

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

**MEME KANSERİNDE DİNAMİK MR ÖZELLİKLERİ İLE
HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.GÜL YÜKSEL**

**TEZ DANIŞMANI:
DOÇ.DR. NURİ TASALI**

İSTANBUL 2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince destek ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemi sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Levent Çelik'e

Asistanlık eğitimim süresince destek ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemi sağlayan Anabilim Dalı başkanımız değerli hocam Doç. Dr. Rahmi Çubuk'a

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman öğrenmeye teşvik eden değerli hocam Doç. Dr. Nuri Tasalı'ya

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve destek ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocam Doç. Dr. Ahmet Midi' ye ve Yrd. Doç. Dr. Neşe Yener'e

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında destek ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocam Prof.Dr. Abut Kebudi ve Doç. Dr. Manuk Manukyan'a

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlanmış olduğum değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet Mahir Atasoy'a

Asistanlık eğitimim süresince deneyimi ve bilgisi ile yol gösteren, yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, değerli hocam Prof. Dr. Şefik Güney'e

Hastanemizde eğitim ve verimli çalışma olanağı sağlayan dekanımız Prof.Dr. Şaban Şimşek'e

Hastanemizde eğitim ve verimli çalışma olanağı sağlayan Başhekimimiz Doç. Dr. Alpay Örki'ye

Hastanemizde eğitim ve verimli çalışma olanağı sağlayan hastanemiz mütevelli heyet başkanı Sayın Hüseyin Şimşek, mütevelli heyet üyelerimiz ve hastane yöneticilerimize teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca katkı, destek ve yardımlarını esirgemeyen, beraber çalışmaktan zevk duyduğum kliniğimizde çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma ve Anabilim dalı sekreterimiz Meral Yalçinkaya'ya teşekkür ederim.

Tezimin yazılması aşamasında her an yanımda olan, beni destekleyen sevgili eşime sevgilerimi sunarım.

Üzerimde sonsuz hak ve emekleri olan anneme, aileme ve sevgili oğlum Mert Yüksel'e teşekkür ederim.

Dr. Gül Yüksel

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Memenin embriyolojisi, anatomisi ve fizyolojisi	2
2.2. Memenin parankim/stromal hastalıkları.....	4
2.2.1. Memenin Benign Lezyonları	4
2.2.2. Malign lezyonlar (karsinoma in situ)	5
2.2.3. Malign lezyonlar (invaziv meme kanserleri).....	8
2.2.3.1. İnvaziv duktal karsinom.....	8
2.2.3.2. İnvaziv lobüler karsinom.....	8
2.2.3.3. Medüller karsinom.....	9
2.2.3.4. Müsinöz (kolloid) karsinom.....	9
2.2.3.5. Tubüler karsinom	9
2.2.3.6. Meme kanseri evrelemesi	10
2.3. Memede görüntüleme yöntemleri.....	11
2.3.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	11
2.3.1.1. Meme MRG.....	11
2.3.1.2. Meme MR Endikasyonları	13
2.3.2. Mamografi, ultrasonografi.....	16
2.3.2.1. Mamografi	16
2.3.2.2. Mamografik Raporlama ve BI-RADS Sınıflaması	16

2.3.2.3. Ultrasonografi.....	18
2.4. Meme kanserinde patolojik prognostik faktörler	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR.....	27
5. OLGU ÖRNEKLERİ	33
6. TARTIŞMA	38
7. SONUÇ	41
KAYNAKLAR.....	42
TEZ ONAY SAYFASI	43

KISALTMALAR

ACR	American College of Radiology
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA1	Breast cancer susceptibility gene 1
ER	Östrojen reseptörü
FID	Free Induction Decay
FOV	Field of View
GE	Gradyent eko
GH	Büyüme hormonu
İDK	İnvaziv duktal karsinom
İLK	İnvaziv lobüler karsinom
İSDK	İn situ duktal karsinom
İSLK	İn situ lobüler karsinom
MR	Manyetik rezonans
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NEX	Number of Execution
PACS	Pictures Archiving and Communication System
PRL	Prolaktin
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	7
Tablo 2.2 USC/Van Nuys Prognostik İndeks Tedavi Guidelinleri	7
Tablo 2.3 Meme Kanseri TNM Sınıflandırması	10
Tablo 2.4 Meme Kanserinde Kabul Edilmiş ve Araştırma Safhasında Olan Prognostik Faktörler	18
Tablo 2.5 Histolojik Grade'lemede Kullanılan Modifiye Bloom-Richardson Sistemi	19
Tablo 2.6 Pro-anjiogenik ve Anti-anjiogenik Proteinler	22
Tablo 2.7 Apoptozis Regulator Üyelerinden Bcl-2 Ailesi	23
Tablo 4.1 İnvaziv Meme Kanserlerinin MRI da İzlenen Morfolojik Özellikleri ve MRI da İzlenen Niteliksel Kontrastlanma Paternlerinin Dağılımı	28
Tablo 4.2 İnvaziv Meme Kanserlerinin MRG'de İzlenen Eğri Tiplerinin Dağılımı	29
Tablo 4.3 İnvaziv Meme kanserlerinin Klasik Patolojik Prognostik Faktörlerinin Dağılımı.....	29
Tablo 4.4 İnvaziv Meme Kanserlerinin Moleküler Prognostik Faktörlerinin Dağılımı	29
Tablo 4.5 MR Bulgularının Klasik Prognostik Faktörler ile Korelasyonu.....	31
Tablo 4.6 MR Bulgularının Moleküler Biomarkerlar ile Korelasyonu	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL	SAYFA
Şekil 2.1 Memenin anatomisi	2
Şekil 2.2 Zaman-Sinyal İntensite Eğrisi.....	12
Şekil 2.3 BI-RADS mamografi bulgularının sınıflaması ve izleme protokolü	18
Şekil 5.1 Aksiyel standart substraktion MR	33
Şekil 5.2 Zaman sinyal eğrisinde lezyonda wash-out gösteren Tip III eğri formu	33
Şekil 5.3 Sagital kontrastlı T1A gradient MR	33
Şekil 5.4 Aksiyel kontrastlı T1A gradient MR	33
Şekil 5.5 Aksiyel standart substraktion MR	34
Şekil 5.6 Sagital kontrastlı T1A gradient MR.....	34
Şekil 5.7 Aksiyel standart substraktion MR	34
Şekil 5.8 Aksiyel standart substraktion MR	35
Şekil 5.9 Zaman sinyal eğrisinde lezyonda wash-out gösteren Tip III eğri formu	35
Şekil 5.10 Sagital kontrastlı T1A gradient MR.....	35
Şekil 5.11 Aksiyel kontrastlı T1A gradient MR	35
Şekil 5.12 Sagital kontrastlı T1A gradient MR.....	36
Şekil 5.13 Aksiyel standart substraktion MR	36
Şekil 5.14 Zaman sinyal eğrisinde lezyonda plato gösteren Tip II eğri formu	36
Şekil 5.15 Aksiyel yağ baskılı T2A MR.....	37
Şekil 5.16 Aksiyel yağ baskılı T2A MR.....	37

ÖZET

Meme kanserinde prognostik faktörler ile meme MRG'nin dinamik ve morfolojik özellikleri arasında ilişki var mı?

Amaç: Meme MRG ile lezyonun hem dinamik hem de morfolojik özellikleri hakkında bilgi edinilebilmektedir. Meme kanserinde patolojik prognostik faktörlerde hastanın tedavi protokolü ve sağ kalımını etkilemektedir. Bu çalışmada amacımız meme kanserli olgularda meme MRG'nin morfolojik ve kinetik özelliklerinin, meme kanseri patolojik prognostik faktörler ile olan ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Post-op meme kanseri tanısı mevcut 54 hastanın dosya ve MR görüntü kayıtları geriye dönük olarak tarandı. Bu hastaların tamamına hastanemiz radyoloji kliniğinde pre-op meme MR çekildi. Olguların morfolojik ve kinetik MRG özellikleri Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)'a göre sınıflandırılmıştır. 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. Meme MRG bulguları ile histopatolojik bulguların korelasyonunu değerlendirmede students t test, pearsons moment colleration coefficient, one way analysis of varians (ANOVA), x2 tests, stepwise multiple regresion analysis yöntemleri kullanıldı.

Bulgular: Meme MRG'deki lezyonun morfolojik özelliği olan spiküle marjin ile pozitif PR ($p = 0.05$) arasında, lezyonun homojen enhansman paterni ile pozitif ER ($p = 0.05$) ve pozitif PR ($p = 0.003$) arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Meme MRG'deki lezyonun kinetik özelliği olan kinetik eğrinin şekli ile prognostik faktör durumu arasında belirgin bir ilişki bulunmazken, erken pik time ile (<168 sn) yüksek tümör çapı ($p = 0.02$) ve yüksek histolojik grade ($p = 0.006$) arasında anlamlı korelasyon vardı. Ayrıca pozitif Ki67 ile erken pik zamanı arasında anlamlı korelasyon bulundu.

Sonuç: BI-RADS-MR özellikleri değerlendirildiğinde, kitlede spiküle marjin ve homojen enhansman paterninin izlenmesi iyi prognoz göstergesi olarak değerlendirilebilir. Erken pik zamanı ise meme kanserinde yüksek histopatolojik grade, yüksek tümör çapı ve pozitif Ki-67 ile korele olması nedeniyle de kötü prognoz öngörücüsü olarak kullanılabilir. Meme MR günümüzde preop evreleme gibi başlıca endikasyonlarının yanında, bu tanısal görüntüleme metodu ile prognozu değerlendirme konusunda da katma değer sağlanabilmektedir.

ABSTRACT

Is there a relationship between the dynamic and morphological characteristics of breast MRI and Prognostic factors, in breast cancer?

Objective: Breast MRI is used for acquiring information about both dynamic and morphological features of the lesion. 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 morphological features and enhancement parameters in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MR) imaging with histopathological prognostic factors.

Materials and method: MR images and clinical history records of 54 patients with surgicopathological diagnosis of breast carcinoma were reviewed retrospectively. All of these patient had pre-operative breast MRI in radiology clinic of our hospital. Morphological and kinetic MRI characteristics of the cases were classified according to Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS). 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 MRI findings and histopathological results Student 's t test, Pearsons coefficient colleration moment, one way analysis of varians (ANOVA), x2 tests, stepwise multiple regresion analysis methods are used.

Findings: Significant correlations between spiculated margin and positive PR ($p = 0.05$) was observed. Also significant corelation between homogeneous enhansman pattern of the lesion and positive ER ($p = 0.05$) and positive PR ($p = 0.003$) were observed. While there no significant correlations between the kinetic curve shape and pathological prognostic factor status. Significant correlations between early peak time (<168 sec) and high tumor diameter ($p = 0.02$) and high histological grade ($p = 0.006$) were observed. In addition, significant correlation was found between positive Ki67 and early peak time.

Conclusion: As BI-RADS-MRI features were evaluated, monitoring spiculated margin and homogeneous enhansman pattern in the mass can be considered as an indicator of good prognosis. Due to colleration between high histological grade, high tumor size and positive Ki-67 with early peak time can be used as a predictor of poor prognosis in breast cancer. Today, breast MRI is mainly used for preoperative staging, as well as, with this diagnostic imaging method additional value can be achieved in also evaluating of the prognosis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda akciğer kanserinden sonra en sık ikinci kanser nedeni ölüm sebebi meme kanseridir(1,2). Meme kanseri taramasında kendi kendine ve hekim tarafından muayene yapılması ile görüntüleme yöntemi olarak mamografi ve ultrasonografi (US) kullanılmaktadır. Meme lezyonlarının taranmasında mamografi temel yöntemdir ve lezyon saptamada % 69-90 duyarlılık oranlarına sahiptir (3,4). US mamografiyi tamamlayıcı yöntem olarak kullanılmaktadır. Mamografinin yetersiz kalabildiği durumlar özellikle dens meme yapısına sahip olan hastalardır. Bu hastalarda lezyonlar meme dokusuna süperpoze olarak gizlenebilmektedir. Mamografik olarak dens meme yapısına sahip hastalarda başvurulacak ilk görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. US lezyonların solid veya kistik olduğuna karar vermeye ve Doppler yardımı ile lezyonların damarlanmasının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Son 20 yılda gösterdiği hızlı gelişme ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik incelemeye olanak sağlaması, yüksek kontrast çözünürlüğüne sahip olması ve multiplanar görüntü alabilme yeteneği ile avantajlı bir yöntem olarak ön plana çıkmakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır. MRG özellikle diğer görüntüleme yöntemleri ile karar verilemeyen lezyonların kinetik özellikleri ile de değerlendirilmesinde, meme koruyucu cerrahi planlanan kanser tanısı almış olgularda multisentrisiteyi araştırmada, nüks-rezidü lezyon değerlendirilmede ve yağ nekrozu, skar dokusu, granülasyon dokusu gibi lezyonların ayırımında kullanılmaktadır (2,5,6). Geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalar, kontrastlı MRG'nin primer veya nüks meme kanserlerini saptamada yüksek duyarlılık gösterdiğini ortaya koymuştur (7). Kontrastlı meme MR'ın malignite saptamada duyarlılığı değişkendir çünkü fibroadenom veya fibrokistik değişiklikler gibi benign lezyonlar da benzer kontrast tutulumu gösterebilir (7). Ayrıca kontrastlı meme MRG'de normal fibroglandüler doku hormonal siklustaki değişikliklere bağlı fokal odaklar şeklinde kontrast tutabilir (8,9,10,11).

Meme kanseri prognozunu tahmin etmek amacıyla çok sayıda prognostik faktör tanımlanmıştır. Klasik prognostik faktörler (lenf nodu durumu, tümör çapı, histopatolojik grade) hastaliksız sağ kalımda önemli derecede korele olmaktadır. Öte yandan tedaviyi öngörmek açısından öneme sahip olan östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu ile Cerb-B2 pozitifliğinin de prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (13,14). Son dönemlerde steroid reseptörler haricinde prognozu değerlendirmede tümör hücrelerinin diferensiyasyon, invazivite ve metastaz kapasitesi ile korele olduğu düşünülen P53, Ki67 gibi moleküler biyomarkerların önemi de giderek artmaktadır (13,15). Ayrıca meme kanserinde tümörün vasküler özelliğini yansıtan *mikrovessel densitenin* prognostik öneme sahip olduğu bilinmektedir (16,17,18,19,20). *Mikrovessel dansite ile* MRG'deki kontrastlanma paterni arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. (16,17, 21, 22).

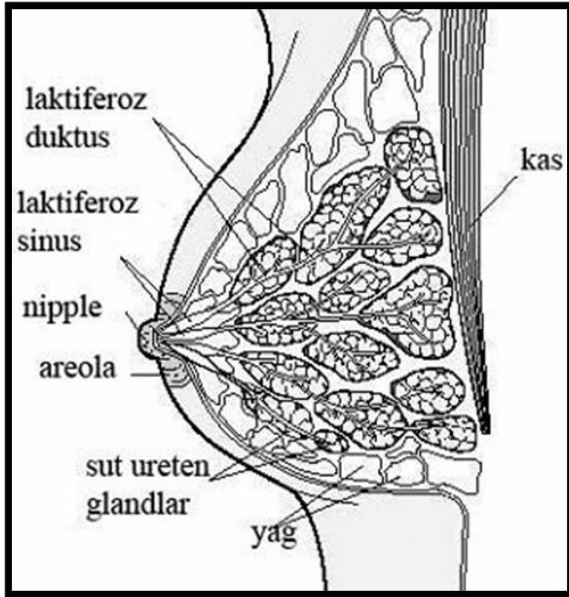
Bu çalışmada amacımız; MRG'nin morfolojik ve kinetik özellikleri ile tümör çapı, aksiler lenf nodu durumu, histolojik grade, gibi klasik patolojik faktörlerin yanı sıra östrojen ve progesteron reseptör durumu ile Cerb-B2 ve Ki-67 gibi moleküler prognostik faktörlerin korelasyonu değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin embriyolojisi, anatomi ve fizyolojisi:

Embriyonel hayatın 6. haftasında meme dokusunun gelişimi başlar, meme gelişimi gövdenin anterolateralindeki ektodermin epidermisin altındaki mezenşime doğru solid olarak büyümesi ile başlar. Meme dokusu kasıktan aksillaya kadar uzanan ektodermal köprü(süt çizgisi) şeklinde gelişir. Meme dokusunun gelişimi mezenşimden gelen indüktif olaya cevap olarak ortaya çıkar. Bu oluşumun çoğu atrofiye gider sadece az bir kısmı pektoral kas üzerinde kalır ve bu dokudan meme gelişir. 5. embriyojenik hayatta her memede primer süt kanalları oluşur ve bunlar 10-15 adet dallanan solid kord şeklindedir. 7-8. ayda bu duktusların içi boşalarak ve genişleyerek primer süt kanallarını oluşturur (KAY 1). Daha sonra her bir primer meme tomurcuğu birkaç sekonder meme tomurcuklarını oluşturur ve bunlar büyüyerek süt kanalları ve dallarını oluştururlar. Süt kristası boyunca varyasyonel olarak rudimenter bezler gelişebilir (23,24,25,26). Pubertede memede ilk değişim bud oluşumudur. Sonrasında meme başı gelişir ve areola genişler. Meme gelişiminde çeşitli hormonlar etkilidir. Memenin başlangıç gelişiminde östrojen etkili iken, lobüler gelişiminde progesteron etkisi ön plandadır.

Meme dokusu genel olarak cilt, cilt altı yağ dokusu, meme parankimi ve stromal dokudan oluşmaktadır. Meme dokusunun yoğunluğu genellikle üst kısımda ve sıklıkla dış kadranda yerleşmektedir. Memenin büyük bir kısmı yaklaşık dörtte üçü pektoralis major kası üzerinde yerleşir. Dışta serratus anteriorun, altta kısmen serratus anterior ve eksternal oblik kasın, içte de rektus kılıfının üst kısmını örter (23).



Meme göğüs ön duvarında yerleşir. Yetişkin memesi superfisyel fasya içerisinde yerleşir. Yüzeysel fasya yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakaya ayrılmaktadır. Memenin arka sınırını superfisyel fasyanın derin kısmı, ön sınırını yüzeysel fasyanın yüzeysel kısmı örter. Memenin lateral kısmı midaksiller çizgiye medialde ise sternum ile sınırlanır. Yüzeysel fasyasını yüzeysel kısımdan kaynaklanan fibröz lifler meme başına ve deriye doğru uzanır. Bu dokular memenin superior kısmında daha belirgindir ve cilt ile yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanan fibröz bantlardan oluşmaktadır, bu doku meme parankimine destek vermekte ve meme dokusunu septasyonlara ayırmaktadır, bu yapılara Cooper ligamanları denilmektedir (Şekil 2.1).

Şekil 2.1 Meme Anatomisi

Malign meme lezyonlarında bu yapıların infiltrate olması sonucu meme derisinde çukurluk oluşur ve genel olarak fibrozisinden kaynaklanır ve portakal kabuğu görünümünün oluşmasının nedeni bu infiltrasyondur (24,25, 26).

Memenin posteriorunda yağ dokusu bulunur ve bu nedenle meme hareket edebilir. Meme dokusu genellikle her iki tarafta simetrik şekildedir.

Meme dokusu modifiye sebace glandlardan oluşur. Meme dokusu 2. kostadan 6-7. interkostal alana kadar uzanır. Meme dokusu histolojik olarak, duktus ve asinüslerden

oluşan epitelyal dokular ve bağ dokusundan oluşan stroma olmak üzere iki ana kısımdan oluşmaktadır. Meme dokusu radyal bir şekilde yerleşim gösteren, 15-20 lobdan oluşur. Bu loblar birbirinden bağımsız yapılardır. Memenin temel fonksiyonel ünitesi lobüldür. Bu lobüller en ufak yapı olan alveol salkımından oluşmaktadır. Lobüller ve lobülleri direne eden terminal kanallar, lobül dışına uzanan ekstralobüler terminal duktus total olarak terminal duktal lobüler üniteyi (TDLÜ) oluşturur. TDLÜ 10-100 asiniden oluşur ve terminal duktuslara dökülür. Terminal duktalar daha geniş olan duktuslara dökülür ve en son lobun temel duktusuna dökülerek meme başına açılırlar. TDLÜ'nin epiteli iki kısımdan oluşmaktadır. Yüzeyde real epitelyal doku ve alt kısımda miyoepitelyal doku yer alır. Laktifer duktus meme başı tabanına girince genişleyerek laktifer sinüs adını alır. Bunlar koni şeklinde daralmakta ve ampulla ismi verilen kısımla meme başına açılırlar. TDLÜ önemli bir ünitedir ve çoğu invaziv meme kanseri bu üniteden orijinlenir.

Meme hastalıklarının değerlendirilmesinde memenin arteryel, venöz yapısı ve lenfatik boşalımı önemlidir (24).

