

**T. C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ İNVAZİV MEME KANSERİ  
OLAN HASTALARDA NEOADJUVAN  
KEMOTERAPİYE YANITIN DİNAMİK MEME MR  
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. ÖZGE ORBAY**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. PINAR BALCI**

**İZMİR – 2012**

**T. C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ İNVAZİV MEME KANSERİ  
OLAN HASTALARDA NEOADJUVAN  
KEMOTERAPİYE YANITIN DİNAMİK MEME MR  
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. ÖZGE ORBAY**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. PINAR BALCI**

**İZMİR – 2012**

## TEŐEKKÖR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Pınar BALCI' ya, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren Yard. Doç. Dr. Merih GÖray DURAK' a, klinik desteklerinden dolayı Doç. Dr. Binnaz DEMİRKAN ve Prof. Dr. Serdar SAYDAM'a, istatistik çalışmalarında verdiği destekler için Prof. Dr. HÖlyä ELLİDOKUZ' a, mamografi ve meme MR incelemelerini gerçekleştiren tÖm çalışma arkadaşlarıma teőekkÖr ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrÖbelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Oğuz DİCLE başta olmak Özere, tÖm DEÖTF Radyodiagnostik Anabilim Dalı Öğretim Öyelerine şÖkranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her aşamada sonsuz destek ve sevgilerini eksik etmeyen, annem, babam, kardeşim, eşim ve oğluma teőekkÖr ederim.

**Dr. Özge ORBAY**

## **İÇİNDEKİLER:**

|                                                                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. ÖZET .....</b>                                                                                        | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Türkçe Özet .....</b>                                                                               | <b>1</b>  |
| <b>1.2. İngilizce Özet.....</b>                                                                             | <b>3</b>  |
| <b>2. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>                                                                               | <b>5</b>  |
| <b>3. GENEL BİLGİLER.....</b>                                                                               | <b>7</b>  |
| 3.1. Memenin embriyolojisi, fizyolojisi ve genel anatomisi                                                  |           |
| 3.2. Meme tümörleri (WHO) sınıflaması, Memenin malign lezyonları                                            |           |
| 3.2.1. Karsinoma İn Situ                                                                                    |           |
| 3.2.1.1. Duktal karsinoma in Situ (DCIS)                                                                    |           |
| 3.2.1 2. Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS)                                                                   |           |
| 3.2.2. İnvaziv meme kanserleri                                                                              |           |
| 3.2.2.1. İnvaziv duktal karsinom                                                                            |           |
| 3.2.2.2. İnvaziv Lobüler karsinom (ILC)                                                                     |           |
| 3.2.2.3. Müsinöz karsinom                                                                                   |           |
| 3.2.2.4. Tübüler karsinom                                                                                   |           |
| 3.2.2.5. Papiller karsinom                                                                                  |           |
| 3.2.2.6. Medüller karsinom                                                                                  |           |
| 3.2.2.7. Enflamatuar karsinom                                                                               |           |
| 3.2.2.8. Memenin Paget hastalığı                                                                            |           |
| 3.2.2.9. Lenfoma, lösemi                                                                                    |           |
| 3.2.2.10. Metaplastik karsinom, sarkomlar, metastatik meme lezyonları                                       |           |
| 3.2.2.11. Filloides tümör                                                                                   |           |
| 3.2.2.12. Meme kanseri TNM evreleme                                                                         |           |
| 3.3. Memede görüntüleme yöntemleri                                                                          |           |
| 3.4 Lokal ileri invaziv meme kanseri, tedavisi ve lokal ileri invaziv meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi |           |
| <b>4. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>                                                                              | <b>41</b> |
| <b>5. BULGULAR .....</b>                                                                                    | <b>45</b> |
| <b>6. OLGU ÖRNEKLERİ .....</b>                                                                              | <b>58</b> |
| <b>7. TARTIŞMA .....</b>                                                                                    | <b>83</b> |
| <b>8. SONUÇ.....</b>                                                                                        | <b>91</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR.....</b>                                                                                    | <b>92</b> |

## **TABLO LİSTESİ**

Tablo 1: RECİST 1,1 kriterleri

Tablo 2: Olguların yaş dağılımı

Tablo 3: Olguların histopatolojik tipe göre dağılımları

Tablo 4 :Tedavi öncesi mamografi ve USG' de kitlesel lezyonların görünüm özellikler

Tablo 5: Neoadjuvan kemoterapi öncesi meme MR bulguları

Tablo 6: Neoadjuvan kemoterapi öncesi MRG' de izlenen kitlesel lezyon özellikleri

Tablo 7: Neoadjuvan kemoterapi öncesi MRG bulguları – Farmakokinetik değerlendirme

Tablo 8 : Histopatolojik tiplere göre tedavi öncesi tümör boyutları

Tablo 9 : Kemoterapi protokolleri

Tablo 10: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası MRG / Mamografi / USG ile saptanan tümör boyutları

Tablo 11: Olguların tedavi öncesi ve sonrası MRG bulguları

Tablo 12: Neoadjuvan kemoterapiye yanıt tipleri

Tablo 13: Yapılan çalışmalarda MRG'nin patolojiye göre doğruluk oranları

## **ŞEKİL LİSTESİ**

Şekil 1: Süt kristası

Şekil 2: Meme anatomisi

Şekil 3: Memenin arter ve venleri

Şekil 4: Memenin lenfatik drenajı

Şekil 5: TNM' ye göre evreleme tablosu

Şekil 6: Meme lezyonlarının MRG'de farmakokinetik eğri paternleri

Şekil 7: Meme kanserinde evreleme

Şekil 8 : Tedavi algoritması

Şekil 9: Neoadjuvan kemoterapi değerlendirme tablosu

Şekil 10: Tedavi sonrası MRG, Mamografi, USG ve patolojide saptanan rezidü tümör çapları dağılımı

Şekil 11: Olguların patolojik ve MR yanıt tiplerine göre histopatolojik dağılımı:

## KISALTMALAR

KT: Kemoterapi  
RT: Radyoterapi  
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme  
MR: Manyetik rezonans  
WHO: Dünya sağlık teşkilatı  
DKİS: Duktal karsinoma in situ  
LKİS: Lobuler karsinoma in situ  
İDK: İnvaziv duktal karsinom  
İLK: İnvaziv lobuler karsinom  
kV: Kilovolt  
mA: Miliamper  
ACR : Amerikan Radyoloji Koleji  
BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System  
USG: Ultrasonografi  
f: Salınım frekansı( $\mu\text{Hz}/\text{sn}$ )  
g: Gyromanyetik sabit ( $\mu\text{Hz}/\text{Tesla}$ )  
Bo: Dış manyetik alan gücü (Tesla)  
RF: Radyofrekans  
FID: Free induction decay  
FSE: Fast spin eko  
TSE: Turbo spin eko  
ROI: Region of interest  
LİMK: Lokal ileri invaziv meme kanseri  
İMK: İnvaziv meme kanseri  
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer  
NSABP B18: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project  
NAK: Neoadjuvan kemoterapi  
MRM: Modifiye radikal mastektomi  
CC: Kraniokaudal  
MLO: Mediolateral oblik  
FFE: Fast field eko  
RECIST 1.1: Response Evolution Criteria in Solid Tumors

