

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

**MEME KANSERİNDE DİNAMİK MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE HİSTOPATOLOJİK
PROGNOSTİK FAKTÖRLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yeşim EROĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Serpil AĞLAMIŞ**

**ELAZIĞ
2017**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN V.

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Hanefi YILDIRIM

Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Serpil AĞLAMİŞ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

İTHAF

Varlıkları ile hayatıma anlam katan değerli eşim ve biricik oğluma...

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince teorik ve pratik anlamda yetişmemde bana her türlü desteği sağlayan, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan başta tez hocam Yrd. Doç. Dr. Serpil AĞLAMIŞ olmak üzere, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hanefi YILDIRIM, Prof. Dr. Ayőe Murat AYDIN, Doç. Dr. Selami SERHATLIOĞLU, Doç. Dr. Hakan ARTAŐ, Doç. Dr. Ahmet Kürőad POYRAZ, Yrd. Doç. Dr. Mustafa KOÇ'a teőekkürü borç bilirim.

Çalıőtığım sürede birlikte görev yaptığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz teknisyen, hemőire, sekreter, sağlık personeli ve diğer tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca olduğu gibi asistanlık sürecimde de destek ve sevgilerini bir an olsun eksik etmeyen anne, baba ve kardeşlerime, yaşadığım en zor ve meőekkatli günlerimde destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli eşim Dr. Orkun EROĞLU'na ve hayatımın en değerli varlığı biricik oğlum Muhammed Ali'ye sonsuz sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Meme kanseri kansere bağlı ölümlerde ilk sıralarda yer almaktadır. Bu nedenle meme kanseri tanısı alan hastalarda prognozun belirlenmesi son derece önemlidir. Meme kanserlerinde tedaviye yön veren ve prognozun öngörülmesini sağlayan kabul edilmiş ya da araştırma aşamasında olan çok sayıda histopatolojik prognostik faktör vardır. Dinamik meme MRG’de meme lezyonlarının morfolojik ve kinetik özellikleri değerlendirilebilmektedir. Bu çalışmada amaç meme kanseri tanısı alan hastalarda operasyon öncesinde çekilen dinamik MRG bulguları ile histopatolojik prognostik faktörler arasında ilişki olup olmadığını belirlemek ve bu sayede hastaların prognozu hakkında fikir sahibi olabilmektir.

Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı alan ve ameliyat öncesinde meme MRG yapılan yaşları 35 ile 68 arasında değişen 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 1.5 Tesla manyetik rezonans cihazı ile meme bobini kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen dinamik görüntülerde lezyonların yeri, kitle formu oluşturup oluşturmadığı, şekli, kenar özellikleri gibi morfolojik özelliklerinin yanında kontrastlanma paternleri ve zaman-sinyal intensite eğrileri gibi fonksiyonel özellikleri değerlendirildi. Tümör çapı, aksiller lenf nodu varlığı, histolojik grade ve lenfovasküler invazyon gibi klasik histopatolojik prognostik faktörler ile ER, PR ekspresyonu, Ki-67 ve C-erb-B2 moleküler histopatolojik prognostik faktörler olarak değerlendirildi. Belirlenen dinamik MRG bulguları ile histopatolojik prognostik faktörler arasındaki istatistiksel ilişki Pearson ki-kare testi ile değerlendirildi.

Çalışmamızda dinamik meme MRG’ın morfolojik bulgularından olan spiküle kenar özelliği ile östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Meme kitlelerinde spiküle marjin varlığı iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilebilir ve MRG, prognozu öngörmede kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, dinamik meme MRG, histopatolojik prognostik faktörler

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE DYNAMIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING FINDINGS AND HISTOPATHOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS IN BREAST CANCER

The breast cancer is ranked among the most fatal kind of cancers. Therefore, determining prognosis in patients with breast cancer is of great importance. There are many histopathological prognostic factors in breast cancer that are accepted or at research stage which guide the treatment and help foresee the prognosis. Morphological and kinetical characteristics of the breast lesions can be evaluated through the dynamic breast MRI. In this study, the purpose is to determine whether there is a relationship between the dynamic MRI findings that are obtained before the operation of the patients with the diagnosis of breast cancer and the histopathological prognostic factors, and to have an opinion about the prognosis of the patients in this way.

The study involved 30 patients aged between 35 and 68 who were histopathologically diagnosed with breast cancer and had a breast MRI before the operation. The patients were evaluated through the 1.5 Tesla magnetic resonance device by using breast bobbins. Functional features of the lesions were evaluated through the dynamic images obtained such as the contrasting patterns and the time-signal intensity curves in addition to the locations, the forms and the marginal features of them, and whether they had a mass formation. The classical histopathological prognostic factors such as the tumor diameter, the presence of axillary lymph nodes, the histological grade and the lymphovascular invasion as well as the ER, PR expressions were assessed as the Ki-67 and C-erb-B2 molecular histopathological prognostic factors. The statistical relationship between the determined dynamic MRI findings and the histopathological prognostic factors was evaluated through the Pearson chi-squared test.

In our study, a statistically significant relationship was found between the feature of spicule margin, which is one of the morphological findings of the dynamic breast MRI and the progesterone receptor positivity. The presence of the spicule

margin in the breast masses can be accepted as the indicator of a good prognosis, and MRI can be used in order to foresee the prognosis.

Key Words: Breast cancer, dynamic breast MRI, histopathological prognostic factors



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Meme Hakkında Genel Bilgiler	2
1.1.2. Meme Embriyolojisi ve Histolojisi	3
1.1.2.1. Memenin Embriyolojisi	3
1.1.2.2. Memenin Histolojisi	4
1.1.3. Meme Anatomisi	5
1.1.4. Memenin Yapısını Etkileyen Hormonlar	8
1.1.5. Malign Meme Lezyonları	8
1.1.5.1. Karsinoma İn Situ	8
1.1.5.1.1. Duktal Karsinoma İn Situ	8
1.1.5.1.2. Lobuler Karsinoma İn Situ	9
1.1.5.2. İnvaziv Karsinom	10
1.1.5.2.1. İnvaziv Duktal Karsinom	10
1.1.5.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinom	11
1.1.5.2.3. Medüller Karsinom	11
1.1.5.2.4. Tübüler Karsinom	12
1.1.5.2.5. Müsinöz Karsinom	12
1.1.5.2.6. Papiller Karsinom	13
1.1.5.2.7. İnflamatuar Karsinom	13

1.1.5.2.8. Lenfoma ve Lösemi	13
1.1.5.2.9. Memenin Paget Hastalığı	14
1.1.5.2.10. Plazmasitom	14
1.1.5.2.11. Sarkomlar	14
1.1.5.2.12. Metaplastik Karsinom	14
1.1.5.2.13. Metastatik Meme Lezyonları	15
1.1.5.3. Meme Kanseri Evrelemesi	16
1.1.6. Memede Görüntüleme Yöntemleri	17
1.1.6.1. Mamografi	17
1.1.6.2. Ultrasonografi	19
1.1.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	20
1.1.6.3.1. Meme MRG	20
1.1.6.3.2. Meme MRG Endikasyonları	25
1.1.7. Meme Kanseri Prognostik Faktörleri	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM	29
2.1. Hasta Seçimi	29
2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	29
2.3. Görüntü Analizi	30
2.4. İstatistiksel Analiz	32
3. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA	42
5. KAYNAKLAR	46
6. ÖZGEÇMİŞ	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Meme Kanseri TNM Sınıflandırması, American Joint Committee on Cancer (AJCC) Kanser Sınıflama Dökümanı	16
Tablo 2.	Meme Kanseri TNM Sınıflamasına Göre Evrelerin Gruplandırılması	17
Tablo 3.	BI-RADS MRG Terminolojisi	24
Tablo 4.	Histolojik gradelemede kullanılan Modifiye Bloom-Richardson sistemi	27
Tablo 5.	MRG’de izlenen morfolojik özellikler ve kontrastlanma paternlerinin dağılımı	33
Tablo 6.	MRG’ de izlenen kinetik eğri tiplerinin dağılımı	34
Tablo 7.	Meme kanserlerinin klasik patolojik prognostik faktörlerinin dağılımı	34
Tablo 8.	Meme kanserlerinin moleküler prognostik faktörlerinin dağılımı.	35
Tablo 9.	MR bulgularının klasik prognostik faktörler ile korelasyonu	36
Tablo 10.	MR bulgularının moleküler biomarkerlar ile korelasyonu	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Süt çizgisi	3
Şekil 2.	Memenin esas fonksiyonel yapısı ‘terminal duktal lobüler ünite	4
Şekil 3.	Meme duktus ve lobül yapısı	5
Şekil 4.	Anterolateral ve sagittal düzlemde kadın memesinin anatomisi	6
Şekil 5.	Kadın memesinin ven ve lenfatikleri	7
Şekil 6.	Dinamik MRG’de kontrast tutulum paternleri	23



KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: American Collage of Radiology
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA1	: Breast cancer susceptibility gene 1
BRCA2	: Breast cancer susceptibility gene 2
DKİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
DM	: Dijital mamografi
ER	: Östrojen reseptörü
Gd	: Gadolinyum
GRE	: Gradient echo
İDK	: İnvaziv duktal karsinom
İLK	: İnvaziv lobüler karsinom
LKİS	: Lobüler Karsinoma İn Situ
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PACS	: Pictures Archiving and Communication System
PR	: Progesteron reseptörü
RF	: Radyofrekans
ROI	: Region of intrest
TDLÜ	: Terminal Duktal Lobüler Ünite

1. GİRİŞ

Kadınlarda en sık görülen kanser türleri arasında %31 ile ilk sırada meme kanseri yer alırken kansere bağlı ölümlerde ise %17-18 oranla akciğer kanserinin ardından ikinci sırada yer almaktadır (1, 2). Bu nedenle meme kanserinin erken tanısı son derece önemlidir. Meme kanseri taramasında fizik muayenenin yanı sıra görüntüleme yöntemi olarak mamografi ve ultrasonografi kullanılmaktadır. Meme kanserlerinin taranmasında mamografi %69–90 duyarlılık ile temel görüntüleme yöntemi iken dens meme dokusunda duyarlılık oranı % 48'e kadar düşmektedir (3-5). Özellikle yoğun meme dokusunda lezyonlar meme dokusuna süperpoze olup gizlenebildiğinden mamografinin tanısal değeri azalmaktadır. Böyle memelerde mamografiyi tamamlayıcı olarak yapılacak olan görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Ultrasonografi, meme lezyonlarının solid-kistik ayırımının yapılmasını ve doppler uygulamaları ile lezyonların vaskülarizasyonun değerlendirilmesini sağlamaktadır. Fakat mamografi ve ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri ile meme lezyonları her zaman gösterilemeyebilir. Özellikle cerrahi geçirmiş ve radyoterapi görmüş memenin değerlendirilmesi ve yoğun meme dokusu olan genç hastaların ya da implant komşuluğundaki meme dokusunun değerlendirilmesinde mamografi ve ultrasonografi gibi konvansiyonel yöntemler yetersiz kalabilmektedir. Bu gibi durumlarda meme lezyonlarının değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) giderek artan sıklıkta kullanılan görüntüleme yöntemi olmaktadır (6, 7). MRG iyonizan radyasyon içermemesi, multiplanar görüntü alabilmesi, dinamik inceleme yapabilmesi ve yüksek kontrast çözünürlüğüne sahip olması nedeniyle avantajlı bir görüntüleme yöntemi olup yaygın olarak kullanılmaktadır. MRG, mamografi ve ultrasonografi gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karakterize edilemeyen lezyonların morfolojik özelliklerinin ve bunun yanı sıra kinetik özelliklerinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca kanser tanısı alan ve meme koruyucu cerrahi yapılması planlanan olgularda multisentritenin değerlendirilmesinde, nüks ya da rezidü tümör varlığının araştırılmasında ve skar dokusu, yağ nekrozu, granülasyon dokusu gibi lezyonların tanısında kullanılmaktadır (8-10). Yapılan çalışmalarda, kontrastlı MRG'nin primer veya nüks meme kanserlerinin gösterilmesinde yüksek duyarlılık gösterdiği ortaya koyulmuştur (11).

Fibroadenom veya fibrokistik değişiklikler gibi bazı benign lezyonlar da kontrastlı MRG'de maligniteye benzer kontrast tutulumu gösterebilirler (11). Ayrıca kontrastlı MRG'de hormonal siklustaki bazı değişikliklere bağlı olarak normal meme fibroglandüler dokusu odaklar şeklinde kontrast tutabilir (12-15).

Meme kanserlerinin prognozunu öngörmek amacıyla çok sayıda patolojik prognostik faktör tanımlanmıştır. Bu patolojik prognostik faktörler hastanın tedavi protokolünü ve sağ kalımını etkilemektedir. Aksiller lenf nodu metastazı, tümör çapı, histolojik grade ve lenfovasküler invazyon hastalısız sağ kalımda önemli olan klasik histopatolojik prognostik faktörlerdir. Tedavinin planlanmasında ve böylece prognozun öngörülmesinde östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği son derece önemlidir (16, 17). Ayrıca C-erb-B2 ve bunun yanında tümör hücrelerinin metastaz ve invazyon kapasitesi ile korele olduğu düşünölen Ki-67 gibi moleküler biyomarkerların önemi giderek artmaktadır (16-18).

Bu çalışmada amacımız; meme kanserli olgularda preoperatif dönemde yapılan meme MRG'de lezyonların morfolojik ve kinetik özellikleri ile tümör çapı, aksiller lenf nodu durumu, histolojik grade ve lenfovasküler invazyon gibi klasik patolojik prognostik faktörler ve ayrıca östrojen, progesteron reseptör durumu ile C-erb-B2 ve Ki-67 gibi moleküler prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Böylece mevcut endikasyonlarının yanında MRG, meme kanserli olgularda prognozu öngörmede kullanılabilir olacaktır.

1.1 . Genel Bilgiler

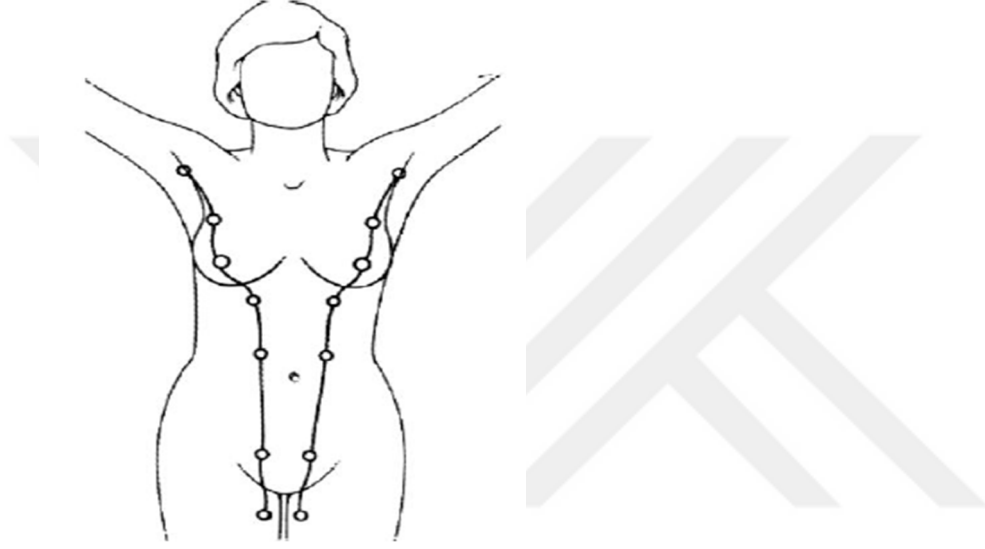
1.1. 1. Meme Hakkında Genel Bilgiler

Memeler her iki cinsiyette embriyonel hayatın 2. ayında gövdenin yan tarafında gelişmeye başlayan bir çift apokrin ter bezidir. Yüzeyel fasiyanın iki yaprağı arasında yerleşim göstermektedir. Memeler puberteye kadar yavaş büyürler. Pubertede ise overlerin hormon salgılaması sonucu meme ve genital organların maturasyonu başlar. Meme siklik hormonal değişikliklerden etkilenen dinamik bir organdır. Puberteden sonra menstural siklus, gebelik ve laktasyon dönemlerinde memelerde çeşitli değişiklikler görülür. Menapozla birlikte parankimal lobüloalveolar yapıların gerilemesi ile involüsyonel değişiklikler gerçekleşir. Memeler erkeklerde hayatları süresince rudimente kalırlar (19, 20).

1.1.2. Meme Embriyolojisi ve Histolojisi

1.1.2.1. Memenin Embriyolojisi

Meme gelişimi embriyonel hayatın 6. haftasında gövdenin her iki yanındaki ektodermin epidermisin altındaki mezenşime penetrasyonu ile başlar. Epidermisin bant şeklinde kalınlaşması ile meme bezlerinin öncülü olan meme çizgisi gelişir. Bu çizgi süt çizgisi olarak da bilinir ve yedi haftalık bir embriyoda süt çizgisi, gövdenin anterolateralinde aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanır (21) (Şekil 1).