Memenin arteryel beslenmesi;

Memenin iyi ancak çokta bol olmayan arteryel beslenmesi vardır. Temel olarak üç ana kaynak vardır; aksiller, interkostal ve internal mamarian arterdir. Lateral torasik arter, akromiotorasik ve subskapular arterler aksiller arterin dalıdır ve meme beslenmesine katkı sağlar. Varyatif olarak lateral torasik arter %60 vakada subskapular arterden orijinlenebilir. Anterior aortik interkostal arterin dalları olan lateral perforan arterlerde meme beslenmesinde rol oynar. İnternal mamarian arter boyun kökünden başlayarak 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.

Genel olarak memenin üst dış kısmı ve aksiller kuyruk kesimi aksiller arterin dalları olan superior torasik, torako-akromial arterin pektoral dalları, lateral torasik ve subkapsüler arterler tarafından beslenir. Memenin anterior ve medial kısımları internal torasik arterin perforan dalları tarafından beslenir. Torasik aortadan orijinlenen iki, üç ve dördüncü interkostal arterlerin perforan dalları memenin üst kesimini, meme başı-areolayı ve memeye komşu yapıları sulamaktadır (25,26).

Memenin venöz dolaşımı;

Meme başı- areola çevresinde sirküler venöz ağ mevcuttur. Bu bölgenin ve glandüler dokunun venöz drenajı arterleri ile aynı adı alarak ve onlara eşlik ederek sağlanır. Venöz drenajda sıklıkla varyasyon izlenir (23,24).

Memenin lenfatik dolaşımı;

Memenin lenfatik dolaşımı oldukça değişkendir. Memenin primer lenfatik drenajı aksiller lenf nodu gruplarına olur. Ancak aksiller lenf nodlarının grup sınırları net demarke edilememektedir. Anatomistler aksiler lenf nodu grubunu 5 e cerrahlar ise altı gruba ayırmaktadır. Bunlar aksiler ven grubu, aksiler venin posterior veya medialinde yer alır ve genel olarak üst ekstremitayı drene eder. Eksternal mamarian grup; pektoral minor kasının alt kısmında yer alır. Bu grup memenin lenfatik drenajının büyük kısmını almaktadır. Skapular grup; 6-7 adet lenf nodundan oluşur, aksillanın posteriorunda yer alır. Santral grup; aksiler yağa gömülüdür ve 3-4 adet geniş lenf nodlarından oluşur, genellikle pektoral minörden direkt afferent drenaj almaktadır. Subskapular grup; 6-12 lenf nodundan oluşur pektoral minor kasının üst kısmında yerleşirler, bu gruba diğer aksiler lenf nodu gruplarından lenf drenajı olur. interpektoral veya Rotter grubu; 1-4 adet küçük lenf nodundan oluşur, pektoral minor ve major kasları arasında lokalizedir. Bu lenf nodları santral veya subklaviküler lenf nodlarına geçer. Diğer bir sınıflama cerrahi olarak pektoralis minör kasına

göre tanımlanır. 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 (23,24).

Meme derisinin ve areolanın lenfatik boşalımının tama yakını koltuk altınadır (24).

2.2. Memenin parankimal/stromal hastalıkları:

2.2.1 Memenin benign lezyonları:

Fibrokistik hastalık (FKH)

Meme şikayeti olan hastaların %60- 70' inde memenin fibrokistik hastalık bulgularına rastlanmaktadır. Klinikte asemptomatikten ağrı, hassasiyet ve ele gelen kitleye varan çeşitli semptomlara neden olabilir. Bulgular kist, fibrozis, adenozis veya duktal hiperplazi gibi değişik patolojilerin biri veya birleşimi şeklinde olabilir.

Kistler

Meme kistleri meme dokusunda en sık izlenen benign lezyondur. Kistler dilate duktuslardır. Genellikle terminal duktal lobüller fibrokistik değişiklikler ile ilişkilidir. Kadınların yaklaşık yarısında, tek ya da multiple kistler izlenir ve bunlara fibrokistik değişiklikler olarak adlandırılır. Basit kistlerin iç yüzeyleri lineer epitel ile döşelidir ve seröz sıvı ile doludur (24). Komplike kist memenin konglomerasyon oluşturan veya yoğun içerik gösteren kistleri tanımlar. Kistler tipik mamografik sonografik özellikler gösteriyorsa ileri incelemeye gerek yoktur. Ağrılı, komplike kistler veya multiple septa içeren kistler boşaltılabilir.

Fibroadenom (FA)

Fibroadenomlar memenin en sık izlenen benign meme lezyonlarıdır. Konsensus görüşüne göre fibroadenomlarda meme kanseri için önemli artmış risk yoktur. Tanısı 'üçlü yöntem' yani muayene, görüntüleme ve cerrahi olmayan biyopsi yöntemi ile konulur. Tüm kadınların yaklaşık % 10'unda izlenir. Vakaların % 10-15'inde fibroadenomlar multifokal olabilir (27). Klinik olarak düzgün konturlu, ağrısız ve mobil lezyon olarak palpe edilirler. Fibroadenomlarda patlamış mısır benzeri kaba kalsifikasyonlar görülebilir. Mamografide, düzgün konturlu, homojen dens görünümde olan bu lezyonlarda, halo bulgusu gözlenebilir. Bu tümörler ultrasonografik olarak iyi sınırlı, düzgün konturlu, ovoid şekilli, mobil ve homojen internal eko paterninde izlenirler (28).

Papillom

Papillomlar intraduktal tümörlerdir ve histopatolojik olarak santralinde fibrovasküler bir koru çevreleyen benign epitel hücreleri ile örtülüdür. Tipik papillomlar klasik olarak soliter ve subareolar mass lezyonlar şeklindedir. Periferde papiller lezyonlar multiple olabilir ve hiperplastik değişiklik gösterebilir (29). Papiller lezyonlar genellikle kanar ve kanlı meme başı akıntısına neden olur. Bu lezyonlarda takiplerde azda olsa artmış kanser gelişim riski vardır, bunun nedeni epitelyal hiperplazi olmasıdır. İntraduktal papillomlar, periferik duktuslar içerisinde küçük, multipl lezyonlar olarak yerleşir. Mamografide bu lezyonlar sıklıkla gizlenir, bazen duktus içerisinde iyi sınırlı küçük lezyonlar olarak görülebilir. Galaktografik incelemede intraduktal sisteme iyotlu kontrast madde verilerek elde edilen görüntülerde, intraduktal dolun defekti olarak ya da duktusta ani kesilme görülmesi ile papillom tanısı konulur. Ultrasonografide bu lezyonlar duktusta genişleme ve nodüler lezyon şeklinde izlenebilir.

Adenom

Memenin nadir lezyonlarından, adenomlar benign lezyonlardır (30). Genç kadınlarda görülen bu lezyon histolojik olarak stromal komponent içeren benign epitelyal komponentten oluşur. Bu lezyonlar fibroadenoma dönüşebilir. Malign dönüşüm konusunda yeterli kanıt yoktur. Gebelik sırasında ya da postpartum dönemde laktasyon adenomları gelişebilir ve bu tip adenomlar hipertrofiye gland ve sekretuar elemanlardan oluşur (24). Klinikte mobil, ağrısız ve iyi sınırlı ele gelen lezyonlar şeklinde izlenir. Mamografide iyi sınırlı, homojen dansitede, yuvarlak, oval veya lobüle şekilli lezyonlar şeklinde görülür. Bu lezyonlarda "halo" bulgusu görülebilir. Nadiren içyapısında mikrokalsifikasyonlar görülebilir. Ultrasonografide adenomlar iyi sınırlı, oval şekilli ve homojen internal ekopaternalindedir. Lezyonlarda orta – güçlü posterior akustik güçlenme veya akustik gölgelenme de izlenebilir (31).

Filloides Tümörü (Sistosarkoma Filloides, Periduktal Stromal Tümör)

Filloides tümör fibroepitelyal bir tümördür. Pik yaşı üçüncü ve beşinci dekadlar arasındadır. Tüm meme tümörlerinin % 0,3'ünü oluşturur. Hastalarda en sık şikayet ele gelen kitle şeklindedir. Lezyon periduktal stromadan kaynaklanır ve kistik boşluklar içerisinde yaprağa benzer proliferasyon oluşturur. Bu lezyonlar klinik olarak hızlı boyut artışı gösterir ve genellikle büyük boyutlara 10 cm boyuta ulaşırlar. Filloides tümörlerin yaklaşık % 80'i benign tiptedir (32). Olguların % 5-20'sinde malign formu görülür ve metastaz yapar. Filloides tümörlerde, rezeksiyon sonrası rekürrens riski yüksektir (% 59). Fizik muayenede düzgün ya da irregüler konturlu, 10 cm'nin üzerinde boyutlara ulaşan kitle lezyonu palpe edilir. Kitle hızlı boyutsal progresyonu gösterebilir.

Hamartom (Adenofibrolipom)

Meme dokusu içerisinde bulunan dokuların anormal bir şekilde bir araya gelmesi ile ortaya çıkan benign tümördür. Boyutu 1,5 - 10 cm arasında değişebilir. Memenin benign lezyonlarının % 4-8'ini oluşturur. Lezyonlar pseudokapsül ile çevrilidir ve malign dönüşüm riski yoktur. Klinikte palpasyonla genellikle saptanamaz. Mamografide saptanabilen lezyonlardır ve tanısı mamografi ile konur. Mamografik olarak iyi sınırlı, çepersel pseudokapsüle sekonder halo izlenir. Lezyon içerisinde yağ dansitesinde komponentler bulunur ve bu tanıya yardımcıdır. Bu bulguların saptanması ile tanı konulabilir ve ileri incelemeye gerek yoktur.

2.2.2. Malign lezyonlar (karsinoma in situ)

Kadınlarda akciğer kanserinden sonra en sık kanser nedeni ikincil ölüm sebebi meme kanseridir (1, 33). Meme kanserine yol açan kesin nedenler hala net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte ileri yaş, aile hikayesinin pozitif olması, ilk doğum yaşının geç olması, kişinin önceden meme kanseri hikayesi olması, hormon replasman tedavisi, atipik hiperplazi veya noninvaziv meme lezyonu hikayesi ve genetik nedenler meme kanserine yakınlığı artıran sebeplerdir. Meme kanserinin bilinen diğer risk faktörleri özellikle radyoterapi, alkol bağımlılığı, yüksek eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durum sayılabilir. Hastaların önemli bir grubunda yukarıda sayılan risk faktörlerinden hiç biri saptanamamaktadır.

Duktal karsinoma In Situ (DCIS);

Duktal karsinoma in situ (DCIS) noninvazive malignitedir. DCIS patolojik olarak basement membran invazyonu olmadan, TDLU de malign epitelyal hücre proliferasyonu ile karakterizedir (34) . DCIS invaziv meme kanserine ilerleye bilmesi nedeniyle erken tanısı önemlidir. DCIS tek başına veya invaziv kanser ile birlikte görülebilir. DCIS multiple odakta

olabilir ve bir veya daha fazla meme lobülünü etkileyebilir. DCIS'ların %30'u multisentrik yerleşimlidir. Sıklıkla 40- 60 yaşlar arasında görülür. Yapılan yaygın mamografik taramalarda saptanan tüm meme kanserlerinin % 20-25 'inde DCIS bulunmaktadır (34, 35). DCIS vakalarının %30-50 si meme kanserine ilerler (36). DCIS ların % 60' tan fazlası geniş alanlara yayılan lezyonlar şeklinde izlenir. Histopatolojik olarak komedo DCIS ve non-komedo DCIS olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılırlar. Komedo tip daha çok solid komponent içerir ve belirgin nekroz ve kalsifikasyon alanları göstermesi açısından, en malign tipi oluşturur. Non- komedo DCIS nın solid, kribriform, mikropapiller ve papiller olmak üzere tiplere ayrılmaktadır (36,37). Komedo DCIS, invaziv duktal kanserler ile daha sık ilişkilidir ve invaziv tümörler gibi anjiogenezi uyarmaktadır.

Duktal karsinoma in situ tanısı yaygınlaşan tarama mamogramları ile artmıştır (38). DCIS için en sık mamografik bulgu mikrokalsifikasyonlardır, ancak nekroz olmayan low grade lezyonlarda mikrokalsifikasyon daha nadirdir. DCIS vakalarının yaklaşık olarak %70-80'i kalsifikasyon şeklinde görülür. Mikrokalsifikasyon genelde intermediate ve high grade lezyonlarda görülür. Diğer mamografik bulgular parankimal distorsiyon ve kitle şeklinde olabilir. Bir duktus boyunca yayılan, dallanma gösteren, ince lineer uzanımlı ve küme yapan mikrokalsifikasyonlar şeklinde görülür. Düzensiz " v " ve/veya " y " şeklinde görülen mikrokalsifikasyonlara pleomorfik tip denir ve DCIS tanısında önemlidir.

Ultrasonografide DCIS olgularının çoğu normal meme dokusundan ayırt edilemez (38-39)

MRI hastalığın yaygınlığının gösterilmesinde, tümör marjinlerini, multisentrisiteyi ve bilateraliteyi göstermekte önemli rol oynar. DCIS kontrast tutulum dinamiği çeşitlilik gösterebilir. MRG DCIS tipik bulgusu intraduktal yayılımına bağlı olarak lineer ve dallanma gösteren kontrastlanma paterninin izlenmesidir. Ancak bu görünüm DCIS vakalarının %50-80 arasında bu şekilde olmaktadır (40-42). Daha yaygın olarak DCIS, kümeleşmiş (clumped) görünümü ile beraber bölgesel kontrastlanma alanı şeklinde de izlenebilir. Bu nedenle kitlesel özellik göstermeyen, özellikle duktal veya segmental yayılım gösteren bölgesel kontrastlanma paternleri, DCIS'ı açısından anlamlıdır (43-45).

Geçmişte DKIS malign bir hastalık olarak kabul edilmiş ve mastektomi ile tedavi edilmiştir. İnvaziv meme kanserin de meme koruyucu cerrahinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte DKIS in tanı ve tedavi yöntemlerini yeniden gözden geçirmek ve belirlemek gereği doğmuştur. DKIS tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemler. Mastektomi, Lumpektomi (segmenter mastektomi, geniş lokal eksizyon) ve "Skin sparing mastektomi + rekonstrüksiyondur. Cerrahinin amacı lokal kontrolü ve kozmozisi sağlamaktır. DKIS te en uygun cerrahi yöntemin seçimi, klinikopatolojik özellikler, kozmetik beklentiler ve hastanın arzusu göz önüne alınarak yapılmalıdır. DKIS li kadınlarda ipsilateral nüks bakımından en düşük risk total mastektomi ile elde edilir.

Geniş lokal eksizyonda rekürrens oranı % 9 (invaziv %42)dir. Yalnızca geniş lokal eksizyon yapılanlarda yüksek nüks oranlarının görülmesi tedaviye radyoterapinin de eklenmesini gerektirmiş ve nüks oranı düştüğü için daha çok kabul görmüştür. 1990 da Güney Kaliforniya Üniversitesi Van Nuys Hastanesinden Silvester ve arkadaşları radyoterapinin ek yarar getirmeyeceği alt grupları belirlemek için retrospektif bir çalışma başlatmışlardır. Başlangıçta DKIS te bulunan nekroz derecesi dikkate alınmış ancak bu parametrenin subgrup belirlemedeki yetersizliği hemen ortaya çıkınca çalışmaya cerrahi sınır ve tümör büyüklüğüde eklenerek elde edilen sonuçlar 1996 yılında Van Nuys Prognostik İndeksi olarak öne sürülmüştür(43). Daha sonra silvester ve arkadaşları yaş faktörünün de önemli bir faktör olduğunu düşünerek mastektomi yapılmamış 706 hastayı yeniden incelemişler ve yaş küçüldükçe lokal nüks riskinin arttığını belirleyerek eşit ağırlıklı olmak üzere prognostik indeks tablosuna eklemiştir (Tablo: 2.1).

Tablo 2.1: Güney Kaliforniya Üniversitesi Van Nuys Prognostik Skorlama Sistemi

Skor	1	2	3
Büyükölük (mm)	≤ 15	16-40	≥ 41
Sınır genişliği (mm)	≥10	1-9	< 1
Patolojik sınıflandırma	Yüksek dereceli deđil, nekrozsuz, (nükleer grad 1veya2)	Yüksek dereceli deđil, nekrozlu, (nükleer grad 2veya3)	Yüksek dereceli, nekrozlu veya nekrozsuz, (nükleer grad 3)
Yaş (yıl)	>60	40-60	<40

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

Bu prognostik indekse göre skoru 10-12 arasındaki hastalarda radyoterapiye rağmen lokal nüks yüksek olduğu için mastektomi önerilmektedir (Tablo: 2.2). Sınır durumu, histolojik grad, tümör büyüklüğü ve izlem süresine bağlı olarak yalnızca lokal eksizyon yapılmış kadınlar analiz edildiğinde lokal nüks oranları %6-43 arasında bulunur. Yalnızca eksizyon yapılan olgularda yüksek lokal nüks nedeniyle adjuvan radyoterapi uygulanması önerilmektedir.

Tablo 2.2: USC/Van Nuys Prognostik İndeks Tedavi Guidelinları

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

USC : University of Southern California

Lobüler Karsinoma In Situ (LCIS);

Bu lezyon belirgin lobüler atipi şeklinde tanımlanmaktadır. Zaman içerisinde invaziv lobüler ya da duktal karsinom gelişme riski olması nedeniyle klinik önemi taşır. LCIS vakalarında infiltratif lobüler karsinom gelişme riski normal popülasyonun yaklaşık dokuz katıdır (35). Karsinom gelişimindeki kümülatif risk artışı ilk 5 yıl için % 10, ilk 10 yıl için ise % 15 olarak bildirilmektedir. Ortalama görülme insidansı % 0.8-6 arasındadır. Bu lezyonların önemli özelliği , %50 üzerinde multisentrik ve %30 oranında bilateral olarak izlenebilmesidir. DCIS' tan farklı olarak mamografide mikrokalsifikasyon görülmemektedir. Klinik olarak tipik bulgusu yoktur. Başka sebeplerle yapılan biyopsiler ile tanı alır. Sıklıkla multisentrik ve bilateral olarak izlenirler (35). Mamografi ve ultrasonda spesifik bulguları yoktur. Nadiren asimetrik meme dokusu şeklinde izlenebilir (35). Mammosonografinin negatif olduğu bazı olgularda Manyetik Rezonans görüntüleme hastalığın tanısında sınırlı yararlılık gösterir. MRI de LCIS sahalarında diffüz kontrast tutulum varlığı bildirilmiştir (44-45).

2.2.3 Malign lezyonlar (invaziv meme kanserleri)

2.2.3.1 İnvaziv duktal karsinom (IDC) ;

IDC, terminal duktal lobüler üniteden kaynaklanır. İnvaziv duktal kanserlerin yaklaşık %85-90 'ı başka alt türü belirtilmeden invaziv duktal kanser olarak kategorize edilir. Nadir görülen farklı histolojik tipleri arasında medüller, müsinöz (kolloid) ve tübüler kanser yer almaktadır. En sık izlenen invaziv meme kanseri tipi invaziv duktal karsinom iken (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), nadir izlenen memenin Paget hastalığı ve inflamatuvar meme kanserleri yer almaktadır (37). Mamografik olarak IDC daha çok fokal bir kitle veya yapısal bozulma şeklinde yüksek dansiteli odak olarak izlenir. Spiküle bir kitle IDC'nin klasik bir mamografik görüntüsü olmakla beraber düzgün veya lobüle konturlu bir kitle olarak da ortaya çıkabilir. IDC'nin yaklaşık %30-40'ı mamografide mikrokalsifikasyon içerir. USG inceleme ile sıklıkla arkasında akustik gölgelenme gösteren hipoekoik iç yapıda izlenir. Diffüz büyüme paterni gösterenler ise, mamasonografik olarak güçlkle saptanır ve mamografik olarak mikrokalsifikasyonun eşlik etme olasılığı düşüktür. Söz konusu olgularda MRG önem taşır.

MRG'de, IDC genellikle spiküle veya lobüle konturlu, fokal kontrast tutan kitle olarak ortaya çıkar. Küçük lezyonlarda konturları değerlendirmek çok daha zor olabilir, hatta düzgün veya lobüle konturlu fokal kontrast tutan lezyonlar bile tek başına maligniteyi ekarte ettirmez. Halkasal kontrast tutulum paterni yüksek olasılıkla maligniteyi düşündürür ve sıklıkla IDC' de görülür. IDC, kontrastlı dinamik görüntülerde geç dönemde sık olarak washout veya plato tipi sinyal paterni gösterir. Giderek artan tarzda geç dönem sinyal tipi ise maligniteyi dışlamaz. Söz konusu lezyonlarda morfolojik özellikleri malignite lehine şüpheli ise histopatolojik inceleme gerekir (45).