A: Adriamisin

F: 5 –Fluorourasil

E: Epirubicin

C: Cyclophosphamide

T: Trastuzumab

PAT TIP: Histopatolojik tip

PAT YANIT: Patolojik yanıt tipi

TSMR YANIT: Tedavi sonrası MR yanıt tipi

TSMG ÇAP: Tedavi sonrası mamografide tümör çapı

TSMR ÇAP: Tedavi sonrası MR’ da tümör çapı

TSUS ÇAP: Tedavi sonrası USG’ de tümör çapı

PAT ÇAP: Tedavi sonrası patolojide tümör çapı

## 1. ÖZET

### 1.1 TÜRKÇE ÖZET

#### **LOKAL İLERİ İNVAZİV MEME KANSERİ OLAN HASTALARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİYE YANITIN DİNAMİK MEME MR İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özge ORBAY (1), Prof. Dr. Pınar BALCI(1) , Yrd. Doç. Dr. Merih Güray DURAK(2), Prof. Dr. Binnaz DEMİRKAN(3), Prof. Dr. Serdar SAYDAM(4)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 1.Radyodiagnostik Anabilim Dalı 2. Patoloji Anabilim Dalı 3. Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı 4. Genel Cerrahi Anabilim Dalı

#### **AMAÇ:**

Lokal ileri invaziv meme kanseri olan hastalarda neoadjuvan kemoterapiye yanıtın kontrastlı dinamik meme MR ile değerlendirilmesi ve gold standart olan histopatoloji ile karşılaştırılması

#### **GEREÇ- YÖNTEM:**

Ocak 2002 – Ekim 2011 tarihleri arasında lokal ileri invaziv meme kanseri tanısı ile neoadjuvan kemoterapi almış 38 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Tedavi öncesi / sonrası meme MR incelemesi olan ve tedavi sonrası cerrahi yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. Neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrasında mamografi, US ve meme MR incelemelerinde tümör boyutu değerlendirilmiş ve postoperatif patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Yanıt oranları RECİST (Response Evolution Criteria in Solid Tumors) 1.1 kriterleriyle değerlendirilmiştir.

Meme MR incelemeleri 1,5 Tesla MR cihazı ( Gyroscan Achieva Intera, Philips ) ile elde edilmiştir.

Olguların kemoterapi protokollerinde antrasiklin ve taksan grubu kemotöropetik ilaçlar kombine kullanılmış, 4 + 4 kürlük tedavi verilmiş, 7 olguya trastuzumab eklenmiştir.

**BULGULAR:**

Tedavi sonrasında MR ile %13,2 tam yanıt, %73,7 parsiyel yanıt, %10,5 stabil hastalık, 1 olguda %2,6 progresif hastalık saptanmıştır.

Tedavi sonrası patolojik yanıt tipi ve MRG yanıt tipi arasında kappa testiyle orta düzeyde pozitif korelasyon mevcuttur (kappa: 0,63). Tedavi sonrası patolojik yanıt tipi ile mamografik yanıt tipi arasında kappa testi ile zayıf uyum bulunmuştur (kappa: 0,2). Tedavi sonrası patolojik yanıt tipi ile USG yanıt tipi arasında da kappa testi ile zayıf uyum vardır (kappa: 0,2).

**SONUÇ:**

Kontrastlı dinamik meme MRG patolojik verilerle karşılaştırıldığında neoadjuvan kemoterapiye yanıtın belirlenmesinde diğer tanı yöntemlerinden daha etkin bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: NAK, meme MR, Lokal ileri meme kanseri

## **1.2 ABSTRACT:**

### **EVALUATION OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY RESPONSE WITH DYNAMIC CONTRAST ENHANCED BREAST MRI IN LOCALLY ADVANCED INVASIVE BREAST CANCER**

Dr. Özge ORBAY (1), Prof. Dr. Pınar BALCI(1) , Dr. Merih Güray DURAK(2), Prof. Dr. Binnaz DEMİRKAN(3), Prof. Dr. Serdar SAYDAM(4)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 1.Radiology department 2. Pathology Department 3. Medical Oncology Department 4. General Surgery

#### **PURPOSE:**

Determine the response of dynamic contrast enhanced breast MRI in locally advanced invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy as compared with the gold standards of pathology.

#### **MATERIAL AND METHODS:**

Between January 2002 and October 2011, 38 patients who took neoadjuvant chemotherapy for locally advanced invasive breast cancer were included our study. Only the patients who had all breast MRI before / after treatment took this study and who had surgery after treatment. Before and after neoadjuvant chemotherapy tumor measurement in mamografi, US, MRI were evaluated and compared with postoperative pathology results. Response rates were assessed with RECIST (Response Evolution Criteria in Solid Tumors) 1,1 criteria.

MRI were done with 1,5 Tesla MR ( Gyroscan Achieva Intera, Philips ).

Patients were given tacsan and antrasiclin groups for chemotherapy protocols, 4 + 4 cure. 7 patient took trastuzumab in addition tacsan and antrasiclin treatment.

## **RESULTS:**

After neoadjuvant chemotherapy we found with MRI; % 13,2 complet response, % 73,7 partial response, %10,5 stabil disease, %2,6 progressive disease.

After treatment pathologic response and MRI response correlated with kappa test (kappa: 0,63). Between pathologic response and mamografic response was low correlation with kappa test (kappa: 0,2). Between pathologic response and USG response was low correlation with kappa test (kappa: 0,2).

## **CONCLUSIONS:**

Contrast enhanced dinamic breast MRI is more effective method than other radyologic methods in determine the response of neoadjuvant chemotherapy when compared pathologic data.

Key words: NAC, Breast MRI, Locally advanced breast cancer.

## 2. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en çok görülen kanser olmasının yanında, birçok ülkede kadınlardaki kanser ölümlerinin de başlıca nedenidir. Kadınlarda, meme kanseri gelişme riski tüm yaşam boyunca % 7-10 arasındadır. Tüm meme kanserleri içinde erkek meme kanseri oranı ise % 1 civarındadır. Çoğu olguda meme kanserinin etyolojisi bilinmez, ancak pekçok predispozan faktör ileri sürülmüştür. Meme kanseri genetik ve klinik olarak heterojendir (1). Hastalar arasında belirgin farklılıklar gösterir.