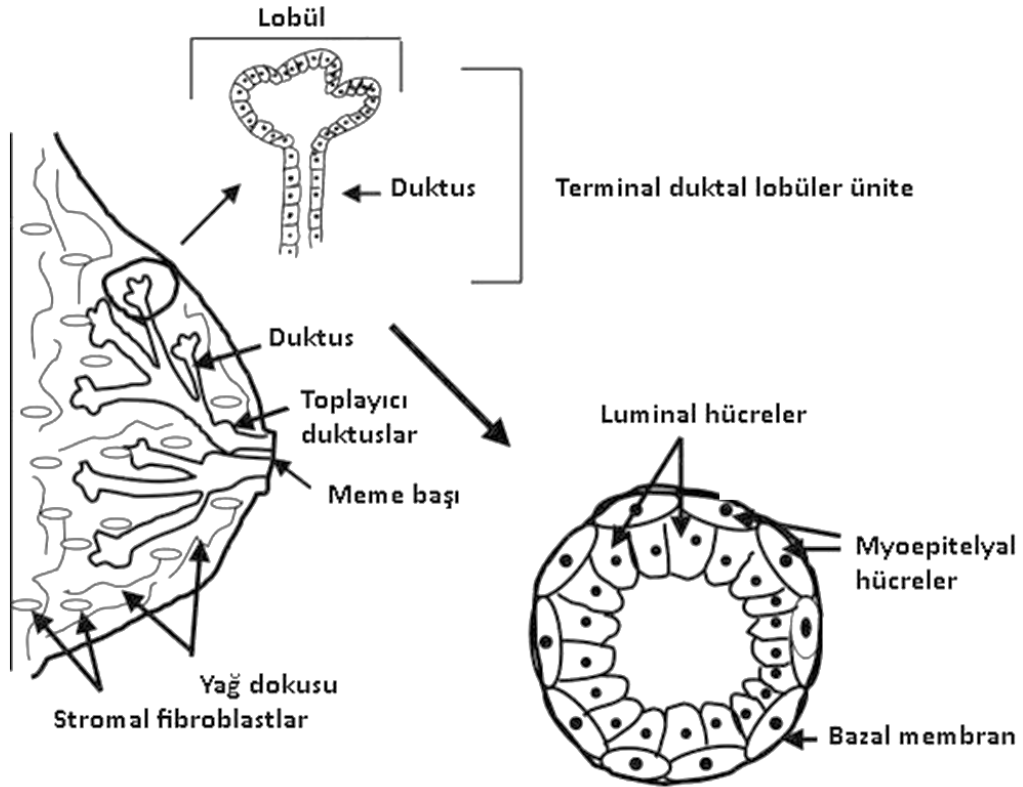
Şekil 1. Süt çizgisi (21)

Embriyonel hayatın dokuzuncu haftasında, meme çizgisini oluşturan epidermis katlantılarının büyük kısmı kaybolur. Ancak torasik bölgede küçük bir kısmı sebat eder ve altındaki mezenşimal doku içerisine penetre olur. Bu dönemde süt çizgisinin yetersiz kaybolması sonucunda %2-6 oranında aksesuar meme dokusu oluşmaktadır. Aksiller bölge aksesuar meme dokusunun en sık yerleştiği bölgedir. Beşinci aydan itibaren 15-20 adet solid kordon, dermisin bağ dokusunu aralayarak içeriye doğru tomurcuklanarak büyür. Üçüncü trimester döneminde maternal seks steroid hormonları fetal dolaşıma girer ve memedeki epitelyum dallanmalarının kanalizasyonuna yol açar. Bunun sonucunda doğumda sayıları 15-20'yi bulan meme duktusları gelişmiş olur. Prenatal yaşamın sonunda, bu epitelyal dallanmalar kanalize olarak laktiferöz duktusları oluştururken, solid tomurcuklanmalar da bezlerin küçük duktuslarını ve alveolusları meydana getirirler (22). Fetal hayatın 32-40. haftalarında meme dokusunda lobüloalveolar yapılar ve areolar kompleks gelişir. Başlangıçta

kabarık olan primordium düzleşir ve sonrasında duktusların açıldığı çöküntü gelişir. Daha sonra bu epitelyal çöküntü kabarak meme başını oluşturur (19, 23).

1.1.2.2. Memenin Histolojisi

Meme, epitel ve bağ dokusu olmak üzere iki ayrı histolojik doku tipinden oluşmaktadır. Duktus ve asinuslar epiteliden gelişirken, stroma bağ dokusundan köken alır. Meme bezi radyal şekil gösteren 15-20 lobdan oluşur. Loblar birbirinden bağımsız üniteler olup, her bir lob kendi içinde lobüllere bölünmüştür. Lobüller laktiferöz duktusların en küçük dallarına açılan yuvarlak alveol kümelerinden oluşur. Lobüller ve bunları drene eden lobül içi terminal duktuslar ile lobül dışına uzanan ekstralobüler terminal duktuslar birlikte terminal duktal lobüler üniteyi (TDLÜ) oluştururlar. TDLÜ, 500µm'lik boyutu ile memenin en küçük birimidir. Malign tümörler ve fibrokistik değişikliklerin çoğu bu üniteden ortaya çıkar (Şekil 2).

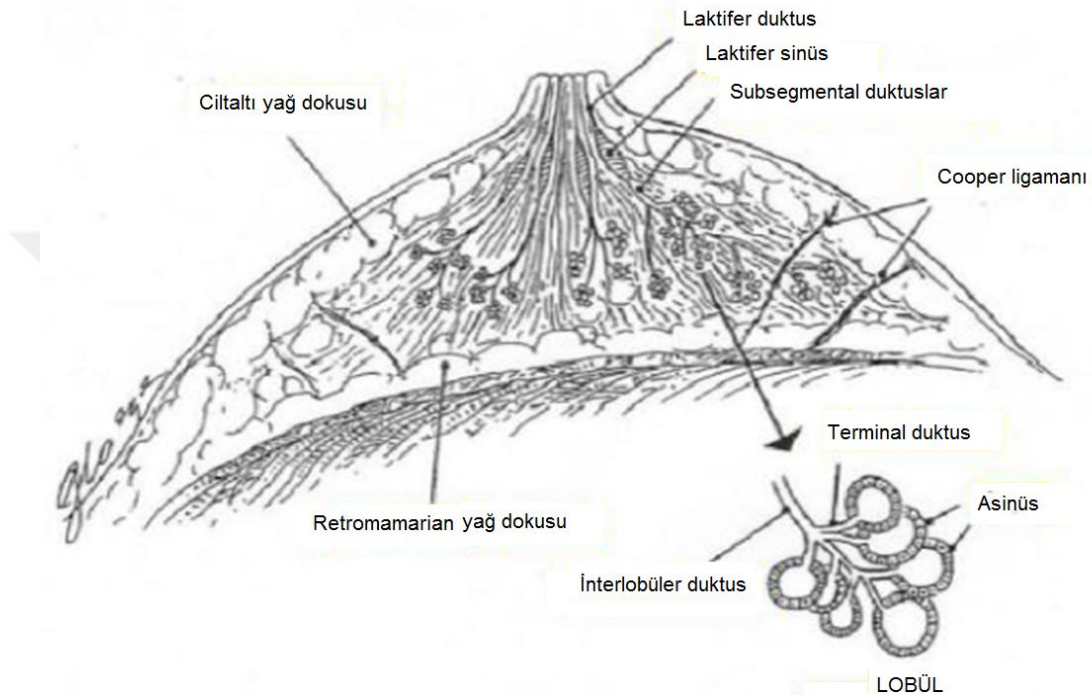


Şekil 2. Memenin esas fonksiyonel yapısı 'terminal duktal lobüler ünite' (TDLÜ).

Her bir lobun içerisinde 10-100 asinus bulunur. Asinuslar birleşerek intralobüler ve ekstralobüler segmentten oluşan terminal duktusa açılırlar. Her bir lobülün terminal duktusu, diğer lobüllerden gelen terminal duktuslarla birleşerek

subsegmental duktusu oluşturur. Daha sonra birkaç subsegmental duktus da birleşerek segmental (laktifer) duktusu oluşturur. Laktifer duktus meme başı yakınında genişler ve laktifer sinüs olarak adlandırılır. Laktifer sinüsler koni şeklinde daralarak ampulla ismi verilen bir bölümle meme başından dışarı açılırlar.

Memede lobüller ve duktuslar arası boşluğu bağ ve yağ dokusu doldurmaktadır (24, 25).

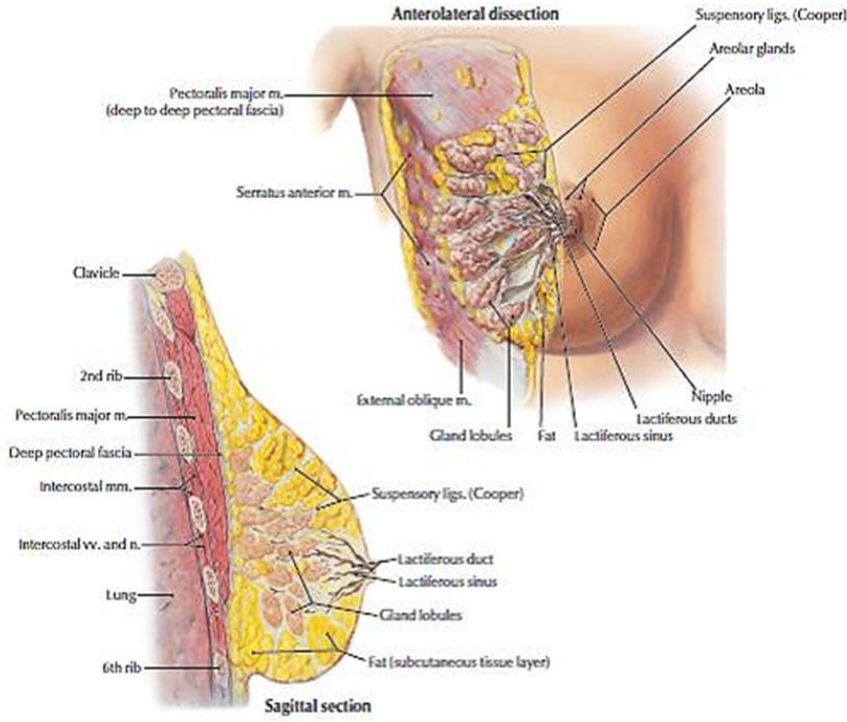


Şekil 3. Meme duktus ve lobül yapısı (26)

1.1.3. Meme Anatomisi

Meme dokusu, toraks ön duvarında, pektoral kasların üzerinde, subkutan yağlı doku içerisinde bulunmaktadır. Sternum lateral kenarı ile orta aksiller çizgi arasında, 2-6. interkostal aralıkta ve yüzeysel fasiyanın iki yaprağı arasında yerleşimlidir. Meme dokusu daha çok memenin üst dış kadranda yerleştiği için memenin benign ya da malign lezyonları en sık bu kadranda görülür. Meme dokusu ile derin pektoral fasya arasında gevşek bağ dokusundan meydana gelen bir boşluk (retromammary bursa) bulunur. Bu bursa az miktarda yağ içermektedir ve böylece memenin pektoral kas üzerinde sınırlı oranda hareketini sağlamaktadır. İleri evre kanserlerde ise derin pektoral fasyaya invazyon oluşması sonucunda bu potansiyel boşluk kaybolur ve meme fikse hale gelir (27, 28). Meme dokusu, fibröz septalarla bölmelere ayrılır. Meme içinden gelen bu fibröz septalar deriye ve meme başına

yapıştır. Memenin üst kesimindeki fibröz uzantılar çok iyi gelişmişler ve bunlar memenin asııcı bağları (Cooper ligamentleri) adını alırlar (29). Bu Cooper ligamentlerinin malign tümörler tarafından tutulması veya farklı nedenler ile ligamentlerde fibrozis gelişmesi durumunda deride portakal kabuğu görünümüne neden olan çekintiler oluşur (27, 28).



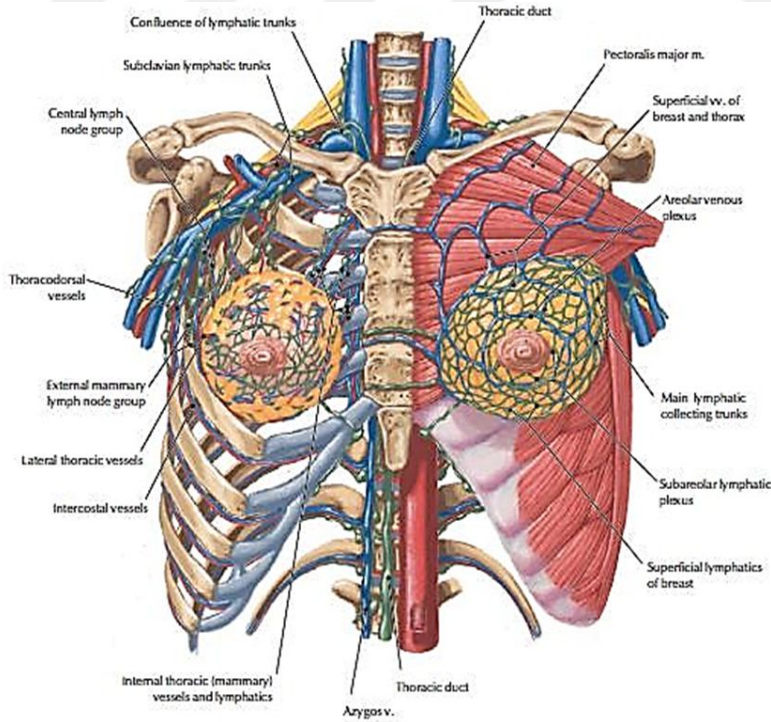
Şekil 4. Anterolateral ve sagittal düzlemde kadın memesinin anatomisi (30)

Memenin arteriyel beslenmesi medialde subklavian arterin dalı olan internal torasik arterden gelen internal mammarian arter ve bunun perforan dallarından, lateralde ise aksiller arter ile dalları olan torakoakromial, lateral torasik ve dorsal torasik arterler tarafından sağlanır. Ayrıca torasik aortanın dalı olan posterior interkostal arterler de meme beslenmesine katılmaktadır (21).

Memenin venöz drenajı internal torasik venin perforan dalları, aksiller vene dökülen dallar ve posterior interkostal venlerin perforan dalları ile sağlanır. Venlerde akım yönü genellikle aksillaya doğru olmakla birlikte meme başı çevresinde bir anastomoz halkası oluştururlar. Posterior interkostal venlerin bir bölümü vertebral venlerle bağlantılıdır. Bu nedenle memenin malign tümörleri akciğerlere uğramadan direk kemik metastazı yapabilirler. Venöz drenajın bir bölümü de posterior

interkostal venler aracılığı ile azigos vene olduğundan meme kanserleri doğrudan akciğere metastaz yapabilirler (27, 28, 31).

Memenin lenfatik drenajının metastatik yayılımında önemli rolü vardır. Aksiller lenf nodları, memenin lenf yapımının yaklaşık %75'inden sorumlu olup memenin lateral ve alt bölümlerinin lenfatik drenajı aksiller lenf nodlarıdır. Parasternal (internal mammarian) lenf nodları memenin toplam lenfatik akımının %3-25'ini almaktadır ve tümörlerin karşı memeye metastazından sorumludur. Aksiller lenf nodlarında toplanan meme lenfi, üst ekstremitiyi drene eden subklavian lenfatik trunkusa, parasternal lenf nodlarında toplanan lenf ise bronkmediastinal trunkusa drene olmaktadır. Klasik olarak bu lenfatik trunkuslar baş ve boynu drene eden juguler lenfatik trunkusa dökülmektedir. Oldukça kısa bir segment süren juguler lenfatik trunkus sağda lenfatik duktusa, solda ise torasik duktusa drene olmaktadır. Bununla birlikte insanların birçoğunda bu duktuslar direkt olarak internal juguler ven ve subklaviyan ven bileşkesine açılarak brakiosefalik vene dökülmektedir. Bazı olgularda ise bu venlerin hepsine ayrı ayrı drenaj gerçekleşebilmektedir. Meme derisinin ve areolanın lenfatik drenajının büyük kısmı aksiller lenf nodlarına olmaktadır (27, 28, 31).



Şekil 5. Kadın memesinin ven ve lenfatikleri (30)

Memenin innervasyonu dördüncü, beşinci ve altıncı interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları aracılığı ile olmaktadır.