2.2.3.2 İnvaziv lobüler karsinom (ILC);

Tüm invaziv meme kanserlerinin 10-15%'i lobüler invaziv kanserdir (46). Histolojik olarak meme dokusu kollajen lifleri arasında yayılmaya meyillidir ve bu nedenle belirgin desmoplastik reaksiyon oluşturmazlar (46,47). Meme kanserinde de invaziv duktal karsinomdan sonra ikinci en sık görülen tiptir. Ancak ILC'nin radyolojik tanısı ve takibi zordur. Elimizde olan görüntüle yöntemleri ile ILC yı diğer meme kanserlerinde ayıran spesifik olarak yapılamamaktadır (46,47). ILC genellikle kitle oluşturmaması nedeniyle klinik olarak tanısı zordur. Tipik bulgusu difüz büyüme paterni ve yapısal distorsiyon şeklindedir. Memede desmoplastik reaksiyon oluşturmadığı için klinik ve radyolojik olarak ortaya çıkışı daha geç olmaktadır. ILC da multiplisite daha sık görülür. US ve MRI mamografiye göre ILC tanısında daha yardımcıdır. ILC da multiplisite ve bilateralite daha yaygın olmasına rağmen survileri IDC ya göre kısmen daha iyidir (46, 48). ILC mamografide tanısı zordur ve yalancı negatif oranı %20 civarındadır (10, 46). ILC mamografide yakalanması %57 den 81'e kadar değişkenlik gösterir (46,49). Genelde mikrokalsifikasyon içermezler. Mamografide en sık manifestasyonu spiküle kitle şeklindedir ve %45-65 vakada bu şekilde görülür (46,50,51). Yapısal distorsiyon %10-34 vakada izlenir. Nadiren komşuluğunda birliktelik gösteren LCIS alanları içersinde mikrokalsifikasyonlar bulunabilir. ILC, mamografide tespit edilenden daha büyük olmaya meyillidir. IDC ile kıyaslandığında ILC'de meme koruyucu cerrahi sonrasında pozitif sınır daha sıklıkla saptanır. MRG invaziv lobüler karsinomların boyut ve uzanımını mamografiye göre daha doğru olarak belirler. Lobüler karsinomda bilateral ve multisentrik olma olasılığının yüksek olması nedeni ile MRG'nin mamografi, ultrasonografi ve fizik muayeneye üstünlükleri olduğu gösterilmiştir.

İnfiltratif büyümeye olan eğilimi nedeni, ILC'nin MRG bulguları da belirsiz olabilir. MRI ILC daki önemli özelliği klinik managmenti %50, ve cerrahi managmenti % 28 oranında değiştirmesidir (9, 46). ILC da MRI da en sık görülen manifestasyon soliter irreguler veya

angular mass şeklindedir(%31-43). Ayrıca diğer meme kanserlerinin aksine ILC da kontrast madde washout u gözlenmez, artan gecikmiş maksimal enhansman görülür sadece az bir hastada washout gözlenir (9,46). ILC, MRG' de yanlış negatif tanı alan hastalar arasında en sık görülenidir.

2.2.3.3 Medüller karsinom;

İnvaziv duktal karsinomların spesifik bir tipi olan medüller karsinomlar, oldukça selüler tümörlerdir. Medüller kanser tüm meme kanserlerinin %5 inden azını oluşturur (52). Genç yaşta olma eğilimindedir. 35 yaş altı meme kanserlerinin %11 ni medüller kanser oluşturur. medüller kanser genellikle büyük boyutlu kitle şeklinde izlenir. Mamografide düzgün konturlu büyük kitle şeklindedir. Kitle santalinde nekroz veya kanama sıktır. MRI da round, oval veya lobüle konturlu kitle şeklindedir. İnternal homojen enhansman gösterir ki bu yüksek sellülarite ve lenfoplasmositik infiltrasyona bağlıdır. Tipik olarak tip 2 kontrastlanma paterni gösterir (52). Ultrasonografik incelemede bu lezyonlar hipoekoik iç yapıda, homojen ve düzgün konturlu, posterior akustik güçlenme özelliklerine sahip olduklarından fibroadenomdan ayırımı zor olabilir (28, 37). Sonografik olarak bazılarının ekojenitesi kist ile karışabilecek derecede hipoekoik olabilir.

2.2.3.4 Müsinöz (kolloid) karsinom;

Müsinöz veya kolloid karsinoma stroma ile ilişkili yoğun miktarda ekstrasellüler, ekstralüminal mukus içerir. Müsinöz kanserler nadirdir ve tüm meme kanserlerinin %1-3 ünü oluşturur (53-54). İleri yaş grubu hastalarda izlenirler. 75 yaş üstünde izlenen meme kanserlerinin %7 sini müsinöz kanser oluşturur, 35 yaş altı hastalarda bu oran %1 civarındadır (52,55). Müsinöz kanserler yavaş büyür ve rölatif olarak iyi prognoz gösterirler. Müsinöz kanser müsinöz komponent içeren duktal karsinom gibi düşünülebilir. Bunlar da düzgün sınırlı, nadiren lobüle konturlu kitlelerdir. Kalsifikasyon nadiren izlenir. Lenf nodu metastazı yapmazlar. müsinöz kanserlerin bir kısmı invaziv kanserler ile ilişkili olabilir ve bu formlarda prognoz daha kötüdür (56).

Mamografide iyi ya da kötü sınırlı lobüle konturlu ve yüksek dansiteli lezyon olarak izlenir. Bu lezyonlarda mikrokalsifikasyon görülmesi nadirdir. Ultrasonografide kistik ve solid komponenti olan miks karakter gösterirler.(54,55). Yüksek müsin içeriğinden dolayı kendine has MR görüntülerine sahiptir. MRI da musinöz kanserler lobüle, oval ve düzgün konturlu T2A sekanslarda hiperintens olarak görülen lezyonlardır. T1 görüntüleri değişken olabilir. Bu lezyonlarda santralinde müsin periferinde ise hücreler olması nedeniyle rim enhansman izlenir (42,52). Müsinöz karsinomlar, T2' de normal doku ile izointens görünen diğer birçok meme malignitesinden farklılık gösterir (42,52).

2.2.3.5 - Tubüler karsinom;

İnvaziv kanserlerin %1-2' sini oluştururlar. Genellikler iyi diferensiyasyon gösterirler ve iyi prognoza sahiptirler. Diğer kanserlere göre tubüler kanserler daha yavaş büyür ve metastaz daha nadirdir. Lezyon boyutları diğer tiplere göre ufaktır. Bu lezyonlar radial skar zemininden gelişirler ve radial skar ile ayrımları zordur. Lezyonda belirgin fibrotik içerik vardır. Lezyonlar mamografide dens, spiküle kitleler şeklinde görülür. Büyük oranda mikrokalsifikasyon (%60) gösterirler (28, 37). MRG' de spiküle kitleler şeklinde ortaya çıkarlar ve çoğunlukla radyal skardan ayrımları güçtür.

2.2.3.6 Meme Kanseri Evrelemesi (43)

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

Sınıflama	Tanım
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 kasi 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 aksiller 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

2.3. Memede görüntüleme yöntemleri

Meme hastalarını semptomatik hastalarda veya herhangi bir şikayeti olmayan asemptomatik kadınlarda meme kanserini erken saptamaya yönelik tarama amaçlı görüntüleme yapılır. Tarama için iki projeksiyondan oluşan standart mamografi kullanılırken, diagnostik incelemede ise, özel mamografik projeksiyonlar, USG ve MRG kullanılır (57).

2.3.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) :

Meme değerlendirilmesinde mamografi ve ultrasonografinin temel görüntüleme yöntemleridir. MRG radyolojik görüntüleme modaliteleri arasında en yüksek diagnostik etkinliğe sahip tekniklerden biridir. Gadolinium-enhanced magnetic rezonans meme kanserini saptamada belirgin sensitiftir. Sadece isole duktal karsinoma in situ vakaları bu kuralın istisnasıdır (58). Ancak meme kanserinde meme MR tetkikinde sensitivite değişkendir, çünkü benign meme lezyonları ve fibrokistik değişikliklerde enhansman göstermektedir.

MRG'nin bilgisayarlı tomografi ve diğer tetkiklere göre avantaj ve dezavantajları vardır. MR'in en önemli avantajları iyonizan radyasyon içermemesi, yüksek yumuşak doku kontrastı, kesitsel ve multiplanar görüntülemeye olanak vermesi, ve dinamik kontrastlı incelemelere olanak sağlamasıdır. Dezavantajları ise; oluşan artefaktlar, respiratuar, kardiyak ve peristaltik hareketlere duyarlı olması, klostrfobi etkisi gösterebilmesi, pahalı olması ve tetkikin uzun sürmesidir.

2.3.1.1. Meme MRG :

Meme MRG yüksek manyetik alan (1.0 Tesla veya daha büyük) sistemlerinde çekilebilir.

MRG de yağ baskılama teknikleri spektroskopik ya da difüzyon gibi özel sekanslarında kullanımına olanak sağlaması nedeniyle 1.5 Tesla meme MR çekimlerinde öncelikle tercih edilmelidir (11).

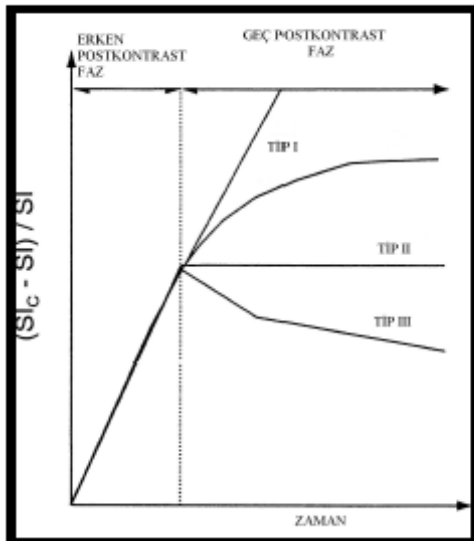
Meme değerlendirilmesinde mamografi ve ultrasonografinin temel görüntüleme yöntemleridir. MRG radyolojik görüntüleme modaliteleri arasında en yüksek diagnostik etkinliğe sahip tekniklerden biridir. Çeşitli yayınlarda duyarlılığı %90-95, özgüllüğü % 37-97 arasında değişmektedir (28, 29, 39, 49, 52). Son yıllarda software teknolojisindeki ve postprosesing teknolojisindeki gelişmeler ile uygulamaya giren spektroskopik ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerin kullanılması ile özgüllük değerleri daha da yükselmektedir (28, 29). Gadolinium-enhanced magnetic rezonans meme kanserini saptamada belirgin sensitiftir. Sadece isole duktal karsinoma in situ vakaları bu kuralın istisnasıdır (58). Ancak meme kanserinde meme MR tetkikinde sensitivite değişkendir, çünkü benign meme lezyonları ve fibrokistik değişikliklerde enhansman göstermektedir.

Meme MR, hasta prone pozisyonda iken bilateral meme koilleri kullanılır. Meme MR çekimi için high-field strength magnet kullanılır. Her iki meme homojen manyetik alan içerisinde olmalıdır. Her iki memeyi incelemek karşılaştırmalı değerlendirmeye olanak tanınması ve karşı memenin de % 3- 5 oranında malignite riski taşıması nedeniyle gereklidir. Özellikle kistleri tanımak için T2 sekansları alınır. Kontrasttan önce alınan T1 ağırlıklı seriler bütün glandüler volümü ve yapıyı değerlendirmede faydalıdır. T1 ağırlıklı kesitler arka plandaki hiperintens yağ dokusuna karşı hipointens görünen fokal kitleleri tespit eder. Sonrasında T1 ağırlıklı spoiled gradient eko sekansları alınır ve bu sekans kontrast madde verilmesini takiben tekrarlanır. Artefaktları minimize etmek amacıyla faz kodlama yönü anterior-posterior yön olarak seçilmelidir. Yağ baskılamak amacıyla frekans seçici pulse kullanılır veya postprosesing döneminde kontrastlı görüntüleme kontrastsız görüntülerden substrakt edilir. İmaj kalınlığı 3 mm veya daha küçük olmalı, piksel boyutu her plan yönünde

1 mm den küçük olmalıdır ve total akuzisyon zamanı 2 dakikadan az olmalıdır (59,60). Malign meme lezyonları normal meme dokusuna göre yüksek T1 ve T2 değerine sahiptir, benign meme lezyonları ise normal meme dokusuna göre düşük T1 ve T2 değerine sahiptir. Ancak malign ve benign meme lezyonlarının T1 ve T2 değerleri overlap yapmaktadır. T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens görülen lezyon benignite işaretidir, ancak T2 si hiper olan lezyonda spiküle veya irreguler kontur var ise T2 sinyaline güvenmemek gerekir (61). Kontrast madde kullanımı meme kanseri saptanma sensitivitesini belirgin arttırmaktadır. Yağ baskılama yapılmaksızın elde edilen T1 ağırlıklı kesitler, kitleler içindeki yağ veya intramammarian lenf nodunun yağlı hilusunu göstermede yararlı olabilir. T2 ağırlıklı görüntülerde kist, dilate kanallar, ödem, intramammarian lenf nodları ve bazı fibroadenomların hiperintens sinyal özellikleri ile ayırt edilebilir. Çoğunlukla T2 ağırlıklı seriler ile yağ baskılama yapılır.

Intravenöz gadolinium enjeksiyonu, meme MR incelemenin duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmaktadır. Yapılan tekniğe ve kullanılan diagnostik kriterler de bağlı olarak sensitivitesi %83-100 ve spesifitesi %29-100 'lere kadar çıkmaktadır (59,60, 61). Kontrastlı meme MR' de 3D GRE T1 ağırlıklı sekanslar kullanılmaktadır. Meme MR incelemesinde kontrast madde olarak Gadolinium (Gd) türevleri kullanılır. Gadolinium içeren kontrast maddeler yüksek hidrofilik karakteri ve yüksek moleküler ağırlığı nedeni ile intravasküler ve ekstrasellüler alana yayılır, değişmeden böbrek yolu ile hızla ekskrete edilir. Gd, protonların yaklaşık 1000 katı manyetik dipol momentine sahip paramanyetik bir ajandır. Gadolinium iyonları komşu su protonlarının T1 ve T2 relaksasyon zamanlarını azaltarak etki eder. T1 relaksasyon zamanının kısalması sinyal intensitesinde artış, T2 relaksasyon zamanının azalması ise sinyal intensitesinde azalmaya yol açar. Kontrast tutan lezyonun sinyal intensitesi yüksek olan yağ dokusundan ayırt edilmesi için yağa ait sinyalin ortadan kaldırılması gerekir. Bu amaçla kontrastlı ve kontrastsız kesitler tek tek birbirinden çıkartılır (postprocessing subtraction). Dijital çıkarma işleminde fibroglandüler dokunun da sinyali silineceğinden yalnızca kontrast tutan lezyonların sinyali kalır. Bu sayede çok küçük lezyonların saptanabilirliği artar. Bu nedenle yağ baskılamalı sekansların ve subtraksiyonun birlikte kullanımının daha yararlı olduğu belirtilmektedir (11). Ancak hareketli incelemelerde dijital çıkarma işleminde hata olur ve elde edilen görüntülerin değerlendirilebilirliği azalır.

Zaman-sinyal intensite eğrisi, kontrastlanma gösteren lezyonun zamanla olan sinyal intensite değerlerini gösterir. Orijinal substraktion olmayan imajlardan Region of interest (RIO) elde edilir. ROI üç pikselden geniş olmalıdır (60,62). ROI lezyonun en fazla enhansman gösteren kısmından yapılır ve damar yapıları bunun dışında bırakılır. Elde edilen eğrilerden en şüpheli olanı raporlanmalıdır. Üç tip zaman-enhansman eğri tipi vardır. İnitil 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) (60). Tip 1 patern benign, tip 3 patern malign, tip 2 patern ise hem benign hem de malign lezyonda görülebilir. Malign lezyonlarda çoğunlukla ilk 2 dakikada hızlı sinyal intensite artışı ve sonra hızlı yıkanma (washout) olur.



Şekil 2.2

Tüm MR incelemelerde olduğu gibi, vücutlarında kardiyak pacemaker, metalik implantlar bulunan kişilere meme MR kontraendikedir. Meme koruyucu operasyonlarda yerleştirilen metalik klipsler kontraendikasyon oluşturmaz. Ancak klipslerin oluşturduğu artefaktlar nedeni ile operasyon bölgesinde kontrast tutan küçük lezyonlar gözden kaçabilir.

Meme MR ının klinikte çeşitli kullanım alanları vardır:

1. Lezyon karakterizasyonu; biyopsi yapılmaktan kaçınılan hastalarda benignite özellikler MR da görülebilir, mesela fibroadenomlarda görülen internal septasyon gibi. Ancak memem MR DCIS ı benign lezyonlardan ayırmada yardımcı değildir. Bu neden ile meme MR lezyon karakterizasyonu amacıyla kullanılamamaktadır.
2. Tarama; MR görüntülemenin ikinci amacı şüpheli indeks lezyonun değerlendirilmesini yapmaktır. Özellikle yoğun meme dokusuna sahip hastalarda meme kanser taraması meme MR ile mamografiye göre daha sensitiftir. Özellikle yüksek risk hastalarının taramasında meme MR kullanılmaktadır. Ancak meme MR mamografi ve fizik muayeneyi tamamlayıcıdır, bunların yerine kullanılmamalıdır.
3. Stageleme; Meme kanseri sıklıkla multisentrik ve multifokal olabilmektedir. Meme cerrahisi öncesinde indeks lezyonun yayılımı uzantısını değerlendirmek amacıyla kullanılacak en iyi yöntem MR'dır. Meme MR ile primer lezyonu olan hastaların %16sında bilinmeyen multifokal kanser odağı bulunmaktadır (58). Bu nedenle hastanın managmenti değişeceği için preop meme MR tetkiki yapmak önemlidir. Yanlış negatif sonuçlar halen problem olmaktadır ve MR eşliğinde biyopside yine problemler olarak görülmektedir.

Meme MR inceleme için en uygun dönem menstürel siklusun 2. haftasında yapılmalıdır. (tercihen 7.- 13. Günler), çünkü en az diagnostik problem bu dönemde yaşanmaktadır (63). Özellikle menstural siklusun 4. haftasında kontrast tutulumu gösteren fokal konfigurasyon izlenebilir. Bu görünüm postmenstural fazın 2 haftasında en azdır. 2. haftada görülen enhansman gösteren lezyonların ve odakların takibinde yarar vardır (64). Meme parankimi hastanın yaşı ve menstural siklus ile değişmektedir. Kuhl ve arkadaşları (11) yaptığı çalışmada menstural siklus ile parankimal lezyonların enhansman ve detektabilitenin değiştiği gösterilmiştir. Kontrast madde verilmesi sonrasında parankimde diffüz sinyal artışı olabilir. Aktif olarak proliferen olan memede erken veya geç menstürel siklüs fazları esnasında orta veya ileri derecede kontrast tutulumu gösteren parankim söz konusu olabilir. Bu patern genellikle difüz olmasına rağmen, meme MR görüntülemesinin yorumlanmasını güçleştirir lokal ya da bölgesel tutulum da tarif edilmiştir (53). Postmenapozal dönemde hormon replasman tedavisi alan kadınlarda tedaviye 6 hafta ara verildikten sonra çekim yapılması önerilmektedir (8). Bu süreler dikkat edilmeksizin meme MR inceleme yapılmış ve kuşku kontrast tutan alanlar mevcutsa incelemenin uygun zaman diliminde tekrarlanması gerekebilir.

2.3.1.2. Meme MR Endikasyonları (64) :

Mamografik ve USG olarak belirsiz lezyonların değerlendirilmesi:

Mamografide asimetric dansite gibi meme kanseri bulgusu olabilecek tam sonuç alınamayan durumlarda meme lezyonunu değerlendirmede MR yardımcı olabilir. Ayrıca malignite nedeniyle meme cerrahisi geçirmiş hastalarda MR görüntüleme skar dokusu ile rezidive hastalık ayırımını yapmada kullanılabilir. Yine mamografide yoğun memesi olan hastalarda bu modalite yardımcı olarak kullanılabilir. USG incelemelerde de mamografik karşılığı olmayan şüpheli hipoekoik alanlar izlenebilir. Böyle durumlarda gerçekten bir lezyon olup olmadığının ortaya konması amacı ile meme MRG gerçekleştirilebilir (64).

Neoadjuvan Kemoterapi:

Lokal ileri meme kanserli olgularda kanserli olgularda, MR inceleme kemoterapiden önce, kemoterapi esnasında ve sonrasında terapiye responsun ve rezidüel hastalığın değerlendirilmesinde kullanılır. Rezidüel hastalık değerlendirilmesi zor olabilir. Genelde kemoterapiye response uniform bir şekilde izlenmez. Tümör hücreleri nekrotik doku ile interoze şekilde izlenir. Nekrotik doku ve fibrotik doku enhansman göstermez.

