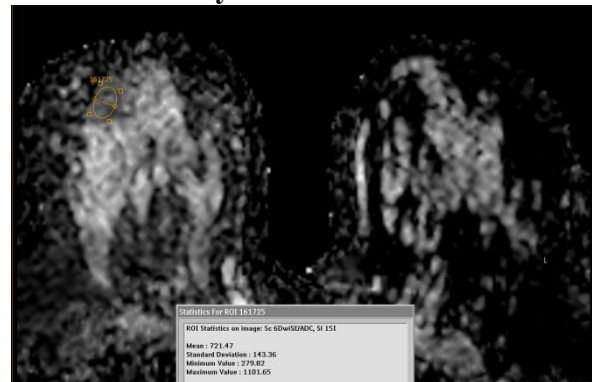
Aksiyel EPI dW b1000



Aksiyel EPI dW b1500



ADC b1000

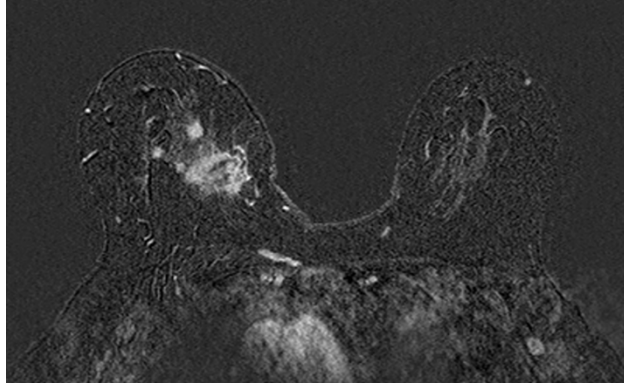


ADC b1500

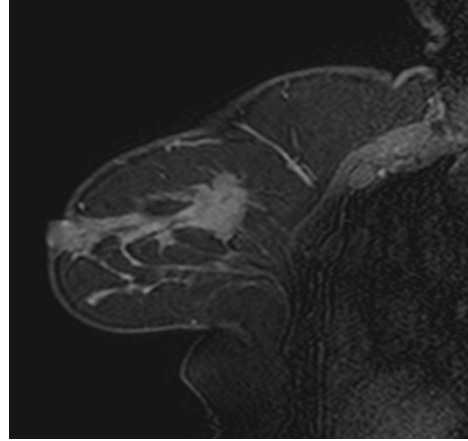
OLGU 5:

53 yaşında kadın olgu, patolojik tanısı invaziv duktal karsinom , histolojik grade 2, ER/PR pozitif, C Erb B2 negatif Ki 67 pozitif olgu. multifokal multisentrik ,bilateral, lezyonun ADC b1000 0,8, ADC b1500 0,7

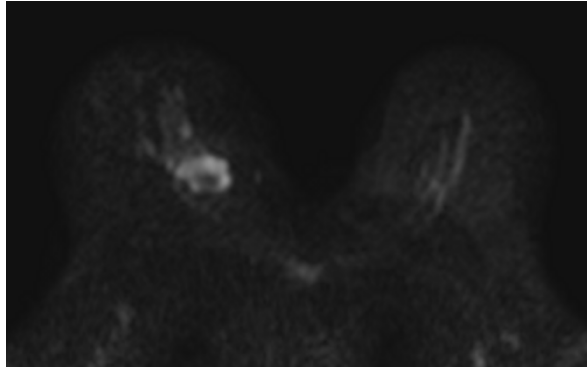
Şekil 5.5:



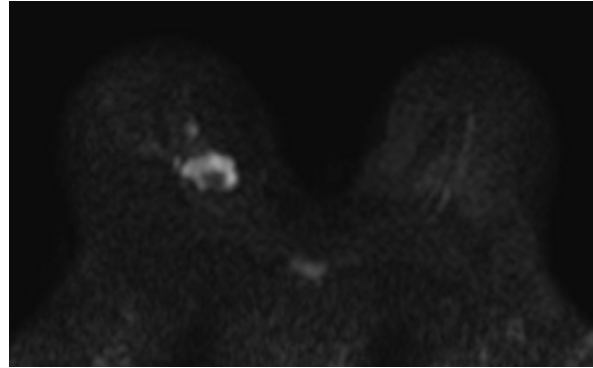
Aksiyel kontrastlı subtraction (3-1)