1.1.4. Memenin Yapısını Etkileyen Hormonlar

Meme duktal sisteminin gelişmesinde östrojenler etkili iken lobüler yapıların gelişimini progesteron tetikler. Ayrıca duktal sistemin gelişmesinde büyüme hormonu, adrenal glikokortikoidler, prolaktin ve insülinin de rolü bulunur. Gebe kadınlarda 5. haftadan itibaren prolaktin salınmaya başlar ve bu salınım doğuma kadar artarak doğum esnasında normalin 10 katına çıkar. Prolaktinin artışı östrojen ve progesteronun süt salınımı üzerindeki baskılayıcı etkilerini azaltarak süt salınımını başlatır. Arka hipofizden salınan oksitosin ise bazı nörojenik ve hormonal refleksler ile süt salınımının gerçekleşmesini sağlar (24, 32).

1.1.5. Malign Meme Lezyonları

1.1.5.1. Karsinoma İn Situ

1.1.5.1.1. Duktal Karsinoma İn Situ

Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS), duktal epitelyum hücrelerinin malign proliferasyonu sonucu gelişen ve invaziv kanserlerden farklı olarak bazal membran invazyonu yapmayan tümörlerdir. Bu lezyonlar duktusun içerisinde, bazal membranı infiltre etmeden duktus boyunca yayılırlar. DKİS en sık 40-60 yaş arasında görülür. Tüm meme kanserlerinin %0,8-5'ini oluşturmaktadır. DKİS'lerin %30'u multisentrik olup, %60'tan fazlası ise geniş alanlara yayılan lezyonlar şeklinde izlenir (33).

Duktal Karsinoma İn Situ vakalarının sadece %10'u klinik olarak tespit edilebilmekte ve ele gelen kitle veya meme başı akıntısı şeklinde kendini göstermektedir. Mamografik taramaların artmasıyla birlikte DKİS tanısı artmıştır (34). Mikrokalsifikasyonlar mamografide DKİS'nin esas bulgusudur. Ancak bazı DKİS olgularında mikrokalsifikasyon olmayabilir. İrregüler, bir duktus boyunca uzanan, dallanma gösteren, ince lineer kalsifikasyonlar DKİS açısından anlamlıdır (35). Nadiren de düzgün, irregüler ya da spiküle kenarlı lezyonlar saptanabilir.

Duktal Karsinoma İn Situ, ultrasonografide çoğunlukla görülemez ancak solid lezyon varsa görülebilir. MRG'de invaziv kanserlerin çoğu saptanırken, DKİS

vakalarının %5 ile %60'ında yanlış negatif sonuç elde edilebilir (34). Genel olarak DKİS lezyonları yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerde meme parankimine göre hipo ya da izointenstir. Yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntülerde ise lezyonlar ya görülemezler ya da hipointenstirler. Kontrast sonrası çoğunlukla hızlı kontrast tutarlar ve her üç dinamik özelliği de yükselen (persistent)=tip 1, plato=tip 2, yıkanma (washout)=tip 3 gösterebilirler (36).

Duktal Karsinoma İn Situ intraduktal yayılım gösterdiğinden lineer veya dallanan kontrastlanma paterni göstermesi beklenir. Bu patern invaziv duktal karsinom ile birlikte olsun ya da olmasın DKİS'de sıklıkla saptanır (37). DKİS'nin kontrastlanma paterni çeşitlilik gösterebilir. Buna rağmen çalışmalar göstermiştir ki; tanımlanmış spesifik kontrastlanma paternlerindeki vasküler dansiteden önemli ölçüde vasküler geçirgenlik ve tümör anjiyogenezisi sorumludur (38). DKİS'lerde anjiyogenezisin daha baskın olması nedeniyle düşük dereceli lezyonların yüksek dereceli lezyonlardan ayırt edilmesinde MRG'nin daha duyarlı olduğunu gösteren bulgular vardır (39). Yüksek dereceli DKİS lezyonları malignite düşündüren kontrast dinamikleri (plato veya wash-out) göstermeye eğilimli iken, birçok DKİS olgusu benignite düşündüren persistent kontrastlanma paterni göstermektedir.

1.1.5.1.2. Lobüler Karsinoma İn Situ

Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS), gerçek bir karsinom olmayıp ileri derecede atipik lobüler hücrelerin varlığını gösterir. Görülme insidansı %0.8-6 olarak bildirilmiştir. LKİS'de DKİS'den farklı olarak mamografide mikrokalsifikasyon saptanmaz. Karakteristik klinik özellikleri yoktur. Genellikle fibroadenom gibi benign lezyonlar ve mikrokalsifikasyonlara yönelik yapılan biyopsiler sonrası rastlantısal olarak tanı alırlar. Multisentrik (>%50) ve bilateral (%30) olabilirler. LKİS'nin klinik olarak önemi, ileri yıllarda invaziv lobüler ya da invaziv duktal karsinom gelişme riskindeki artış olmasıdır. Biyopsi ile LKİS tanısı alan olgularda karsinom gelişme riskinin, ilk 5 yıl için %19, ilk 10 yıl için ise %15 arttığı bildirilmiştir (40). Mamografik ve ultrasonografik olarak spesifik bulguları tanımlanmamıştır. MRG' nin LKİS tanısında yararı sınırlı olmakla beraber, diffüz kontrast tutulumu görülebilir (40).

1.1.5.2. İnvaziv Karsinom

Meme MRG'nin invaziv meme kanserini göstermede %100'e yakın duyarlılık gösterdiğini rapor eden çalışmalar mevcuttur (41, 42). Bu çalışmalarda invaziv meme kanserinin ağırlıklı olarak invaziv duktal karsinom (İDK) olduğu belirtilmiştir.

Anjiyogenezis hem sağlık ve hem de hastalık durumlarında vücutta meydana gelebilen doğal bir olaydır. Bazı malign patolojilerde ise aşırı anjiyogenezis olabilir. Anjiogenezis tümörün büyümesi için gerekli iken metastaz için vaskülaritenin olması şarttır (43). Tümörler bu yeni gelişen damarlar nedeniyle, normal meme dokusuna göre daha yoğun ve hızlı bir şekilde kontrast madde tutarlar. Kontrast tutuş hızı bu yeni oluşan damarların miktarı ve dağılımı ile yakından ilişkilidir.

Kontrast tutuş paterni malign ve benign lezyonların ayırıcı tanısında çok önemlidir. Ancak damarlanma miktarı bazı benign lezyonlarda yüksek olabilirken, bazı malign lezyonların da histolojik alt tiplerinde damarlanma düşük olabilir ve bu da benign ve malign lezyonların ayırıcı tanısında zorluğa neden olmaktadır. Bu nedenle, meme MRG'ı değerlendirilirken kontrast tutuş paterninin yanında mutlaka morfolojik bulguların da göz önünde bulundurulması gerekir (44, 45). Ciltte, meme başında değişikliklerin varlığı, yapısal bozulma ve lenfadenopati gibi sekonder morfolojik özelliklerin varlığı karsinom şüphesini arttırır. Lenfatik drenajın bozulması ciltte portakal kabuğu görünümüne neden olur. MRG'de cilt ve meme başı rutin olarak kontrast tuttuğundan normalden farkını ayırabilmek için karşı meme ile karşılaştırmak gerekir.

1.1.5.2.1. İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinom memede en sık izlenen invaziv karsinom tipi olup tüm meme kanserlerinin %60-80'ini meydana getirir (46). Kadınlarda invaziv kanserlerin %90'ından fazlası duktus kökenlidir. Terminal duktal lobüler ünitelerden köken alan İDK'ların yaklaşık %85-90'ı başka alt türü belirtilmeksizin invaziv duktal kanser olarak kategorize edilir. Bununla birlikte İDK'nın medüller, müsinoz (kolloid) ve tübüler kanser gibi farklı histolojik alt tipleri bulunmaktadır. Mamografik olarak İDK daha çok kitle veya yapısal bozulma alanı şeklinde görülür. İDK'ların %30-40'ı mamografide mikrokalsifikasyon içerir ve fokal lezyon meydana

getirdiklerinde yüksek dansiteli lezyonlar şeklinde görülürler. Ultrasonografide İDK, arkasında akustik gölge oluşturan hipoeoik lezyon olarak izlenir. Mikrokalsifikasyonlar lezyon içinde ya da yakınında çok sayıda hiperekoik noktacıklar olarak izlenebilirler (46). Diffüz büyüme paterni gösteren duktal karsinomlar, görüntüleme yöntemleri ile oldukça zor saptanır ve bunlarda mamografide mikrokalsifikasyonlar çoğunlukla eşlik etmezler. Bu alanda kitle lezyonu oluşmadığı sürece mamografi veya ultrasonografi ile malignite varlığı saptanamaz ve böyle olgularda MRG önem taşır. MRG’de İDK genellikle spiküle ya da irregüler konturlu, fokal kontrast tutan kitle olarak saptanır. Küçük lezyonlarda konturların değerlendirilmesi yetersiz olabilir ve düzgün konturlu fokal kontrast tutan lezyonlar bile maligniteyi ekarte edemez. Halkasal kontrast tutulumu yüksek olasılıkla maligniteyi düşündürür ve sıklıkla İDK’da görülür. Daha sık olarak da İDK, yıkanan (wash-out) veya plato kontrast tutulum paterni gösterir. Giderek artan tarzda kontrast tutulum paterni ise tek başına maligniteyi dışlamaz ve bu durumda lezyonun morfolojisi şüpheli ise histopatolojik inceleme gerekir (46).

1.1.5.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinom

İnvaziv lobüler karsinom (İLK), meme kanserleri içerisinde ikinci en sık görülen invaziv kanserdir. Meme kanserlerinin yaklaşık %10’unu meydana getirir. İLK, memede desmoplastik reaksiyon meydana getirmediğinden klinik ve radyolojik olarak daha ileri dönemde tanı alırlar. Mamografide tespit edildiğinde çoğunlukla büyük boyutlara ulaşmaktadır. İLK sınırlarının klinik ve mamografik olarak saptanmasının zor olması nedeniyle, meme koruyucu cerrahi sonrası pozitif cerrahi sınır olasılığı İDK’ya göre daha yüksektir. İLK’da heriki memede kanser görülme sıklığı daha yüksektir. MRG’de, fokal irregüler kitle olarak, kontrastlanması devamlılık göstermeyen multiple küçük odak veya diffüz parankimal kontrastlanma şeklinde izlenir. İLK’nın MRG bulguları belirsiz olabilir ve kontrastlanma paterni normal meme dokusuna benzediğinden yanlış değerlendirilebilir. MRG’de yanlış negatif tanı alan lezyonlar arasında en sık görüleni İLK’dır (37, 46).

1.1.5.2.3. Medüller Karsinom

Medüller karsinom, invaziv duktal karsinomun histolojik olarak yüksek sellülerite gösteren bir alt tipidir. Tüm meme kanserlerinin %2’sinden daha azını ve

İDK'ların %5-7'sini oluşturmaktadır (47, 48). Medüller karsinom genellikle unifokal bir tümör olup, vakaların %8-10'unda multifokal olabilmektedir. Bilateral medüller kanser olguları da bildirilmiştir. Medüller karsinom görece az fibrotik stroma yapısı ve geniş periferik lenfositik infiltrasyon gösteren tümörlerdir. Bu kanserlerde fibrotik stromanın nispeten eksikliği, kitleyi yumuşak, dolgun görünümlü hale getirir. Mamografide makro yada mikrobülasyon gösteren, düzgün konturlu lezyonlar şeklinde izlenmekle birlikte sıklıkla gizli kalmaya daha yatkındır. Ultrasonografide bu lezyonlar homojen hipoekoik ve düzgün konturlu olabilirler ve bu haliyle medüller karsinomları fibroadenomdan ayırt etmek zor olabilir (49). Medüller karsinom, MRG'de kontrast tutan iyi sınırlı, lobüle kitleler olarak görülürler. Düzgün sınırlı olan medüller karsinomlar, MRG'de fibroadenom ile karışabilir. MRG'de fibroadenomların genellikle kontrast tutmayan septaları vardır ve progresif kontrast tutulum kinetiği gösterirler. Medüller karsinom ise fibroadenomdan farklı olarak T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görülmez, internal septaları yoktur ve heterojen kontrast tutulumu gösterir (37).

1.1.5.2.4. Tübüler Karsinom

İnvaziv karsinomların %1-2'sini oluşturur (48). Çoğunlukla yavaş büyür ve diğer invaziv kanserlere kıyasla nadiren aksiller lenf nodlarına metastaz yapar. Tübüler karsinom, sıklıkla radyal skar alanlarından oluşur ve histolojik olarak iyi diferansiye parankim benzeri tübüllerden gelişir. Mamografide büyük fibrotik odaklar ile birliktelik gösteren, zaman zaman mikrokalsifikasyonun da eşlik ettiği spiküle kenarlı lezyonlar şeklinde izlenirler. MRG'de de spiküle kenarlı kitleler olarak görülen tübüler karsinomu radyal skardan ayırt etmek zordur. Bu nedenle spiküle kenarlı, kontrast tutan bir meme lezyonu MRG'de kontrastlanma paternine bakılmaksızın karsinomu ekarte etmek amacıyla eksizyon gerektirir (37).

1.1.5.2.5. Müsinöz Karsinom

Müsinöz karsinom, invaziv duktal karsinomun çok sayıda müsin üreten bezler içeren bir alt tipidir. Tüm meme kanserlerinin %1-7'sini oluşturan müsinöz karsinom, çoğunlukla ileri yaşlarda görülür (48). Mamografide iyi ya da kötü sınırlı, lobüle konturlu ve yüksek dansiteli lezyon olarak izlenir. Ultrasonografide hipoekoik, posterior akustik güçlenmenin izlendiği kitleler olarak görülürler.

Müsinöz karsinomlar yüksek müsin içerdiklerinden spesifik MRG bulgularına sahiptirler. Müsinöz karsinom T2 ağırlıklı görüntülerde glandüler dokuya göre hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde parankime göre hipo ya da izointens sinyal özelliğindedir. Müsinöz tümörlerin bu görüntüsü, T2 ağırlıklı incelemede hiperintens olarak görülen lenf nodu ve fibroadenom gibi benign lezyonlarla karışmasına sebep olabilir. Müsinöz tümörler giderek artan şekilde yada gecikmiş kontrast tutulumu gösterebilir (50).

1.1.5.2.6. Papiller Karsinom

İnvaziv duktal karsinomun nadir görülen bir alt tipidir. Genellikle nodüler büyüme paterni gösterir. Papiller karsinomda kistik component varsa intrakistik papiller karsinom olarak isimlendirilir. Mamografide medüller ve müsinöz tip karsinoma benzer şekilde düzgün sınırlı, yüksek dansiteli lezyonlar şeklinde görülürler. Fakat bunlardan farklı olarak papiller karsinom mamografide sıklıkla mikrokalsifikasyon içerir. Ultrasonografide görünür hale geldiklerinde duktus veya kist içine doğru büyüyen nodüler lezyonlar şeklinde görülürler (37).

1.1.5.2.7. İnflamatuar Karsinom

İnflamatuar karsinom, cildin lenfatiklerinin tümöral infiltrasyonunu gösteren klinik bir antitedir. Diffüz meme ödemi, cilt kalınlaşması, eritem ve aksiller lenfadenopati gibi mastiti düşündüren semptom ve bulgular inflamatuvar meme kanserinin tipik özellikleridir. Eğer semptomlar ampirik tedaviye cevap vermezse, tanı için cilt biyopsisi yapılır. Mamografide cilt kalınlaşması, meme büyümesi, artmış dansite ve meme başında çekinti izlenir. Ultrasonografide meme cilt kalınlığında artış ve subkutanöz dokuda ödematöz değişiklikler görülür. MRG'da ise mamografi ve ultrasonografi bulguları ile benzer bulgular izlenir. MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde diffüz veya peritümöral meme ödemi ve cilt kalınlaşması görülebilir. Kontrast uygulamasını takiben, çoğunlukla mastite benzer şekilde veya bir miktar daha fazla diffüz kontrastlanma izlenir (37).

1.1.5.2.8. Lenfoma ve Lösemi

Memenin primer lenfoması histolojik olarak en sık non-Hodgkin lenfoma (NHL) tipindedir. Hastaların ortalama yaşı 55'dir. Primer NHL memenin malign

lezyonlarının % 0,1- 0,5'ini oluşturmaktadır (40). Lösemik ve lenfomatöz infiltrasyonlar genellikle dissemine hastalığın infiltrasyonları olarak görülmektedir. Mamografide ciltte kalınlaşma, diffüz dansite artışı, parankimal nodüler kitleler ve aksiller lenfadenopati şeklinde görülebilmektedir. MRG ve bilgisayarlı tomografi ise eşlik eden sistemik hastalığı gösterebilmesi açısından faydalıdır (47). MRG'de T1 ağırlıklı görüntülerde güçlü kontrast tutulumu izlenen hipointens, kötü sınırlı lezyonlar olarak veya rim tarzı kontrast tutulumu gösteren lezyonlar şeklinde görülebilmektedir (51).