İnfiltran Kanser:

İnfiltrating lobüler karsinom tanısını koymak lineer büyüme paterni nedeniyle, hem görüntüleme yöntemleri ile hem de fizik muayene ile zordur. Bu lezyonların düşük vasküler ve selüler dansitesi olması nedeniyle MR ile tanı koymakta zor olabilir. Meme MR lezyonun boyutunu, uzanımını, olası multisentirisite (farklı kadranda lezyon veya indeks tümöre 5 cm uzaklıkta yerleşen lezyon)ve multifokaliteyi (aynı kadranda veya lezyona 5 cm yakınlıkta yerleşen lezyon) değerlendirilmede kullanılır.

Aksiler adenopati:

Aksiler lenfadenopati varken mamografi ve ultrasonda lezyon saptanmayan olgularda okkült meme kanserini değerlendirmek için meme MR kullanılır.

Meme kanserlerinin % 0,3- 0,8'i ilk olarak primeri bilinmeyen aksiller lenf nodu metastazı şeklinde ortaya çıkarlar. Mamografi ve USG ile primer tümörün gösterilemediği olgularda meme MRG endikasyonu vardır. MGR'nin böyle olgularda % 75- 86 oranında tümörü gösterebildiği bildirilmiştir (65, 66).

Postoperatif rekonstruksiyon:

Komplet veya parsiyel meme rekonstruksiyonuna giden hastalarda otolog miyokutan flap var ise veya implant var ise rekküren lezyonun tespitinde meme MR yardımcı olabilir.

Derin faysa invazyon şüphesi:

Mamografi veya ultrasonda malignite bulunan hastaların pektoral major, serratus anterior ve interkostal kas invazyon şüphesi varsa preoperatif değerlendirmede MR en yararlı yöntemdir.

Karşı meme değerlendirilmesi:

Meme Kanseri olan hastalarda karşı memede okkült meme kanseri taraması için MR kullanılır. Ayrıca evreleme amaçlı yapılan bilateral meme MR incelemelerde karşı memede yaklaşık % 3- 5 oranında rastlantısal senkron tümör saptandığı bildirilmiştir (67, 68, 69).

Geçirilmiş lumpektomi:

Preoperatif meme MR si olmayan ve lumpektomi sonrası pozitif cerrahi sınır saptanan olgularda rezidüel hastalığı değerlendirmede ve olası multisentirisite, multifokaliteyi değerlendirmede kullanılır. Skar dokusu nedeniyle lumpektomili olgularda mamografik değerlendirme zordur.

Postoperatuar erken dönemde gerçekleştirilen MR incelemelerde, operasyon lojunda seroma kavitesi izlenir. Kavitenin çevresel kontrast tutması normaldir. Bu kavitenin duvarı 5 mm' den ince ve düzgün olmalıdır. İrregüler, nodüler veya 5 mm' den kalın çevresel kontrast tutulumu rezidüel tümör düşündürür. Postoperatuar dönemde gerçekleştirilecek MR incelemesi değişik çalışmalara göre en erken operasyondan 14- 28 gün sonra olmalıdır (70).

Meme kanseri için yüksek riskli hastaların taranması:

Genetik predispozisyonu olan hastalar ve önceki mediastinel ışınlama öyküsü olan hastalarda tarama mamografiye ilave olarak meme MR ile yapılabilir.

BRCA gen mutasyonu bulunan olgularda meme kanserine yakalanma riski % 80 olup kanser normal popülasyona oranla daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Genç yaşlarda yoğun meme dokusu varlığı nedeniyle mamografinin yanlış negatif oranı artmakta ve bu olguların meme MRG ile taranması önerilmektedir. Ayrıca özgeçmişte meme kanseri, biyopsi ile ispatlanmış atipik duktal hiperplazi veya in situ lobüler karsinom öyküsü, en az bir yakın akrabada meme kanseri öyküsü veya meme kanseri riskinin arttığı Li Fraummani sendromu ve Petz Jeglers gibi hastalıkları olan kişiler yüksek riskli olarak kabul edilmektedirler.

Şüpheli Kanser Rekkürensisi:

Meme koruyucu cerrahi geçirmiş olgularda ve radyoterapi almış olgularda konvansiyonel görüntüleme ve fizik muayene zordur ve sonuç vermeyebilir. Bu hastaları değerlendirmede MR görüntüleme faydalıdır. Tedavi görmüş kişilerde mamografinin duyarlılığı düşüktür. Mamografinin nükslerin ancak %25- 45' ini gösterebildiği bildirilmektedir. Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi sonrası skarın nüksten ayırt edilmesi ve nüks tümörün erken dönemde saptanması meme MRG'nin temel endikasyonudur. Bu özellik ilk 18 ayda çok belirgindir ve bu süre sonrasında meme parankimin kontrast tutulumu baskılandığı için, MGR'nin duyarlılığı normal yüksektir ve nüksleri saptamada son derece başarılıdır. Yanlış pozitif sonuçları önlemek için meme MRG'nin benign cerrahi girişimlerden 6 ay, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapiden 18 ay sonra planlanması önerilmektedir (71). Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan hastalarda, parankimal distorsiyon ve ödem nedeniyle memenin mamografi ve USG ile değerlendirilmesi güçleşir. Tedavi sonrasında erken dönemde, radyoterapi gören meme ve skar dokusu difüz ve yoğun, bazen yamalı tarzda kontrast tutulumu gösterir.

Meme implantlarının değerlendirilmesi:

Kontrastsız meme MRG özellikle meme implantlarının değerlendirilmesinde kullanılmakta olup rüptürlerin belirlenmesinde yaklaşık % 90 duyarlılık ve % 90 özgüllükle bu konuda diğer görüntüleme yöntemlerinden belirgin üstünlük göstermektedir (72). Meme MRG endikasyonları arasında tek kontrast madde gerektirmeyen uygulamadır. Su, yağ ve silikonun sinyal özelliklerinin farklı olması, MRG'yi diğer yöntemlerden başarılı kılmaktadır. Ayrıca multiplanar görüntülemeye olanak tanınması nedeniyle MRG tüm implantların gösterilmesi mümkündür.

Spontan meme başı akıntısının değerlendirilmesi:

Hemorajik meme başı akıntısı şikayeti olan ancak konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde herhangi bir lezyon izlenmeyen olgularda MRG yararlıdır.

Memede manyetik rezonans görüntüleme oldukça etkisi bir yöntemdir. İntravenöz gadolinium enjeksiyonu, meme MR incelemenin duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmaktadır. Yapılan tekniğe ve kullanılan diagnostik kriterlere de bağlı olarak sensitivitesi %83-100 ve spesifitesi %29-100' lere kadar çıkmaktadır (73). Ancak meme MR'inde limitasyonları vardır. Tüm manyetik rezonans görüntülemelerde olduğu gibi kardiyak pace maker olması, metalik protez ve fragmanlar, ferromanyetik vasküler klipsler, metalik implantları olan hastalarda görüntüleme mutlak kontrendikedir. Ayrıca meme kanserinin önemli bir göstergesi olan mikrokalsifikasyonları belirlemede ve DCIS vakalarında meme MR yetersiz kalabilmektedir. MR'ın başka bir limitasyonunda enflamasyon bulguları bulunan memede malignitenin ekarte edilmesinde yetersizliğidir (67).

Ayrıca menstrüel siklus ve hormonal değişiklikler meme dokusunda değişiklik oluşturmakta ve MR de yalancı pozitifliklere neden olabilmektedir. Özellikle premenstrüel dönemdeki hastalarda meme MR de görülen yoğun kontrastlanma sorun oluşturabilmektedir. Premenstrüel dönemde fibroglandüler doku ve benign meme lezyonları, malign lezyonları taklit edecek şekilde kontrast tutulumu gösterebilmektedir. Siklusun ikinci yarısında, hormonal etki ile memede ödem izlenebilir. Yalancı negatiflikleri önlemek için en uygun dönem menstrüel siklusun ikinci haftasıdır (8). Manyetik rezonansın bir diğer dezavantajı pahalı ve ulaşılması zor bir yöntem olmasıdır.

2.3.2. Mamografi, Ultrasonografi :

2.3.2.1. Mamografi

Memenin değerlendirilmesi amacıyla en sık kullanılan modalitedir. Son iki-üç dekada nonpalpable meme lezyonlarının saptanmasında en sensitif yöntem mamografidir. Kullanım alanları iki ana grup altında özetlenebilir: Tarama mamografisi ve tanısal mamografi. Tarama mamografisi her hangi bir şikayeti olmayan asemptomatik kadınlarda klinik olarak gizli olan meme kanserinin erken saptanabilmesi amacıyla yapılır. Tarama mamografisi meme kanserine bağlı ölümleri %18-30 azalttığı bilinmektedir (74). Tanısal mamografi ise meme ile ilgili klinik şikayetleri (palpabl kitle, lokalize ağrı, meme başı akıntısı, meme başı çekilmesi) bulunan hastalarda tanıya yönelik yapılan tetkiktir. Özellikle 35 yaş üst hastalarda ilk yapılması gereken tetkik mamografidir. Rutin tarama mamografisinde 4 poz görüntü alınır, şüpheli durumlar olması halinde ek olarak spot kompresyon ve/veya magnifikasyon gibi tekniklerden de yararlanılabilir. Otuz yaşın üzerinde ele gelen kitle nedeniyle biopsi yapılacaksa önce mamografi çekilerek lezyonun karakteri, sayısı hakkında bilgi edinilebilir.

Mamografinin karsinom tanısında spiküle kitlelerde ve pleomorfik kalsifikasyonlarda spesifisite yüksektir. Ancak yağ nekrozu ve radyal skar gibi sebeplerle de spiküle kitle görünümü oluşabilir ve yalancı negatif sonuçlar oluşabilir.

2.3.2.2. Mamografik raporlama ve BI-RADS sınıflaması (75)

Mamografilerde izlenen 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 yayınlanmıştır. 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.

Daha sonra memede saptanan kitleler, asimetric dansiteler, parankimal distorsiyonlar veya kalsifikasyonlar standart terimler kullanılarak açıklanmalıdır. Mamografi raporlarının son bölümü klinisyenin yönlendirilmesi açısından en önemli noktadır.

Değerlendirme 0'dan başlayıp 6'ya kadar devam eder.

• BI-RADS 0: Bu kategori sadece geçici olarak kullanılabilir ve son tanıya varmak için ek tetkiklerin yapılması gerektiğini bildirir. Raporlanma tamamlanmamıştır. Bu kategori

tarama amaçlı mamografilerde söz konusudur. Çünkü tanısal amaçlı mamografilerde amaç zaten tanı konulmasıdır.

- BI-RADS 1: Rapor edilebilecek benign veya malign bir patolojinin izlenmediği durumlarda kullanılır. Normal değerlendirme olarak değerlendirilebilir.

- 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 insiyatifi dahilinde lezyon kategorisi BI-RADS 2'ye düşürülebilir. Bu hastaların yıllık kontrol mamografileri standart pozisyonların dışında pozisyonlar (örneğin magnifikasyon grafileri) gerektirebilir.

- BI-RADS 4: Karakteristik olarak malign olmamakla beraber kanser olabilme olasılığının var olduğu lezyonları içerir. Bu gruptaki lezyonlar için genellikle girişimsel tanı yöntemleri önerilmektedir. BI-RADS 4 kendi içerisinde 3 alt gruba bölünmüştür:

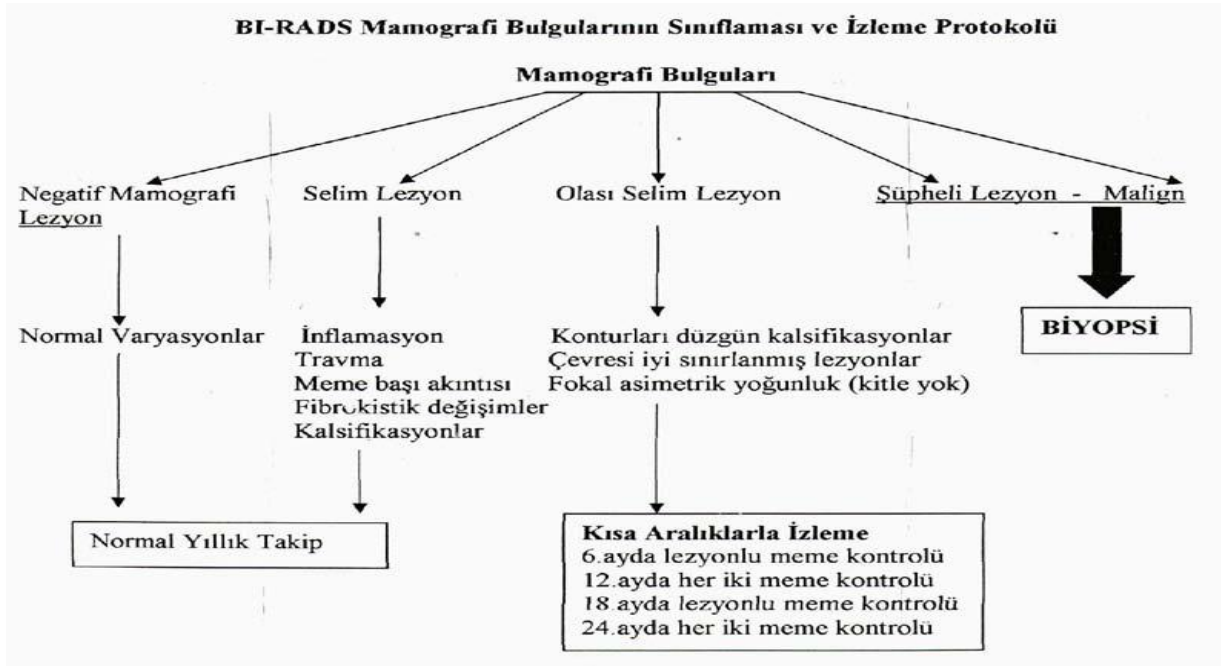
Kategori 4A: Girişimsel bir tanı yöntemine ihtiyaç duyulan ancak malignite şüphesinin düşük olduğu lezyonları içerir. Patoloji raporunun malign gelmesi beklenmemektedir ve biopsi sonrası 6 aylık veya rutin takip yeterlidir. Bu gruba girebilecek lezyonlar arasında ultrasonografik bulguları fibroadenomu 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 radyo-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 karsinomu 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 2.3 BI-RADS mamografi bulgularının sınıflaması ve izleme protokolü

2.3.2.3. Ultrasonografi:

Genç kadınlarda meme dokusunun yoğun olması nedeniyle ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Ultrasonografi genel olarak lezyonların solid-kistik ayırımının yapılması, mamografide yoğun olan memelerde değerlendirme amacıyla, palpabl kitle varlığında, mamografide asimetri, parankimal distorsiyon izlenmesi halinde, aksiler lenf nodu değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Lezyonların solid-kistik ayırımının yapılmasında oldukça etkilidir. Ayrıca perkütanöz biyopsi işlemlerinde ve preoperatif telle işaretleme işlemlerinde kılavuz olarak kullanılmaktadır.

2.4. Meme Karsinomunda prognostik faktörler (13, 76):

Lenf nodlarının durumu, tümör çapı, histolojik tip ve histolojik grade meme karsinomu için bilinen en önemli prognostik parametrelerdir. Bunun yanı sıra steroid hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörü), onkogenler (HER-2/neu), tümör supresör genler (p53), proliferasyon belirleyicileri (Ki-67), angiogenez ve proteazlar da meme karsinomu prognozu üzerine etkilidir (Tablo 4).

Tablo 2.4 : Meme kanserinde kabul edilmiş ve araştırma safhasında olan prognostik faktörler

<u>Kabul edilmiş prognostik faktörler</u>	<u>Araştırma safhasında olan prognostik faktörler</u>
Ki-67	pS2
Östrojen reseptör	Mitosis
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: En önemli prognostik parametredir (77). Aksiller lenf nodları negatif hastalarda 10 yıllık yaşam %75 iken, nod-pozitif hastalarda bu oran %25-30'a düşmektedir. Metastatik lenf nodlarının seviyesi, sayısı ve büyüklüğü, perinodal yağ dokusuna invazyon durumu da prognoz açısından önemlidir. Lenf nodundaki metastaz alanının boyutu 0.2-2 mm ise "mikrometastaz", daha küçük boyutta ise "izole tümör hücreleri-submikrometastaz" olarak değerlendirilmektedir. Lenf nodundaki mikrometastazların klinik önemi tartışmalı olmakla birlikte, hastalısız ve toplam sağ kalımda az da olsa anlamlı bir azalmaya neden olduklarını gösteren çalışmalar mevcuttur. Etkilenen lenf nodu sayısı da önemlidir, 4'ten az sayıda etkilenmiş lenf nodu sayısı olması durumunda prognoz daha iyi seyirli iken, etkilenen lenf nodu sayısının 4'ten fazla olması halinde prognoz kötüleşmektedir (78).

Tümör boyutu: Bağımsız bir prognostik parametredir. Tümör boyutu meme kanserinde tümör davranışını ön görmekte önemli yere sahiptir (79). Tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu metastazı artmakta ve sağ kalım oranı düşmektedir (79). 1.0 cm'den küçük tümürlü hastalarda nodal metastaz oranı %10-20 iken, nod negatif hastalarda 10 yıllık sağ kalım oranı %90 civarındadır (1,3). Evrelemede patoloj tarafından ölçülen tümör çapı göz önüne alınmalıdır. Yaygın in situ komponent içeren tümörlerde, ayrı olarak 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: Tubuler karsinom, invaziv kribriform karsinom, sekretuar karsinom ve invaziv lobuler karsinomun tubulolobuler varyantının prognozu iyidir. Buna karşın metaplastik karsinom, invaziv lobuler karsinomun pleomorfik ve solid tiplerinin, invaziv mikropapiller karsinomun ve inflamatuvar karsinomun prognozu kötüdür. Medüller karsinomun prognozu tartışmalı olmakla birlikte, invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoz gösterdiği birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir.

Histolojik grade: Günümüzde morfolojik tipine bakılmaksızın invaziv karsinomların tümünün gradelenmesi önerilmektedir ve en çok kullanılan gradeleme sistemi modifiye Bloom-Richardson sistemidir. Bu gradeleme sisteminde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tubulus yapılarının oranı ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlanarak elde edilen toplam skora göre grade belirlenmektedir (Tablo 2). 10 yıllık sağ kalım oranı grade I tümörler için %85, grade II için %60, grade III için %15'dir.

Tablo 2.5 : Histolojik gradelemede kullanılan Modifiye Bloom-Richardson sistemi

	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

Lenfovasküler invazyon: Tümör çevresindeki lenfatik ve kan damarlarının lümeninde tümör hücrelerinin görülmesi durumunda lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenf nodu metastazı görülme de lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognostik parametredir.

Nottingham prognostik indeksi (81) : Tümör boyutu, lenf nodu durumu ve histolojik grade gibi önemli prognostik parametreler bir arada değerlendirilerek prognostik bir indeks oluşturulmuştur. İndeks aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

Nottingham prognostik indeks={tm çapı (cm)x0.2} + {lenf nodu stage (1-3)} + {grade (1-3)}

Hesaplama sonucunda elde edilen skora göre 3 prognostik grup oluşturulmuştur (skor; <3.4: iyi prognostik grup, 3.4-5.4: orta prognostik grup, >5.4: kötü prognostik grup). Bu gruptaki 10 yıllık sağ kalım oranı sırası ile %80, %42; %13 olarak bulunmuştur.

Östrojen ve progesteron reseptörleri: Östrojen etkisini hücrede bulunan ER alfa ve ER beta reseptörleri üzerinden yürütür, bunlar intrasellüler reseptörlerdir ve hormon bağımlı transkripsiyonel regülatörlerdir. ER meme kanseri patofizyolojisinde önemli rol oynar. 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. Klinikte biyokimyasal ligand-binding assay'de cytosol proteinin 10 fmol/mg konsantrasyon veya fazlası olması genel olarak tümörün ER pozitif ve PR pozitif olduğunu gösterir. ER ve PR durumu immunohistokimya(IHK) kullanılarak ölçülebilir. IHK'nın sonucu biyokimyasal ligand-bağlanma assay ile yakından koreledir ve endokrin tedaviye klinik respons ile de korelasyon göstermektedir (82). IHK kimyasal assay'den farklı olarak dokudaki ER dağılımını gösterdiği için doku spesmen yıkımı gerektirmez ve bu nedenle ER/PR durumunu göstermek için tercih edilen metot haline gelmiştir. IHK'nın doğruluğunu geliştirmek amacıyla computer-aided imaj analizi yöntemleri geliştirilmiştir.

ER durumu bağımsız bir prognostik değişkendir ve diğer iyi prognostik faktörler ile ilişki göstermektedir. Bunlar ileri yaş, düşük histolojik grade, iyi nükleer grade, düşük S-faz fraksiyon, normal DNA komplemanı, düşük proliferatif indeks ve düşük thymidine indekstir(17). Ayrıca ER pozitif hastalar adjuvan ve paliatif hormon tedaviden yarar görmektedir. Bazı çalışmalar sadece hormon tedavi alan ER pozitif hastalarda hastalıksız sağ kalım oranının yüksek olduğunu göstermiştir.