Tanı öncesi preklinik periyod, başlangıç tedavisinden sonraki klinik dönem ve hatta metastazın ortaya çıkışı yıllar-onyılları bulabilir. Ne var ki bu seyir bazı hastalarda oldukça kötü ve agresiftir.

Lokal ileri meme kanserli hastalarda, kötü prognoz nedeniyle tedavide neoadjuvan kemoterapi daha sık kullanılmaktadır. Lokal ileri meme kanserinin tedavisinde KT ve cerrahiye ilave RT önemli rol oynar. Lokal ileri meme kanseri hastalarında, tek başına cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında, neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi kombinasyonu, daha iyi lokal hastalık kontrolü ve sağkalım sağlar (2,3). Ayrıca neoadjuvan kemoterapi ile inoperabl olan hastalık, operabl hastalığa çevrilebilir yada mastektomi gereken hastalarda meme koruyucu cerrahiye izin verir (2,3,4).

Ancak tüm hastalarda neoadjuvan kemoterapiye tam patolojik yanıt alınamamaktadır. Bu nedenle, hangi hastalarda tedaviye tam yanıt, hangilerinde yanıt alınamadığının tedavinin erken döneminde saptanması önemlidir (3,4).

Tedaviye cevabın erken saptanmasında, fizik muayene, ultrasonografi ve mammografi kullanılmaktadır. Ancak tüm bu yaklaşımların sınırlılıkları vardır (4). Fizik muayene kemoterapiye sekonder fibrozis nedeniyle rezidüel hastalığı olduğundan daha fazla gibi gösterir. Radyoopak meme dokusu olan hastalarda mamografinin doğruluğu da etkilenir. Geleneksel metodlara göre Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) birçok avantajı vardır. MRG, fizik muayene ve mamografiden farklı olarak, dens memelerde de fibrozis ve tümör dokusunu birbirinden ayırt edebilir (2,4). Meme MR görüntüleme tümör boyutunu daha kesin yansıtır ve neoadjuvan

kemoterapi sonrasında rezidüel hastalık boyutunu tahmin etmede US, mammografi ve fizik muayeneden daha güvenilirdir.

Yapılan çalışmalarda kontrastlı dinamik meme MR görüntülemenin sensitivitesi invaziv meme kanseri saptamada %95-97 arasında, neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde %50-%100 arasında bildirilmiştir(3). Bu yüksek sensitivite, MR görüntülemenin fibroglandüler doku ve meme dokusu içindeki tedavi edilmemiş hipervasküler tümör dokusunu ayırt edebilmesine bağlıdır.

Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda, sitotoksik kemoterapi ajanlarının antianjiyojenik etkileri tümör kitlesinin vaskülaritesini azaltır. Kemoterapinin lezyon kontrastlanmasındaki azaltıcı etkisi ile, dinamik meme MR'da canlı rezidüel tümör dokusunun gösterilebilmesini sağlar. Yapılan çalışmalarda neoadjuvan kemoterapiye cevabın meme MR ile değerlendirilmesinde en geniş tümör boyutu ve kontrastlanma paterni değerlendirilmiştir (1,3). Tümör boyutu ölçümü ile karşılaştırıldığında, tümör kontrastlanması tanının spesifitesini, tümör heterojenitesini ve vaskülaritesini değerlendirilmede daha doğru bilgi sağlar. Ayrıca fonksiyonel MR ölçümleri (Ktrans, ADC, kolin konsantrasyonları) birçok çalışmada tümör volümü ve boyutu ile eşleştirilerek spesifite ve sensitiviteyi arttırmak için değerlendirilmiştir (3,4).

Literatürde yapılmış olan çoğu çalışma az sayıda vaka üzerinde yapılmıştır, verilen kemoterapötik ilaçlar ve uygulanan MR sistemleri (sekans tipi, tesla gücü, sekansların tesla kalınlığı, postkontrast sekansların zamanlaması) standart değildir.

Sonuç olarak, yukarıda da belirtildiği gibi hangi hastalarda tedaviye tam yanıt, hangilerinde yanıt alınamadığının tedavinin erken döneminde saptanması, hastanın takibi ve sağkalımında büyük önem taşımaktadır (1,3,4).

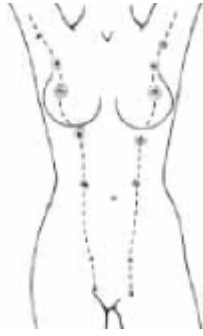
Bu nedenle bizim çalışmamızda Lokal ileri invaziv meme kanseri olan hastalarda neoadjuvan kemoterapiye yanıtın kontrastlı dinamik meme MR ile değerlendirilmesi ve gold standart olan histopatoloji ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### 3. GENEL BİLGİLER

#### 3.1.1 Memenin embriyolojisi, fizyolojisi ve genel anatomisi

##### Meme Embriyolojisi

Meme her iki cinsiyette embriyonal hayatın 2. ayından itibaren gövdenin yan tarafında oluşmaya başlayan ve yüzeysel fasiyanın iki yaprağı arasında yerleşmiş, ektodermal kökenli apokrin bezdir (5)



Şekil 1: Süt kristası

Beşinci-altıncı gestasyonel haftadan itibaren embriyoda orta hattın her iki tarafında, aksilladan inguinal bölgeye kadar primer 'süt çizgisi' olarak bilinen ektodermal-kutanöz katlantılar gelişir. Süt çizgisinin üst 1/3 kısmı hariç hızla silinir. Süt çizgisinin 2/3 alt kısmının yetersiz silinmesi %2-6 oranında aksesuar meme dokusunun gelişimine neden olmaktadır. Aksilla aksesuar meme dokusunun en sık bulunduğu lokalizasyondur. Meme kanseri gelişimi açısından bu noktanın göz önünde bulundurulması önemlidir.

Yedi-sekizinci haftalarda göğüs duvarı mezenkimine doğru bir invajinasyon oluşur. Pektoral bölgedeki ektodermal kalınlaşma başlangıçta disk şeklindedir, daha sonra küre şeklini alır. Beşinci aydan itibaren 15-20 adet solid kordon, dermisin bağ dokusunu aralayarak içeriye doğru büyür. Primitif süt kanalları tüm fetal yaşam boyunca büyümeye ve dallanmaya devam eder. Üçüncü trimester döneminde maternal cinsiyet hormonları fetal dolaşıma girer memedeki epitelyum dallanmalarının kanalizasyonuna yol açar. Böylece doğumda sayıları 15-20'yi bulan

meme duktusları gelişmiş olur. Term bebekte dallanma gösteren bir duktus sistemi gelişmiş olduğundan maternal hormonların stimülasyonu ile meme başı akıntısı izlenebilir. Fetus gelişiminin 32-40.haftalarında meme dokusunda lobüloalveolar yapılar, areolar kompleks gelişir ve pigmente olur. Başlangıçta kabarık olan primordium yassılaşır ve keratinleşir ardından duktusların açıldığı çöküntü gelişir. Daha sonra bu çökük bölge kabarak meme başını oluşturur(6,7).