1.1.5.2.9. Memenin Paget Hastalığı

Meme başının invaziv veya in situ olarak tümöral tutulumu Paget Hastalığı olarak isimlendirilir. Meme başı derisi ve areolanın egzematöz veya psöriatik değişiklikleri sonucu gelişen klinik ve patolojik bir tanıdır. Genellikle altta yatan maligniteyi işaret etmektedir. Kanser, subareolar bölgedeki duktuslarda sınırlı kalabilir veya meme parankiminin içine uzanabilir. MRG'de meme başının ve retroareolar bölgenin diffüz kontrastlanması malign tutulum açısından anlamlıdır (37).

1.1.5.2.10. Plazmasitom

Memede plazmasitom nadir görülür. Soliter lezyon veya multiple myelom ile ilişkili olarak saptanabilen plazmasitom, sıklıkla tek taraflıdır. Mamografide düzgün sınırlı kitleler şeklinde olup, mikrokalsifikasyon içermezler. Ultrasonografide düzgün veya irregüler sınırlı hipoeoik, posteriorunda akustik gölgelenmesi bulunan lezyonlar olarak görülürler (48).

1.1.5.2.11. Sarkomlar

Fibrosarkomlar en sık görülen primer meme sarkomlarıdır. Meme sarkomları çoğunlukla düzensiz konturlu, lokal infiltrasyon gösteren ve çok hızlı büyüyen lezyonlardır (52, 53).

1.1.5.2.12. Metaplastik Karsinom

Metaplastik karsinom, epitelyal ve mezenkimal diferansiyasyon gösteren mikst tümörlerdir. Meme kanserlerinin %5'inden azını meydana getirirler. Metaplastik karsinomlar, çoğunlukla 50 yaşın üzerindeki kadınlarda hızlı büyüyen

kitleler şeklinde görülürler. Mamografide yuvarlak, lobüler, yüksek dansiteli lezyonlar olarak görülürler. Ultrasonografide solid ve kistik alanlar içeren heterojen ekojeniteler şeklinde görülürler (48).

1.1.5.2.13. Metastatik Meme Lezyonları

Metastatik meme lezyonları, meme kanserlerinin %0.5-2'sini meydana getirirler. Metastatik meme lezyonları, çoğunlukla üst dış kadranda ve yüzeysel yerleşimli olma eğilimindedirler. Sıklıkla multiple ve bilateral lezyonlar olarak görülürler. Aksiller lenfadenopati çoğunlukla görülür. Lenfoma, melanom, akciğer, over, renal hücreli kanserler ve yumuşak doku sarkomları memeye metastaz yapan başlıca tümörlerdir (48).

1.1.5.3. Meme Kanseri Evrelemesi (54)

Tablo 1. Meme Kanseri TNM Sınıflandırması, American Joint Committee on Cancer (AJCC) Kanseri Sınıflama Dokümanı

Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör saptanmamaktadır
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktal Karsinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobular Karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme başının kitlesiz Paget hastalığı (Tümör olan Paget hastalığında sınıflama tümörün boyutuna göre yapılır.)
T1	Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az
T1mic	En büyük boyutu 0,1 cm veya daha az olan mikroinvazyon
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 büyük
T4	Tümör çapı ne olursa olsun göğüs duvarı, cilt invazyonu veya aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı
T4a	Pektoral kası içermeyen göğüs duvarı invazyonu
T4b	Meme cildinde ödem (portakal kabuğu görünümü) veya ülserasyon, aynı memede satellite deri nodülerinin olması
T4c	T4a ve T4b nin birlikte olması
T4d	İnflamatuvar kanser
Bölgesel lenf nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Sadece ipsilateral mobil aksiller lenf nodlarına metastaz
N2	İpsilateral fiks aksiller lenf nodlarına metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodlarına metastaz
N2a	İpsilateral fiks aksiller lenf nodu metastaz
N2b	Aksiller nod metastazı olmadan, klinik olarak belirgin olan ipsilateral internal mammarian nod metastazı
N3	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı ve eşlik eden aksiller lenf nodu metastazı; veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı ve/veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı ve aksiller lenf nodları metastazı
N3b	İpsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı ve aksiller lenf nodları metastazı
N3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
Uzak metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2. Meme Kanseri TNM Sınıflamasına Göre Evrelerin Gruplandırılması

Evre 0	Tis N0 M0
Evre 1	T1* N0 M0
Evre IIA	T0 N1 M0 T1* N1 M0 T2 N0 M0
Evre IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Evre IIIA	T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Evre IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Evre IIIC	Herhangi T N3 M0
Evre IV	Herhangi T Herhangi N M1

*T1, T1mic'i de içerir

1.1.6. Memede Görüntüleme Yöntemleri

Meme kanserini erken saptamak amacıyla semptomatik hastalarda veya herhangi bir şikayeti olmayan kadınlarda tarama amaçlı görüntüleme tetkikleri yapılır. Tarama için iki projeksiyonlu standart mamografi kullanılır. Diagnostik incelemede ise özel mamografik projeksiyonlar, ultrasonografi ve MRG kullanılır (29).

1.1.6.1. Mamografi

Memenin temel görüntüleme yöntemi mamografidir. Mamografi meme kanserinde standart referans yöntemdir (29). Asemptomatik kadınlarda tarama ve tanı amacıyla kullanılabilir. Mamografide, lezyonlar şekil ve kenar özellikleriyle tanımlanır. Malign lezyonlar düzensiz, silik konturlu, spiküle kenarlı iken benign

lezyonlar iyi sınırlı, oval veya yuvarlak şekillidirler. Dens memelerde ise malign ve benign lezyonların normal meme dokusundan ayrımı zordur (5, 55).

Mamografi tekniği klasik röntgenden daha farklıdır. Mamografi cihazlarında düşük kilovoltaj (25-50 arası kV), 25-100 arası miliamper (mA), 0,1-0,2 sn'lik süreler ve 0,1-0,6 mm'lik fokal spotlar kullanılmaktadır. İstenilen yumuşak doku kontrastının elde edilebilmesi için anodu molibdenden yapılmıştır. Molibden anoddan çıkan radyasyonun neredeyse tamamı karakterize radyasyondur. Analog mamografik incelemelerde ikiyüzlü emülsiyonlu veya tek yüzlü emülsiyonlu filmler kullanılır. X ışını dozunu azaltmak amacıyla kaset ve içerisindeki ranfonsatör veya ekran adı verilen fosfor tabakası bulunmaktadır (56). Digital mamografi (DM) erken dönemde tanı oranını arttırmak ve bunu en az X ışını dozu ile gerçekleştirmek amacıyla geliştirilmiştir. DM ünitesinde analog cihazda memenin yerleştirildiği ve komprese edildiği bölümün karşısında yer alan kaset ve kaset taşıyıcısı yerine imaj reseptörü olarak görev yapan fotoreseptör tabakası yer alır (57). Picture Archive and Communicating Systems (PACS) ve teleradyolojiye imkan sağlaması, dijital sinyallerin monitör ve yazıcılara aktarılabilmesi, gerektiğinde röntgen filmlerine basılabilmesi, hastaya uygulanan dozu azaltması post-processing işlemlerinin gerçekleştirilebilmesi DM' nin avantajlarıdır (58).

Mamografinin yüksek duyarlılığına rağmen düşük özgüllük göstermekte ve lezyon tanımlamasında biyopsi gerekmektedir. Mamografi ile tespit edilen lezyonların %75' inden fazlası biyopsiye gitmektedir (59, 60).

Mamografi bulgularını yorumlamak için Amerikan Radyoloji Koleji – American Collage of Radiology (ACR) tarafından oluşturulan Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) sınıflaması kullanılmaktadır (61).

BI-RADS 0: Ek inceleme (Ultrasonografi, MRG) ya da daha önceki filmler gerekmektedir.

BI-RADS 1: Negatif mamografi. Yıllık mamografi takibi önerilir. Malignite olasılığı %0 olarak kabul edilmektedir.

BI-RADS 2: Benign bulgular (Meme içi lenf nodları, stabil kitleler, implantlar, benign kalsifikasyonlar). Yıllık mamografi takibi önerilir. Malignite olasılığı %0 olarak kabul edilmektedir.

BI-RADS 3: Büyük olasılıkla benign bulgular (Ele gelmeyen keskin sınırlı yuvarlak

kitleler, spot kompresyonla büyük oranda kaybolan fokal asimetri, küme yapan punktat kalsifikasyonlar). Altı (6) ay aralarla izlem önerilmektedir. Bu gruba dahil edilen lezyonların malignite riski %2'den azdır.

BI-RADS 4: Şüpheli anormallik, sitolojik tanı gerekmektedir. Bu gruba dahil edilen lezyonların malign olma riski %2-3 ile %94 arasında değişmektedir. Verilen risk aralığı oldukça geniş olduğundan, bu kategori alt gruplara ayrılmaktadır.

4a: Malignite şüphesi düşük lezyonlar (fibroadenomlar gibi ele gelen kitleler, komplike kistler). Biyopsi benign gelirse beklenen ile uyumlu olarak kabul edilmekte ve 6 ay aralıklarla takip önerilmektedir.

4b: Arada kalınan şüpheli lezyonlar (sınırı belirsiz kitleler gibi). Bu gruptaki lezyonların patolojik tanısının benign gelmesi halinde takip ya da eksizyonel biyopsi önerilmektedir.

4c: Orta derecede şüpheli lezyonlar (sınırları belirsiz solid kitle, şüpheli kalsifikasyonlar). Biyopsi sonucunda malign gelme olasılığı yüksektir ancak sonuç benign gelirse biyopsi tekrarı ya da eksizyonel biyopsi düşünülmelidir.

BI-RADS 5: Büyük olasılıkla (%95 oranında) malign lezyonlar (spiküler kitleler, çizgisel dağılım gösteren pleomorfik kalsifikasyonlar). Cerrahi öncesi perkütan biyopsi ile tanı kesinleştirilmelidir.

BI-RADS 6: Biyopsi ile kesin tanı almış malign patoloji (kemoterapi sonrası değerlendirilen malign meme kitlesi).

Yapılan çalışmalarda BI-RADS kriterleri içerisinde spiküler kenar ve şekilsiz biçim, ince-çizgisel ve segmental kalsifikasyonların malignite için duyarlılığının yüksek olduğu belirtilmektedir (62).

Tomosentez: Mamografi cihazı ile üç boyutlu görüntüleme elde edilmesini sağlayan, süperpozisyonu ve yapısal gürültüyü azaltan, lezyonların görünürliğini arttıran bir yöntemdir. Tomosentez lezyonların görülebilirliğinde artış, kenar özelliklerinin değerlendirilmesinde ve girişimsel işlemlerde kolaylık sağlar (63).

1.1.6.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi real time görüntülemeyi sağlamanın yanında, lezyonların kistik-solid ayrımında ve solid lezyonların karakterize edilmesinde önemli bir yöntemdir. Ayrıca biyopsi işlemi için de kılavuz olarak kullanılmaktadır.

Ultrasonografide yüksek frekanslı problemlerin geliştirilmesi sonucunda artan uzaysal rezolüsyon ile küçük lezyonlar görülebilir hale gelmiştir. Doppler ultrasonografi ile lezyonların vaskülaritesi ve sonoelastografi ile dokuların farklı basınç uygulamalarına gerim cevabını veren elastisite indeksi ile lezyonlar daha rahat karakterize edilmektedir (64). Ultrasonografi mikrokalsifikasyonların saptamasında oldukça yetersizdir. Ayrıca zaman alan bir inceleme olması, kullanıcı kişilere bağımlı olması diğer sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Yalancı pozitiflik oranı oldukça yüksektir ve çeşitli serilerde % 0.3 ile % 47 arasında raporlanmaktadır (65).

Doppler Ultrasonografi: Solid meme lezyonlarındaki vasküler yapıların değerlendirilmesini sağlar. Bunun yanı sıra spektral doppler ile tümöral dokuda görülen akımın rezistif indeks değerinin 0.85'in üzerinde olmasının malignite riskine işaret ettiği bildirilmektedir (66).

1.1.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik Rezonans Görüntüleme, yüksek tanınabilirliğe sahip bir radyolojik modalitedir. Hasta güçlü bir elektromagnet içeren silindir içinde yatarken, magnetin gönderdiği radyo dalgalarının uyardığı hücrelerdeki hidrojen atomlarının ürettiği enerji, sargı olarak adlandırılan özel ara birimler sayesinde sayılara dönüştükten ve bilgisayarlarca işlendikten sonra görüntüye çevrilir (29).

Yüksek yumuşak doku kontrastı, multiplanar görüntüleme ve dinamik kontrastlı incelemelere olanak tanınması, iyonizan radyasyon içermemesi, iyotlu kontrast madde gerektirmemesi, kıkırdak doku ve kemik medullası gibi dokuların yüksek kalitede görüntülenmesi ve vasküler yapıların kontrastsız görüntülenebilmesi MRG'nin başlıca avantajlarıdır. MRG'nin dezavantajları arasında ise kalsiyum gibi hareketsiz atomlara duyarsız olması, sabit ferromanyetik objelerin artefakt oluşturması, harekete duyarlı olması, pediatrik hasta grubunda anestezi gerektirmesi, klostrofobi etkisi gösterebilmesi, pahalı olup her zaman kolay ulaşılamaması ve tetkikin uzun olması sayılabilir (29).

1.1.6.3.1. Meme MRG

Meme MRG, ideal olarak yüksek manyetik alan (1.0 Tesla veya daha büyük) görüntüleme sistemlerinde gerçekleştirilir. Ancak, özellikle yağ baskılama tekniklerinin kullanımına izin vermesi, sinyal gürültü oranının yüksek olması ve

gereklilik halinde spektroskopi ya da diffüzyon gibi özel sekansların kullanımına imkan vermesi nedeniyle 1.5 Tesla MR cihazı tercih edilmelidir (67).

MRG, meme lezyonlarının taramasında kullanılan ucuz ve kolay ulaşılabilir bir tarama yöntemidir. Mamografi, ultrasonografi gibi yardımcı görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanılsa da benign ve malign lezyonların ayırımında kısıtlılıkları bulunmaktadır. MRG, memenin malign lezyonlarını saptamada ve evrelemede duyarlılığı oldukça yüksek bir görüntüleme yöntemidir (68, 69). Memenin malign lezyonlarının saptanmasında meme MRG'nin duyarlılığı %90-95, özgüllüğü %37-97 arasında değişmektedir (60, 70). Ancak meme MRG tamamlayıcı olup hiçbir zaman mamografi ve ultrasonografinin yerine kullanılmamalıdır. Kontrastlı meme MRG incelemesinin %71-%100 gibi yüksek özgüllüğü olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Fakat bazen benign ve malign lezyonların kontrastlanma paternleri birbirine benzeyebilmektedir. Bu durumda ise lezyonların morfolojik özellikleri ve kontrastlanma paternleri birlikte değerlendirilmelidir.

Meme MRG için en uygun dönem menstrüel siklusun 7.-17. günleri olarak bildirilmiştir (71). Prolifere olmayan memelerde parankimde düşük seviyeli kontrast tutulumu sık izlenir. Çoğunlukla kontrast verilmesinden sonra glandüler dokuda yaygın bir sinyal artışı görülür. Aktif olarak proliferen olan memede erken veya geç menstrüel siklus fazları esnasında orta veya ileri derede kontrast tutulumu gösteren parankim söz konusu olabilir. Kontrast tutulum paterni genellikle diffüz olmasına rağmen, bazen meme MRG'nin yorumlanmasını zorlaştıran lokal veya bölgesel tutulum da bildirilmiştir (41). Memede yüksek seviyede hormonal aktivitenin izlendiği hamilelik veya laktasyon gibi dönemlerde, meme malignitesinin tespit edilmesini ve karakterizasyonunu güçleştiren geniş parankimal kontrast tutulumu görülebilir (72). Postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi alan hastalarda tedaviye 6 hafta ara verildikten sonra çekim yapılması önerilmektedir (70). Bu dönemlere özen gösterilmeden meme MRG yapılmış ve kuşkulu kontrast tutan alanlar görülmüşse görüntülemenin uygun zaman diliminde tekrarlanması gerekebilir.