Primer ve metastatik meme karsinomlarında %45-65 oranında östrojen reseptörü pozitifliği vardır(6). Reseptör pozitif tümörler hormonal tedaviye daha iyi cevap vermekte ve daha iyi prognoz göstermektedir (83). Ancak uzun süreli izlemde nüks ve metastaz açısından reseptör pozitifliğinin öneminin olmadığı gösterilmiştir.

HER-2/neu: Meme kanserinde en sık rol oynayan reseptör ve büyüme faktörleri, epidermal growth faktör reseptör ve tyrozine kinaz reseptör ailesindedir. Epidermal growth faktör reseptör dışında; Tip 1 subfamilide HER 2, HER 3 ve HER 4 yer alır (84,85). Bu reseptörler ortak moleküler yapıdadır.

HER2 (c erb B2 veya neu) 185-kDa tyrosine kinaz glikoproteinini kodlayan proto-onkogendir. HER2 gen amplifikasyonu meme kanseri patogeneğinde önemli rol oynar (13, 86). HER2 proteini %60 duktal karsinoma in situ'da ve %20 infiltratif meme kanserinde normalden fazla ekspresyona sahiptir (31,32). Tümörlerde HER 2 durumu IHK veya floresan in situ hybridizasyon ile gösterilebilir (32). HER2 onkogen amplifikasyonu ve/veya overekspresyonu nod pozitif hastalarda düşük hastalıksız sağ kalım oranı ile ilişkilidir (86,87).

HER 2 overekspresyonunda doxorubicin bazlı kemoterapik ajanlara responsta artış görülmektedir (88-89). Ancak taxane bazlı kemoterapiye yanıt ile HER 2 overekspresyonu

arasında bağlantı görülmemektedir (90). Klinikte HER 2 ölçümünün ana nedeni transtuzumab monoklonal antibody (Herceptine) verilecek hastaları belirlemektir. HER 2 ekspresyonu 0+, 1+,2+ ve 3+ şeklinde skorlanır ve membran boyanması gösteren hücre sayısına ve boyanma yoğunluğuna bağlıdır. Eğer tümör 0 veya 1+ ise HER 2 negatif kabul edilir. 2+ veya 3+ boyanmada HER 2 pozitifdir ve hasta transtuzumab tedavisi alabilir. Ayrıca HER-2/neu overekspresyonu kötü prognostik parametredir ve genellikle histolojik grade'i yüksek, lenf nodu metastazı olan ve hormon reseptörleri negatif tümörlerde görülmektedir.

Ki 67: Ki 67 nükleer bir antijendir ve hücre siklusunda proliferatif fazda(G1 faz, G2 faz, S faz ve M faz) olan hücrelerde bulunur, ancak dinlenme halinde olan (G0 faz) hücrelerde bulunmaz. MIB Ki 67'nin parafin-embedded dokuda tespitini sağlayan monoklonal antibodydir. Ki 67 boyanan hücrelerde nükleer grade, yaş ve mitotik sayı ile korelasyon varlığı bilinmektedir (91,92). %50'den fazla hücrede Ki 67 ekspresyonunun olması rekürren hastalık gelişiminde yüksek risk olduğunu göstermektedir (92). Ayrıca Ki 67 nükleer antijen gibi diğer proliferatif markerlar ile koreledir.

Mitoz figure sayısı: Mitotik indeks tümör alanındaki mitotik figurelerin sayısıdır ve Nottingham histolojik grade'in bir parçasıdır (93). Mitotik figür sayısı tümörün hücre proliferasyonunu tahmin etmekte yardımcıdır. Yüksek mitotik oranlar kötü klinik seyir ile koreledir.

p53: Bu tümör supresor gen mutasyonu meme kanserlerinin 3/1'inde görülür ve yüksek histolojik grade ve kötü klinik ile ilişkilidir (94,95,96). BRCA1 ve p53 gen mutasyonunun kalıtsal meme kanserleri ile ilişkilendiği gösterilmiştir (97). P53 nod negatif meme kanserli hastalarda prognostik marker olarak kullanılabilir. Kemoterapi ve radyoterapiye yanıt konusunda yardımcı olabilir (94, 98).

Plasminojen aktivatörleri ve inhibitörleri: Tümör hücre invazyonu ve metastaz multifaktöriyel bir olaydır ve her basamağında kollagenaz, kathepsin, plazmin ve plazminojen aktivatörleri rol oynar. Bu moleküllerden bazıları prognoz ile ilişkilidir ve daha detaylı incelenmelidir. Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (uPA) ekstrasellüler matriks degradasyonuna neden olur ve invazyon/metastaz olayında önemli rol oynar. uPA ve bunun inhibitörleri (Plasminojen aktivatör inhibitörleri ([PAI]-1, PAI-2)) ELISA yöntemi ile ölçülür ve meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkilidir.

Angiogenez-ilişkili prognostik markerlar: Solid tümörler 1 cm³'ün üzerinde büyüme gösterebilmeleri için vasküler ağ oluşturmaları gerekir ve bunun için yeni kan damarları oluşturmaları gerekir, buna anjiogenez adı verilir. Anjiogenez aktif bir olaydır ve çok sayıda pro-anjiogenetik ve antianjiogenetik moleküller içerir (13) (Tablo 2). Bu angiogenetik moleküller içerisinde en önemli yeri vasküler endotelial büyüme faktörü oynamaktadır.

Tablo 2.6: Pro-anjiogenik ve anti-anjiogenik proteinler

Pro-anjiogenik protein	Anti-anjiogenik protein
Vasküler endotelial büyüme faktörü	Anjiostatin
Anjiogenin	Endostatin
Anjioprotein-1	Interferon (alfa, beta)
Del-1	Interlökin-12
Fibroblast büyüme faktörleri	2-Methoxyestradiol
Follistatin	Platelet faktör 4
Interlökin-8	Thrombospondin
Leptin	CD59 komplement fragman
Plasental büyüme faktörü	Heparinases
Platelet-derive endotelial	Doku inhibitörler metalloproteinase
Pleiotrophin	Vasostatin
Transforming büyüme faktörü alfa	16-kDa prolaktin fragman
Transforming büyüme faktör beta	
Tümör necroz faktör	
Vasküler endotelial büyüme faktörü	
Hepatosit büyüme faktörü	
Nitrik oxide	
Erucamide	
Urokinase plasminojen aktivatör	

Tümör anjiogenezi mikrovessel (ven ve arter) sayısı ile ilişkilidir ve bunların sayısında artış olması nodal ve uzak metastaz ile ilişkilidir. Mikrovessel sayısında artış olması uzak metastaz sıklığında artış olması ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca vasküler endotelial büyüme faktör, tymidine phosphorylase ve fibroblast büyüme faktör ailesi anjiogenetik growt faktörler olup, prognostik öneme sahip olabilecekleri bildirilmektedir.

Apoptozis-ilişkili prognostik markerlar: Programlanmış hücre ölümüne apoptozis denir ve endojen sellüler bir olaydır. Bu olayı eksternal olarak aktive eden metabolik olaylar vardır (99) (Tablo 3).

Tablo 2.7: Apoptozis regülatör üyelerinden Bcl-2 ailesi

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

Bu tür hücre ölümü meme kanser dokusunda sık olarak görülür. Ancak bu apoptotik indeksin prognostik önemi iyi tanımlanmamıştır. Wu ve arkadaşları (100) düşük apoptotik indeks ile azalmış hasta surveyi arasında kolerasyon olduğunu göstermiştir. Ancak diğer çalışmalar pronoz ile apoptotik indeks arasında korelasyon bulamamışlardır (101). Bcl-2 mitokondrial bir proteindir ve kemoterapi/radyoterapi ile oluşan apoptozisi inhide eder. Apoptozisin az olması malign hücre birikimini artırır ve hastalığın daha agresif klinik ile seyredeceğini gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2007-Nisan 2012 tarihleri arasında hastanemizde (T.C. Maltepe Üniversitesi Hastanesi) meme kanseri nedeniyle cerrahi uygulanan ve preoperatif meme MRG si olan olgular retrospektif olarak tarandı.

Tüm meme MR incelemeleri üniversitemiz 1,5 Tesla MR (Intera, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) MRG cihazında yapılmıştı. Üniversitemiz meme MR protokolü aşağıdaki gibidir: Bilateral meme yüzey sargısı kullanılır. Çekim öncesinde tüm hastalara antekübital ven aracılığıyla 22 G'lik angiocut ile damar yolu açılır. Hastalar pron pozisyonda, memeleri koillerin içerisine gelecek şekilde yatırılır. Hareket artefaktlarını azaltabilmek amacıyla kompresyon pad'ları ile minimal kompresyon uygulanır ve hastalara mümkün olduğunca hareketsiz kalmaları öğütlenir.

Kontrast madde enjeksiyonundan önce aksiyel T2-ağırlıklı yağ baskılı spin eko sekansı (TE/TR 110/7548 msn; inversion time SPAIR 80 msn; 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) prekontrast görüntüler alınır. Dinamik inceleme amacıyla; üç boyutlu yüksek rezolüsyonlu aksiyel T1-ağırlıklı fast gradient eko yağ baskılı (TE/TR 2.4/4.6 msn; inversion delay SPAIR 90 msn; 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) prekontrast görüntüler elde edilir. Pre-kontrast çekimleri takiben, her hastaya intravenöz yoldan 0.2 mmol/kg Gd-DTPA verilir ve 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 edilir. Elde edilen dinamik görüntüler subtraksiyon programı kullanılarak ve piksel bazında kontrast sonrası görüntülerin karşılığı olan kontrast öncesi görüntülerden çıkarılarak subtrakte seriler oluşturulur. Görüntüler dijital ortamda bölümümüzde bulunan iş istasyonuna aktarılarak lezyonların zaman sinyal intensite eğrileri çizdirilir

Kinetik eğriler, diğer bir deyimle zaman-sinyal intensite eğrileri, kontrast tutulumun bir yansıması olarak dokuda zaman içinde oluşan sinyal intensite değişikliklerini göstermektedir. Bu eğrileri çizdirilirken ROI (region of interest) lezyonun en fazla kontrast tutan bölümlerine yerleştirilerek birden fazla eğri elde edilir. Her ROI'dan orijinal dinamik datalar kullanılarak kontrastlanma oranları elde edildi. Sinyal intensiteleri ilgi alanı kullanılarak prekontrast ve postkontrast serilerinden elde edilir. Ölçümler tümörü en fazla kontrastlanma gösteren üç ayrı bölgeden yapılır. Bu ölçümlerden maksimum enhansman gösteren ROI analiz için kullanılır. ROI için mümkün olan en küçük piksel (4 piksel) kullanılır.

Olguların üniversitemiz PACS'ında (Pictures Archiving and Communication System) mevcut meme MR görüntüleri olguların anamnezini bilmeyen meme görüntüleme konusunda deneyimli iki uzman radyolog tarafından yeniden incelendi. MRG bulguları ACR BI-RADS MRI sözlüğü temel alınarak tanımlandı (102).

Meme MRG'de hastaların lezyonlarının yerleşimi, kitle formu oluşturup oluşturmadığı, şekli, kontur özellikleri gibi morfolojik özelliklerinin yanı sıra kontrast tutma şekli ve kinetik özellikleri ile de fonksiyonel olarak değerlendirildi.

Buna göre meme MRG'de saptanan bir lezyonun şekli yuvarlak, oval, lobüle veya düzensiz olarak 4 ayrı şekilde, kontur özellikleri ise düzgün, düzensiz veya spiküle olarak 3 ayrı şekilde tanımlandı. Lezyon yerleşim yeri sağ veya sol memedeki kadranına göre not edildi. Lezyonun kitle formu oluşturup oluşturmadığı da ayrıca değerlendirildi. Kontrastlı serilerde ise lezyonların kontrast tutulumu; homojen, heterojen veya çepersel tutulum olarak tanımlandı. Lezyonların kontrast dinamiğinden elde edilen eğri tipleri şeklerine göre persistant, plato veya wash-out olarak tanımlandı (102). Persistant eğri; kontrastlanmanın

zaman ile sürekli artması, plato eğri kontrast madde enjeksiyonu sonrası 2-3. dakikada maksimum sinyal intensitesi görülen ve bu seviyede sabit kalan eğri olarak belirlendi. Wash-out eğri ise sinyal intensitesinde 2-3 dakikada pik enhansman görülen ve sonrasında sinyal intensitesi düşen eğri olarak belirlendi.

Dinamik data hesaplamasında aşağıdaki parametreler irdelendi.

1. Enhansman oranı (Enhansman yüzdesi) dinamik MR çalışmasını yorumlamada sık kullanılan bir parametredir. Bu ölçüm her bir post-kontrast ölçümün prekontrast faz ile karşılaştırılmasında, sinyal intensitesindeki rölatif artışı göstermektedir:

$$E_n = \frac{SI_n - SI_{pre}}{SI_{pre}} * 100$$

En : Enhansman oranı

SIn : Postkontrast sinyal intensitesi (n=1-7)

SIppe : Prekontrast sinyal intensitesi

2. Pik zamanı (Time to peak Tpeak) : Post kontrast fazda maksimum sinyal intensitesinin elde edildiği zaman olarak alınır.

3. Başlangıç eğrisi : Başlangıç eğrisi bir vektör niceliğidir. Başlangıç eğrisi prekontrast fazdan en yüksek intensite olana kadar ki kontrast enhansman değişimini gösterir. Başlangıç eğrisi tanımlanırken metodu Szabo ve ark. tarafından yapılan tanımlama esas alındı (45).

$$Slope_i = \frac{E_{peak}}{T_{peak}}$$

Slopei : Başlangıç eğrisi

4. E1 : Post kontrast fazda elde edilen 1. dakika sinyal intensitesidir

5. E2 : Post kontrast fazda elde edilen 2. dakika sinyal intensitesidir

6. Emax : Post kontrast fazda elde edilen maksimum sinyal intensitesidir

Hastanemizde histopatolojik analizler deneyimli meme patoloğları tarafından yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda histolojik tiplerine göre ayrılan lezyonların tümör çapı, aksiler lenf nodu durumu, multisentrisite, histolojik grade ve nükleer grade, lenfovasküler invazyon klasik prognostik faktörler olarak tanımlandı (19). ER, PR ekspresyonu, c-erb-B2 ve Ki67 moleküler prognostik faktörler olarak değerlendirildi. Moleküler incelemede parafin bloklar kullanıldı.

Mikroskopik değerlendirme şu şekilde yapıldı: ER ve PR için tümör hücrelerinde, sadece çekirdekler ile sınırlı boyanma pozitif kabul edilerek, preparatın bütün alanları incelenmiştir. Değerlendirmede kuvvetli, orta kuvvette, zayıf boyanma ve boyanmayan hücre nükleusları sayıldı. Buna göre kuvvetli boyanan hücre yüzdesi 3, orta boyanma 2, zayıf boyanma 1 ile çarpıldı ve 300 puan üzerinden toplam skor belirlendi. Skoru <30 olanlar negatif olarak kabul edildi.

C-erb-2 için karakteristik membranöz (Chicken-Wire) boyanma pozitif kabul edilmiştir: Boyanma patterni, immünohistokimyasal inceleme skoru, ve sonuç aşağıdaki gibi belirlendi. Buna göre, 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. Sonuçlar, östrojen ve progesteron reseptörü: pozitif/negatif, C-ErbB-2 protein (Her-2/neu): negatif, belirsiz ve kuvvetli pozitif olarak not edildi. Ki67 de pozitif boyana hücrelerin yüzdesine göre %19 dahil ve üstü pozitif, %20'nin altı negatif kabul edildi.

Histolojik grade; tubul formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz parametrelerini içeren Bloom-Richardson Elston modifiye sistemine göre yapıldı (19). Her bir parametreye 1-3'e kadar skor verildi buna göre toplam skor belirlendi. Her bir parametrenin kendi içinde değerlendirilmesi şu şekilde yapıldı. 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 nükleus, belirgin nükleol olarak tanımlandı. Mitoz skorlaması ise 10 bba'da (x400 büyütme. 0.186 mm²: 2/3), 1= mitoz sayısı 0-7, 2= mitoz sayısı 8-14, 3= mitoz sayısı >14) olarak belirlendi.

Ayrıca modifiye black sistemine göre nükleer grade (103) belirlendi, nükleer grade skorlama: çekirdek çapı, 1: küçük, 2: orta, 3: büyük, çekirdek şekli, 1:düzenli, 2: düzensiz, pleomorfizmi 1:az , 2: orta, 3: çok, nükleol, 1: belirsiz, 2:seçiliyor, 3: belirgin, grade I= 4-6 grade II= 7-8, grade III= 9-11 olarak değerlendirildi.

Dinamik MR Görüntüleme bulguları ve histopatolojik bulguları korelasyonunun istatistiksel analizinde student t test, Pearson's moment colleration coefficient, one way analysis of variance (ANOVA), stepwise multiple regresion analysis yöntemleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Ocak 2007-Nisan 2012 tarihleri arasında hastanemizde (T.C. Maltepe Üniversitesi Hastanesi) meme kanseri nedeniyle cerrahi uygulanan ve pre operatif meme MRG si olan 54 olgu tespit edildi.

Yaşları 25 ile 88 arasında değişen (ortalama: 53,57) 54 invazive meme kanseri patolojik tanısı almış hastalar çalışma grubumuzu oluşturdu. 6 hasta pür duktal karsinoma insitu olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Hastaları 1'i(%1,9) erkek, 53'ü(%98,1) kadın hastalardan oluşmaktadır.

Hastalarımızın hiçbiri kategori 1, 2, 3'te yer almamaktadır. Hastaların 21'i kategori 4, 28'i kategori 5, 9'u kategori 6 sınıfında yer almaktadır.

54 invaziv meme kanser tanılı olgumuzda lezyonların 15 (%27,7)'i yuvarlak, 5 (%9,3)'i oval, 13 (%24)'ü lobüle ve 21 (%38,9)'i düzensiz şekil göstermektedir. Lezyonların 23 (%43) 'ü düzensiz, 31 (%57)'i spiküle marjin göstermektedir, lezyonların hiçbirinde düzgün kontur özelliği izlenmemektedir (Tablo 4,1). 38(%70) hasta kitle, 16 (%30) hasta kitle olmayan lezyon paterni şeklinde izlenmektedir. Hastaların 26 (%48,1)'sında lezyon sağ memede, 28 (% 51,9)'inde lezyon sol meme yerleşimlidir. Lezyonların 33'ü (% 61,1) üst dış, 6'sı (%11,1) üst iç, 7 (% 13) alt dış, 2 (% 3,8) alt iç kadran, 3'ü (% 5,5) retroareola ve 3'ü (5,5) yaygın yerleşimli olarak izlendi.

Lezyonların 26 (%48,1) 'sı homojen, 15 (%27,8) 'i heterojen, 13 (%24,1)'ü çepersel kontrastlanma göstermektedir (Tablo 4.1). 54 vakanın 4 (%7,4)'ünde, persistan (Tip 1), 27 (%50)'sinde plato(Tip 2), 23 (%42,6)'ünde wash-out tipi (Tip 3) kinetik eğri şekli izlenmektedir.

Enhansman ratio %57-500 (ortalama: 122,44 +/-79,39) arasında değişken olarak izlendi.

1. postkontrast fazda pik gösteren lezyon oranı 4 (%7), 2. postkontrast fazda pik gösteren lezyon oranı 29 (%53,7), 3. postkontrast fazda pik gösteren lezyon oranı 18 (%33,3), 4. postkontrast fazda pik gösteren lezyon oranı 3 (%5) olarak bulundu. 5. , 6. ve 7. postkontrast fazda pik gösteren lezyon izlenmedi.

İnitial slope 0,2-1,6 (ortalama: 0,66 +/-0,307) arasında değişken olarak bulundu.

1. dakika enhansman oranı 500-3600 arasında değişmektedir(ortalama: 1647,04 +/-524,71) . 2. dakika enhansman oranı 600-5800 arasında değişmektedir(ortalama: 2477,78 1020,28 +/-). Maksimum enhansman oranı 1600-8800 arasında değişmektedir (ortalama: 3100 , +/-1869, 86).

Olgularımızın 50 (%92,6)'si invazive duktal karsinom, 3 (% 5,5) 'ü invaziv lobüler karsinom ve 1 (%1,9) 'i medüller karsinom patolojisine sahiptir. 1 hastada kitle lezyona eşlik eden meme başında Paget hastalığı izlendi. 1 (%1,9) hastamızda meme koruyucu operasyon sonrası, nüks meme kanseri formunda idi.

1 (%1,9) hastamız erkek olup invaziv duktal karsinom tanısı almıştır. 1 (%1,9) Tümör çapı 3-122 mm (ortalama: 23,59) 'ye kadar değişken olarak izlendi.

35 (% 64,8) hastada aksiler lenf nodu durumu negatif, 19 (%35,2)hastada aksiler lenf nodu durumu pozitif olarak saptandı(Tablo 5). Aksiler lenf nodu metastazı 0-16 arasında değişken olarak bulundu. Aksiler lenf nodu durumu 35 (%64,8) hastada negatif, 11 (%20,4)

hastada 1-3 arası pozitif, 5 (% 9,3) hastada 4-9 arası pozitif, 3 (% 5,5) hastada >9 pozitif olarak bulundu.