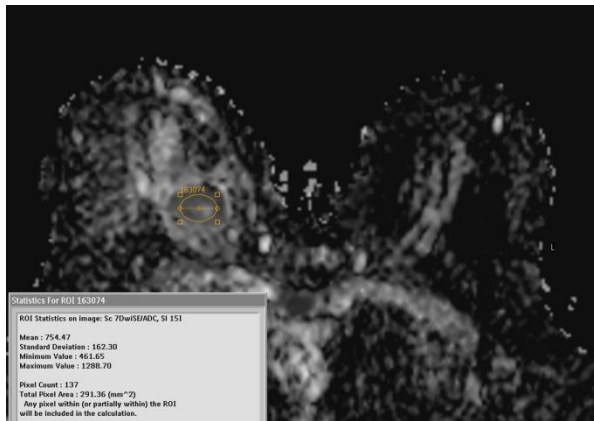
Sagittal kontrastlı T1A Gradient MR



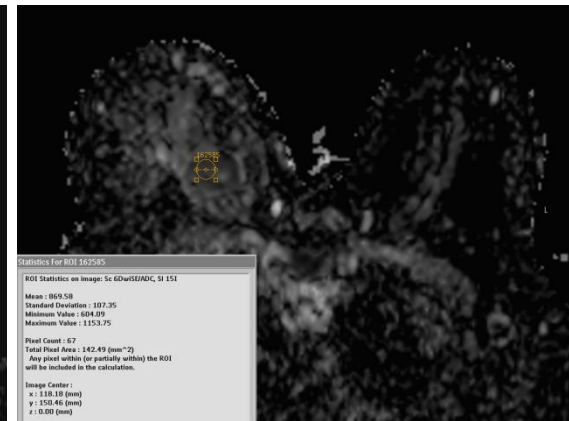
Aksiyel EPI dW b1000



Aksiyel EPI dW b1500



ADC b1000

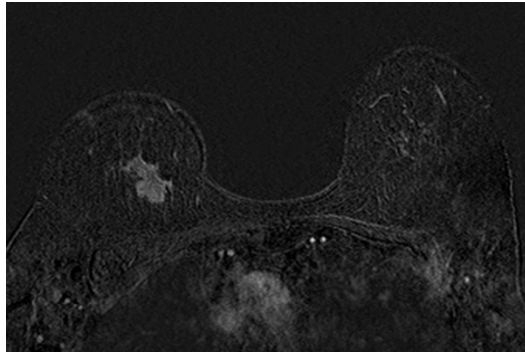


ADC b1500

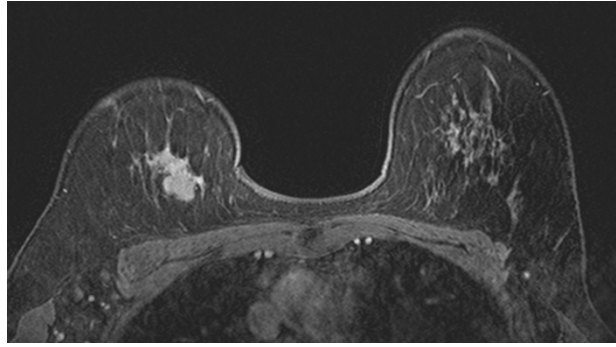
OLGU 6:

63 yaşında kadın olgu, patolojik tanısı invaziv duktal karsinom , histolojik grade 0, ER pozitif PR negatif, C Erb B2 negatif Ki 67 pozitif olgu. Multifokal multisentrik , lezyonun ADC b1000 1,0 , ADC b1500 0,83 ölçülmektedir.

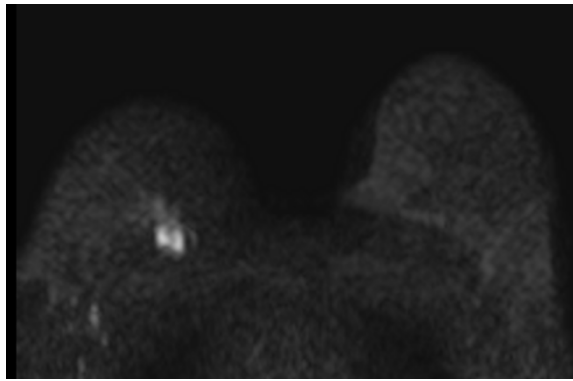
Şekil 5.6:



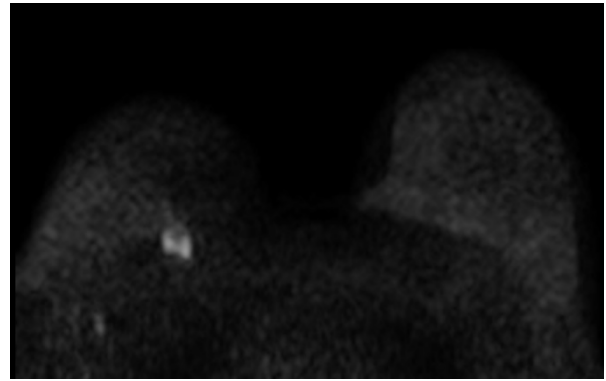
Aksiyl kontrastlı subtraction (3-1)



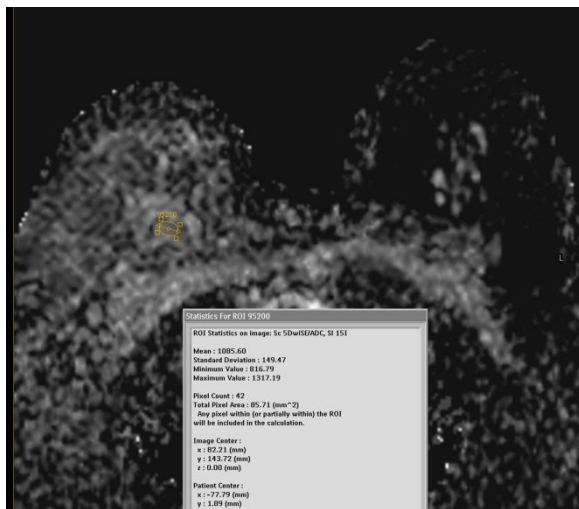
Sagittal kontrastlı T1A Gradient MR



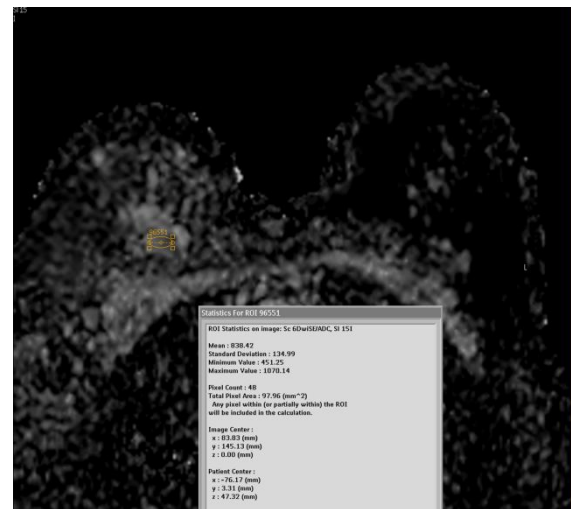
Aksiyl EPI dW b1000



Aksiyl EPI dW b1500



ADC b1000

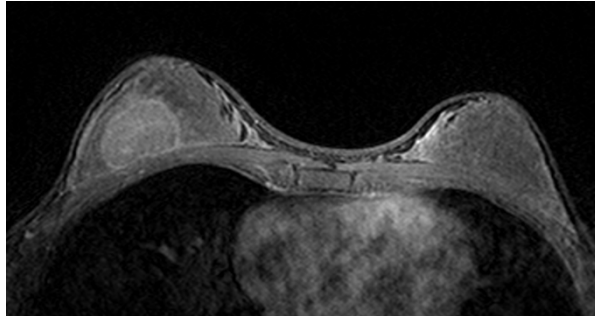


ADC b1500

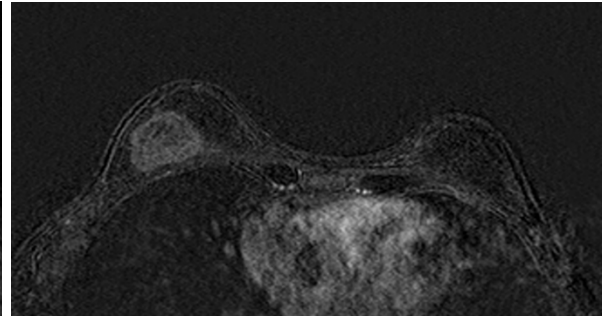
OLGU 7:

25 yaşında, meme ca tanısı mevcut kadın olgu kliniğimizde pre-op evreleme amacıyla Meme MR yaptırdı. Olgunun patolojik tanısı invaziv duktal karsinomdu. Histolojik grade 2, ER/PR pozitif, C Erb B2 negatif, Ki 67 pozitif, lezyonun ADC b1000 1,0, ADC b1500 0,9 ölçülmektedir.