### **Meme Fizyolojisi**

Memenin şekil, büyüklük ve durumu kadın hayatı boyunca sürekli bir değişim içindedir. Memelerin gelişim ve fonksiyonu hipotalamus, hipofiz, sürrenal glandlar ve overleri de içerisine alan bir nöroendokrin sistem etkisi altındadır. (8) Memeler puberteye kadar çok yavaş büyür. Pubertede 10-12 yaşları arasında overlerin hormon salgılaması ile genital organların maturasyonu başlar. Pubertenin başlangıcı ile birlikte 'areola mamma' koyulaşır, altında diskoid meme dokusu gelişir. Erken adolesan dönemde overlerin östrojen sentezi progesteron sentezinden fazladır. Gelişmekte olan memeye östrojen etkisi duktal büyümeyi ve terminal duktal tomurcuklanmayı stimüle etmektedir. Bu dönemde periduktal bağ dokusu ve yağ depolanması artar. Adult dönemde ise progesteron etkisi ile lobüllerin oluşumuyla karakterize glandüler gelişim gerçekleşir (9,10).

Gebelik döneminde plasentadan salgılanan östrojen ve progesteron etkisi ile duktal ve lobüler yapılarda proliferasyon belirgin olarak artar. Gebeliğin 5-9. haftalarında meme global olarak büyür, meme başı-areola pigmentasyonu artar. Gebeliğin ikinci yarısında stromal ve yağ elamanlarında artış ile kolostrum birikimi meydana gelir. Laktasyon döneminde kolostrumun birikimine bağlı meme dokusunda genişleme, periduktal ve perivasküler stromal yağ dokuda artış olur.

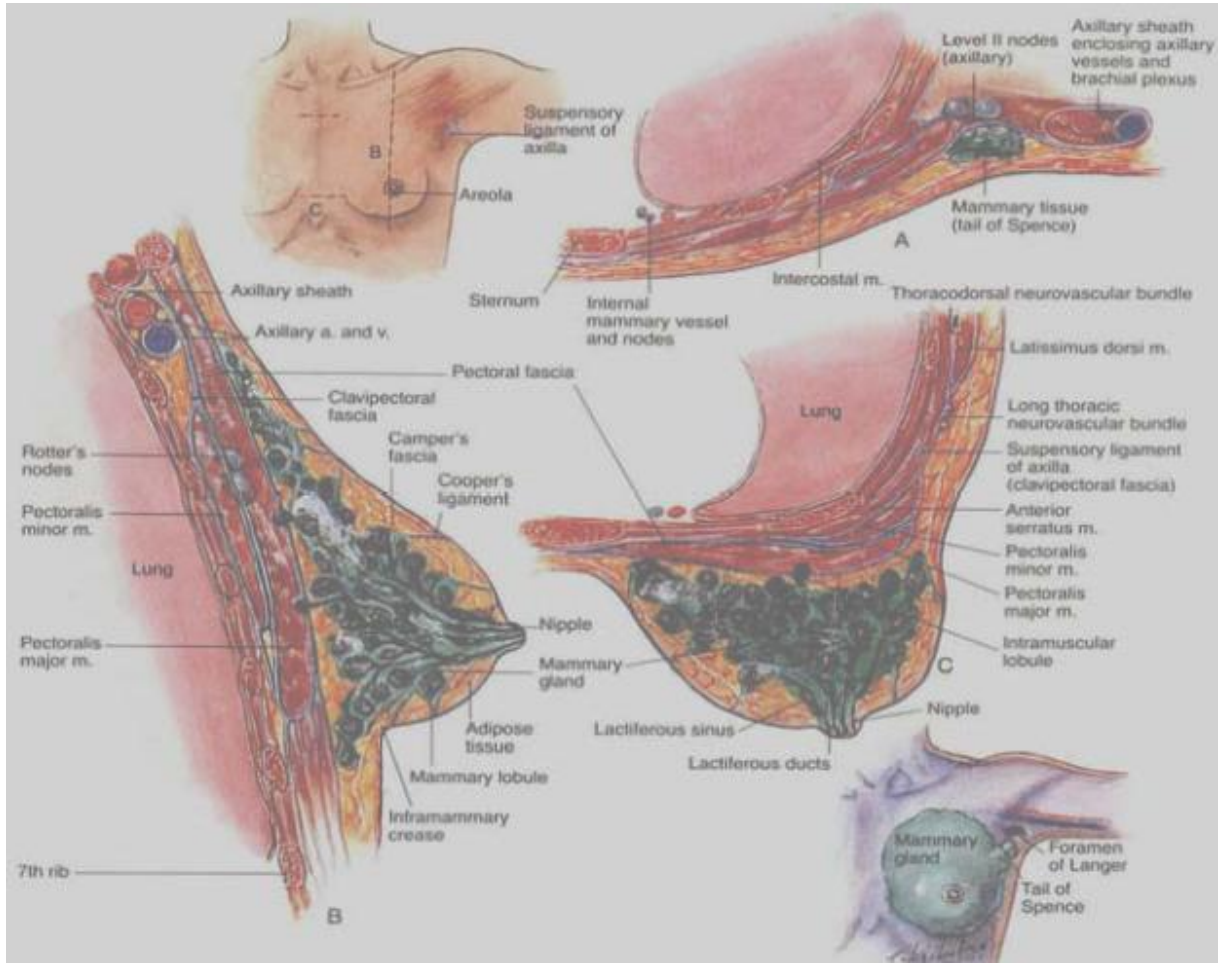
Menapoz döneminde memelerde involüsyon izlenir. Bu dönemde memede jeneralize yağlı değişim, epitelyum ve stromada atrofi meydana gelir. Hormon replasman tedavisi rezidüel elemanları stimüle ederek mamografide dansiteyi arttırabilir (11).