Olgularımızın 11 (% 20,4)'i multisentrik formda bulundu. Tümörlerin histolojik gradeleri incelendiğinde, tümörlerin 7 (% 13)'si Grade 1, 16 (% 13)'sı Grade 2, 31 (% 57,4)'i Grade 3 olarak değerlendirildi (Tablo 4.3). Tümörlerin nükleer gradeleri incelendiğinde, 7'si (%12,9) Grade 1, 19'u (%35,2) Grade 2, 28'i (%51,9) Grade 3 olarak değerlendirildi.

Tümörlerin 24 (% 44) de lenfovasküler invazyon pozitif, 30 (%56) de lenfovasküler invazyon negatif olarak bulundu(Tablo 4.3).

Tümörlerin 35 (%64,8)'i ER pozitif, 36 (%66,7)'sı PR pozitif bulundu. Tümörlerin 35 (%64,8)'i C-Erb B-2 ekspresyonu izlenmedi. C-Erb B-2 ekspresyonu olan tümörlerin 2 (% 3,7)'si 1+, 7 (% 13)'si 2+, 10 (% 18,5)'u 3+ idi. 32 (% 59,3) hastada Ki-67 pozitif olarak bulundu (Tablo 4.4).

MRI bulguları	Niteliksel Karakteristik	N	%
Kitlenin Şekli	Yuvarlak	15	27,7
	Oval	13	24
	Lobüle	5	9,3
	Düzensiz	21	38,9
Kitlenin Kenar Özelliği	Düzensiz	23	43
	Düzgün	31	57
	Spiküle	0	0
Kitlenin İnternal Enhansman Paterni Kontrastlanma	Homojen	26	48,1
	Heterojen	15	27,8
	Çepersel	13	24,1

Tablo 4.2: İnvaziv meme kanserlerinin MRG'de izlenen eğri tiplerinin dağılımı		
Eğri tipleri	N	%
Tip 1	4	7
Tip 2	27	50
Tip 3	23	43

Tablo 4.3: İnvaziv meme kanserlerinin klasik patolojik prognostik faktörlerinin dağılımı				
Histopatolojik özellikler	Niteliksel Karakteristik	N	%	
Aksiler lenf nodu durumu	+	11	20,4	
	-	43	79,6	
Histolojik Grade	Grade 1	7	13	
	Grade 2	16	29,6	
	Grade 3	31	57,4	
Lenfovasküler invazyon	+	24	44	
	-	30	56	

Tablo 4.4: İnvaziv meme kanserlerinin moleküler prognostik faktörlerinin dağılımı.				
Moleküler biomarkerlar		Niteliksel Karakteristik	N	%
ER Durumu		+	35	64,8
		-	19	35,2
PR Durumu		+	36	66,7
		-	18	33,3
C- Erb B2		-	35	64,8
		1 +	2	3,7
		2 +	7	13
		3 +	10	18,5
Ki 67		+	32	59,3
		-	22	40,7

İstatistiksel Analiz;

Multivariant analiz değerlendirilmesine göre kitle kenar özelliğinde, spiküle marjin ile pozitif PR ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p = 0.05$), yani spiküle margin pozitif PR ekspresyonu göstergesi olarak kullanılabileceğini saptadık.

Çalışmamızda kinetik eğrinin şekli ile prognostik faktör durumu arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır.

Ayrıca initial enhansman fazları ile prognostik faktör durumunu korelasyonunu değerlendirdiğimizde; geç pik time (>336 sn)'ın negatif Ki-67 ekspresyonu ($p = 0.02$) ile korele olduğunu ve erken pik time (<168 sn)'ın pozitif Ki-67 ($p = 0.02$) ile korele olduğunu bulduk. Erken pik time (<168 sn)'ın yüksek tümör çapı (2-5 cm) ($p = 0.02$), ve yüksek histolojik grade (Grade 3) ($p = 0.006$) ile ilişkili olduğunu saptadık, böylece erken pik time ve yüksek tümör çapının yüksek gradeli tümör yönünden pozitif öngöründe kullanılabilceğini saptadık. Tümör çapı küçük (<2 cm) lezyonların geç pik time (>336 sn) ile korele olduğunu belirledik. Diğer initial enhansman fazları ile prognostik faktör durumunu tahmin etmede kullanılabilcek anlamlı ilişki saptamadık.

Lezyonun homojen enhansman paterni ile pozitif ER ($p = 0.05$) ve pozitif PR ($p = 0.003$) arasında korelasyon saptadık, böylece lezyonda homojen enhansman görülmesinin ER ve PR ekspresyonu açısından öngörücüsü olabileceğini saptadık.

Tablo 4.5: MR bulgularının klasik prognostik faktörler ile korelasyonu

MR BULGULAR	Tümör Çapı			Aksiller Lenf Nodu Durumu				Histolojik Grade		
	≤ 2	2-5	>5	0	1-3	4-9	>9	1	2	3
Anormal Enhansman										
Kitle	16 (29)	20 (37)	2 (4)	25 (46)	8 (14)	3 (6)	2 (4)	4 (7)	10 (18)	24 (45)
Kitle Olmayan	12 (22)	3 (6)	1 (2)	10 (18)	3 (6)	2 (4)	1 (2)	3 (6)	6 (11)	7 (13)
P value	0,07			0,71				0,20		
Kitlenin Şekli										
Yuvarlak	12 (22)	2 (4)	1 (2)	11 (21)	4 (7)	---	---	3 (6)	3 (6)	9 (16)
Oval	4 (7)	1(2)	---	3 (6)	---	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1(2)	3 (6)
Lobüle	1 (2)	11 (21)	1 (2)	7 (12)	4 (7)	2 (4)	---	---	4 (7)	9 (16)
Düzensiz	11 (21)	9 (16)	1 (2)	14 (25)	3 (6)	2 (4)	2 (4)	3 (6)	8 (15)	10 (18)
P value	0,08			0,33				0,90		
Kitlenin Kenar Özelliği										
Düzensiz	13 (24)	7 (12)	3 (6)	13 (24)	5 (9)	4 (7)	1 (2)	3 (6)	5 (9)	15 (28)
Spiküle	15 (28)	16 (30)	---	22 (41)	6 (11)	1 (2)	2 (4)	4 (7)	11 (20)	16 (30)
P value	0,77			0,32				0,50		
Kitlenin Internal Enhansman Paterni										
Homojen	14 (27)	12 (22)	---	16 (30)	5 (9)	2 (4)	2 (4)	3 (6)	5 (9)	18 (33)
Heterojen	10 (19)	4 (7)	1 (2)	12 (23)	1 (2)	2 (4)	---	2 (4)	7 (13)	6 (11)
Çepersel	4 (7)	7 (12)	2 (4)	7 (13)	5 (9)	1 (2)	---	2 (4)	4 (7)	7 (13)
P value	0,09			0,48				0,32		
Eğrinin Şekli										
Persistent	3 (6)	1 (2)	---	2 (4)	2 (4)	---	---	2 (4)	1 (2)	1 (2)
Plato	17 (31)	7 (12)	3 (6)	19 (35)	4 (7)	3 (6)	1 (2)	4 (7)	6 (11)	17 (31)
Washout	8 (15)	15 (28)	---	14 (25)	5 (9)	2 (4)	2 (4)	1 (2)	9 (17)	13 (24)
P value	0,16			0,54				0,16		
Peak Time										
84	2 (4)	1 (2)	1 (2)	2 (4)	1 (2)	1 (2)	---	---	---	4 (7)
168	11 (20)	17 (31)	1 (2)	20 (36)	5 (9)	2 (4)	2 (4)	3 (6)	9 (17)	17 (31)
252	12 (22)	5 (9)	1 (2)	11 (20)	4 (7)	2 (4)	1 (2)	1 (2)	7 (13)	10 (18)
336	3 (6)	---	---	2 (4)	1 (2)	---	---	3 (6)	---	---
P value	0,02*			0,81				0,006**		
Enhansman Oranı										
≤ 100	13 (25)	11 (20)	2 (4)	19 (34)	3 (6)	1 (2)	3 (6)	4 (7)	10 (19)	12 (22)
101-150	11 (20)	7 (12)	---	9 (17)	7 (12)	2 (4)	---	2 (4)	3 (6)	13 (23)
151-200	2 (4)	4 (7)	1 (2)	4 (7)	1 (2)	2 (4)	---	---	3 (6)	4 (7)
201-250	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
>250	2 (4)	1 (2)	---	3 (6)	---	---	---	1 (2)	---	2 (4)
P value	0,89			0,61				0,53		
Initial Slope										
≤ 1	25 (46)	19 (34)	3 (6)	30 (54)	10 (19)	4 (7)	3 (6)	6 (11)	16 (30)	25 (46)
1,1-1,5	2 (4)	3 (6)	---	3(6)	1 (2)	1 (2)	---	---	---	5 (9)
1,6-2	1 (2)	1 (2)	---	2 (4)	---	---	---	1 (2)	---	1 (2)
2,1-2,5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
>2,5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
P value	0,93			0,50				0,68		

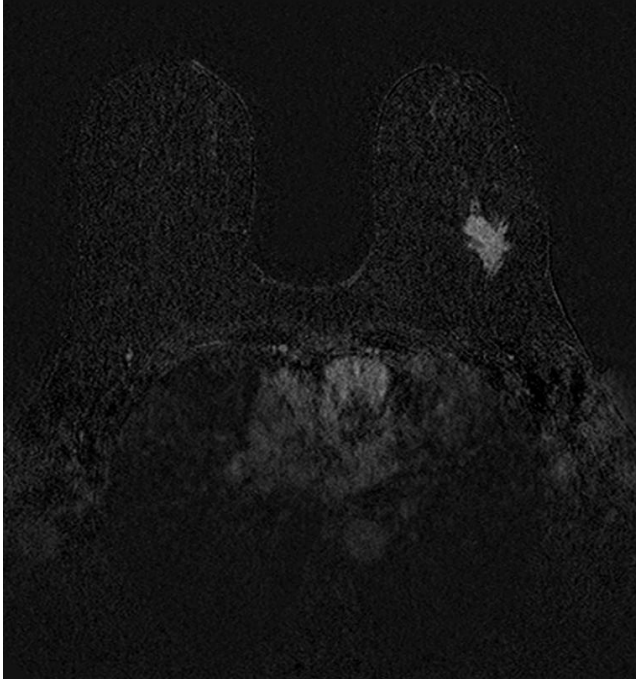
Tablo 4.6: MR bulgularının moleküler biomarkerlar ile korelasyonu

MR BULGULAR	ER		PR		C-ERBB-2				Ki-67	
	-	+	-	+	0	1+	2+	3+	-	+
Anormal Enhansman										
Kitle	15 (28)	23 (43)	13 (25)	25 (46)	26 (48)	1 (2)	5 (9)	6 (11)	16 (30)	22 (41)
Kitle Olmayan	4 (7)	12 (22)	5 (9)	11 (20)	9 (17)	1 (2)	2 (4)	4 (7)	6 (11)	10 (18)
P value	0,31		0,83		0,42				0,75	
Kitlenin Şekli										
Yuvarlak	6 (11)	9 (17)	4 (7)	11 (20)	11 (20)	1 (2)	2 (4)	1 (2)	5 (9)	10 (18)
Oval	1 (2)	4 (7)	1 (2)	4 (7)	4 (7)	---	1 (2)	---	5 (9)	---
Lobüle	6 (11)	7 (13)	5 (9)	8 (15)	8 (15)	---	3 (6)	2 (4)	3 (6)	10 (18)
Düzensiz	6 (11)	15 (28)	8 (15)	13 (25)	12 (21)	1 (2)	1 (2)	7 (13)	9 (17)	12 (23)
P value	0,64		0,40		0,11				0,948	
Kitlenin Kenar Özelliği										
Düzensiz	11 (20)	12 (22)	11 (20)	12 (22)	14 (25)	1 (2)	6 (11)	2 (4)	8 (15)	15 (28)
Spiküle	8 (15)	23 (43)	7 (13)	24 (45)	21 (39)	1 (2)	1 (2)	8 (15)	14 (25)	17 (32)
P value	0,09		0,05*		0,89				0,45	
Kitlenin Internal Enhansman Paterni										
Homojen	7 (13)	19 (36)	4 (7)	22 (41)	19 (35)	---	2 (4)	5 (9)	9 (17)	17 (32)
Heterojen	4 (7)	11 (20)	6 (11)	9 (17)	9 (17)	1 (2)	1 (2)	4 (7)	8 (15)	7 (12)
Çepersel	8 (15)	5 (9)	8 (15)	5 (9)	7 (13)	1 (2)	4 (7)	1 (2)	5 (9)	8 (15)
P value	0,05*		0,003**		0,58				0,66	
Eğrinin Şekli										
Persistent	3 (6)	1 (2)	1 (2)	3 (6)	3 (6)	---	---	1 (2)	2 (4)	2 (4)
Plato	7 (13)	20 (37)	6 (11)	21 (39)	17 (31)	1 (2)	4 (7)	5 (9)	11 (20)	16 (30)
Washout	9 (17)	14 (25)	11 (20)	12 (22)	15 (28)	1 (2)	3 (6)	4 (7)	9 (17)	14 (25)
P value	0,75		0,08		0,97				0,74	
Peak Time										
84	1 (2)	3 (6)	1 (2)	3 (6)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	---	4 (7)
168	11 (20)	18 (33)	10 (18)	19 (35)	22 (39)	---	4 (7)	3 (6)	11 (20)	18 (34)
252	5 (9)	13 (24)	7 (13)	11 (20)	9 (17)	1 (2)	2 (4)	6 (11)	8 (15)	10 (18)
336	2 (4)	1 (2)	---	3 (6)	3 (6)	---	---	---	3 (6)	---
P value	0,70		0,78		0,99				0,02*	
Enhansman Oranı										
≤ 100	8 (15)	18 (34)	10 (18)	16 (30)	16 (30)	2 (4)	3 (6)	5 (9)	12 (22)	14 (26)
101-150	6 (11)	12 (21)	4 (7)	14 (26)	13 (23)	---	1 (2)	4 (7)	6 (11)	12 (22)
151-200	3 (6)	4 (7)	3 (6)	4 (7)	4 (7)	---	3 (6)	---	3 (6)	4 (7)
201-250	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
>250	2 (4)	1 (2)	1 (2)	2 (4)	2 (4)	---	---	1 (2)	1 (2)	2 (4)
P value	0,22		0,85		0,95				0,61	
Initial Slope										
≤ 1	15 (27)	32 (59)	16 (30)	31 (57)	32 (58)	2 (4)	5 (9)	8 (15)	21 (39)	26 (48)
1,1-1,5	2 (4)	3 (6)	1 (2)	4 (7)	2 (4)	---	2 (4)	1 (2)	---	5 (9)
1,6-2	2 (4)	---	1 (2)	1 (2)	1 (2)	---	---	1 (2)	1 (2)	1 (2)
2,1-2,5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
>2,5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
P value	0,08		1,00		0,20				0,32	

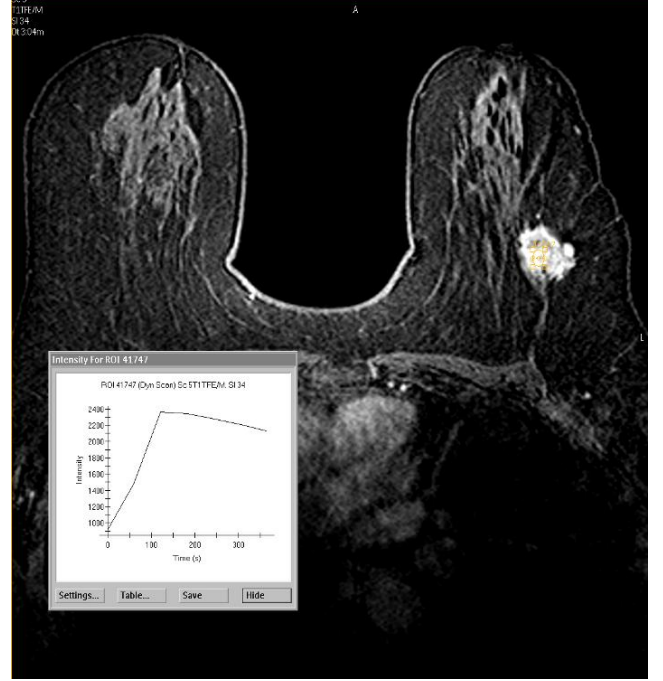
5. OLGU ÖRNEKLERİ:

OLGU 1:

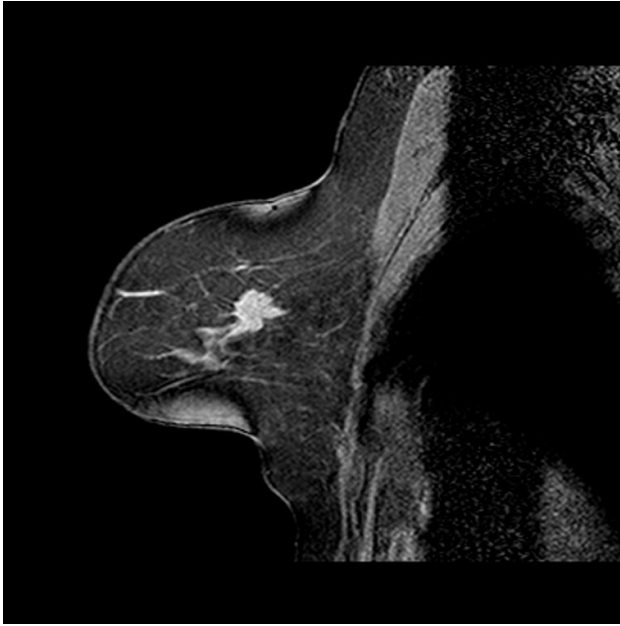
60 yaşında kadın hasta, patolojik tanısı invaziv lobuler karsinom, lezyonun histolojik Grade 3, ER ve PR pozitif, C Erb B2 negatif ve Ki 67 pozitif olgu.



Şekil 5.1 Aksiyel standart substraktion MR imajda sol memede düzensiz şekilli, spiküle konturlu lezyon izleniyor.



Şekil 5.2 Zaman sinyal eğrisinde lezyonda wash-out gösteren Tip III eğri formu izlenmektedir.



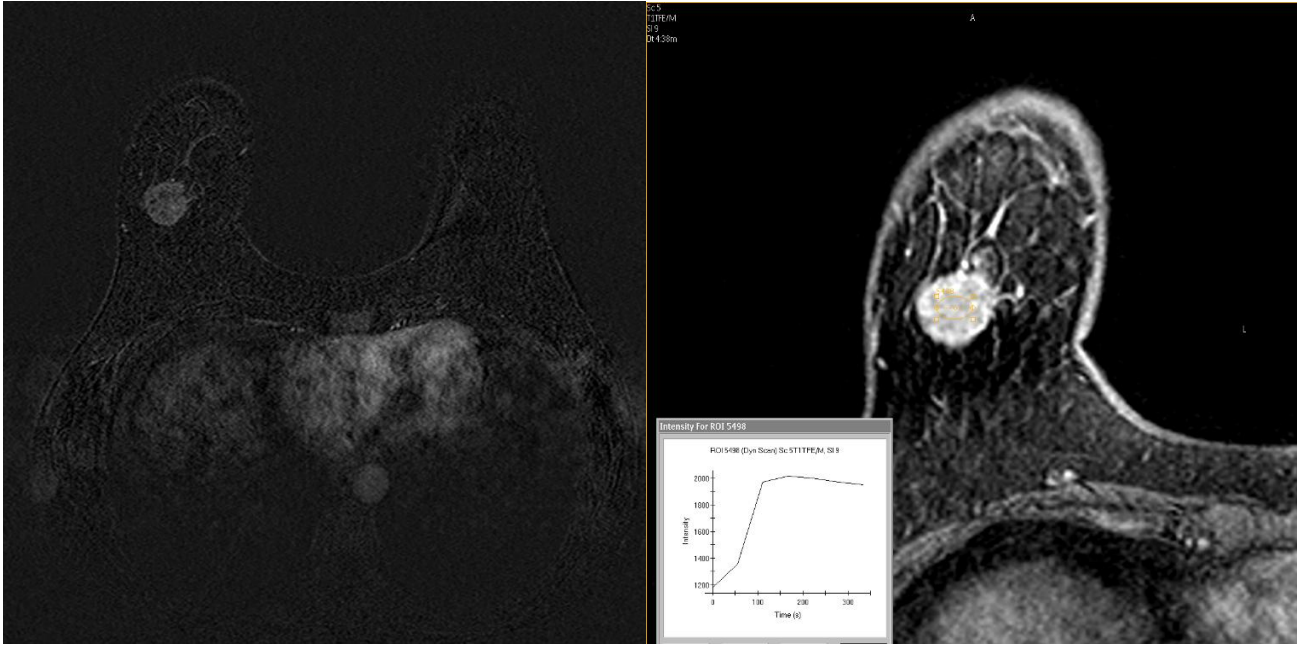
Şekil 5.3 Sagittal kontrastlı T1A gradient MR görüntüde düzensiz şekilli, spiküle konturlu lezyon izleniyor.