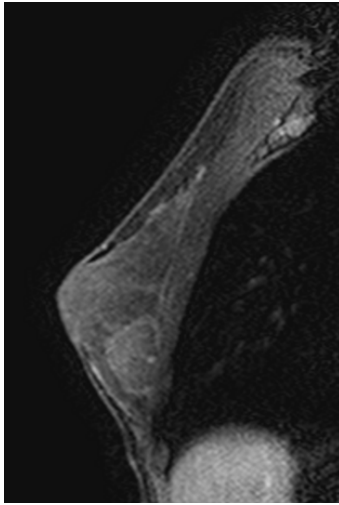
Şekil 5.7:



Aksiye kontrastlı subtraction (3-1)

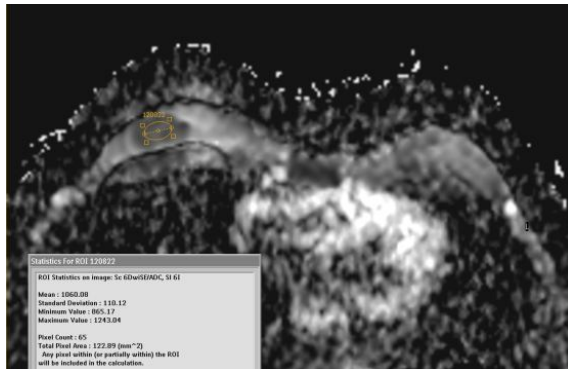


Sagittal kontrastlı T1A Gradient MR

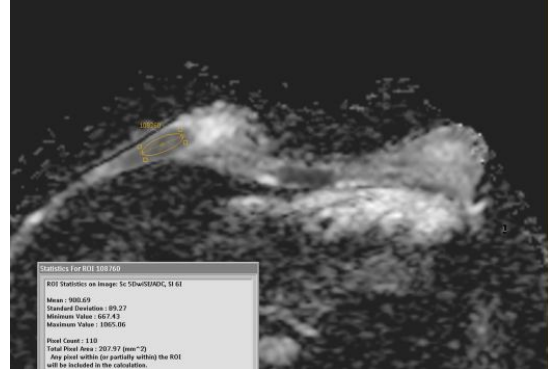


Sagittal kontrastlı T1A Gradient

Sağ meme saat 6'da yaklaşık 3cm çaplı mass lezyon izlenmektedir. ADC b1000 değeri 1,0 ve ADC b1500 değeri 0,9 ölçülmektedir.



ADC b1000



ADC b1500

6. TARTIŞMA

Meme MR meme kanseri değerlendirmesinde özellikle son yıllarda gittikçe artan sıklıkla kullanılmaktadır. Meme kanseri heterojen bir kanser olup bu heterojenite nedeniyle onkolojik tedaviye farklı cevaplar verebilmektedir. Bu yüzden en iyi tedaviyi saptayıp olgunun prognozunu ve sağ kalımını artırmak için meme kanseri için prognostik faktörlerin bilinmesi önemlidir.

Klinikte sıklıkla klasik (tümör çapı, aksiller lenf nodu durumu, histopatolojik grade, multifokal hastalık, lenfovasküler invazyon) ve moleküler (ER, PR, Cerb-B2, Ki 67) prognostik faktörler kullanılır (18,19,117,118,119). Aksiler lenf nodu tutulumunun olup olmaması, meme kanseri prognozunu tahmin etmekte kullanılan en önemli prognostik faktördür (47,120).

MR teknolojisindeki yeni gelişmeler sayesinde lezyonun morfolojik ve fonksiyonel özellikleri saptanmakta ve kanser biyomarkerları ile ilişkisi değerlendirilebilmektedir (121,122,123). Birçok çalışmada konvansiyonel meme MR'de mass lezyonların morfolojik ve kinetik özelliklerinin meme kanserinde bazı kötü prognostik faktörlerle ilişkisi olduğu saptanmıştır (1,47,124,126,127). Son yıllarda konvansiyonel meme MR ile eş zamanlı olarak yapılan difüzyon Meme MR'nin, konvansiyonel meme MR'ye ilave olarak meme kanser saptamada etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir. İlave olarak difüzyon meme MR ile lezyonun ölçülen ADC değerinin kanserli dokuyu ve normal meme parankiminin menstrüel döneme bağlı değişikliklerini göstermede etkin bir yöntem olduğu son dekatta yoğunlaşan çalışmalar ile gösterilmiştir (129). Bu çalışmalarda kanserli mass lezyonun ADC değeri ile meme kanserindeki prognostik faktörler arasındaki ilişkisi değerlendirilmiştir.

Difüzyon MR'de ADC değeri ile meme kanserindeki prognostik faktörler arasındaki ilişki hakkında literatürde farklı sonuçlar bildirilmektedir (13,15,16,17,129). ADC ölçülebilir bir değerdir. Mikroskopik hareket, suyun moleküler difüzyonu ve kanın mikrosirkülasyonundan etkilenir (129,131-135). Suyun difüzyonu da selülerite, viskozite, intra-extraselüler membran permeabilitesi, aktif transport, akım ve yapısal dizilimden etkilenir (128,129,137). Çoğu çalışmada gösterilmiştir ki malign lezyonlar benignlere kıyasla belirgin difüzyon kısıtlaması ve düşük ADC değerleri göstermektedir(128,131,132,135,138,139,140,141,142). Bunun kanser dokusundaki selüleritenin yüksek olmasına, büyük nükleuslu çok sayıda

makromoleküler protein içeriğine ve az extraselüler mesafeye bağlı olduğu düşünülmektedir(134,138) .

Difüzyon MR’de düşük b değerlerinin kullanımında (0-600s mm⁻²) tümör anjiyogenezisine bağlı perfüzyonda artış ve sonuç olarak ADC değerlerinde yükselme saptanmaktadır. Ancak yüksek b değerlerinde uzun TE’ ye bağlı olarak imaj distorsiyonu olmakta ve küçük lezyonların değerlendirilmesi zorlaşmaktadır (129,131,132). Bu nedenle çalışmamızda ADC ölçümü için 1000 ve 1500 olarak iki farklı b değeri kullanılmıştır.