Meme dinamik bir organdır. Mentrüasyona üç-dört gün kalınca memelerde dolgunluk, ağrı hassasiyet ortaya çıkar, hacmi artar ve nodüler yapısı belirginleşir. Buna neden olan artan östrojen salgısıdır. Siklusun sonuna doğru progesteron etkisi artar ve memelerdeki hassasiyet azalır. Siklusun üç-yedinci günlerinde meme dokusu östrojen etkisi altındadır, lobüllerdeki asiner hücrelerde mitoz artışı ve hücre proliferasyonu izlenir. Siklusun 8-14. günlerinde mitoz azalır. Luteal faz 15-20. Günleri kapsayan dönem olup, lobüllerde vakuoller gelişir ve duktuslarda sekresyon olur(12).

Laktasyon döneminde ise prolaktin salgısı ile süt yapımı uyarılır. Emme işlemi prolaktin yapımını uyarır. Oksitosin salgısı ile süt salınımı gerçekleşir.

## **MEME ANATOMİSİ**

Meme fibröz faysa ile çevrelenmiş, göğüs ön duvarında ikinci ve altıncı interkostal aralıklar arasında, medialde sternum, lateralde ön aksiler çizgi arasında yer alan apokrin bir bezdir. Her meme bezi birleşik tübüloalveolar tipte 15-25 lobdan oluşur. Her bir lob sıkı bir bağ dokusu ve bol miktarda yağ dokusu ile diğerlerinden ayrılır. Meme lobu 20-40 lobülüsden oluşmuştur. Her bir lobülüsde 10-100 arasında değişen sayıda asinüs bulunur. Asinüsler birleşerek intralobüler ve ekstralobüler segmentlerden oluşan ve memenin en küçük bölümü olan terminal duktüler lobüler üniteleri oluştururlar. Memede her bir lobülüsün terminal duktüsü diğer lobülüslerden gelen terminal duktuslarla birleşerek subsegmental duktüsü, birkaç subsegmental duktüsde birleşerek segmental (laktifer) duktüsü oluşturur. Segmentleri drene eden toplayıcı duktuslar 1-2 mm çapında olup 2-5 mm çapındaki subareolar süt sinüslerine ve meme başına açılırlar (6,13).



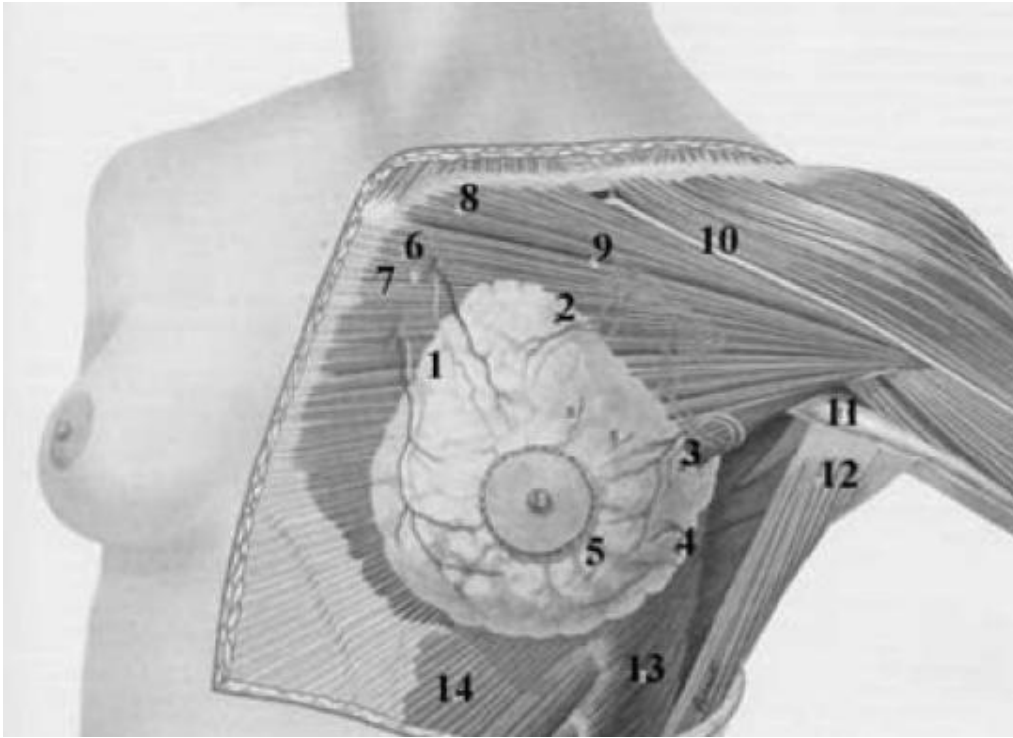
Şekil 2: Meme anatomisi

Meme dokusunun 2/3'ü pectoralis major kasının, 1/3'ü ise serratus anterior kasını örten derin pektoral fasya üzerinde oturur. Meme dokusu ile derin pektoral fasya arasında 'retromammariyan bursa' adı verilen potansiyel bir boşluk bulunur. Bu alan içerdiği az miktarda yağ dokusu sayesinde meme dokusunun pektoral kas üzerine sınırlı oranda hareketine izin verir. Asıcı bağlar (Cooper bağları) meme dokusunu deriye ve derin süperfisiyal fasyaya tutturur ve memenin duruşunu belirler. Bu ligamentlerin küçük bir meme tümörü tarafından invaze edilmesi durumunda bile tümör üzerindeki deride çekilme meydana gelir. Bu bulgu hastalığın ileri evrede olduğunu değil, sadece Cooper ligament invazyonunu gösterir (14).

## Meme Arterleri

Memenin arteriyel kanlanması başlıca üç arter tarafından sağlanmaktadır. Bunlardan A. torasika interna oransal olarak en büyük dokuyu kanlandırmaktadır. A. subklavia'nın dalı olan A. torasika internanın iki, üç ve dördüncü anterior perforan dalları göğüs duvarını sternum kenarından delerek memenin medialini ve orta kısmını besler. Laktasyon sırasında büyük oranda dilatasyon gösterir. Memenin diğer arteriyel kanlanmasını sağlayan temel arterler ise A. Aksillarisin dalları olan A.torasika suprema ve A.torasika lateralisdir (5).