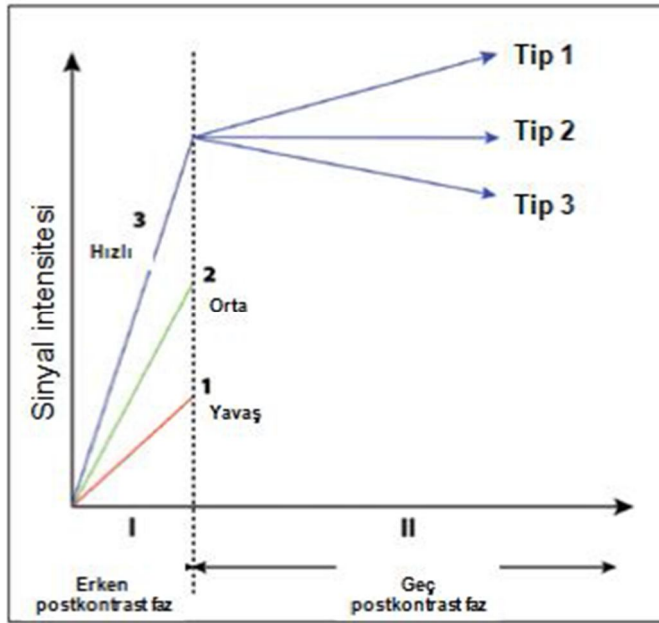
Meme MRG, her iki meme bobin içine girecek şekilde hasta prone pozisyonda iken yapılır. Bilateral memenin görüntülenmesi karşı memede %3-5 oranında malignite riski olması nedeniyle gereklidir ve ayrıca karşılaştırmalı

değerlendirmeye imkan verir. Meme MRG T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı kesitleri ve sonrasında kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüleri içerir. Kontrast enjeksiyonundan önce alınan T1 ağırlıklı görüntüler bütün glandüler volümü ve yapıyı değerlendirmede, arka plandaki hiperintens yağ dokusuna karşı hipointens görünen fokal kitleleri tespit etmede faydalıdır. Yağ baskılama yapmaksızın elde edilen T1 ağırlıklı görüntüler, kitle içindeki yağı veya intramammarian lenf nodlarının yağlı hilusunu göstermede yardımcı olur. T2 ağırlıklı görüntülerde kist, dilate kanallar, ödem, intramammarian lenf nodları ve bazı fibroadenomlar hiperintens görülürler. Genellikle T2 ağırlıklı görüntülerde yağ baskılama da yapılır (41).

İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu, meme MRG'nin duyarlılık ve özgülüğünü arttırmaktadır. Kontrastlı meme MRG'de 3D GRE T1 ağırlıklı sekanslar, kontrast madde olarak da gadolinyum (Gd) türevleri kullanılmaktadır. Gd içeren kontrast maddeler yüksek hidrofilik karakteri ve yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle intravasküler ve ekstraselüler alana yayılır, değişmeden böbrekler yoluyla hızla atılır. Gd, protonların yaklaşık 1000 katı manyetik dipol momentine sahip paramanyetik bir ajandır. Gd 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 edilebilmesi için yağa ait sinyalin ortadan kaldırılması gerekir. Bu amaçla kontrastlı ve kontrastsız seriler tek tek birbirinden çıkartılır (post processing subtraction). Çıkarma işleminde fibroglandüler dokunun da sinyali silineceğinden yalnız kontrast tutan lezyonların sinyali kalır. Bu sayede çok küçük lezyonların saptanabilirliği artar. Ancak, hareketli incelemelerde dijital çıkarma işleminde hata olur ve elde edilen görüntülerin değerlendirilebilirliği azalır. Bu nedenle yağ baskılamalı sekansların ve çıkarmanın birlikte kullanımının daha yararlı olduğu belirtilmektedir (41).

Dinamik MRG'de lezyonun morfolojisi ve zaman içerisindeki kontrastlanma kinetiği incelenir. Zaman-sinyal intensite eğrisi, elde edilen dinamik serilerde çekim sonrası görüntü işlemeye izin veren iş istasyonlarında, lezyon üzerinde standart ölçüm alanı (region of interest=ROI) adı verilen örnekleme penceresi yerleştirilerek yapılır. Substraktion olmayan orijinal imajlardan ROI elde edilir. ROI lezyonun en

fazla kontrastlanma gösteren alanından yapılı ve üç pikselden geniş olmalıdır (73, 74). Sonuçta elde edilen eğrilerden en şüpheli olanı esas alınır. Erken dönemde (ilk 2-3 dakika) sinyal artış hızı ve geç dönemde sinyal intensitesinde görülen değişiklikler olmak üzere eğriler iki aşamada değerlendirilir. Erken evrede sinyal intensite artış hızı yavaş, orta veya hızlı olabilir. Geç evrede ise sinyal intensitesi artmaya devam edebilir (persistan=tip 1), aynı seviyede kalabilir (plato=tip 2) veya azalabilir (yıkama, washout=tip 3). Tip 1 patern benign, tip 3 patern malign, tip 2 patern ise hem benign hem malign lezyonlarda görülebilir (41) (Şekil 6).



Şekil 6. Dinamik MRG'de kontrast tutulum paternleri (zaman-sinyal intensite eğrisi tipleri)

Amerikan Radyoloji Koleji, meme lezyonlarının morfoloji ve kinetik özelliklerini tanımlarken ortak bir dil oluşturmayı hedeflemiştir. Mamografide olduğu gibi MRG'nin değerlendirilmesinde de standartizasyonu sağlamak ve ortak bir dil oluşturmak için ACR' nin önderliğinde toplanan Uluslararası Meme MRG Çalışma Grubu'nun (International Working Group on Breast MRI) 1998 yılından beri yürütülen çalışmaları sonucunda, teknik ve raporlama ile ilgili kullanılacak BI-RADS sınıflama sistemi geliştirilmiştir (61).

Tablo 3. BI-RADS MRG Terminolojisi

Odak (fokus)	Punktat (<5 mm) nonspesifik kontrast tutulumu	
Kitlesel kontrastlanma	Şekil	Yuvarlak Oval Düzensiz
	Kenar	Düzgün Düzensiz Spiküler
	İnternal kontrast tutulumu	Homojen Heterojen Halkasal Kontrast tutmayan internal septasyonlar
Kitlesel olmayan kontrast tutulumu (Kitle olmaksızın memede bir bölgenin, çevre dokudan farklı paternde kontrast tutulumu göstermesi)	Dağılım	Fokal Lineer Segmental Bölgesel Multiple bölgesel Diffüz
	İnternal kontrastlanma paternleri	Homojen Heterojen Kümeleşmiş (clumped) Ring tarzında
Diğer bulgular	Meme başı çekintisi ya da invazyonu Kontrast öncesi T1A görüntülerde hiperintens duktus Cilt kalınlaşması, retraksiyonu, invazyonu Ödem, hematom Aksiller lenfadenopati Pektoral kas invazyonu Göğüs duvarı invazyonu Kistler Operasyon lojunda seroma Yağ nekrozu	

Kontrendikasyonlar

Tüm manyetik rezonans görüntülemelerde olduğu gibi meme MRG kardiak pace maker, metalik protez, ferromanyetik vasküler klipsler, metalik implantları olan hastalarda mutlak kontrendikedir. Meme koruyucu operasyonlarda yerleştirilen metalik klipsler kontrendikasyon oluşturmaz. Klipsler artefakt oluşturup operasyon

bölgesindeki küçük lezyonların gözden kaçmasına sebep olabilir. MRG mikrokalsifikasyonları göstermede yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca MRG, enflamasyon bulguları bulunan memede malignitenin ekarte edilmesinde de yetersizdir (75).

1.1.6.3.2. Meme MRG Endikasyonları (76-92)

- a. Meme kanseri için yüksek riskli olgularda tarama
- b. Mamografi, ultrasonografi ve fizik muayene ile şüpheli lezyon bulguları bulunan olguların değerlendirilmesi
- c. Aksiller bölgede malign özellikli lenf nodu olan ancak mamografi, ultrasonografi ya da fizik muayene ile kitlesi saptanamayan olgularda primer tümörün araştırılması
- d. Neoadjuvan kemoterapi uygulananlarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- e. Operasyon öncesi tümör evrelemesi
- f. Erken post-operatif dönemde rezidüel tümörün saptanması
- g. Meme kanserli olgularda postoperatif skar dokusu nedeniyle mamografi ve ultrasonografi ile saptanamayan lezyonların, nükslerin saptanması
- h. Meme implantlarının değerlendirilmesi

1.1.7. Meme Kanseri Prognostik Faktörleri

Meme kanserinde tanıdan sonraki doğal seyir hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip olan ve takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkarken, bazıları sağlıklı olarak yaşamaya devam etmektedir. Meme kanseri olan hastalardaki bu farklılıkları ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek amacıyla prognostik faktörler kullanılır (93-96).

Meme kanseri için bilinen başlıca prognostik faktörler; lenf nodlarının durumu, tümör çapı, histolojik tip ve histolojik gradedir. Steroid hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörü), onkogenler (HER-2/neu), tümör supresör genler

(p53), proliferasyon belirleyicileri (Ki-67), angiogenez ve proteazlar da meme kanseri prognozunda etkilidir (16, 97).

Lenf nodu metastazı:

Meme kanserinde en önemli prognostik parametredir (98). Aksiller lenf nodu pozitif saptanmış olgularda 10 yıllık yaşam %25-30 iken negatif olgularda %75 oranındadır. Prognoz açısından metastatik lenf nodlarının sayısı, büyüklüğü, seviyesi, perinodal yağ dokusuna invazyon durumu önemlidir. Etkilenen lenf nodu 4'ten az ise prognozun iyi, 4'ten fazla ise prognozun kötü olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (99).

Tümör boyutu:

Tümör boyutu, bağımsız bir prognostik parametre olup tümörün davranışını değerlendirmede en önemli belirteçtir (100). Meme kanserinde tümör boyutu büyüdükçe aksiller lenf nodu metastazı artmakta ve sonuçta sağ kalım süresini azaltmaktadır (100). Tümör boyutu 1 cm'den küçük olgularda aksiller lenf nodu metastazı %10-20 olarak bildirilmiştir. Aksiller lenf nodu negatif olgularda 10 yıllık sağ kalım %90 civarındadır (4, 101). Evrelemede patoloğ tarafından ölçülen tümör çapı esas alınmalıdır.

Tümörün histolojik tipi:

Metaplastik karsinom, invaziv lobuler karsinomun pleomorfik ve solid tipleri, invaziv mikropapiller karsinom ve inflamatuvar karsinomun prognozu kötü iken, tübüler karsinom, invaziv kribriform karsinom, sekretuar karsinom ve invaziv lobuler karsinomun tübülolobuler tiplerinin prognozu iyidir. Ayrıca birçok araştırmacı medüller karsinomun invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoz gösterdiğini belirtmektedir.

Histolojik grade:

Günümüzde en çok kullanılan gradeleme sistemi modifiye Bloom-Richardson sistemidir. Bu sistemde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tübülüs yapılarının oranı ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlandıktan sonra elde edilen toplam skora göre grade belirlenir (Tablo 4). Histolojik grade artıkça sağ kalım oranı azalmaktadır.

Tablo 4. Histolojik gradelemede kullanılan Modifiye Bloom-Richardson sistemi

	Skor (Puan)
Tübülüs 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 vasküler yapıların lümeninde tümör hücrelerinin görülmesinde lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenfovasküler invazyon varlığı lenf nodu metastazı saptanmasa bile kötü prognostik parametredir.

Östrojen ve progesteron reseptörleri:

Östrojen alfa ve beta reseptörleri hücrede bulunan intrasellüler reseptörler ve hormon bağımlı transkripsiyonel regülatörlerdir. Östrojen etkisini bu reseptörler sayesinde gerçekleştirir. ER alfa'nın fazla ekspresyonu meme kanserinde bilinen iyi bir prognostik 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.

Östrojen reseptör pozitifliği diğer iyi prognostik faktörler ile ilişki göstermektedir. Bunlar ileri yaş, düşük histolojik grade, düşük S-faz fraksiyon, iyi nükleer grade, normal DNA komplemanı, düşük mitoz indeksidir (102). ER ve PR pozitif tümörler hormonal sağaltıma yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler (103).

Östrojen reseptör pozitifliği primer ve metastatik meme kanserlerinde %45-65 oranında mevcuttur (10). Bu tümörlerin prognozu iyi olup hormonal tedaviye daha iyi cevap vermektedirler (104).

C-erb-B2

HER2 (c-erb-B2 veya neu) tyrosine kinaz glikoproteinini kodlayan proto-onkogendir. Meme kanseri patogeneğinde önemli rol oynar (16, 105). Tümörlerde c-erb-B2 durumu immünohistokimyasal veya floresan in situ hybridizasyon ile gösterilebilir (106). Aksiller lenf nodu pozitif olgularda düşük hastalıksız sağ kalım oranı ile HER2 onkogen amplifikasyonu ve/veya overekspresyonu ilişkilidir (105, 107). Klinikte HER2 ölçümü yapılmasının temel nedeni tedavide transtuzumab monoklonal antibody (Herceptine) verilecek olguları saptamaktır. HER2 ekspresyonu 0+, 1+, 2+ ve 3+ şeklinde skorlanır ve membran boyanması gösteren hücre sayısına ve boyanma yoğunluğuna bağlıdır. Tümör boyanması 0 veya 1+ ise hormon negatif, 2+ veya 3+ ise hormon pozitif kabul edilir. HER2 pozitif olgular transtuzumab tedavisi almaktadır. HER2/neu overekspresyonu çoğunlukla histolojik grade'yi yüksek, lenf nodu metastazı olan ve hormon reseptörleri negatif tümörlerde görülmekte olup kötü prognostik parametredir.

Ki-67:

Ki-67 nükleer bir antijendir. Hücre siklusunda proliferatif fazdaki(G1 faz, G2 faz, S faz ve M faz) hücrelerde bulunur. Ki-67 pozitifliği ile nükleer grade, yaş ve mitotik sayı arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (108, 109). %50'den fazla hücrede Ki-67 ekspresyonun olması rekürren yönünden yüksek risk teşkil etmektedir (109).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi

Çalışmamızda Şubat 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde histopatolojik olarak meme kanseri tanısı alan ve preoperatif dönemde evreleme amacıyla meme MRG yapılan kadın hastalar prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Histopatolojik prognostik faktör değerleri eksik bakılan ve yeterli kalitede manyetik rezonans görüntülemesi olmayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı bulunan, preoperatif dönemde evreleme amacıyla rutin olarak meme MRG yapılan 30 hasta (yaş aralığı 35–68, ortalama yaş 48,4) çalışmamıza dahil edilmiştir.

2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Meme görüntüleme Fırat Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Bölümünde bulunan 1.5 Tesla Manyetik rezonans cihazıyla (Philips Ingenia 1.5 ID: 781396, software release: 5.1.7.2) 7 kanallı meme bobini kullanılarak yapıldı. Hastalar prone pozisyonda, memeleri bobinlerin içerisine gelecek şekilde yatırıldı. Hareket artefaktlarını azaltabilmek amacıyla baskı yastıklar ile hafif baskı uygulandı ve hastalardan mümkün olduğunca hareketsiz kalmaları istendi. Her iki meme görüntülemesi eş zamanlı yapıldı. MRG çekimi premenopozal dönemdeki olgularda menstürel siklusun 7-14. günleri arasında yapıldı. Aksiyal, koronal ve sagittal planda alınan pilot görüntülerin ardından turbo-spin eko T1 (TR: 490ms, TE: 8ms, FOV: 280x335mm, Matriks: 340x280, NEX: 1.000.000, kesit kalınlığı: 3mm), ve T2 (TR: 221ms, TE: 5000ms, FOV: 340x340, Matriks: 216x192, NEX: 1.000.000, kesit kalınlığı: 2mm), yağ baskılı T1 (TR: 5ms, TE: 2ms, FOV: 340x340mm, Matriks: 340x338, NEX: 1.000.000, kesit kalınlığı: 1mm) ve T2 aksiyel (TR: 4000, TE: 65ms, FOV: 340x340mm, Matriks: 340x338, NEX: 1.000.000, kesit kalınlığı: 3mm) görüntüler alındı. Yağ baskılı 3D T1 ağırlıklı VIBRANT (TR: 5,3ms, TE: 2,6ms, FOV: 340x340mm, Matriks: 340x337, NEX: 1.000.000, kesit kalınlığı: 1mm) sekansı alındıktan sonra gadoterik asit (Dotarem flakon) veya gadopentetik asit dimeglumin (Magnevist flakon) içeren kontrast maddeler antekübital venden 0,2 mmol/kg dozunda, otomatik enjektörle (Medrad-Spectris Solaris), 2 ml/sn hızla

verildi. Ardından 20 ml salin solüsyonu enjekte edildi. Salin enjeksiyonundan hemen sonra pre-kontrast T1 ağırlıklı görüntülerin tüm parametreleri aynen kullanılarak postkontrast görüntüler elde edildi. MRG konsolunda standart olarak bulunan subtraksiyon programı ile piksel bazında kontrastsız görüntüler, kontrast sonrası görüntülerden çıkarılarak çıkarmalı ve MIP görüntüler elde edildi. Görüntüler dijital ortamda bölümümüzde bulunan iş istasyonuna aktarılarak lezyonların morfolojik ve kinetik özellikleri değerlendirildi.