ADC değeri ölçümü için ROI (a region of interest) uygun yerleştirilmelidir. ROI lezyonun solid kısmına yerleştirilmeli, kistik ve nekrotik kısımlar ve normal meme parankimi ölçüme katılmamalıdır(25,26,34,37,109,110,143). Çalışmamızda lezyon karakterizasyonunun en iyi şekilde değerlendirilebilmesi için ROI’yi mümkün olan en büyük boyutta ve lezyonun solid kısmına yerleştirdik.

Çalışmamızda aksiller lenf nodu durumu 1-3(N1) arasında olan olguların ADC 1000 ve 1500 değerleri, aksiller lenf nodu durumu 4-9(N2) arasında ve 9’dan büyük(N3) olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir. Ancak aksiller lenf nodu görülmeyen olgularla, 1-3 olan olgular arasında ADC 1000 ve 1500 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aksiller lenf nodu durumu 4-9 arasında olan olgularla, 9’dan fazla olan olgular arasında ADC 1000 ve 1500 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Malign tümörlerde ADC değerleri benignlere oranla daha düşük bulunmaktadır(125,128,129). TNM evrelemesine göre N2 ve N3 olan olgularda(aksiller lenf nodu tutulumu 4 ve daha fazla) T(primer tümör)’si ne olursa olsun olgu en az evre 3’tür. Meme kanserinde evre 3 olgu pre-op kemoterapi (KT) adaydır. Aksiller lenf nodu tutulumunun olup olmaması, meme kanseri prognozunu tahmin etmekte kullanılan bir prognostik faktördür (47,120). Sonuç olarak N2 ve N3 tümörlerde N1 ve N0’a göre ADC değerlerinin düşük izlenmesi kötü prognostik faktörle ilişkisini göstermektedir. Düşük ADC değerleri lenf nodu tutulumunu ve kötü prognozu gösteren bir prognostik değerdir ve olgunun evre 3 olduğunu ve dolayısıyla pre-op KT alacağını öngörebilir.

Abdel Razek (15) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde düşük ADC değerleri ile pozitif aksiler lenf nodu arasında ilişki bulunmuştur. Takashi ve arkadaşlarının (16) yaptıkları çalışmada bulgularımıza ters olarak aksiller lenf nodu pozitif

hastalarda yüksek ADC değerleri saptanmıştır. Takashi Kamitani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (16) sonucun farklı olması çalışmalarını nod negatif ve nod poitif olarak yapmalarına bizim ise çalışmamızı N0, N1, N2 ve N3'e göre yapmamıza, çalışmalarında dşuk b değerlerinin kullanılması, hasta sayısının farklı olmasına, kullanılan testlerinin farklılığına sekonder olabilir. Sung Hun Kim ve arkadaşlarının (129) yaptığı çalışmada ADC değerleri ve aksiller lenf nodu arasında korelasyon bulunmamıştır. Bunun nedeni Sung hun Kim ve arkadaşlarının (129) yaptığı çalışmada müsinöz ve medlle kanserler gibi yüksek ADC değerin sahip olabilecek alt grupların dahil edilmesi olabilir. Yapılan çalışmalarda medüller ve müsinöz kanserlerde yüksek selleriteye eşlik eden inflamasyon nedeniyle ADC değerlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (143). Bu yüzden çalışmamıza müsinöz ve medüller kanserleri dahil edilmedi İnvaziv duktal, invaziv lobuler ve invaziv komponenti mevcut olan insitu kanserler çalışmamıza dahil edildi. Bizim yorumumuz dşuk ADC değerleri N2 ve N3 pozitifliği ile korele olduğundan kötü prognostik faktör açısından anlamlıdır.

Çalışmamızda tümör çapı arttıkça ADC 1000 ve ADC 1500 değerleri azalan ilişki saptanmış ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tablo 4.13). Takeshi Kamitani (16) ve arkadaşlarının, Sung Hun Kim ve arkadaşlarının (129) ve Laura Martincich ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde ADC değerleri ve tümör boyutu arasında anlamlı istatiki ilişki saptanmamıştır. Ancak Abdel Razek (15)ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dşuk ADC değerleri ile büyük tümör boyutları arasında ilişki bulunmuştur. Bunun nedeni Abdel Razek ve arkadaşlarının çalışmalarına 1cm'nin altındaki tümörleri katmamaları olabilir. Bizim alışmamızda 44 lezyonun 7 tanesinde lezyon boyutu 1cm'nin altındaydı. Küçük lezyonlarda 3T dW MR inceleme lezyon saptamada 1.5T MR'ye göre daha faydalıdır. Çalışmalarımızı 1.5T MR ile yaptığımızdan küçük lezyonlarda güvenilirlik azalmaktadır.

Çalışmamızda histolojik ve nükleer gradelere göre olguların ADC 1000 ve 1500 değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Laura Martincich ve arkadaşları (13), Sung hun Kim ve arkadaşları (129) ve Takashi Kamitani ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde tümör grade'leri ile ADC değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak Abdel Razek (15) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dşuk ADC değerleri ile yüksek tümör grade'i arasında bir ilişki saptanmış ve sebebinin yüksek gradeli tümörlerdeki yüksek selleriteye bağlı olduğu bu çalışmada vurgulanmıştır (136,145,148). Sonuçlardaki farklılık çalışmamızda farklı histopatolojik alt türlerin (invaziv lobuler ve invziv

komponentin eşlik ettiği DCIS) de mevcut olması ve olgu sayısındaki farklılığa sekonder olabilir.

Çalışmamızda multifokal hastalık görülmesine ve lenfovasküler invazyona göre olguların ADC 1000 ve ADC 1500 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda, östrojen ve progesteron receptor ekspresyonuna göre olguların ADC 1000 ve ADC 1500 değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Sung hun Kim ve arkadaşlarının (129) çalışmasında da benzer şekilde ER/PR ekspresyonu ve ADC değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Takashi Kamitani ve arkadaşlarının (16), Laura Martincich ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmalarda ER ekspresyonu ile düşük ADC değerleri arasında korelasyon saptanmıştır. Ayrıca SY Choi ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışmalarda ER ve PR ekspresyonu ile düşük ADC değerleri arasında korelasyon saptanmıştır. Bunun nedeninin ER' nin anjiyogenetik yolu inhibe etmesine ve perfüzyonu azaltmasına bağlı olarak ADC'yi etkilediğini ve ER pozitif tümörlerin selüler olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmamızda korelasyon saptanmamasının nedeni hasta sayısındaki farklılığa, farklı histopatolojik alt tiplerin(invaziv lobuler ve invziv komponentin eşlik ettiği DCIS) ve farklı tümör boyutlarının çalışmamıza dahil edilmesi olabilir.