Şekil 5.4 Aksiyel kontrastlı T1A gradient MR görüntüde sol memede düzensiz şekilli, spiküle konturlu lezyon izleniyor.

OLGU 2:

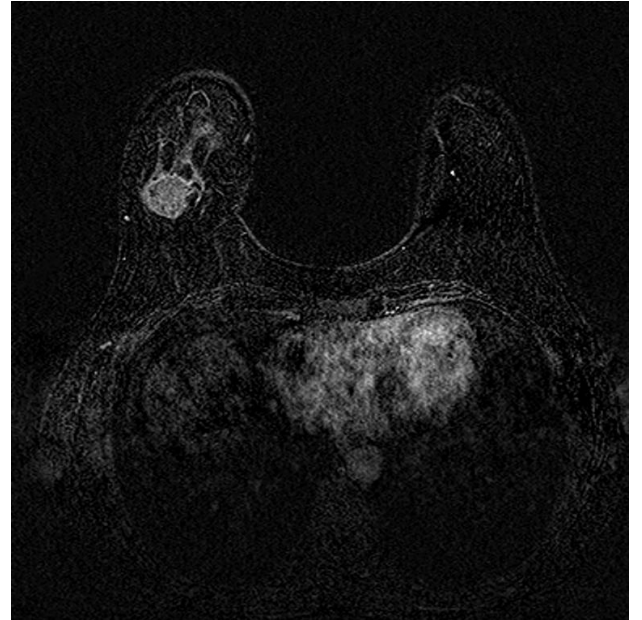
46 yaşında bayan hasta, patolojik tanısı invaziv duktal karsinom, lezyonun histolojik Grade 2, ER ve PR negatif, C Erb-B2 2+ ve KI 67 pozitif olgu.



Şekil 5.5 Aksiyel standart substraktion MR imajda sağ memede yuvarlak konturlu lezyon izleniyor. Zaman-sinyal eğrisine baktığımızda lezyonda plato gösteren tip II eğri formu izleniyor.



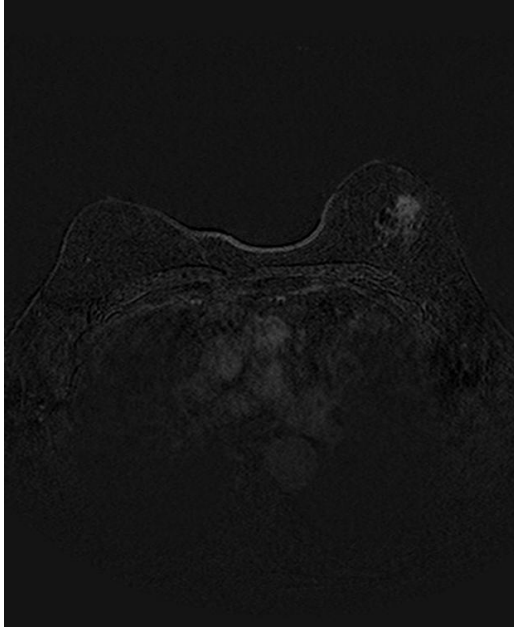
Şekil 5.6 Sagittal kontrastlı T1A gradient MR görüntüde lezyon yuvarlak şekilli olarak izleniyor.



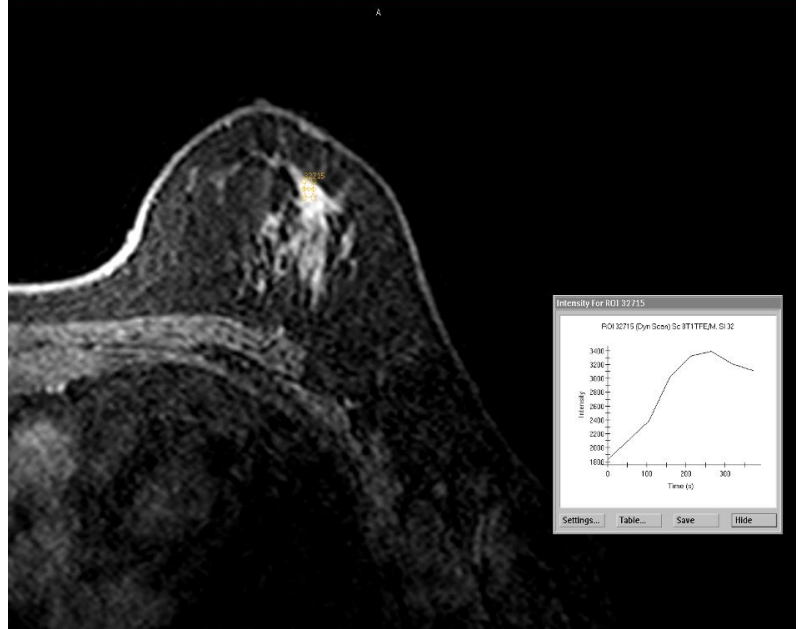
Şekil 5.7 Aksiyel standart substraktion MR görüntüsünde düzgün şekilli kitle ve çepersel belirgin olan kontrast madde tutulumu izlenmekte.

OLGU 3:

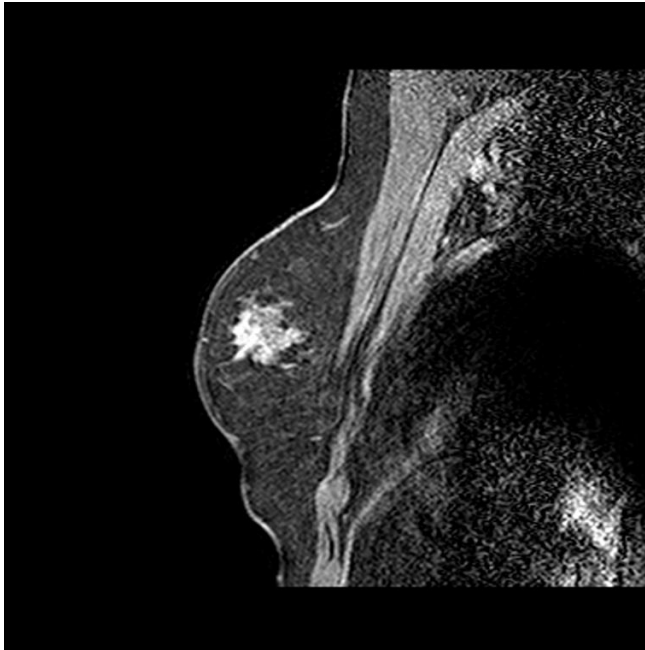
56 yaşında erkek hasta, patolojik tanısı invaziv duktal karsinom, lezyonun histolojik Grade 2, ER pozitif, PR negatif, C Erb B2 ve Ki 67 negatif olgu.



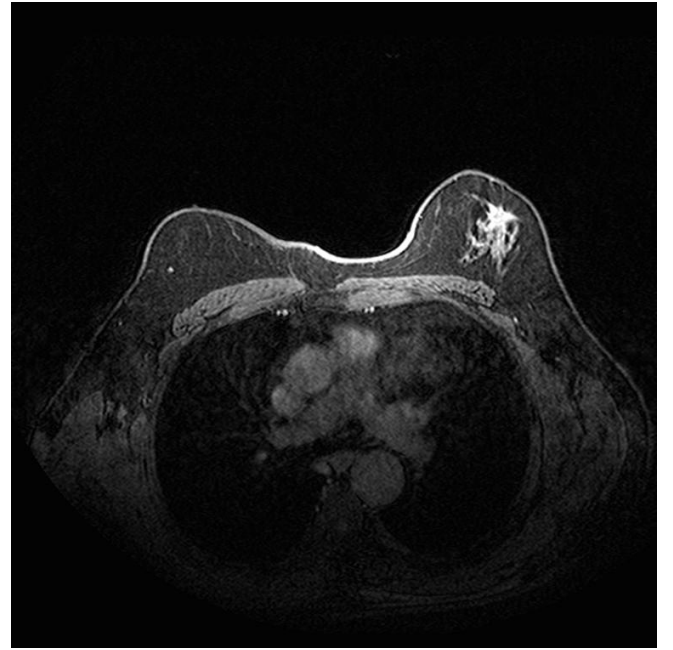
Şekil 5.8 Aksiyel standart substraksiyon MR imajda sol memede düzensiz şekilli lezyon izleniyor.



Şekil 5.9 Zaman sinyal eğrisinde lezyonda wash-out gösteren Tip III eğri formu izlenmektedir.



Şekil 5.10 Sagittal kontrastlı T1A gradient MR görüntüde düzensiz şekilli, spiküle konturlu lezyon izleniyor.



Şekil 5.11 Aksiyel kontrastlı T1A gradient MR görüntüde düzensiz şekilli, spiküle konturlu lezyon izleniyor.

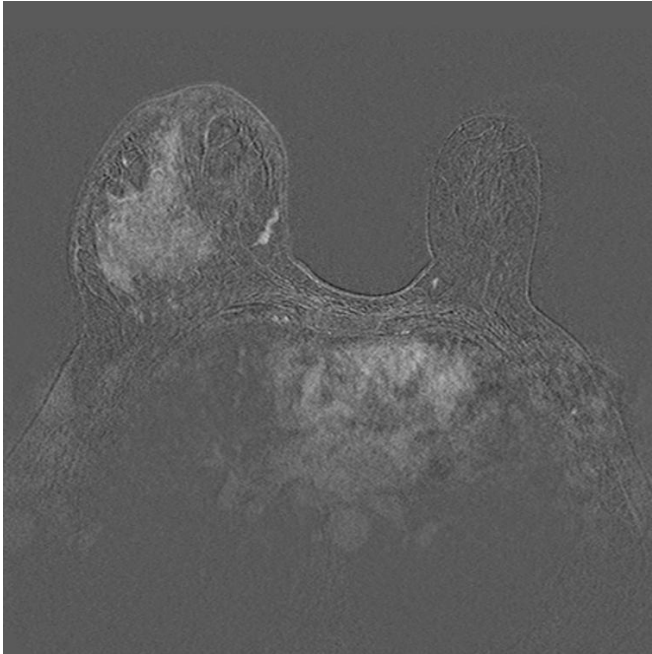
OLGU 4.

52 yaşında kadın hasta, patolojik tanısı invaziv duktal karsinom, lezyonun histolojik Grade 3, ER ve PR negatif, C Erb B2 2+ ve Ki 67 pozitif olgu.

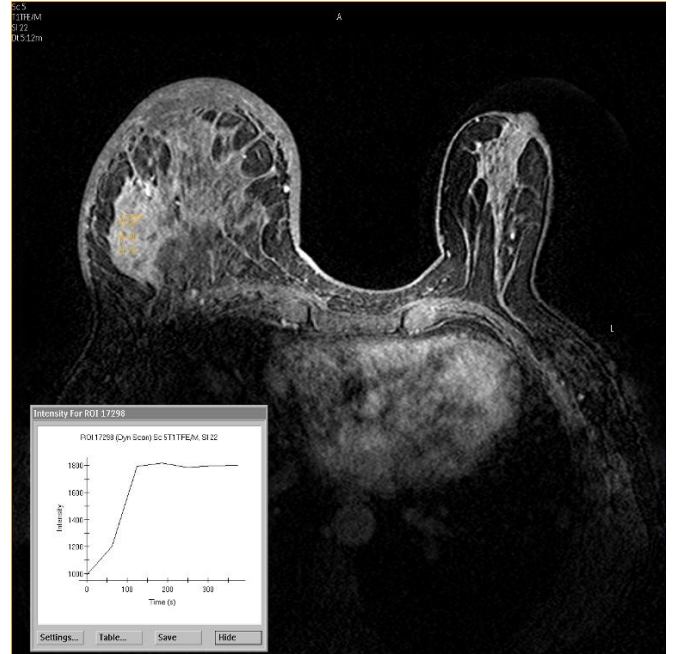


Şekil 5.12 Sagittal kontrastlı T1A gradient MR görüntüde dev kitle izlenmekte, lezyon meme cildinden dışarı taşmakta, ve göğüs duvarında musküler yapılarda kalınlaşma izlenmektedir.

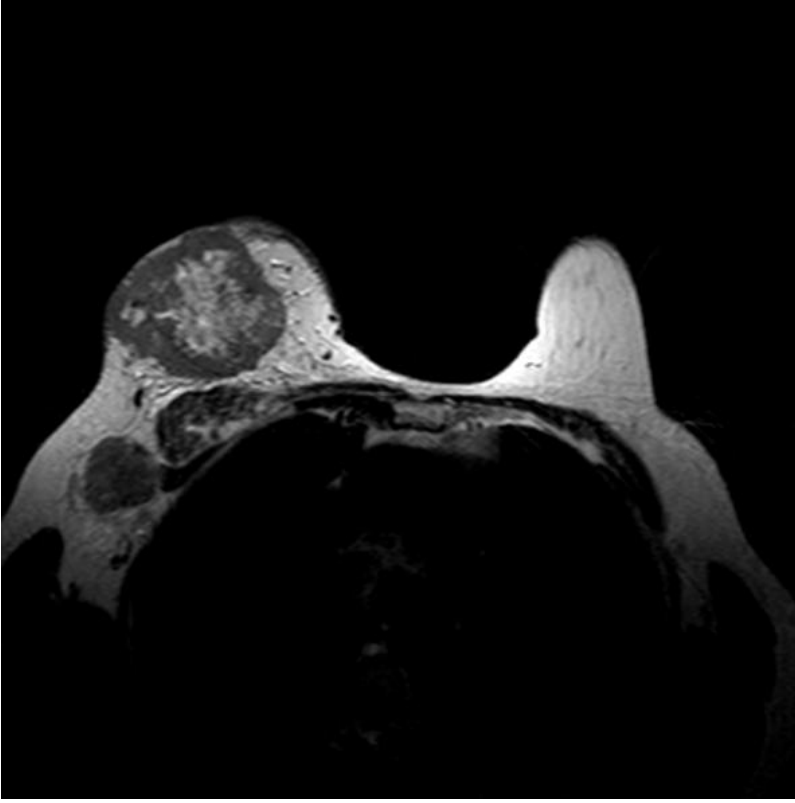
Meme cilt-cilt altı doku kalınlığında tutulumla bağlı belirgin kalınlaşma ve düzensizlik izleniyor.



Şekil 5.13 Aksiyel standart substraktion MR imajda sağ memede düzensiz şekilli lezyon ve lezyonun meme başına uzanımı izleniyor.

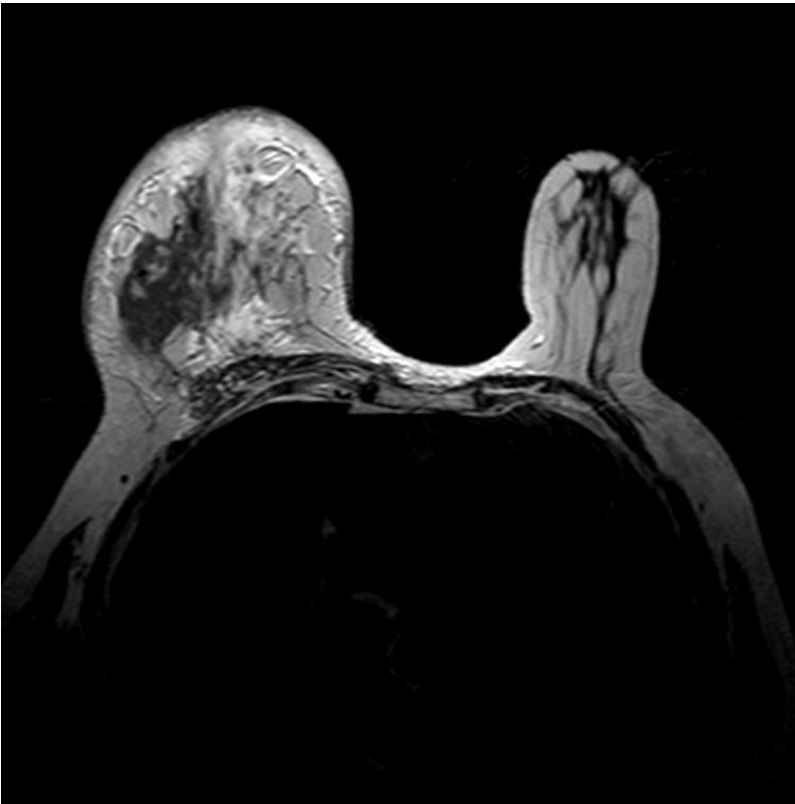


Şekil 5.14 Zaman sinyal eğrisinde lezyonda plato gösteren Tip II eğri formu izlenmektedir.



Şekil 5.15 Aksiyel yağ baskılı T2A MR imajında dev lezyon ve lezyon santralinde nekrotik görünüm izleniyor.

Sağ aksiler bölgede patolojik boyut ve formasyonda LAP izlenmekte.



Şekil 5.16 Aksiyel yağ baskılı T2A MR imajında dev lezyon ve lezyonun meme başına uzanımı izleniyor, meme volumu lezyon nedeniyle belirgin artmış, cilt altı dokuda belirgin ödem mevcut.

6. TARTIŞMA

Kadınlarda akciğer kanserinden sonra, en sık kanser nedeni ikincil ölüm sebebi meme kanseridir (1). Meme kanserlerinin $\frac{1}{4}$ 'ü 50 yaş altında genç kadınlarda görülmekte ve genç yaşta görülen tümörler özellikle kötü prognozla seyretmektedir. Çalışmalar göstermiştir ki kontrastlı MR, meme kanseri teşhis etmekte $>90\%$ sensitiviteye sahiptir (104). Ayrıca MR küçük meme kanserlerinde duyarlıdır ve dense memeyi görüntülemeye başarılıdır. Mamografide saptanamayan okült meme kanserini tespit etmede, meme MR yüksek sensitivitesi nedeniyle kullanılmaktadır (105).

Meme MR sensitivitesi meme kanserini yakalamada yüksek olmakla birlikte; benign lezyonlar fibroadenom ve fibrokistik değişikliklerinde enhansman göstermesi nedeniyle meme MR ın malignitede spesifitesi değişkendir. Meme MR ın spesifitesini geliştirmek için iki strateji geliştirilmiştir; birincisi yüksek uzaysal çözünüme, ikincisi de dinamik MR imaging yapmaktır. Yüksek spatial rezolüsyon ile 3 boyutlu volum imajlar kullanılır ve lezyonun morfolojisi değerlendirilir. Dinamik meme imajları ile de lezyonun kontrast tutma paternini değerlendirilebilmekte ve lezyonun kinetik özellikleri belirlenmektedir. Ayrıca Dinamik kontrastlı MR imajları da artmış vaskülarite, tümör kapiller yatak permeabilitesi ve geniş tümör dokusunda geniş ekstraselüler kompartman değerlendirmede kullanılır (1, 106-108). MR görüntüleme primer veya rekürren meme kanserini görüntülemeye en sensitive modalitedir (11). Buna rağmen klinik pratikte kullanımı rölatif azdır.

Meme MR de lezyonların kontrast madde tutulumu ile kinetik özellikleri de değerlendirilmektedir. Malign lezyonlar normal meme parankimine göre daha hızlı, güçlü kontrast tutulumu gösterirler. Malign lezyonlar kontrast madde enjeksiyonu sonrasında meme parankimine göre daha fazla sinyal artımı gösterirler. Lezyon enhansman pattern özelliklerinin değerlendirilmesi de lezyonun tanısına yardımcı olmakta ve lezyonda görülen enhansman eğrisi lezyonların benign ve malign ayrımının yapılmasında kullanılmaktadır (109).

Dinamik meme MRI literatürde, enhansman rate kriterleri tanımlanmıştır. Genel olarak erken fazda lezyon enhansman oranlarının, rölatif sinyal intensite artışı $< 60\%$ ise benign, $60-80\%$ ise indetermine ve $>80\%$ malign olarak sınıflanmıştır. Postkontrast imajda lezyonda $>60\%$ rölative sinyal artışının olması meme kanseri için belirleyicidir (110).

Meme kanserinde prognozda birçok faktör etkilidir. Tümör invazyonu, histopatolojik tip, histolojik grade ve özellikle de aksiler lenf nodu metastazı prognozda öncelikle etkilidir. İyi differansiyasyon gösteren lezyonlar, ve de lenf nodu metastazının negatif olması iyi prognoz göstergesi olarak bilinmektedir (111, 112).

Meme kanserinde prognostik markerlar (ki67, ER,PR, Cerb 2) klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır (80). Güncel olarak, aksiler lenf nodu durumu, meme kanseri prognozunu tahmin etmekte kullanılan en önemli prognostik faktördür (45, 113). Tümör boyutu da prognozu etkileyen diğer bir önemli prognostik faktördür (45, 114). Nod negatif hastalarda hücre proliferasyonu değerlendirmek amacıyla Ki 67 kullanılmaktadır (45). ER ve PR hastanın hormon replasman tedavisine vereceği yanıtı değerlendirmek ve CerB2 de Herceptin responsunu değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (115,116).