Şekil 3: Memenin arter ve venleri



1-2; İnternal mammarian ve Torakoakromial arterlerin perforan dalları

3-4; Lateral Torasik ve torakodorsal damarlar 5; İnterkostal ven 6; İnternal mammarian ven

## Meme Venleri

Memenin venöz dolaşımı, arteriyel dolaşıma paralel seyreder. Meme venleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Yüzeysel venler sternum kenarı yönünde birbirine yaklaşır V. mamaria internaya açılmak üzere perforan venlere katılırlar. Derin venler üç grupta ele alınmaktadır. En büyük grubu internal mammarian venin perforan dalları oluşturmaktadır. Bu venler aynı taraf vena innominataya

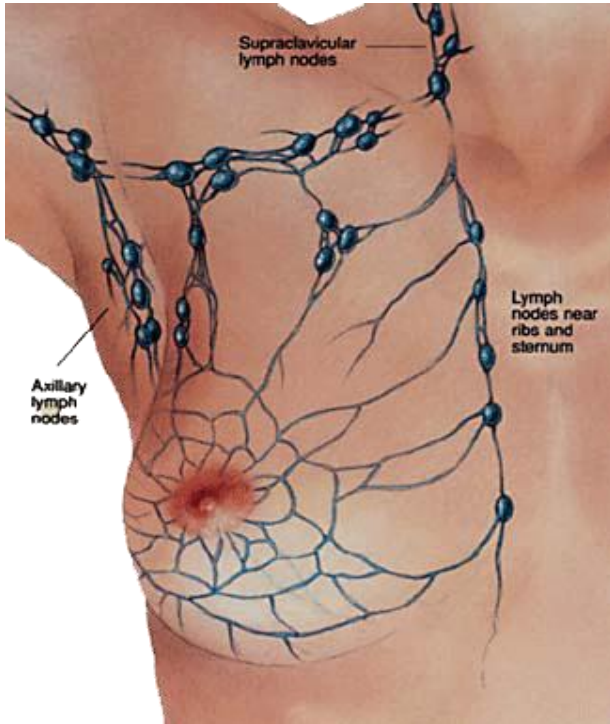
dökülür. Bu yol akciğer metastatik emboli yollarından biridir. İkinci grup memenin derin yüzünden, pektoral kaslar ve göğüs duvarından gelen dallar olup, vena aksillaris'e dökülürler. Bu yol akciğer metastatik embolisinden sorumlu ikinci yoldur. İnterkostal venler, vena azigosa ve oradan süperior vena kava yolu ile akciğer metastatik embolilerini taşıyan üçüncü yoldur (15).

### **Memenin İnnervasyonu**

Memenin innervasyonu başlıca 4,5 ve 6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior dalları tarafından sağlanır. Bunun dışında servikal pleksusun supraklaviküler dalları ve brakial pleksus torasik dalları tarafından kısmen innerve edilir (16).

### **Memenin Lenfatikleri**

Memenin lenfatik drenajı metastatik yayılımında temel bir görev aldığı için oldukça önemlidir. Memenin lenfatik drenajı değişik kaynaklarda farklı şekilde anlatılmakla birlikte temelde üç ana yoldan olmaktadır.



Şekil 4: Memenin lenfatik drenajı

1-Aksiller lenf nodları; Memenin lenf yapımının yaklaşık %75'inden sorumlu dış yan ve alt bölümlerinin lenfatik drenajı aksiler lenf nodlarıdır. Aksiller bölgedeki lenf nodlarına eksternal mamaryan ve skapular lenf nodları, santral ganglionlar, interpektoral ganglionlar (Rotter ganglionları), vena aksillaris komşuluğundaki lateral ganglionlar ve subklaviküler ganglionlar dahildir (17). Bununla birlikte bu bölgenin lenfatik drenajı anterior pektoral, interpektoral, deltopektoral, supraklavikular ya da inferior derin servikal lenf nodlarına da gerçekleşebilir (18).

2-Parasternal (internal mamaryan) lenf nodları; Memenin toplam lenfatik akımının %3-25'ini alır ve karşı tümörlerin karşı memeye metastazından sorumludur.

### 3-Posterior interkostal lenf nodları

Aksiller lenf nodlarında toplanan meme lenfi, üst ekstremitayı drene eden subklaviyan lenfatik trunkusa, parasternal lenf nodlarında toplanan lenf ise bronkomediastinal trunkusa drene olur. Klasik olarak bu lenfatik trunkuslar baş ve boyunu drene eden juguler lenfatik trunkusa dökülür. Oldukça kısa bir segment süren jugüler lenfatik trunkus sağda lenfatik duktusa, solda ise torasik duktusa drene olur. Bununla birlikte, birçok hastada bu duktuslar direkt olarak internal juguler ven ve subklaviyan ve bileşkesine açılarak brakiosefalik vene dökülür. Bazı olgularda ise bu venlerin hepsine ayrı ayrı drenaj gerçekleşebilir (18).

## 3.2 Meme Tümörlerinin Dünya Sağlık Teşkilatı ( WHO) Sınıflaması

### Epitelyal Tümörler

İnvazif duktal karsinom

Mikst tip karsinom

Pleomorfik karsinom

Osteoklastik dev hücreli karsinom

Koryokarsinomatöz özellikler içeren karsinom

İnvazif lobüler karsinom

Medüller karsinom

Müsinöz karsinom ve abundant müsin içeren tümörler

Müsinöz karsinom

Kistadenokarsinom ve kolumnar hücreli müsinöz k.

Taşlı yüzük hücreli karsinom

Nöroendokrin tümörler

Solid nöroendokrin karsinom  
Atipik karsinoid tümör  
Küçük hücreli karsinom  
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom  
İnvazif papiller karsinom  
İnvazif mikropapiller karsinom  
Apokrin karsinom  
Metaplastik karsinomlar  
    Pür epitelyal metaplastik karsinomlar  
    Skuamöz hücreli karsinom  
    Spindle hücre metaplazili adenokarsinom  
    Adenoskuamöz karsinom  
    Mukoepidermoid karsinom  
    Mikstepitelyal/mezenkimal metaplastik karsinomlar  
Lipidden zengin karsinom  
Sekretuar karsinom  
Onkositik karsinom  
Adenoid kistik karsinom  
Asinik hücreli karsinom  
Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom  
Sebase karsinom  
İnflamatuar karsinom  
Lobüler neoplazi  
Lobüler karsinoma in situ  
İntraduktal proliferatif lezyonlar  
Flat epitelyal atipi  
  
Atipik duktal hiperplazi  
Duktal karsinoma in situ  
Mikroinvazif karsinom  
İntraduktal papiller neoplazi  
Santral papillom  
Periferal papillom  
Atipik papillom

- İntraduktal papiller karsinom
- İntrakistik papiller karsinom
- Benign epiteltayal proliferasyonlar
- Adenozis içeren varyantlar
  - Sklerozan adenozis
  - Apokrin adenozis
  - Blunt duktus adenozis
  - Mikroglandüler adenozis
  - Adenomyoepitelyal adenozis
  - Radyal skar / kompleks sklerozan adenozis
- Adenomlar
  - Tübüler adenoma
  - Laktasyon adenomu
  - Apokrin adenoma
  - Pleomorfik adenoma
  - Duktal adenoma