C-erbB-2 proteinine göre olguların ADC 1000 ve 1500 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. SY Choi ve arkadaşlarının (17), Sung hun Kim ve arkadaşları (129) ve Takashi Kamitani ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmada C-erbB-2 ve ADC değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Laura Martincich ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmalarda düşük ADC değerleri ile negatif Cerb-B2 değerleri arasında korelasyon bulunmuştur. Görüldüğü üzere bu konuyla ilgili literatürde farklı sonuçlar mevcut olup daha geniş olgu sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Ki-67 ekspresyonuna göre olguların ADC 1000 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış, ADC 1500 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ki-67 ekspresyonu negatif olan olguların ADC 1500 değerleri, pozitif olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür. Laura Martincich ve arkadaşları (13) ve Sung hun Kim ve arkadaşlarının (129) yaptığı çalışmalarda Ki-67 ve ADC değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. SY Choi ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza ters

olarak düşük ADC değerleri ile ki-67ekspresyonu pozitif olgular arasında korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızdaki farklılıkta farklı b değerlerinin kullanılması, hasta sayısındaki farklılık, kullanılan testlerinin farklılığı rol oyanayabilir.

Çalışmamızın limitasyonları; olgu sayısındaki rölaf azlık, günümüzde difüzyon MR' de standart b değerinin olmaması ve farklı b değerlerinde farklı sonuçların çıkması yer almaktadır. Ayrıca alışmamızda 44 lezyonun 7 tanesinde boyut 1 cm'nin, 24 tanesinde 2 cm'nin altındaydı. Küçük lezyonlarda 3T dW MR inceleme lezyon saptamada 1.5T MR'ye göre daha faydalıdır. Çalışmalarımızı 1.5T MR ile yaptığımızdan küçük lezyonlarda güvenilirlik azalmaktadır. Ayrıca Marini ve arkadaşları (128) yaptıkları çalışmada invaziv duktal karsinomların ADC değerlerinin diğer kanserlere kıyasla daha düşük olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda 33 olgunun 3'ü invaziv lobuler karsinomdu. Bu konuda daha yüksek olguya sahip, homojen hasta profilinde geniş serilere ihtiyaç bulunmaktadır.

7. SONUÇ

Çalışmamızda; meme kanserinin difüzyon meme MR özellikleri ile klasik (tümör çapı, aksiler lenf nodu durumu, histopatolojik grade, multifokal hastalık, lenfovasküler invazyon) ve moleküler (östrojen ve progesteron reseptör durumu, Cerb-B2 ve Ki-67) histopatolojik prognostik faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

ADC değerleri TNM evrelemesine göre N2 ve N3 olan (aksiller lenf nodu tutulumu 4 ve daha fazla) olgularda N1 olan (aksiller lenf nodu tutulumu 3' ten az) olgulara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Aksiler lenf nodu tutulumunun olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca düşük ADC değerleri lenf nodu tutulumu ve kötü prognoz ile ilişkiliydi. Ki-67 ekspresyonu negatif olan olguların ADC b1500 değerleri, pozitif olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu.

KAYNAKLAR

- 1-Tuncbilek N, Karakas HM, Oktem OO. Dynamic magnetic resonance imaging in determining histopathological prognostic factors of invasive breast cancers. *European Journal of Radiology*. 2005; 53: 199–205
- 2- Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. In: Collaboration with Bassler R [Winter PF, Trans.]. *Diagnostic breast imaging*. Stuttgart, New York: Thieme. 1997; p. 221–64.
- 3- Denise R. A. Caroline C. Bruce J. H. et al. Imaging and cancer: Research strategy of the American College of Radiology Imaging Network. *Radiology*. 2005; 235:741–751
- 4- Mahesh M. *Digital Mammography: An Overview*. *Radiographics*. 2004; 24: 1747–1760
- 5- Segel M, Paulus D, Hortobagyi G. Advanced primary breast cancer: assessment at mammography of response to induction chemotherapy. *Radiology*. 1988; 169: 49–54
- 6- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27, 825 patient evaluations. *Radiology*. 2002; 225: 165–175
- 7- Werner A. Kaiser, MS, MD *Dynamic Spiral MR Mammography*. *Radiology*. June 2000; 215: 919-920.
- 8- G.Esen, Meme MRG, Gövde Manyetik Rezonans. *Manyetik Rezonans Derneği Yayınları*. 2005
- 9- Cubuk R. , Tasali N., Narin B., Keskiner F., Celik L. , Guney S. Correlation between breast density in mammography and background enhancement in MR mammography. *Radiol med*. 2010; 115: 434–441
- 10- Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C *Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging*. *Eur Radiol*. 2008;18:1307–1318
- 11- Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS et al. *Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer*. *Radiology*. 2004; 233:830–849
- 12- Kuhl C. *The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice*. *Radiology*. 2007; 244:356–378
- 13- Laura Martincich, Veronica Deantoni , Ilaria Bertotto. *Correlation between diffusion-weighted imaging and breast cancer biomarkers*. *Eur Radiol*. 2012; 22:1519-1528
- 14- Fernanda Philadelpho Arantes Pereira, MDa,b,* ,Gabriela Martins, MDa,c. *Diffusion Magnetic Resonance Imaging of the Breast, Magn Reson Imaging*. *Clin N Am* . 2011; 19: 95–110