Literatürde histopatolojik ve nuklear grade, vasküler invazyon, aksiler lenf nodu metastazı ile enhansman paternleri arasında korelasyon bulunmuştur (1, 112, 117).

Çalışmamızda MRG nin morfolojik ve kinetik özellikleri ile bilinen tümör çapı, aksiler lenf nodu durumu, histolojik grade, gibi klasik patolojik faktörler ve östrojen reseptör ve progesteron reseptör durumu, Ki-67, gibi moleküler patolojik prognostik faktörlerin korelasyonu değerlendirmeyi amaçladık.

Çubuk R. ve arkadaşları (8) yaptığı çalışmada meme doku yoğunluğu ile meme MR baseline enhansman oranı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır, bu çalışmada yoğun memelerde parankimal hafif veya orta baseline kontrast tutulumunun görülebileceği ve/veya yağlı dokudan zengin memelerde parankimal belirgin kontrast tutulumu olabileceği bulunmuştur. Yine bu çalışmada parankimal yoğun kontrast tutulumu olması durumunda meme kanserinin gizlenme olasılığının arttığı belirtilmiştir.

Spiküle marjin daha önce yapılan çalışmalarda düşük sellülarite, zengin kollojen matriks ve inflamatuvar konak cevabı nedeniyle düşük grade lezyon özelliği olarak görülüyordu. *Shin Ho Lee* ve arkadaşlarının (118) yaptığı çalışmada spiküle kontur ile düşük grade ve düşük Ki 67 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup, spiküle marginin iyi pronoz göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda literatürü destekler biçimde spiküle kontur ile pozitif PR ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur, bu nedenle spiküle kontur özelliğinin iyi prognoz göstergesi olarak bulduk. Yine bu çalışmada çepersel enhansmanın izlenmesi yüksek histopatolojik grade ve negatif ER durumu arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada çepersel enhansmanın izlenmesinin lezyonun periferik anjiogenez olması ve lezyon santralinde nekroz ve dezmozoplazi olması nedeniyle olabileceği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda çepersel enhansman paterni ile histopatolojik özellikler arasında ilişki bulunamamıştır, benzer şekilde *Mussurakis ve ark* (119) yaptığı çalışmada da çepersel enhansman ile histopatolojik bulgular arasında ilişki bulunamamıştır. *Szabo ve ark* (45) yaptığı çalışmada çepersel kontrastlanma paterni ile histolojik grade, ER ve Ki67 durumu arasında korelasyon bulunmuştur.

Bunun nedeni çepersel kontrastlanma tanımının net olmaması olabilir, *Takayoshi Uematsu* (120) çalışmasında çepersel enhansmanın lezyon periferinde belirgin olan enhansman şekli olarak tanımlanmakta olduğu ancak bu kontrastlanmanın değişik şekilde görülebileceği belirtilmiştir. Yine bu çalışmada çepersel kontrastlanmanın inceden kalına kadar değişebileceği ve bunun lezyonun malign karakteri olması halinde değişebileceği vurgulanmıştır. Yine bu çalışmada çepersel kontrastlanma özelliğinin yani sıra lezyonun kenar özelliğinin de spiküleden düzğüne kadar değişebileceği ve kenar özelliğinin de çepersel kontrastlanma kadar önemli olduğu ve bu iki parametrenin birlikte değerlendirilmesinin malignite değerlendirme açısından daha etkili olacağı vurgulanmıştır. *Shin Ho Lee ve ark* (118) ile bizim çalışmamızda elde edilen farklı sonuçların nedeni bu olabilir. Diğer yandan bizim çalışmamızda lezyonun homojen enhansman paterni göstermesi ile pozitif ER ($p = 0.05$) ve pozitif PR ($p = 0.003$) arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Bu literatürde çepersel kontrastlanma vurgulanmasına rağmen çepersel kontrastlanma tanımında yetersizlik bulunmaktadır, literatürde vurgulanan çepersel kontrastlanmaya alternatif olarak homojen kontrastlanma pateninin izlenmesi pozitif ER ve PR öngörmesi olarak kullanılabilir.

Tuncbilek ve arkadaşları (1) yaptığı çalışmada lezyon kenar özellikleri (irregüler, ovoid, lobüle) ile lenf nodu tutulumu arasında korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kitle kenar özelliği ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Yine aynı çalışmada lezyon boyutu ile aksiler lenf nodu tutulumu arasında korelasyon bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda bu iki parametre arasında ilişki bulunmadı. *Tuncbilek ve ark* (1) yaptığı çalışmada hasta sayımız, tümör ortalama çapları ve tümör histolojik gradeleri benzer olmasına rağmen farklı sonuç bulunmuştur. Farklı sonuç elde etmemizin nedeni, bizim çalışmamızda aksiler lenf nodu pozitif olgu sayısının 19 (%35,2) iken. *Tuncbilek ve ark* (1) yaptığı çalışmada lenf nodu pozitif olgu sayısı 30 (% 62,5) olarak belirtilmiştir, yani bizim çalışmamızda erken evre lenf nodu negatif hasta sayısının fazla olması farklı sonuç elde etmemizde etken olabilir.

Literatürde kontrast sonrası elde edilen serilerde başlangıç-geç enhansman paternleri ve eğri tipleri ile prognostik faktörler arasında ilişki bulunan çalışmalar vardır. Hızlı ve güçlü kontrast tutulumu malignite telkin etmektedir, ancak eğri tipleri benign ve malign lezyonların ayırımında daha önemlidir, tip 1 eğri benign lezyonlarda, tip 3 eğri malign lezyonlarda sıklıkla görülürken, Tip 2 eğri hem benign hem de malign lezyonlarda görülebilmektedir. Birçok çalışmada kinetik parametreler ile prognostik faktörle arasında ilişki bulunmuştur, özellikle yüksek gradeli, tümörlerde washout izlenmekte olup yüksek gradeli tümörler hücre proliferasyonunun fazla olması nedeniyle Ki67 pozitifliği ve ER negatifliği ile korele olmaktadır.

Shin Ho Lee ve ark (118) yaptığı çalışmada yüksek histolojik grade ile pozitif Ki 67 arasında anlamlı ilişki bulunmuştur, benzer şekilde *Tunçbilek ve ark (1)* ve *Mussurakis ve ark. (119)* yaptığı çalışmasında grade ile enhansman paternleri arasında ilişki bulunmuştur. *Fisher ve ark (112)* yaptığı çalışmada enhansman paternleri ile lenf nodu durumu, histolojik grade ve lezyonun histopatolojik tipi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda kinetik eğri tipi ile grade, lenf nodu durumu ve histolojik tip arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır, bunun nedeni eğri tiplerinin malign ve benign lezyonlarda overlap olması ve bizim çalışmamızda yüksek histolojik gradeli hastaların az olması (7 hasta %13, Grade 1, %67 hasta yüksek gradeli) etken olabilir.

Öte yandan bizim çalışmamızda erken pik time (<168 sn) ile yüksek histolojik grade (Grade 3) ($p = 0.006$) arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup, hızlı kontrast tutulumunun literatürü destekler şekilde yüksek histolojik grade ile korele olduğunu tespit ettik. *Szabo ve ark (45)* yaptığı çalışmada da erken pik zamanı ile histolojik grade arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ki 67 lezyonun hücre proliferasyonunu göstermede başarılı bir antipodidir, ve genellikle yüksek lezyon grade ı ile koreledir, bizim çalışmamızda Ki67 ile lezyon grade ı arasında korelasyon bulunmamıştır, bunu nedeni hasta sayımızdaki yetersizlik olabilir.

Lenf nodu durumu ve yüksek tümör çapı meme kanseri prognozunu tahmin etmede kullanılan en güçlü prognostik parametrelerdir. Çalışmamızda diğer çalışmalarda değinilmeyen erken pik time ile yüksek tümör çapı (2-5 cm) ($p = 0.02$) arasında pozitif ilişkili bulundu. Bunun nedeni malign lezyonlarda yüksek mitotik aktiviteye bağlı hızlı boyut artışının izlenmesi ve yine malign lezyonlarda hızlı ve güçlü kontrast tutulumunu izlenmesidir.

Bu çalışmada limitasyonlarımız hasta sayımızın az olmasıydı bunun nedeni meme kanseri saptanan olguların preop meme MR tetkikinin çoğu hastaya uygulanmaması ve patolojik raporlarda özellikle moleküler değerlerin hepsine rutin olarak bakılmamasıydı.

7. SONUÇ:

BI-RADS-MR özellikleri değerlendirildiğinde, kitlede spiküle marjin ve homojen enhansman paterninin izlenmesi iyi prognoz göstergesi olarak değerlendirilebilir. Erken pik zamanı ise meme kanserinde yüksek histopatolojik grade, yüksek tümör çapı ve pozitif Ki-67 ile korele olması nedeniyle de kötü prognoz öngörücüsü olarak kullanılabilir. Meme MR günümüzde preop evreleme gibi başlıca endikasyonlarının yanında, bu tanısal görüntüleme metodu ile prognozu değerlendirme konusunda da katma değer sağlanabilmektedir.

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* 53 (2005) 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: June 2000 *Radiology*, 215, 919-920.
- 8- 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
- 9- Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C (2008) Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 18:1307–1318
- 10- Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS et al (2004) Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 233:830–849
- 11- Kuhl C (2007) The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* 244:356–378
- 12- Provenzale J.M, Sorensen A.G. Diffusion-Weighted MR Imaging in Acute Stroke: Theoretic Considerations and Clinical Applications. *AJR* 1999; 173: 1459–1467.
- 13- Esteva F. J., Hortobagyi G.N., Review Prognostic molecular markers in early breast cancer, *Breast Cancer Res* 2004, 6:109-118 (DOI 10.1186/bcr777)
- 14- 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 progesterins. *Cancer Res* 1999, 59:529-532.
- 15- 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. 15. Su JL, McKee DD, Ellis B, Kadwell SH, Wisely GB, Moore

- 16- Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Greseke J, et al. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology* 1996;200:639–49.
17. 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*: Volume 239: Number 2—May 2006
- 18- Heywang-Kobrunner SH, Bick U, Bradley WG Jr, et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 2001;11:531–546.
19. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403–410.
20. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995;345:1154–1157.
- 21- Da Silva ID, De Lima GR, Gebrim LH, et al. Invasive ductal carcinoma, fibroadenoma and adjacent breast stroma angiogenesis: an immunohistochemical and morphometrical study. *Bull Assoc Anat (Nancy)* 1996;80:17–19. 21. Brem SS, Jensen HM, Gullino PM. Angiogenesis as a marker of preneoplastic lesions of the human breast. *Cancer* 1978;41:239–244.
22. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, et al. Patterns of peripheral enhancement in breast masses: correlation of findings on contrast medium enhanced MRI with histologic features and tumor angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:421–430.
- 23- Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. In: Thorax: Breast. Moore KL. 4th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999; 72–79.
- 24- April EW. Clinically Anatomy. In: Introduction to Clinically Anatomy: Breast. 3rd edition. Williams&Wilkins A Waverly Company, 1996; 12–14.
- 25- Kopans DB. Breast Imaging. 3rd Edition. Philadelphia Lipincott Williams&Wilkins 2007
- 26- Rosen PP. Breast pathology. 4th Edition. Philadelphia, Lipincott Williams Wilkins, 2002
- 27- Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. Diffusion- weighed half – Fourier single – shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Asist Tomogr.* 2002; 26:1042-1046.
- 28- Shin S, Schneider HB, Cole FJ Jr, Laronga C: Follow-up recommendations for benign breast biopsies. *Breast J* 12:413-417, 2006
- 29- 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* 26:421-430, 2002
- 30- 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.

- 31- 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
- 32- Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al: Breast cancer risk associated with proliferative disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 71: 1258-1265, 1993
- 33- 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.
- 34- Mossa-Basha M, Fundaro G, Shah B., Sharif Ali et al., *Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: MR Imaging Findings with Histopathologic Correlation*, RSNA, 2010
- 35- 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.
- 36- 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.
- 37- Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol* 2004;182:101–110.
- 38- Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. A meta analysis. *JAMA* 1995; 274: 381–382
- 39- 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.
- 40- 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.
- 41- Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Sullivan DC. MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology* 1997;202:413-420
- 42- Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005; 17:55-60
- 43- 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.
- 44- 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
- 45- 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.
- 46- Lopez J, Bassett L: Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Spectrum of Mammographic, US, and MR Imaging Findings, 10.1148/rg.291085100 January 2009 *RadioGraphics*, 29, 165-176.
- 47- 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.

- 48- 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.
- 49- 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.
- 50- 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.
- 51- Selinko VL, Middleton LP, Dempsey PJ. Role of sonography in diagnosing and staging invasive lobular carcinoma. *J Clin Ultrasound* 2004;32(7): 323–332.
- 52- Yoo J, Woo O, Kim Y. Et al. : Can MR Imaging Con-tribute in Characterizing Well-circumscribed Breast Carcinomas? 10.1148/rg.306105511 *October 2010 RadioGraphics*, 30, 1689-1704.
- 53- 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.
- 54- 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.
- 55- 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. 18. Wilson TE, Helvie MA, Oberman
- 56- Gallager HS. Pathologic types of breast cancer: their prognoses. *Cancer* 1984;53(suppl 3):623–629. 3. Shah N, Patel S, Goswami K, Gohil Y, Shah D. Well
- 57- Tuncel E. Klinik Radyoloji. Güneş & Nobel , Bursa 2008, 2. Baskı
- 58- B L Daniel, Y F Yen, G H Glover : *Breast disease: dynamic spiral MR imaging*, November 1998 *Radiology*, 209, 499-509. 59- Rausch D. , Hendrick R. E. , How to Optimize Clinical Breast MR Imaging Practices and Techniques on Your 1.5-T System, 10.1148/rg.265055176 September 2006 *RadioGraphics*, 26, 1469-1484
- 60- 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, April 1999 *Radiology*, 211, 101-110.
- 61- Macura K. J., Ouwerkerk R., Jacobs M. A. et al. Patterns of Enhancement on Breast MR Images: Interpretation and Imaging Pitfalls. 10.1148/rg.266065025 November 2006 *RadioGraphics*, 26, 1719-1734.
- 62- 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.
- 63- Schimpfle M. M., Ohmenhauser K., Stoll P., Menstrual Cycle and Age: Influence on Parenchymal Contrast Medium Enhancement in MR Imaging of the Breast, *radiology* 1997; 203:145-149

- 64- 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, April 1997 *Radiology*, 203, 137-144.
- 65- 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.
- 66- 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.
- 67- 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.
- 68- 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.
- 69- Hlawatsc A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assesment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *Am J Roengenol.* 2002; 179:1493-1501
- 70- 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 lumpectomi and MR imaging. *Am J Roentgenol.* 2000; 175:1577- 1584
- 71- Heywang SH, Hilbertz T, Beck R, Bauer WM, Eiermann W, Permanetter W. Gd- DTPA enhanced MR imaging of the breas in patient with postoperative scarrign and silicon implants. *J Comput Assist Tomogr.* 1990; 14: 348- 356.
- 72- Heywang– Kobruner SH, Schreer I, Dershaw DD. Diagnostic breast imaging. Stuttgart. New York. Thieme, 1997
- 73- Dana R. Rausch, R. Edward Hendrick, How to Optimize Clin Breast MR Imaging Practices and Techniq on Your 1.5-T System1 , *RadioGraphics* 2006; 26:1469 –1484
- 74- Mahadevappa M., AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents, 10.1148/rg.246045102 2004 *RadioGraphics*, 24: 1747-1760
- 75- 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.
- 76- 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.
- 77- 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.
- 78- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998, 351:1451-1467.

- 79- 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.
- 80- 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.
- 81- Galea M. H., Blamey R. W., The Nottingham prognostic index in primary breast cancer, Volume 22, Number 3 (1992), 207-219, DOI: 10.1007/BF01840834
- 82- 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.
- 83- Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O, et al. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer* 1993, 71:3926-3931.
- 84- Dickson RB, Lippman ME: Growth factors in breast cancer. *Endocr Rev* 1995, 16:559-589.
85. Bacus SS, Gudkov AV, Esteva FJ, Yarden Y: Expression of erb-B receptors and their ligands in breast cancer: implications to biological behavior and therapeutic response. *Breast Dis* 2000, 11:63-75.
- 86- 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.
- 87- 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.
- 88- Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994, 330:1253-1259.
- 89- Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994, 330:1260-1266.
- 90- Van Poznak C, Tan L, Panageas KS, Arroyo CD, Hudis C, Norton L, Seidman AD: Assessment of molecular markers of clinical sensitivity to single-agent taxane therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002, 20:2319-2326.
- 91- 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.
92. Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O, et al. P: Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer* 1993, 71:3926-3931.
- 93- Cianfrocca M., Goldstein L. J., Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer, *The Oncologist* 2004;9:606-616

- 94- 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
- 95- 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.
- 96- 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.
- 97- Sobol H. BRCA1-p53 relationship in hereditary breast cancer. Int J Oncol. 1997;10:349–353.
- 98- Hawkins DS, Demers GW, Galloway DA. Inactivation of p53 enhances sensitivity to multiple chemotherapeutic agents. Cancer Res. 1996;56:892–898.
- 99- 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, Vol. 5, 2971–2977, October 1999
- 100- Wu J, Shen ZZ, Lu JS, et al. Prognostic role of p27Kip1 and apoptosis in human breast cancer. *Br J Cancer* 1999, 79:1572-1578.
- 101- Jerry M. Adams, Suzanne Cory, The Bcl-2 Protein Family: Arbiters of Cell Survival, Science 28 August 1998: Vol. 281 no. 5381 pp. 1322-1326 DOI: 10.1126/science.281.5381.1322
- 102- American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 4th ed. Reston Va: American College of Radiology; 2003.
- 103- Helpap B. Nucleolar grading of breast cancer, Virchows Archiv A Pathol Anat (1989) 415:501-508. Springer-Verlag 1989
- 104- Wright H. , Listinsky J. , Rim A. , et al. Magnetic resonance imaging as a diagnostic tool for breast cancer in premenopausal women, The American Journal of Surgery Volume 190, Issue 4, October 2005, Pages 572–575
- 105- Olson J. A. , Morris E. A. , Van Zee K. J. , Magnetic Resonance Imaging Facilitates Breast Conservation for Occult Breast Cancer, Annals of Surgical Oncology, 7(6):411–415
- 106- Kerslake RW, Carleton PJ, Fox JN, et al. Dynamic gradient-echo and fat suppressed spin-echo contrast enhanced MR imaging of the breast. Clin Radiol 1995;50:440–54.
- 107- Gribbestad IS, Nilsen G, Fsojne H, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. Acta Oncol 1992;31:833–42.
- 108- Merchant TE, Obertop H, de Graaf PW. Advantages of magnetic resonance imaging in breast surgery treatment planning. Breast Cancer Res Treat 1993;25:257–64
- 109- 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, April 1999 *Radiology*, 211, 101-110.v

- 110- Gribbestad IS, Nilsen G, Fjosne HE, et al. Comparative signal intensity measurements in dynamic gadolinium-enhanced MR mammography. *JMRI* 1994; 4:477–480.
- 111- Perez CA, Brady LW. Breast cancer. In: Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. Lippincott, Philadelphia; 1987. p. 730–86.
- 112- 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
- 113- 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
- 114- Elston CW, Ellis IO, Pinder SE (1999) Pathological prognostic factors in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 31:209–223
- 115- Yaghan R, Stanton PD, Robertson KW, Going JJ, Murray GD, McArdle CS (1998) Oestrogen receptor status predicts local recurrence following breast conservation surgery for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 24:424–426
- 116- Lovekin C, Ellis IO, Locker A et al. (1991) c-erbB-2 oncoprotein expression in primary and advanced breast cancer. *Br J Cancer* 63:439–443
- 117- Stomper PC, Winston JS, Herman S, et al. Angiogenesis and dynamic MR imaging gadolinium enhancement of malignant and benign breast lesions. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45:39–46
- 118- Shin Ho Lee, Nariya Cho, Seung Ja Kim, et al. Correlation between High Resolution Dynamic MR Features and Prognostic Factors in Breast Cancer, *Korean J Radiol* 2008 ; 9 : 10-18.
- 119- S Mussurakis, D L Buckley, and A Horsman, et al. Dynamic MR imaging of invasive breast cancer: correlation with tumour grade and other histological factors. *The British Journal of Radiology*, 70 (1997), 446–451
- 120- Uematsu T. , Kasami M. , Nicholson B. T., et al. Rim-enhancing breast masses with smooth or spiculated margins on magnetic resonance imaging: histopathology and clinical significance *Japanese Journal of Radiology*, November 2011, Volume 29, Issue 9, pp 609-614

TEZ ONAY SAYFASI