## **Mezenkimal Tümörler**

- Hemanjiyom
- Anjiyomatozis
  - Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi
- Myofibroblastom
- Fibromatozis
- İnflamatuar myofibroblastik tümör
- Fibromatozis (Agresif)
- İnflamatuar myofibroblastik tümör
- Lipom
- Anjiolipom
- Granüler hücreli tümör
- Nörofibrom
- Schwannom
- Anjiyosarkom
- Rabdomiyosarkom

Osteosarkom  
Leiomyom  
Leiomyosarkom

### **Fibroepitelyal Tümörler**

Fibroadenom  
Filloides tümör  
Meme hamartomu

### **Meme Başı Tümörleri**

Meme başı adenomu  
Syrinomatöz adenom  
Meme başının Paget hastalığı

### **Malign Lenfoma**

Diffüz büyük B hücreli lenfoma  
Burkitt lenfoma  
MALT tipi ektranodal B hücreli lenfoma  
Foliküler lenfoma

### **Metastatik Tümörler**

### **Erkek Meme Tümörleri**

Jineokomasti  
Karsinom  
İnvaziv  
İn situ

## **3.2 MEMENİN MALİGN LEZYONLARI**

Malign meme tümörleri kanser nedeni kadın ölümlerinde akciğer kanseri ve kolo-rektal kanserlerden sonra üçüncü sırada gelmektedir (19,20). Dünyada her yıl yaklaşık bir milyon yeni olguya meme kanseri tanısı konmaktadır. Her dokuz

kadından birisi ömrü boyunca meme kanserine yakalanma riski altındadır. Hastalığın gelişme sıklığı yaşla doğru orantılı olarak artar ancak gelişen mamografik tarama programları sayesinde erken evrede meme kanseri tanı sıklığı artmaktadır(21). Herediter meme over sendromu, bölgeye spesifik herediter meme kanseri, Li-Fraumeri sendromu, Cowden sendromu, Muir sendromu gibi herediter bazı hastalıklarda meme kanseri gelişme riski belirgin olarak artmaktadır(22).

### **3.2.1 Karsinoma in situ**

#### **3.2.1.1. Duktal Karsinoma İn situ (DKİS)**

Tüm meme kanserlerinin %20'sini oluşturmaktadır. İnvaziv kanserden farklı olarak, bazal membrana invazyon olmaksızın duktal epitelyal hücrelerin malign proliferasyonu ile ortaya çıkar. DKİS, invaziv duktal kanserin öncüsüdür ve tedavi seçeneği cerrahidir. DKİS lezyonlarının %30-50 oranında invazif karsinoma dönüşebileceği bildirilmiştir(23). Çoğu hastada asemptomatiktir, ancak palpabl kitle, spontan meme başı çekilmesi, Paget hastalığı eşlik edebilir. Tarama mamografilerinin artmasıyla birlikte DKİS tanısı artmaktadır. En sık mamografik bulgu mikrokalsifikasyonlar şeklindedir. Kalsifikasyonlar genelde çigisel/dallanan, kaba-granüler ya da ince granüler kalsifikasyonlardır. Histolojik olarak DKİS'in iki histolojik alt tipi vardır. Bunlar komedo ve non-komedo tipleridir. Komedo tip daha agresif olan alt tipdir ve invaziv duktal karsinomla daha sık ilişkilidir. Evans ve arkadaşları 'casting' tipi kalsifikasyonların DKİS'in daha agresif alt tipleriyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür(24). MRG'de DKİS saptanma oranı önceki çalışmalarda %20-95 oranında belirtilmiştir(25). MRG'de DKİS saptanması ve multifokal-multisentrik meme kanserinin gösterilmesi mamografiye göre daha üstündür. DKİS genelde intraduktal yayılıma bağlı olarak MRG'de lineer veya dallanan kontrastlanma paterni gösterir. Daha az olarak da kümelenmiş görünümü ile beraber bölgesel kontrastlanma gösterebilir(26).

#### **3.2.1.2. Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS)**

Güncel sınıflamada karsinom olarak değil ciddi bir lobüler atipi olarak kabul edilirler. Biyolojik davranışı gerçek bir invaziv kanser öncülü olan DKİS'dan farklıdır.

Sıklığı %0.8 -6 arasındadır. Genellikle rastlantısal olarak başka nedenlerle uygulanan biyopsiler sonucu tanı alırlar. Mamografide genellikle özellik vermezler. Multifokal ve bilateral olma oranları yüksektir. 15-20 yıllık süreç içerisinde %20 oranında kanser gelişebilir ve gelişen kanser duktal ve lobüler kanser olabilir(27). MRG'de genellikle özgün bir bulgu vermemekle birlikte proliferatif fazda artmış kontrast tutulumu şeklinde bulgu verebilirler(28).

### **3.2.2. İnvaziv meme kanserleri**

#### **3.2.2.1. İnvaziv duktal karsinom (İDK)**

Kadınlarda tüm meme kanserlerinin %65-75'i, invazif meme kanserlerinin %90'ından fazlası duktal kökenlidir ve bunların %85-95'i speifiye edilmemiş invaziv duktal kanser olarak sınıflandırılır. Spesifiye edilmiş İDK tipleri ise medüller, müsinöz, papiller ve tubuler kanserlerdir. Palpabl kitle, fokal meme gerginliği, meme başı çekintisi, deri retraksiyonu ve ülsreasyonu gibi klinik bulgularla tanınırlar. Mamografik olarak speküle konturlu kitle ile tanınır ancak yuvarlak, düzgün sınırlı veya kısmen düzgün sınırlı lezyonlar da olabilir. Malign tipte kalsifikasyon veya distorsiyon maografik görüntüleme bulguları arasında sayılabilir. Ultrasonografik incelemede hipoekoik, speküle, mikrobülasyon gösteren, vertikal uzanımlı, köşeli kenar yapısına sahip lezyonlar invaziv duktal karsinomu düşündürmelidir. Meme MRG İDK'ı saptamada diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha üstündür(29). Liberman ve arkadaşlarının çalışmalarına göre malign patoloji açısından en yüksek pozitif ön görüş değeri sahip bulgular spiküler kenar, rim tarzı kontrast tutulumu, kitleler içi düzensiz şekil, kitle olmayan lezyonlar için segmental ya da 'clumped' tarzı duktal kontrast tutulumudur (30).