- 15-Ahmed Abdel Khalek Abdel Razek ,Gada Gaballa , Abdel Denewer. Invasive ductal carcinoma: correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors. *NMR Biomed.* 2010; 23:619-623
- 16-Takeshi KAMITANI*, Yoshio MATSUO, Hidetake YABUUCHI². Correlation between Apparent Diffusion Coefficient Values and Prognostic Factors of Breast Cancer. *Magn Reson Med Sci.* 2013; Vol. 12 No. 3: pp. 193-199
- 17- IS Y CHOI, MD, 1Y-W CHANG, MD, 1H J PARK, MD. Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. *The British Journal of Radiology.* 2012; 85: e474–e479
- 18- Esteva F. J., Hortobagyi G.N. Review Prognostic molecular markers in early breast cancer, *Breast Cancer. Res.* 2004; 6:109-118
- 19- Dotzlaw H, Leygue E, Watson PH, Murphy LC. Estrogen receptor-beta messenger RNA expression in human breast tumor biopsies: relationship to steroid receptor status and regulation by progestins. *Cancer Res.* 1999; 59:529-532.
- 20- Fuqua SA, Schiff R, Parra I, Friedrichs WE, Su JL, McKee DD, Slentz-Kesler K, Moore LB, Willson TM, Moore JT. Expression of wild-type estrogen receptor beta and variant isoforms in human breast cancer. *Cancer Res.* 1999; 59:5425-5428.
- 21- Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. In: Thorax: Breast. Moore KL. 4th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999; 72–79.
- 22- April EW. Clinically Anatomy. In: Introduction to Clinically Anatomy: Breast. 3rd edition. Williams&Wilkins A Waverly Company, 1996; 12–14.
- 23- Kopans DB. Breast Imaging. 3rd Edition. Philadelphia Lipincott Williams&Wilkins 2007
- 24- Rosen PP. Breast pathology. 4th Edition. Philadelphia, Lipincott Williams Wilkins, 2002
- 25- Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, et al. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci.* 2005;4:35–42.
- 26- Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S, et al. Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer. *RadiatMed.* 2008;26:222–226.
- 27- Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. Diseases of the breast. 3th Edition Philadelphia Lippincott Williams Wilkins, 2000
- 28- LW Basset, V.J., R Jahan, YS Fu, RH Gold, Diagnosis of Diseases of the Breast. 1997: WB Saunders.
- 29- Houssami N, Cheung NM, Dixon JM. Fibroadenoma of the breast. *Med J Aust.* 2001; 174: 185-188.

- 30- Marcopoulos C, Kouskos E, Mantas D, Kontzoglou K, Antonopoulou K, Revenas Z, Kyriakou V. Fibroadenomas of the breast: is there any association with breast cancer?. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004; 25:495-497.
- 31- Shin S, Schneider HB, Cole FJ Jr, Laronga C. Follow-up recommendations for benign breast biopsies. *Breast J.* 2006; 12:413-417
- 32- Heywang-Köbrunner S.H, Dershaw D.D, Schreer I. *Diagnostic Breast Imaging. Mammography, Sonography, Manyetic Resonans Imaging, and Interventionel Procedures.* Second edition. 2001; 252–310.
- 33- Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. Diagnostic Accuracy of mammography, clinical examination , US, and MR imagin in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology.* 2004; 233:830-849
- 34- Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2002;16:172–178.
- 35- Shaaban AM, Sloane JP, West CR, et al. Histopatolojic typers of Benign Breast lesions and risk of breast cancer: Case control study. *Am J Surg Patho.* 2002; 26:421-430
- 36- Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. Breast cancer risc associated with proliferatif disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 71. 1993;1258-1265,
- 37- Park MJ, Cha ES, Kang BJ, Ihn YK, Baik JH. The role of diffusionweighted imaging and the apparent diffusion coefficient (ADC) values for breast tumors. *Korean J Radiol.* 2007;8:390–396.
- 38- Mossa-Basha M, Fundaro G, Shah B. , Sharif Ali et al. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: MR Imag-ing Findings with Histopathologic Correlation. *RSNA.* 2010
- 39- Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Sullivan DC. MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology.* 1997;202(2):413–420
- 40- Recht A, Rutgers EJ, Fentiman IS, Kurtz JM, Mansel RE, Sloane JP. The Fourth EORTC DCIS Consensus Meeting (Château Marquette, Heemskerk, The Netherlands, 23–24 January 1998): conference report. *Eur J Cancer.* 1998;34(11):1664–1669.
- 41- Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol.* 2004;182:101–110.
- 42- Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. A meta analysis. *JAMA.* 1995; 274: 381–382
- 43- Facius M, Renz DM, Neubauer H et al. Characteristics of ductal carcinoma in situ in magnetic resonance imaging. *Clin Imaging.* 2007; 31(6):394–400.

- 44- Ikeda DM, Birdwell RL, Daniel BL. Potential role of magnetic resonance imaging and other modalities in ductal carcinoma in situ detection. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2001; 9(2):345–56.
- 45- Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstete Gynecol*. 2005; 17:55-60
- 46- Singletary E., Allred C., Ashley P., et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20:3628-3636.
- 47- Szabó BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol*. 2003;13: 2425–2435.
- 48- Beute BJ, Kalisher L, Hutter RV. Lobular carcinoma in situ of the breast :clinical , pathologic and mammographic features . *AM J Roentgenol*. 1991; 157:257-265
- 49- Lopez J, Bassett L. Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Spectrum of Mammographic, US, and MR Imaging Findings. *RadioGraphics*. January 2009; 29: 165-176.
- 50- Fu KL, Fu YS, Lopez JK, Cardall SY, Bassett LW. The normal breast. In: Bassett LW, Jackson VP, Fu SK, Fu YS, eds. *Diagnosis of diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 2005; 396.
- 51- Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW, Stewart HJ. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: an evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease. *Br J Surg* 1983;70(9): 513–516.
- 52- Butler RS, Venta LA, Wiley EL, Ellis RL, Dempsey PJ, Rubin E. Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1999; 172(2):325–330.
- 53- Evans WP, Warren Burhenne LJ, Laurie L, O’Shaughnessy KF, Castellino RA. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic characteristics and computer-aided detection. *Radiology* 2002;225(1):182–189.
- 54- Selinko VL, Middleton LP, Dempsey PJ. Role of sonography in diagnosing and staging invasive lobular carcinoma. *J Clin Ultrasound*. 2004;32(7): 323–332.
- 55- Yoo J, Woo O, Kim Y. Et al. Can MR Imaging Con-tribute in Characterizing Well-circumscribed Breast Carcinomas? . *RadioGraphics*. October 2010; 30: 1689-1704.
- 56- Memis A, Ozdemir N, Parildar M, Ustun EE, Erhan Y. Mucinous (colloid) breast cancer: mammographic and US features with histologic correlation. *Eur J Radiol*. 2000;35(1):39–43.
- 57- Lam WW, Chu WC, Tse GM, Ma TK. Sonographic appearance of mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(4):1069–1074.
- 58- Cardenosa G, Doudna C, Eklund GW. Mucinous (colloid) breast cancer: clinical and mammographic findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1994; 162(5):1077–1079.