2.3. Görüntü Analizi

Meme kitlelerinin manyetik rezonans görüntüleri ACR BI-RADS MRI terminolojisi esas alınarak değerlendirildi (61). Lezyonların yeri, kitle formu oluşturup oluşturmadığı, şekli, kenar özellikleri gibi morfolojik özelliklerinin yanında kontrastlanma paternleri ve kinetik özellikleri gibi fonksiyonel özellikleri değerlendirildi. Buna göre meme MRG’de kitle formu oluşturan lezyonların şekli yuvarlak, oval, düzensiz olarak 3 grupta, kenar özellikleri ise düzgün, düzensiz ve spiküle olarak 3 grupta tanımlandı. Lezyonların yerleşimi sağ veya sol memedeki kadrana göre tanımlandı. Kontrastlı görüntülerde lezyonların kontrast tutulumu; homojen, heterojen, septalı, çepersel tutulum şeklinde tanımlandı. Dinamik kontrastlı sekanslarda kinetik eğriler yani zaman-sinyal intensite eğrileri elde edildi. Bu kinetik eğriler dokuda kontrast tutulumunun zaman içinde oluşan sinyal intensite değişikliklerini göstermektedir. Bu eğrileri elde etmek için lezyonun en fazla kontrast tutan bölümlerine 5 mm²’lik ROI’ler (region of interest) yerleştirilerek eğriler elde edildi. Ölçümler tümörün en fazla kontrastlanma gösteren üç ayrı bölgesinden yapıldı. Bu ölçümlerden en fazla kontrastlanma gösteren ROI analiz için kullanıldı. Lezyonların kinetik eğri tipleri postkontrast erken fazdan sonra geç fazda niteliksel olarak persistant(Tip 1), plato(Tip 2) veya wash-out(Tip 3) olarak tanımlandı (61). Persistant eğri; kontrastlanmanın zaman ile sürekli artması, plato eğri kontrast madde enjeksiyonu sonrası maksimum sinyal intensite seviyesinde sabit kalan eğri olarak tanımlandı. Washout eğri ise maksimum sinyal intensite seviyesi sonrasında sinyal intensitesi azalan eğri olarak belirlendi.

Lezyonların histopatolojik olarak değerlendirilmesi deneyimli patologlar tarafından yapıldı. Çalışmamızda lezyonların tümör çapı, aksiller lenf nodu durumu, histolojik grade ve lenfovasküler invazyonu klasik prognostik faktörler olarak

değerlendirildi (110). Patolojik olarak ölçülmüş tümör çapları esas alındı. Aksiller lenf nodu durumu metastaz bulunmayanlar, 1-3+, 4-9+ ve >9+ şeklinde 4 gruba ayrıldı (54).

Tümörlerin histolojik gradelemesi tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz parametrelerini içeren Bloom-Richardson modifiye sistemine göre değerlendirildi (110). Tübülüs formasyonu skorlanmasında, tübülüs formasyonu % 75'den çok= 1, tübülüs formasyonu % 10-75 arasında= 2, tübülüs formasyonu % 10'dan az= 3 olarak belirlendi. Nükleer boyut skorlanmasında, nükleus boyutu normal duktus epiteli kadar olan= 1, orta büyüklükte nükleus ve nükleol varlığı= 2, iri nükleus, çok sayıda nükleol varlığı= 3 olarak tanımlandı. Mitoz skorlanmasında ise 10 büyük büyütme alanında mitoz sayısı 0-7= 1, mitoz sayısı 8-14= 2, mitoz sayısı >14= 3 şeklinde tanımlandı. Toplam skora göre 3-5: Grade I, 6-7: Grade II, 8-9: Grade III olarak belirlendi.

Östrojen, progesteron, Ki-67 ve C-erb-B2 moleküler prognostik faktörler olarak değerlendirildi. ER ve PR için preparatın bütün alanları değerlendirilerek, tümör hücrelerinde sadece çekirdekler ile sınırlı boyanma pozitif kabul edildi. Sonuçta tümör hücrelerinde ER ve PR varlığı yüzde olarak ifade edildi. ER ve PR pozitif boyanan hücre yüzdesi % 1 ve daha üzerinde olanlar pozitif kabul edildi (111).

C-erb-B2 için membranöz (Chicken-Wire) boyanma pozitif kabul edilmiştir. Boyanma yok veya % 10' dan az hücrede ise zayıf boyanma=0 (negatif), % 10'dan çok hücrede zayıf boyanma=1+(negatif), % 10'dan çok hücrede zayıf veya 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.

Sonuçlarımız östrojen ve progesteron reseptörü: pozitif/negatif, C-erb-B2 proteini (Her-2/neu): negatif, 1+, 2+, 3+ olarak tanımlandı. Ki-67 pozitif boyanan hücrelerin yüzdesine göre %14 dahil ve üstü pozitif, %14' ün altı negatif kabul edildi (112).

2.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 paket programı kullanıldı. Bütün değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Çalışmamızda malign meme lezyonlarının dinamik MRG bulguları ile histopatolojik prognostik faktörleri arasındaki korelasyonun istatistiksel analizinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



3. BULGULAR

Hastaların yaşları 35 ile 68 arasında (ortalama 48,4) değişmekteydi. Lezyonların boyutları 9mm ile 49mm arasında (ortalama 2,59±1,21) değişmekteydi. Hastaların tümü kadınlardan oluşmaktaydı.

Lezyonların 12 tanesi (%40) sağ memede, 18 tanesi (%60) sol memede yerleşimli idi. Lezyonlar en sık üst dış kadranda (12 lezyon, %40), en az retroareolar bölgede (2 lezyon, %6,7) yerleşimli idi. Lezyonların 25'i(%83,3) invaziv duktal karsinom, 3'ü(%10) invaziv lobüler karsinom ve 2'si(%6,7) medüller karsinom tanısı almıştır.

Otuz meme kanseri tanısı almış olgumuzda lezyonların 6'sı(%20) yuvarlak, 5'i(%17) oval ve 19'u(%63) düzensiz şekildaydı. Lezyonların 4'ü(%13,3) düzgün, 12'si(%40) düzensiz ve 14'ü(%46,7) spiküle kenar özelliği göstermekteydi. Lezyonların tamamı kitlesel iken, kitlesel olmayan lezyon paterni yoktu. Lezyonların 11'i(%36,7) homojen, 18'i(%60) heterojen ve 1'i(%3,3) çepersel kontrastlanma göstermekteydi (Tablo 6).

Tablo 5. MRG'de izlenen morfolojik özellikler ve kontrastlanma paternlerinin dağılımı

MR Bulguları	Nitelik	Sayı	%
Kitlenin Şekli	Yuvarlak	6	20
	Oval	5	17
	Düzensiz	19	63
Kitlenin Kenar Özelliği	Düzgün	4	13,3
	Düzensiz	12	40
	Spiküle	14	46,7
Kitlenin İnternal Kontrastlanma Paterni	Homojen	11	36,7
	Heterojen	18	60
	Çepersel	1	3,3

Otuz olgunun 2'sinde(%6,7) persistan (Tip 1), 12'sinde(%40) plato (Tip 2), 16'sında(%53,3) wash-out (Tip 3) kinetik eğrisi görüldü (Tablo 7).

Tablo 6. MRG' de izlenen kinetik eğri tiplerinin dağılımı

Eğri Tipleri	Sayı	%
Tip 1	2	6,7
Tip 2	12	40
Tip 3	16	53,3

Tümörlerin 8'i (%26,7) multisentrikti. Histolojik gradeleri incelendiğinde, 5'i (%17) grade I, 20'si (%66) grade II ve 5'i(%17) grade III olarak belirlendi. Hastaların 11'unda (%36,7) aksiller lenf nodu durumu negatif iken, 19'unda (%63,3) pozitif bulundu. Aksiller lenf nodu metastazı 0 ile 30 arasında değişmekteydi. 11 (%36,7) hastada negatif, 11 (%36,7) hastada 1-3 arası pozitif, 2 (%6,6) hastada 4-9 arası pozitif ve 6 (%20) hastada 9'dan fazla sayıda pozitif aksiller lenf nodu metastazı saptandı. Hastaların 20'sinde (%66,7) lenfovasküler invazyon pozitif, 10'unda (%33,3) lenfovasküler invazyon negatif olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 7. Meme kanserlerinin klasik patolojik prognostik faktörlerinin dağılımı

Histopatolojik	Nitelik	Sayı	%
Histolojik Grade	Grade 1	5	17
	Grade 2	20	66
	Grade 3	5	17
Aksiler lenf nodu durumu	+	19	63,3
	-	11	36,7
Lenfovasküler invazyon	+	20	66,7
	-	10	33,3

Tümörlerin 25'inde(%83,3) ER pozitif, 5' inde(%16,7) ER negatif saptandı. PR tümörlerin 23'ünde(%76,7) pozitif, 7'sinde(%23,3) negatif saptandı. Tümörlerin 5'inde(%16,7) C-erb-B2 ekspresyonu negatif iken, C-erb-B2 ekspresyonu mevcut olan tümörlerin 5' inde(%16,7) 1+, 7'sinde(%23,3) 2+ ve 13'ünde(%43,3) 3+ saptandı. Hastaların 24'ünde(%80) Ki-67 pozitif, 6'sında(%20) negatif olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 8. Meme kanserlerinin moleküler prognostik faktörlerinin dağılımı

Moleküler	Nitelik	Sayı	%
ER Durumu	+	25	83,3
	-	5	16,7
PR Durumu	+	23	76,7
	-	7	23,3
C-erb-B2	-	5	16,7
	1+	5	16,7
	2+	7	23,3
	3+	13	43,3
Ki-67	+	24	80
	-	6	20

İstatistiksel analiz değerlendirmesinde meme kitlelerinin kenar özelliğinde, spiküle marjin ile östrojen reseptörü pozitifliği ($p= 0,002$) ve progesteron reseptörü pozitifliği ($p= 0,018$) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Böylece çalışmamıza göre spiküle marjin, meme kitlelerinde östrojen ve progesteron reseptör pozitifliğinin göstergesi olabilir.

Çalışmamızda meme kanserlerinde MRG morfolojik özellikleri ile klasik patolojik prognostik faktörler arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. MRG kinetik eğri tipleri ile klasik ve moleküler prognostik faktörler arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Lezyonların kontrastlanma paternleri ile prognostik faktörler arasında belirgin korelasyon bulunamamıştır.

Tablo 9. MR bulgularının klasik prognostik faktörler ile korelasyonu

MR BULGULAR	Tümör Çapı			Aksiller Lenf Nodu Durumu				Histolojik Grade			Lenfovasküler invazyon	
	≤ 2	2-5	>5	-	1-3	4-9	>9	1	2	3	-	+
Kitlenin Şekli												
Yuvarlak	5(17)	1(3)	--	2(7)	2(7)	--	2(7)	--	4(13)	2(7)	2(7)	4(13)
Oval	1(3)	3(10)	1(3)	2(7)	2(7)	--	1(4)	1(4)	4(13)	--	2(7)	3(10)
Düzensiz	11(37)	8(27)	--	6(20)	7(23)	2(7)	3(10)	4(13)	12(40)	3(10)	6(20)	13(43)
P değeri	0.82			0.93				0.51			0.93	
Kenar Özelliği												
Düzgün	1(3)	2(7)	1(3)	2(7)	1(3)	--	1(3)	--	3(10)	1(3)	2(7)	2(7)
Düzensiz	6(20)	6(20)	--	2(7)	5(17)	1(3)	3(10)	1(3)	7(23)	4(14)	2(7)	10(33)
Spiküle	10(33)	4(14)	--	6(20)	5(17)	1(3)	2(7)	4(14)	10(33)	--	6(20)	8(27)
P değeri	0.06			0.27				0.13			0.27	
Enhansman Paterni												
Homojen	9(30)	2(7)	--	4(13)	5(17)	--	2(7)	2(7)	7(23)	2(7)	4(13)	7(24)
Heterojen	8(27)	9(30)	1(3)	6(20)	6(20)	1(3)	4(13)	3(10)	13(43)	2(7)	6(20)	12(40)
Çepersel	--	1(3)	--	--	--	1(3)	--	--	--	1(3)	--	1(3)
P değeri	0.23			0.76				0.24			0.76	
Eğrinin Şekli												
Tip 1	2(7)	--	--	--	2(7)	--	--	--	2(7)	--	--	2(6)
Tip 2	5(17)	7(23)	--	5(17)	4(13)	1(3)	2(7)	3(10)	7(23)	2(7)	5(17)	7(23)
Tip3	10(63)	5(31)	1	5(17)	5(17)	1(3)	4(13)	2(7)	11(37)	3(10)	5(17)	11(37)
P değeri	0.37			0.49				0.76			0.49	

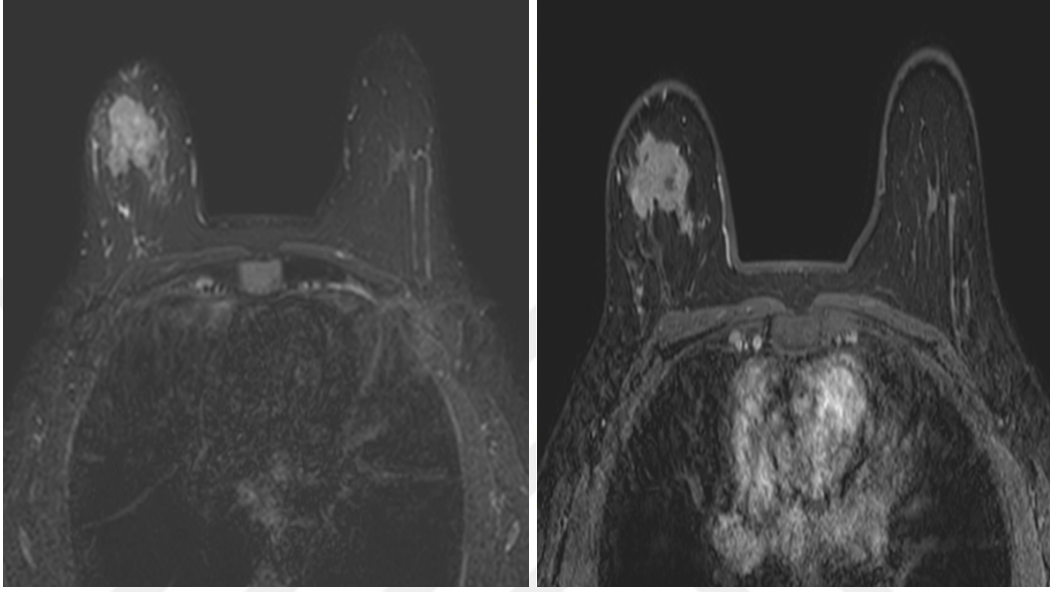
Tablo 10. MR bulgularının moleküler biomarkerlar ile korelasyonu

MR BULGULAR	ER		PR		C-ERBB-2			Ki-67		
	-	+	-	+	0	1+	2+	3+	-	+
Kitlenin Şekli										
Yuvarlak	2(7)	4(13)	1(3)	5(17)	2(7)	--	2(7)	2(7)	1(3)	5(17)
Oval	2(7)	3(10)	3(10)	2(7)	1(3)	--	1(3)	3(10)	1(3)	4(13)
Düzensiz	1(3)	18(60)	3(10)	16(53)	2(7)	5(17)	4(12)	8(27)	4(14)	15(50)
P değeri	0.85		0,1		0.52				0.97	
Kenar Özelliği										
Düzgün	3(10)	1(3)	3(10)	1(3)	1(3)	--	1(3)	2(7)	--	4(13)
Düzensiz	2(7)	10(33)	3(10)	9(30)	2(7)	2(7)	3(10)	5(17)	1(3)	11(37)
Spiküle	--	14(47)	1(3)	13(44)	2(7)	3(10)	3(10)	6(19)	5(17)	9(30)
P değeri	0.002		0.018		0.97				0.12	
Enhansman										
Homojen	1(3)	10(33)	2(7)	9(30)	1(3)	2(7)	2(7)	6(20)	4(14)	7(23)
Heterojen	4(14)	14(47)	4(13)	14(47)	4(13)	3(10)	5(17)	6(20)	2(7)	16(53)
Çepersel	--	1(3)	1(3)	--	--	--	--	1(3)	--	1(3)
P değeri	0.59		0.17		0.8				0.22	
Eğrinin Şekli										
Tip 1	--	2(7)	1(3)	1(3)	--	1(3)	--	1(3)	--	2(7)
Tip 2	3(10)	9(30)	2(7)	10(34)	3(10)	2(7)	3(10)	4(13)	2(7)	10(33)
Tip3	2(7)	14(46)	4(13)	12(40)	2(7)	2(7)	4(13)	8(27)	4(13)	12(40)
P değeri	0.54		0.57		0.74				0.65	

OLGU ÖRNEKLERİ:

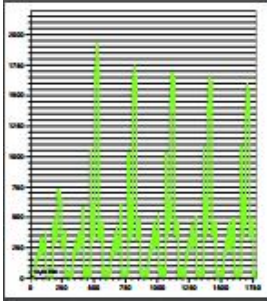
OLGU 1:

45 yaşında kadın hasta, histolojik grade 2, histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom, ER ve PR pozitif, C-erb-B2 2+, Ki-67 pozitif hasta



A: Aksiyel STIR MR görüntüde düzensiz şekilli, düzensiz konturlu lezyon

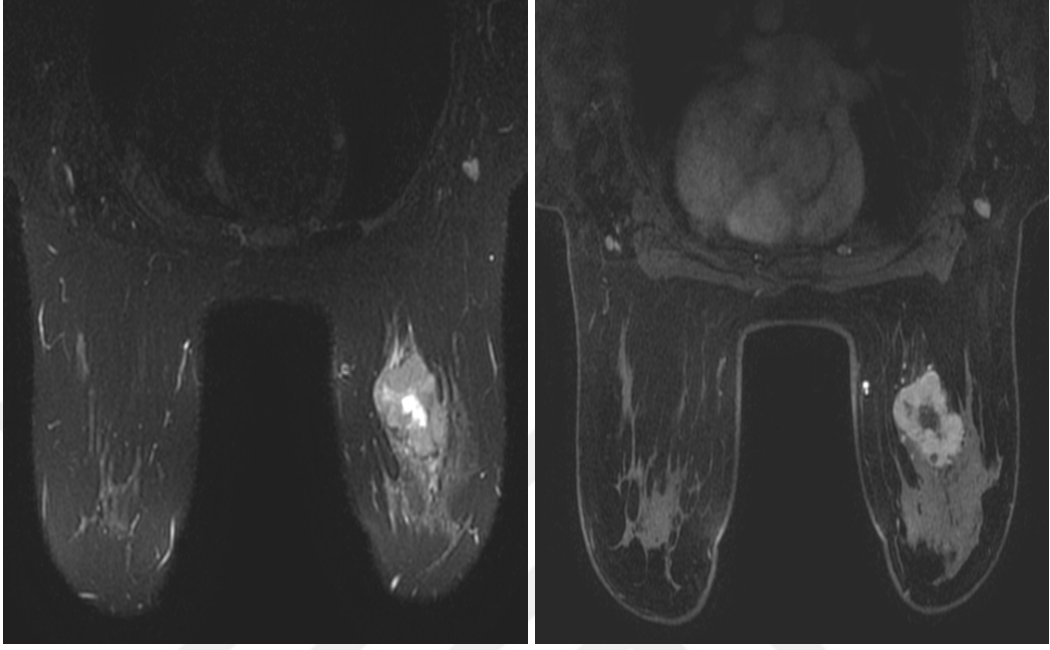
B: Aksiyel kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüde düzensiz konturlu lezyon



C: Zaman-sinyal eğrisinde lezyonda Tip III eğri formu izlenmektedir.