- 59- Gallager HS. Pathologic types of breast cancer: their prognoses. *Cancer* 1984;53(suppl 3):623–629. 3.
- 60- Tuncel E. Klinik Radyoloji. Güneş & Nobel , Bursa 2008, 2. Baskı
- 61- Mahadevappa M., AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents. *RadioGraphics*. 2004;24: 1747-1760
- 62- B L Daniel, Y F Yen, G H Glover . Breast disease: dynamic spiral MR imaging. *Radiology*. November 1998; 209:499-509
- 63- Beck., R. Contrast enhancement of proliferative dysplasia in MRI of the breast due to the menstruation cycle. in *ECR'93 Book of Abstracts*. 1993, Springer: Berlin, Heidelberg, New York. p. 151.
- 64-Rausch D. , Hendrick R. E. How to Optimize Clinical Breast MR Imaging Practices and Techniques on Your 1.5-T System. *RadioGraphics* .September 2006; 26: 1469-1484
- 65- Kuhl C. , Mielcareck P., Klaschik S. , et al. Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions. *Radiology*. April 1999; 211: 101-110
- 66- Macura K. J., Ouwerkerk R., Jacobs M. A. et al. Patterns of Enhancement on Breast MR Images: Interpretation and Imaging Pitfalls. *RadioGraphics*. November 2006; 26: 1719-1734
- 67- Kristoffersen Wiberg M, Aspelin P, Perbeck L, Bone B. Value of MR imaging in clinical evaluation of breast lesions. *Acta Radiol*. 2002; 43:275–81.
- 68- Christiane Kuhl, MD. The Current Status of Breast MR Imaging Part I. Choice of Technique, Image Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice, *Radiology*: Volume 244: Number 2—August 2007.
- 69- Kuhl CK, Mielcarek P, Schild HH. Sensitivity of 2D and 3D GRE sequences in dynamic breast MR imaging: systematic controlled study with intraindividual comparison (abstr). *Radiology*. 1996; 201(P):130.
- 70- Schnall MD, Orel SG. Breast MRI. *Breast Dis*. 1998;10:97-111.
- 71- Masanori Hirose, MD, Takashi Hashizume, MD, Nobutaka Seino, MD, Hayato Kubota, MD, Hiroshi Nobusawa, MD, and Takehiko Gokan, MD. Atlas of Breast Magnetic Resonance Imaging. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2007;36:51-65.
- 72- Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, et al. Breast MR imaging: Interpretation model. *Radiology*. 1997;202:833-41.
- 73- Lieberman L, Morris EA, Dershaw DD, et al. Ductal enhancement on MR imaging of the breast. *AJR* .2003;181:519-25.
- 74-Hahn EL: Spin echoes. *Physiol Rev*. 1950; 80:580-594,.

- 75-Das TP, Saha AK: Mathematical analysis of the Hahn spin-echo experiment. *Phys Rev.* 1954;93:749-756
- 76) Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed.* 1995;8:333-344
- 77) Van Bruggen N, Roberts TP, Cremer JE. The application of magnetic resonance imaging to the study of experimental cerebral ischaemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev .* 1994;6:180-210
- 78- Rowley HA, et al. Diffusion MR imaging: Theory and applications. *Neuroimaging Clinics of North America.* 1999; 9:343-361.
- 79-Edelman R, Zlatkin MB, Hesseluk JR. Clinic Magnetic Resonance Imaging. In: Principles of Diffusion and Perfusion MRI. Buxton RB, Lawrence RF, Pottumarthi VP. Pp 233-249. WB Saunders Company, Philadelphia, 1996, 2nd edition.
- 80-Kuhl C K, Bieling H B, Gieseke J, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology.* April 1997; 203: 137-144.
- 81- Sardanelli F, Melani E, Ottonello C, Parodi RC, Imperiale A, Massa T, Parodi GC, Canavese G. Magnetic resonance imaging of the breast in characterizing positive or uncertain mammographic findings. *Cancer Detect Prev.* 1998; 22:39-42.
- 82- Lee C, Smit R, Levine J et al. The clinical utility of MR imaging of the breast for the evaluation of the problem mammogram. *Am J Roengenol.* 1999; 173:1323
- 83- Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, Samulski TV, Dewhurst MW. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Roentgenol.* 2003; 181:1275-1282.
108
- 84- Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, Zuiani C. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MRI imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2004; 14: 1371-1379.
- 85- Morris E, Schwartz LH, Dershaw DD, Van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology.* 1997; 205:437- 440.
- 86- Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Franker DL, Solin LJ. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology.* 1999; 212: 543- 549.
87. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys SH. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mamografi and US for demonstrating extent. *Radiology.* 1995; 197: 743-747

88. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. Diagnostic Accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004; 233: 830-849.
89. Yang WT, Lam WW, Cheung H, Suen M, King WW, Metrewelli C. Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. *J Ultrasound Med*. 1997; 16: 791-797.
90. Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *Am J Roentgenol*. 2002; 179: 1493-1501.
- 91-Boetes C, Mus RD, Olland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys SH. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology*. 1995; 197:743-747.
- 92- Yang WT, Lam WW, Cheung H et al. Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. *J Ultrasound Med*. 1997;16(12): 791-7.
- 93- Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *Am J Roentgenol*. 2002; 179:1493-1501
- 94-Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Esserman LJ, Hylton LM. MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. *Am J Roentgenol*. 2000; 175:1577- 1584
- 95- Siegelman ES. *Body MRI*. Elsevier Saunders. Çev. Olgun DÇ. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul 2008 (1. baskı); 425-473.
- 96- Heywang SH, Hilbertz T, Beck R, Bauer WM, Eiermann W, Permanetter W. Gd- DTPA enhanced MR imaging of the breast in patient with postoperative scarring and silicon implants. *J Comput Assist Tomogr*. 1990; 14: 348- 356.
- 97- Heywang– Kobruner SH, Schreer I, Dershaw DD. *Diagnostic breast imaging*. Stuttgart. New York. Thieme, 1997
- 98- Radiology, A.C.o., *Illustrated Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4th edition*. 4th ed, ed. A.C.o. Radiology. 2003, Reston,VA.
- 99- Keshgegian AA, Cnaan A: Proliferation markers in breast carcinoma. Mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. *Am J Clin Pathol*. 1995;104:42-49.
- 100- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet*. 1992; 339:1-15.
- 101- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998, 351:1451-1467. 47

- 102- Eifel P, Axelson JA, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1–3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:979-989.
- 103- Galea M. H., Blamey R. W. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. 1992;Volume 22, Number 3, 207-219
- 104- Holmes FA, Fritsche HA, Loewy JW, et al: Measurement of estrogen and progesterone receptors in human breast tumors: enzyme immunoassay versus binding assay. *J Clin Oncol*.1990; 8:1025-1035.
- 105- Teifke A. , Behr O. , Schmidt M. et al. Dynamic MR Imaging of Breast Lesions: Correlation with Microvessel Distribution Pattern and Histologic Characteristics of Prognosis. *Radiology*. May 2006;Volume 239: Number 2—
- 106- Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O, et al. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer*. 1993; 71:3926-3931.
- 107- Esteva-Lorenzo FJ, Sastry L, King CR: The erbB-2 gene: from research to application. In *Hormones and Growth Factors in Development and Neoplasia*. Edited by Dickson RB, Salomon DS. New York: John Wiley & Sons; 1998:421-444.
- 108- Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res*. 1990;50:4332-4337.
- 109- Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H, et al. Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci*. 2008;7:23–29.
- 110- Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, et al. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28:1157–1165.
- 111- Fitzgibbons P. L., Page D. L., Weaver D, et al. Prognostic Factors in Breast Cancer College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:966–978
- 112- Thor AD, Moore DM, Edgerton SM, et al. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:845–855.
- 113- Saitoh S, Cunningham J, De Vries EM, et al. P53 gene mutations in breast cancers in Midwestern US women: null as well as missense-type mutations are associated with poor prognosis. *Oncogene*. 1994;9:2869–2875.
- 114- Sobol H. BRCA1-p53 relationship in hereditary breast cancer. *Int J Oncol*. 1997;10:349–353.
- 115- Hawkins DS, Demers GW, Galloway DA. Inactivation of p53 enhances sensitivity to multiple chemotherapeutic agents. *Cancer Res*. 1996;56:892–898.

116- Zhang G., Kimijima I., Onda M. Tamoxifen-induced Apoptosis in Breast Cancer Cells Relates to Down-Regulation of bcl-2, but not bax and bcl-XL, without Alteration of p53 Protein Levels. October 1999;Vol. 5, 2971–2977,

117-Elston CW, Ellis IO. Pathologic prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grades in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991; 19:403–410.

118- Perez CA, Brady LW. Breast cancer. In: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. Lippincott, Philadelphia.1987; p. 730–86.

119- Fischer U, Kopka L, Brinck U, et al. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur Radiol*. 1997;7:1002–5

120- Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK (1999) Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 17:2334–2340

121-Bradford A. Moffat,* Thomas L. Chenevert,** Theodore S. Lawrence. Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 April 12; 102(15): 5524–5529.

122- Ralph Weissleder^{1,2} & Mikael J. Pittet¹. Imaging in the era of molecular oncology *Nature* 452, 580-589 (3 April 2008)

123- Gore JC, Manning HC, Quarles CC, Waddell KW, Yankeelov TE. Magnetic resonance in the era of molecular imaging of cancer. *Magn Reson Imaging*. 2011 Jun;29(5):587-600.

124- Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Dynamic MR imaging of invasive breast cancer: correlation with tumour grade and other histological factors. *Br J Radiol*. 1997 May;70(833):446-51.

125- Iacconi C. Diffusion and perfusion of the breast. *Eur J Radiol*. 2010; 76:386–390

126- Montemurro F, Martincich L, Sarotto I. Relationship between DCE-MRI morphological and functional features and histopathological characteristics of breast cancer. *Eur Radiol*. 2007 Jun;17(6):1490-7.

127- Narisada H, Aoki T, Sasaguri T, Hashimoto H, Konishi T, Morita M, Korogi Y. Correlation between numeric gadolinium-enhanced dynamic MRI ratios and prognostic factors and histologic type of breast carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Aug;187(2):297-306.

- 128- Marini C, Iaconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *Eur Radiol.* 2007 Oct;17(10):2646-55.
- 129- Kim SH, Cha ES, Kin HS, Kang BJ, Choi JJ, Jung JH, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30:615–20.
130. Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Magnetic resonance (MR) differential diagnosis of breast tumors using apparent diffusion coefficient (ADC) on 1.5-T. *J Magn Reson Imaging.* 2009; 30:249–255
131. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, Kan S, Hata H, Kuranami M, et al. Diffusion-weighted Imaging of malignant breast tumors. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29: 644–9.
132. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. Diffusion-weighted half-fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26:1042–6.
133. Pererira FPA, Martins G, Figueiredo E, Domingues MNA, Domingues RC, da Fonseca LMB, et al. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: Comparing the use of different b values. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:1030–5.
134. Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Magnetic resonance (MR) differential diagnosis of breast tumor using apparent diffusion coefficient (ADC) on 1.5-T. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30:249–55.
135. Costantini M, Belli P, Rinaldi P, Bufi E, Giardina G, Franceschini G, et al. Diffusion-weighted imaging in breast cancer: relationship between apparent diffusion coefficient and tumor aggressiveness. *Clin Radiol.* 2010;65:1005–12.
- 136- Guo Y, Cai Y, Cai Z, Gao Y, An N, Ma L, Mahankali S, Gao J. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion weighted imaging. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2002; 16: 172–178.
137. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K, et al. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology.* 1996;200:639–49.
- 138- Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gau YG, An NY, Ma L, et al. Differentiation of clinical benign and malignant lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2002;16:172–8.
- 139- Partridge SC, Mullins CD, Kurland BF, Allain MD, DeMarini WB, Eby PR, et al. Apparent diffusion coefficient values for discriminating benign and malignant breast MRI lesions: effects of lesion type and size. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:1664–73.
- 140- Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, Metens T, Chao SL, Lemort M. Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *J Magn Reson Imaging.* 2006;

24:319–24.

141. Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, DeBruhl N, Bassett LW. In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. *J Magn Reson Imaging*. 2002;15:693–704.

142. Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, Kamitani T, Soeda H, Setoguchi T, et al. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: lesion characterization using combination of dynamic contrast enhanced and diffusion-weighted MR images. *J Magnet Reson Imaging*. 2008;28:1157–65.

143- Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Umeoka S, Mountford C, Hatabu H. Diffusion-weighted imaging of mucinous carcinoma of the breast: evaluation of apparent diffusion coefficient and signal intensity in correlation with histologic findings. *AJR*. 2009; 193: 260–266.

TEZ ONAY SAYFASI