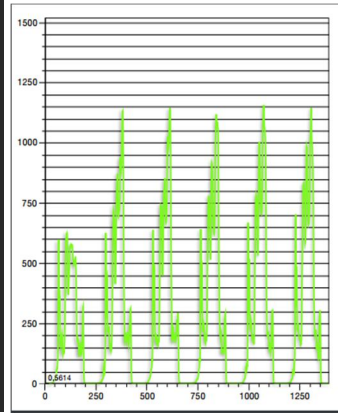
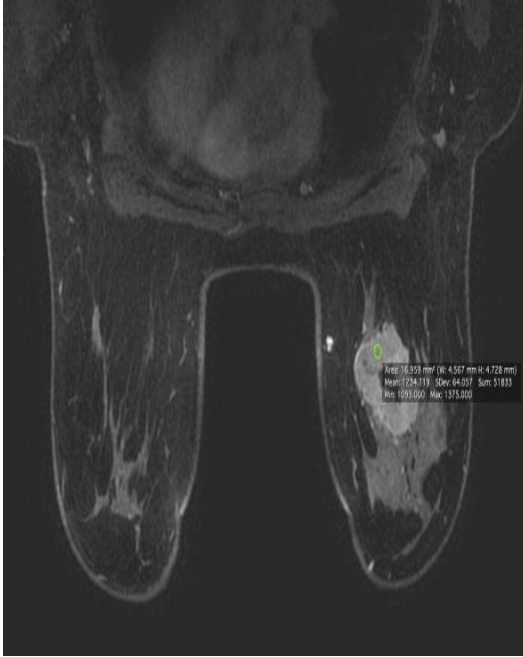
OLGU 2:

48 yaşında kadın hasta, histolojik grade 2, histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom, ER pozitif ve PR negatif, C-erb-B2 3+,Ki-67 pozitif hasta



A: Aksiyel STIR MR düzgün konturlu, santrali nekrotik lezyon

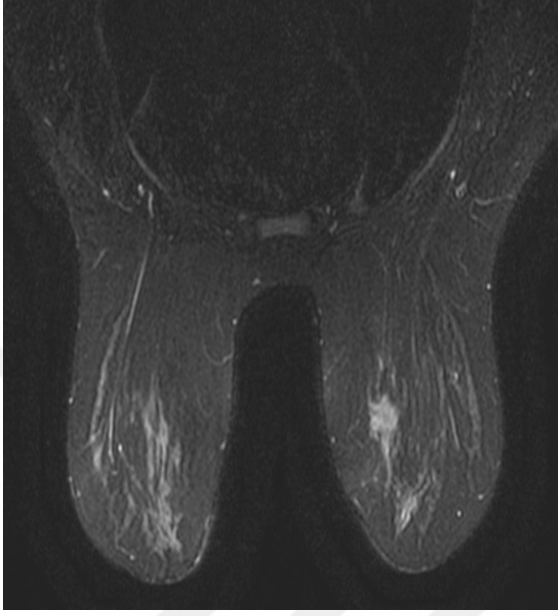
B: Aksiyel kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüde santrali kontrastlanmayan oval şekilli lezyon



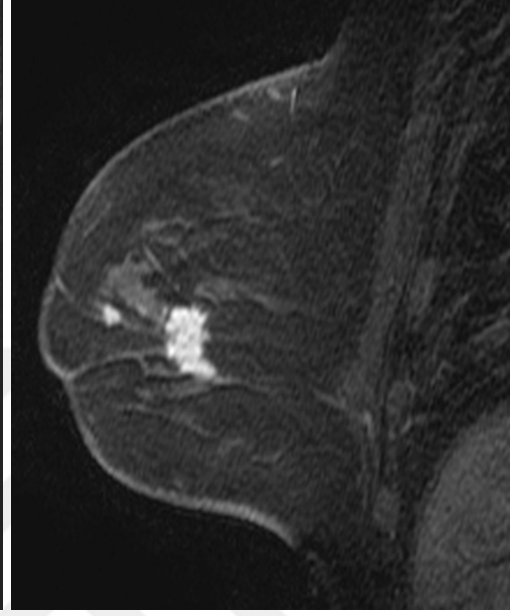
C: Zaman-sinyal eğrisinde lezyonda Tip II eğri formu izlenmektedir.

OLGU 3:

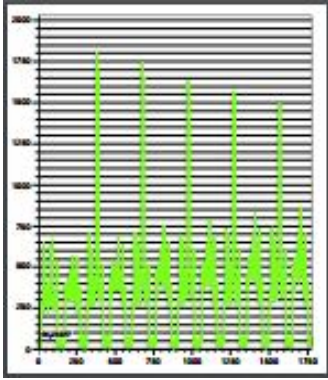
48 yaşında kadın hasta, histolojik grade 2, histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom, ER ve PR pozitif, C-erb-B2 2+, Ki-67 pozitif hasta



A: Aksiyel STIR MR görüntüde düzensiz şekilli lezyon



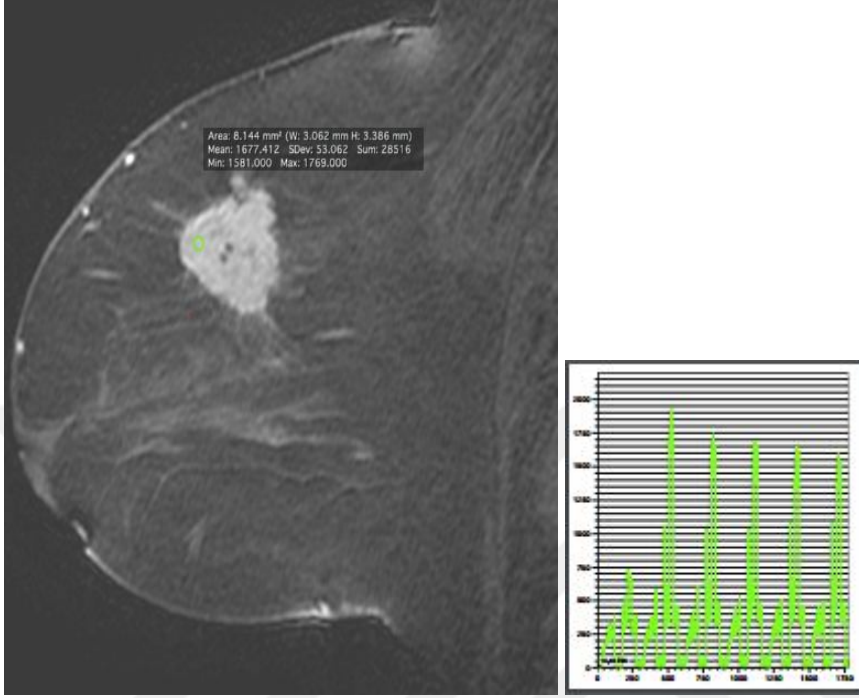
B: Sagittal kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüde düzensiz konturlu lezyon



C: Zaman-sinyal eğrisinde lezyonda Tip III eğri formu izlenmektedir.

OLGU 4:

56 yaşında kadın hasta, histolojik grade 3, histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom, ER ve PR negatif, C-erb-B2 1+, Ki-67 pozitif hasta



A: Sagittal kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüde düzensiz şekilli, düzensiz kontürlü, Tip III zaman-sinyal eğrisi gösteren lezyon

4. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda görülen kanser türleri arasında ilk sırada yer alırken kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinin ardından ikinci sıklıkta görülmektedir (1, 2). Bu nedenle meme kanserinin erken tanı ve tedavisi önemlidir. Meme görüntülemesinde kullanılan primer yöntemler mamografi ve ultrasonografi olup her zaman tek başına yeterli olmamaktadırlar. Mamografi ve ultrasonografinin yetersiz kaldığı durumlarda; özellikle dens meme parankimine sahip veya silikon implantı olan olguların değerlendirilmesinde, mamografi ve ultrasonografide saptanamayan multifokal-multisentrik meme karsinomlarının preoperatif dönemde değerlendirilmesinde, okkült meme karsinomunda primerin saptanmasında, meme kanserinin intraduktal komponentinin gösterilmesinde meme MRG problem çözücü teknik olarak kullanılmaktadır (84). Meme kanserinin değerlendirilmesinde konvansiyonel meme MRG ve bunun bir parçası olan dinamik kontrastlı inceleme son yıllarda artan oranlarda kullanılmaktadır. Dinamik kontrastlı MRG, meme kanserinin tanısı ve evrelemesinde umut verici bir yöntem olarak görünmektedir. Kontrast madde kullanılması lezyonların morfolojilerinin yanında fonksiyonel özellikleri ile ilgili önemli bilgiler elde edilmesini sağlayarak meme MRG'nin duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmaktadır. Malign lezyonların büyük çoğunluğu yoğun miktarda kontrast ile boyanma göstermektedir. Çapı 3 mm' nin üzerindeki karsinomlar anjiogenetik faktörler salgılamaktadırlar ki bu faktörler yeni damar yapımı, arterio-venöz şant ve perivasküler kılıf oluşumu için gereklidir. Ekstrasellüler aralığın hacimsel artışı, interstisyel basınç artımı, sitokinlerin etkileri sonucu kapiller permeabilitede artış anjiogenez varlığı ile birlikte malign lezyonların benign lezyonlara kıyasla daha hızlı kontrast ile boyanmasına neden olur (113). Bir diğer ifadeyle kontrast madde kinetiği ya da zaman sinyal intensite eğrileri lezyonların karakterizasyonunda kullanılan en önemli parametrelerden biridir.

Kontrast madde kinetiği ya da zaman sinyal intensite eğrileri damarlanma miktarı dışında, doku relaksasyon zamanı, damar yapısı, geçirgenliği ve interstisyel basınç gradyentleri gibi parametrelere de bağlıdır. Bu sebeple, meme MRG değerlendirilirken kontrast madde ile boyanma paterninin yanında morfolojik özelliklerin de göz önünde bulundurulması gerekir (44, 45).

Meme kanserinin MRG özellikleri ile prognostik faktörleri arasındaki ilişki son zamanlarda bazı çalışmalarda ele alınmıştır. Fakat, bu çalışmalarda MRG tekniklerinin ve değerlendirme kriterlerinin farklı olması nedeniyle farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır (46, 114, 115). Klinikte sıklıkla klasik (tümör çapı, aksiller lenf nodu durumu, histolojik grade, lenfovasküler invazyon) ve moleküler (ER, PR, C-erb-B2, Ki-67) prognostik faktörler kullanılır (16, 17, 110, 116, 117). Aksiller lenf nodu tutulumunun olup olmaması, meme kanseri prognozunu tahmin etmekte kullanılan en önemli prognostik faktördür (46, 118). C-erb-B2 reseptör durumunun özellikle lenf nodu pozitif hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (119, 120). Büyük tümörlerin çoğunlukla küçük tümörlerden daha kötü prognozlu olması nedeniyle, tümör boyutu diğer bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (121, 122). ER pozitif tümürlü hastalarda, ER negatif tümürlü hastalarla karşılaştırıldığında iyi prognozu gösterir şekilde, primer tedavi sonrasında ve nüks sonrasında daha uzun sağkalım bildirilmiştir (123). Çalışmamızda spiküle kenar özelliği ile östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulundu. Böylece meme kanserli olgularda, kitlede spiküle kenar özelliğinin bulunması iyi prognozun öngörülmesini sağlayacaktır.

Mussurakis ve ark. (124) ve Tunçbilek ve ark. (101) histolojik grade ile kontrastlanma kinetikleri arasında güçlü ilişki bulmuşlardır. Ayrıca Szabo ve ark. (46) yüksek histolojik grade ile tümörün Tip 3 kinetiği arasında güçlü korelasyonun olduğunu bulmuşlardır. Bunun yanında malign tümörlerde Tip 2 kinetiğinin de olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (73). Baltzer ve ark. (125) yaptıkları çalışmada histolojik grade ile kinetik kontrastlanma paternleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Çalışmamızda da tümörün kontrastlanma kinetiği ile histolojik derecesi arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Fisher ve ark. (117) yaptığı çalışmada kontrastlanma kinetikleri ile lenf nodu durumu, histolojik grade ve lezyonun histopatolojik tipi arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır. Çalışmamızda da benzer şekilde kontrastlanma kinetikleri ile histolojik grade, aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Chen ve ark. (126) ER negatif tümörlerin daha malign kontrastlanma kinetiklerini gösterme eğiliminde olduğunu göstermişlerdir. Agrawal ve ark. (127)

yaptığı çalışmada hormon reseptör durumu ile kinetik özellikler arasında anlamlı ilişki bulunamamışlardır. Çalışmamızda da ER reseptörü ile kontrastlanma paterni arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Baltzer ve ark. (125) yaptığı çalışmada C-erb-B2 pozitif tümörlerin negatif olanlara göre daha büyük boyutlarda olma eğiliminde olduğunu ve daha yüksek tip 2 kontrastlanma paterni gösterdiğini bulmuşlardır. Çalışmamızda ise C-erb-B2 ile kontrastlanma kinetiği ve tümör boyutu arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Tuncbilek ve ark. (101) yaptığı çalışmada lezyonun kenar özellikleri ile lenf nodu durumu arasında korelasyon bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada tümör boyutu ile aksiller lenf nodu tutulumu arasında korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda ise lenf nodu durumu ile kitlenin MRG bulguları arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Shin ve ark. 'nın (128) yaptığı çalışmada spiküle kontur ile düşük grade ve düşük Ki-67 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup, spiküle konturun iyi prognoz göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Bunun yanında yüksek histolojik grade ile pozitif Ki-67 arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda spiküle kontur ile östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunurken, histolojik grade ile Ki-67 arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Szabo ve ark. (46) yaptığı çalışmada çepersel kontrastlanma paterni ile histolojik grade, ER ekspresyonu ve Ki-67 durumu arasında korelasyon bulunmuştur. Jinguji ve ark. (129) yaptığı çalışmada çepersel kontrastlanma ile lenf nodu tutulumu ve tümör boyutu artışı arasında korelasyon saptamışlardır. Buna karşılık Mussurakis ve ark. (124) yaptığı çalışmada çepersel kontrastlanma ile histopatolojik faktörler arasında ilişki bulunamamışlardır. Çalışmamızda benzer şekilde çepersel kontrastlanma ile histopatolojik faktörler arasında ilişki bulunamadı.

Ponzzone ve ark. (130) PR negatif tümörlerin daha büyük boyutlarda ve daha yüksek tümör derecesine sahip olduklarını göstermişlerdir. Bu çalışmamızı destekler nitelikte PR reseptör varlığının tümörün iyi prognozu ile ilişkisini göstermektedir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardır. Bunlardan en önemlisi hasta sayısının az olmasıdır. Bunun nedeni ise meme kanserli hastaların hepsine operasyon öncesinde MRG çekilmemesi ve patolojik prognostik faktörlerin tümünün rutin olarak değerlendirilmemesiydi. Ayrıca Pabst ve ark. (131) tarafından yapılan bir çalışmada, kullanılan protokole bağlı olarak kontrast tutulum özellikleri önemli

ölçüde değişmekteydi; hatta protokolü aynı olan olgularda bile MRG cihazlarına bağlı olarak farklı kontrastlanma özellikleri elde edildi. Bu, literatürdeki kontrastlanma kinetikleri ile ilgili değişik sonuçların nedeni olabilir.

Sonuç olarak meme kanserli olgularda, kitlede spiküle kenar ile östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptadık. Bu sayede MRG'de kitlede spiküle marjin varlığı iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilebilir. Böylece meme kanserli olgularda MRG, mevcut endikasyonlarının yanında prognozu öngörmede kullanılabilir.



5. KAYNAKLAR

1. Topuz E. Meme Kanseri Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi. 1. Basım. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2000: 136-138.
2. Mc Pherson KSC. Dixom JM. ABC of Breast Disease. Br Med J 1994; 309: 1003–1006.
3. Szabo BK, Aspelin P, Wiberg MK, Bone B. Dynamic MRG imaging of the breast analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. Acta Radiol 2003; 44: 379-386.
4. Denise RA, Caroline C, Bruce JH. Imaging and cancer: research strategy of the American College of Radiology Imaging Network. Radiology 2005; 235: 741–751.
5. Leung JWT. Screening mammography reduced morbidity of breast cancer treatment, AJR 2005; 184: 1508–1509.
6. Razek AA, Gaballa G, Denewer A, Nada N. Invasive ductal carcinoma: correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors. NMR Biomed 2010; 23: 619–623.
7. Choi SY, Chang YW, Park HJ, Kim HJ, Hong SS. Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. Br J Radiol 2012; 85: 474–479.
8. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. In: Collaboration with Bassler R Diagnostic breast imaging. Stuttgart, New York: Thieme, 1997: 221–264.
9. Segel M, Paulus D, Hortobagyi G. Advanced primary breast cancer: assessment at mammography of response to induction chemotherapy. Radiology 1988; 169: 49–54.
10. 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. Radiolgy 2002; 225: 165–175.
11. Werner A. Kaiser, MS, MD Dynamic Spiral MR Mammography. Radiology 2000; 215: 919-920.

12. 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.
13. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008; 18: 1307–1318.
14. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233: 830–849.
15. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* 2007; 244: 356–378.
16. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Review Prognostic molecular markers in early breast cancer, *Breast Cancer Res* 2004; 6: 109-118.
17. Dotzlaw H, Leygue E, Watson PH, Murphy LC. Estrogen receptor-beta messenger RNA expression in human breast tumor biopsies: relationship to steroid receptor status and regulation by progestins. *Cancer Res* 1999; 59: 529-532.
18. Fuqua SA, Schiff R, Parra I, Friedrichs WE, Su JL, McKee DD, et al. Expression of wild-type estrogen receptor beta and variant isoforms in human breast cancer. *Cancer Res* 1999, 59: 5425-5428.
19. Moore KL, Persanal TV. Klinik Yönleri ile İnsan Embiryolojisi. Yıldırım M, Okar I, Dalcık H (çev ed), s. 520-522 İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002.
20. Kuzey GM. Temel Patoloji. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007.
21. Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, Gibbs P, Turnbull LW. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 91: 1–2.
22. Sadler TW. Langman’s Medical Embryology. 6th edition Skin: Breast. Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore, 1990: 332-334.

23. Seyrek İ. Temel Cerrahi, İkinci Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2002; 835-892.
24. Lester SC. The Breast. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (ed). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 1119-1154.
25. Collins LC, Schnitt SJ. Breast: Stacey EM (editor). Histology for Pathologists. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007: 57-68.
26. Osborne M. Breast development and anatomy. In: Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S (eds). Diseases of the breast. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 1-14.
27. Kopans DB. Breast Imaging. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007; 7-43.
28. Rosen PP. Breast pathology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 1-513.
29. Tuncel E. Klinik Radyoloji. 2. Baskı. Bursa: Güneş & Nobel, 2008; 821-841.
30. Hansen JT. Netter's Clinical Anatomy, Sekond Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010; 79-80.
31. Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. Diseases of the breast. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000; 307-322.
32. Dowlathshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Cancer 1997; 80: 1188-1197.
33. Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. Am J Roentgenol 2004; 182: 101-110.
34. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM. Ductal carcinoma in situ: MR imaging-histopathologic correlation. Radiology 1994; 191: 625-631.
35. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM. Efficacy of screening mammography. A meta analysis. JAMA 1995; 274: 381-382.

36. Zuiani C, Francescutti GE, Londero V. Ductal carcinoma in situ: is there a role for MRI? *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 89–95.
37. Siegelman ES, Body MRI. (Çev. Olgun DÇ). 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi, 2008: 425-473.
38. Gamel JW, Meyer JS, Feuer E. The impact of stage and histology on the long-term clinical course of 163,808 patients with breast carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1459–1464.
39. Allen LR, Lago-Toro CE, Hughes JH. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS?. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2395-2400.
40. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 55-60.
41. Heywang SH, Wolf A, Pruss E. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology* 1989; 171: 95–103.
42. Harms SE, Flamig DP, Hesley KL. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 1993; 187: 493–501.
43. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent?. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4–6.
44. Sherif H, Mahfouz AE, Oellinger H. Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. *Radiology* 1997; 205: 209-213.
45. Hendrick RE. Physics and technical aspects of breast MR imaging. In: Karellas A, Giger ML, eds. *RSNA: Oak Brook*, 2004; 259-278.
46. Szabo BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Tot T, Bone B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 2003; 13: 2425–2435.
47. Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. Diagnostic breast imaging. Mammography, sonography, magnetic resonance imaging, and interventional procedures. 2nd ed. Stuttgart New York: Thieme, 2001: 252–310.

48. Karan B, Pourbagher A, Bolat FA. Unusual malignant breast lesions: Imaging-pathological correlations. *Diagn Interv Radiol* 2012; 18: 270-276.
49. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK. Medullary carcinoma of the breast mammographic and US appearance. *Radiology* 1989; 170: 79-82.
50. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Invasive mucinous carcinoma of the breast missed by contrast- enhancing MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 1996; 6: 928-931.
51. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 96-102.
52. Stavros AT. *Breast Ultrasound*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2004.
53. Üstün EE. *Mamografi Atlası*. İzmir: Güven-Nobel Tıp Kitabevleri, 2000; 103-105.
54. Singletary E, Allred C, Ashley P. Revision of the American Joint committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 3628-3636.
55. Mahesh M. Digital mammography: an overview. *Radiographics* 2004. 24: 1747-1760.
56. Oyar O, Gulsoy UK. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. Ankara, Tisamat Basım, 2003.
57. Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy. Thorax: Breast*. Moore KL. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999; 72-79.
58. Tükel S (ed). *Dijital mamografi. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*, 2002; 8: 222-227.
59. Davis PL, Staiger MJ, Haris KB, Ganott MA, Klementavienne J, Mc Carty KS, Breast cancer managements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res* 1996; 37: 1-9.
60. Kacl GM, Detection of breast cancer with conventional mammography and contrast enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 1998; 8: 194-200.

61. American Collage of Radiology (ACR). Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS), 5th ed. Reston (VA): American Collage of Radiology, 2013.
62. Liberman L, Menell JH. Breas imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiol Clin North AM* 2002; 40: 409-430.
63. Gur DA, Brams S, Cough D, Gannott M, Hakim C, Perrin R, et al. Digital Breast Tomosynthesis: Observer Performance Study. *AJR* 2009; 193: 586-591.
64. Wojcinski S. Real-time ultrasound elastography in 180 axillary lymphnodes: elasticity distribution in healthy lymph nodes and prediction of breast cancer metastases. *BMC Med Imaging* 2012; 12: 35.
65. Jackson VP. The current role of ultrasonography in breast imaging. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 1161–1170.
66. Gokalp G, Topal U, Kizilkaya E. Power doppler sonography: anything to add to BIRADS US in solid breast masses? *Eur J Radiol* 2008; 8: 26-32.
67. Morris EA. Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 443-466.
68. Kuhl CK, Current status of breast MR imaging. II. Clinical applications *Radiology* 2007; 224: 672-691.
69. Riedl CC, Ponhold L, Flory D. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6144-6152.
70. Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A. Contrast-enhanced MRI of the breast: Accuracy value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 1997; 24: 94–108.
71. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: Normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1997; 203: 137-144.

72. Talele AC, Slanetz PJ, Edmister WB, et al. The lactating breast: MRI findings and literature review. *Breast J* 2003; 9: 237-340.
73. Kuhl C, Mielcareck P, Klaschik S. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions. *Radiology* 1999; 211: 101-110.
74. Kuhl CK, Mielcarek P, Schild HH. Sensitivity of 2D and 3D GRE sequences in dynamic breast MR imaging: systematic controlled study with intraindividual comparison. *Radiology* 1996; 201: 130.
75. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mamography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995; 197: 743-747.
76. DeBruhl ND, Michael D, Basset LW. Magnetic resonance imaging of breast tumors. Basset LW, Jackson VP, Fu KL, Fu YS (eds). *Diagnosis of Diseases of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 225-250.
77. Mumtaz H, Davidson T, Hall-Craggs MA. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1147-1151.
78. Lee CH. Problem Solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2004; 42: 919-934.
79. Daniel BL, Ikeda DM. Magnetic resonance imaging of breast cancer and MRI guided biopsy. Ikeda DM (ed). *The Requisites: Breast Imaging*. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2004; 189-224.
80. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, Solin LJ. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology* 1999; 212: 543-549.
81. Olson JA, Morris EA, Van Zee KJ. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 411-415.

82. Gilles R, Guinebretiere JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, et al. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1994; 191: 633-638.
83. Thibault F, Nos C, Meunier M, El Khoury C, Ollivier L, Sigal-Zafrani B, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 1159-1168.
84. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast enhanced MR imaging on therapeutic approach. *Radiology* 1999; 213: 881-888.
85. Orel SG, Schnall MD, Powell CM. Staging of suspected breast cancer effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995; 196: 115-122.
86. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *Am J Roentgenol* 2003; 180: 901-910.
87. Rodenko GN, Harms SE, Pruneda JM, Farrell RS, Evans WP, Copit DS, et al. MR imaging in the management before surgery of lobular carcinoma of the breast: correlation with pathology. *Am J Roentgenol* 1996; 167: 1415-1419.
88. Quan ML, Sclafani L, Heerdt AS, Fey JV, Morris EA, Borgen PI. Magnetic resonance imaging detects unsuspected disease in patients within vasivlobular cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1048-1053.
89. Orel SG, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Fraker DL, Sullivan DC. Breast carcinoma: MR imaging before re-excisional biopsy. *Radiology* 1997; 205: 429-436.
90. Newstead GM. Clinical role of breast MR imaging. Karellas A, Giger ML (eds). *RSNA 2004 Syllabus: Advances in breast imaging: physics, technology, and clinical applications*. RSNA: Oak Brook, 2004: 279-289.
91. Heywang SH Hilbertz T, Beck R. Gd-DTPA enhanced MR imaging of the breast in patients with posoperative scarring and silicone implants. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 348-356.

92. Brown J, Smith RC, Lee CH. Incidental enhancing lesions found on MR imaging of the breast. *AJR* 2001; 176: 1249-1251.
93. Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger Jr. RM, Brumberg DJ and Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. *Arch Surg* 1992; 127: 910-915.
94. Robbins GF, Leis HP Jr, Hutter Rup. A rational approach to and result of women with breast carcinoma. *J Breast* 1997; 3: 9-13.
95. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131: 79-88.
96. International Histological Classifications of tumours. World Health Organization. *Histological Typing of Breast Tumors*, 2nd ed. Geneva: World Health Organizations 1982: 19.
97. 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.
98. 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.
99. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998, 351: 1451-1467.
100. Eifel P, Axelson JA. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93: 979-989.
101. Tuncbilek N, Karakas HM, Oktem OO. Dynamic magnetic resonance imaging in determining histopathological prognostic factors of invasive breast cancers. *European Journal of Radiology* 2005; 53: 199-205.

102. Teifke A, Behr O, Schmidt M. Dynamic mr imaging of breast lesions: correlation with microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis, radiology: 2006; 239: 2-3.
103. Giri DD, Dundas SAC, Nothingam JF, Underwood JCE. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. Histopathology 1989; 574-584.
104. Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. Cancer 1993; 71: 3926-3931.
105. Esteva-Lorenzo FJ, Sastry L, King CR. The erbB-2 gene: from research to application. Hormones and Growth Factors in Development and Neoplasia. Dickson RB, Salomon DS (Eds). New York: John Wiley & Sons, 1998: 421-444.
106. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH. Breast cancer risk associated with proliferative disease and atypical hyperplasia. Cancer 1993; 71: 1258-1265.
107. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. Cancer Res 1990; 50: 4332-4337.
108. Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H. Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. Magn Reson Med Sci 2008; 7: 23-29.
109. Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. J Magn Reson Imaging 2008; 28: 1157-1165.
110. 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.
111. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 2784-2795.

112. Kim HS, Park I, Cho HJ, Gwak G, Yang K, Bae BN, et al. Analysis Of The Potent Prognostic Factors In Luminal-Type Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2012; 15: 401-406.
113. Rankin SC. MRI of the breast. *Br J Radiol* 2000; 73: 806-818.
114. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology* 1995; 197: 387–395.
115. Mussurakis S, Gibbs P, Horsman. A peripheral enhancement and spatial contrast uptake heterogeneity of primary breast tumours: quantitative assessment with dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 35-46.
116. Perez CA, Brady LW. Breast cancer. Perez CA, Brady LW (eds). Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott, 1987: 730–786.
117. Fischer U, Kopka L, Brinck U. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 1997; 7: 1002–1005.
118. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2334–2340.
119. Donegan WL. Tumour-related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 28–51.
120. Warwick J, Tabar L, Vitak B, Duffy S. Time-dependent effects on survival in breast cancer: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004; 100: 1331–1336.
121. Soerjomataram I, Louwman M, Ribot J, Roukema J, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 309–330.
122. Marks JR, Humphrey PA, Wu K. Overexpression of p53 and HER-2/neu proteins as prognostic markers in early stage breast cancer. *Ann Surg* 1994; 219: 332–341.
123. Stewart JF, Rubens RD, Millis RR. Steroid receptors and prognosis in operable (stage I and II) breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 1381–1387.

124. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Dynamic MR imaging of invasive breast cancer: correlation with tumour grade and other histological factors. *Br J Radiol* 1997; 70: 446-451.
125. Baltzer PA, Vag T, Dietzel M. Computer-aided interpretation of dynamic magnetic resonance imaging reflects histopathology of invasive breast cancer. *Eur Radiol* 2010; 20: 1563-1571.
126. Chen JH, Baek HM, Nalcioglu O, Su MY. Estrogen receptor and breast MR imaging features: a correlation study. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 825-833.
127. Agrawal G, Chen JH, Baek HM. MRI features of breast cancer: a correlation study with HER-2 receptor. *Ann Oncol* 2007; 18: 1903-1904.
128. Shin Lee HO, Nariya CH, Seung JK. Correlation between High Resolution Dynamic MR Features and Prognostic Factors in Breast Cancer, *Korean J Radiol* 2008; 9: 10-18.
129. Jinguji J, Kajiya Y, Kamimura K, Nakajo M, Sagara Y, Takahama T, et al. Rim enhancement of breast cancers on contrast-enhanced MR imaging: relationship with prognostic factors. *Breast Cancer* 2006; 13: 64-73.
130. Ponzzone R, Montemurro F, Maggiorotto F. Clinical outcome of adjuvant endocrine treatment according to PR and HER-2 status in early breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 1631-1636.
131. Pabst T, Kenn W, Kaiser WA. Understanding why contrast enhancement in dynamic MRI is not reproducible: illustration with a simple phantom. *Breast J* 2001; 7: 166-170.

6. ÖZGEÇMİŞ

22.08.1986 tarihinde Diyarbakır ili Çermik ilçesinde doğmuşum. Maden İlköğretim Okulu'nda ilköğretim ve Elazığ Balakgazi Süper Lisesi'nde lise eğitimimi tamamladıktan sonra 2004 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2010 yılında da mezun oldum. Mezuniyet sonrası Çermik Devlet Hastanesi Acil Polikliniği'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2012 yılında tıpta uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nı kazanarak uzmanlık eğitimime başladım. Eğitimime hala devam etmekteyim.