#### **3.2.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK)**

Meme kanserlerinin %10'undan azını oluşturur. Histopatolojik olarak tümör hücreleri stromaya infiltre olur ve tek bir kitle olarak şekillenmez, bu nedenle fizik muayene, klasik görüntüleme yöntemleriyle tanınması güç olduğundan daha ileri yaşlarda tanı alırlar. Bilateral ve multisentrik olma özelliği infiltratif duktal karsinomdan iki kat fazladır. Mamografi duyarlılığı %57-81, USG duyarlılığı ise %68 olarak

bildirilmiştir(31). Mamografide yapısal bozulma, fokal kitle veya hafifi asimetrik dansite artışı şeklinde izlenebilir. İLK, MRG'de fokal irregüler kitle olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca sıklıkla kontrastlanması devamlılık göstermeyen multiple küçük odak veya diffüz parankimal kontrastlanma gösteren şekilde izlenebilir. MRG tümör uzanımını diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha iyi gösterir. MRG, İLK saptamada ve boyutunu değerlendirmede en iyi radyolojik görüntüleme yöntemidir(32).

### **3.2.2.3. Müsinöz Karsinom**

Kolloid, muköz, mukoid ya da jelatinöz karsinoma olarak da bilinir. Tüm invaziv duktal karsinomların %2'sini oluşturur. Genelde post menopozal kadınlarda görülürler. Mikroskopik olarak mukoid materyalin içerisinde yüzen hücreler olarak görülürler. Prognozu diğer invaziv duktal karsinomlara göre daha iyidir. Mamografide oldukça iyi sınırlı, düzgün konturlu, kalsifikasyon veya desmoplastik reaksiyon içermeyen kitleler olarak izlenir. USG'de bazı olgularda posterior akustik güçlenme izlenebilir. Bu özellikleri nedeniyle bazen benign tümörlerle karıştırılabilir(33). Bu tümörlerin yüksek müsin içeriğinden dolayı kendine özgü MR görüntüleme özelliklerine sahiptir. Bunlar T2A imajlarda glandüler dokuya göre hiperintens, T1 A görüntülerde ise pranakime göre izo veya hipointens olmasıdır. T2A'daki hiperintensite nedeniyle parankim ile izointens olan bir çok malign tümörden ayırmak mümkündür ancak T2A'da hiperintens görülen diğer lezyonlar olan lenf nodu ve fibroadenomun ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Müsinöz tümörlerin kontrast tutulum paternleri çeşitlilik gösterebilir (34,35).

### **3.2.2.4. Tübüler Karsinom**

Tübüler kanserler invaziv kanserlerin %1-2'sini oluşturur, diğer invaziv tümör formlarına göre genellikle daha yavaş büyür ve metastazları daha azdır. Tümör içerisinde tübül formasyonları izlenir. Uzun spikülasyonlar ve mikrokalsifikasyonlar içerirler(13,36). Tübüler kanserler MRG'de speküle kitleler olarak ortaya çıkarlar ve radyal skar ile invaziv duktal karsinomdan ayırt etmek güçtür (34,35).

### **3.2.2. 5 Papiller Karsinom**

Papiller karsinom meme kanserlerinin%1-2'sini oluşturur ve genellikle ileri yaşlarda görülür. Histopatolojik bulgusu epitelyal kompenenti destekleyen fibrovasküler stromanın dallanmasıdır. Kistik komponent varsa intrakistik papiller karsinom olarak adlandırılırlar. MRG'de kontrast tutmayan internal septaları olan, düzensiz kenarlı ılımlı kontrast tutan kitleler şeklinde tanımlanırlar. Mamografide büyük, santral lezyonlardır(37).

### **3.2.2. 6 Medüller Karsinom**

Tüm meme tümörlerinin %5-7'sini oluşturur. Az fibrotik stroma yapısı ve geniş periferik lenfositik infiltrasyon gösteren iyi sınırlı tümörlerdir. Fibrotik stromanın az olması nedeniyle kitlesel lezyon yumuşaktır. Daha çok 35 yaş altı kadın hastalarda görülür. Mamografide sıklıkla lobüle ya da oval, dens kitle olarak görülürler. MRG de ise kontrast tutan lobüle kitleler olarak tanımlanırlar. Aksiller lenf nodları medüller karsinomlarda reaktif olarak büyüyebilir ve bu durum klinik evrelemede yanıltıcı olabilir(38).

### **3.2.2. 7 Enflamatuvar Karsinom**

Bu terim meme kanserlerinin histolojik alt tipini belirtmekten ziyade tümör tarafından lenfatiklerin invaze olduğu meme kanserlerinde kullanılır. Fizik muayenede diffüz meme ödemi, eritem, cilt kalınlaşması ve aksiler adenopati gibi enflamatuvar meme hastalıklarıyla benzer semptomlar vardır. Erken lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz nedeniyle prognozu kötüdür. Mamografik incelmede kitlesel lezyonun görülmesinden ziyade lenfatik staza bağlı olarak artmış diffüz meme dansitesi saptanır. MRG'de ise artmış ödeme bağlı T2A hiperintensitesi saptanır. Kontrast verilmesi ardından genellikle mastitdekine benzer şekilde diffüz kontrastlanma izlenir. Klinik olarak enflamatuvar meme kanser şüphesi olan olgularda histolojik tanı yoksa MRG'de en belirgin kontrastlanma gösteren alandan biyopsi yapılması önerilmektedir(34,38,39).

### **3.2.2. 8 Memenin Paget Hastalığı**

Meme başının Paget hastalığı histolojik olarak meme başında deri epiteli içerisinde Paget hücreleri adı verilen malign hücrelerin görüldüğü, klinik olarak ise meme başı ve areolanın egzama benzeri bir reaksiyon oluşturduğu klinik ve patolojik bir tanıdır. Kanser subareolar duktuslarda sınırlı olabilir veya meme başından dilate duktuslarla birlikte meme parankimine uzanım gösterebilir. Yapılan bir çalışmada MRG'nin tümör saptamadaki doğruluk oranının %100 olduğu belirtilmiştir(40).

### **3.2.2. 9 Lenfoma, Lösemi**

Memenin primer non-Hodgkin lenfoması memenin malign lezyonlarının % 0,1-0,5' ini oluşturur. Lenfomatöz ve lösemik infiltrasyonlar genellikle dissemine hastalığın infiltrasyonlarıdır. Mammografide diffüz dansite artışı, ciltte kalınlaşma parankimal noduler kitleler ve aksiller lenfadenomegali şeklinde görülebilirler. Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi eşlik eden sistemik hastalığı göstermeleri yönü ile yararlıdır(41). MRG'de T1A'da güçlü kontrast tutulumu gösteren, hipointens kötü sınırlı lezyonlar şeklindedir ve rim tarzı kontrast tutulumu da gösterebilir(59).

### **3.2.2. 10 Metaplastik karsinom, sarkomlar, metastatik meme lezyonları**

Fibrosarkomlar en sık primer meme sarkomlarıdır. Fibroadenoma benzerler ancak düzensiz konturlu, lokal infiltrasyon gösteren ve çok hızlı büyüyen kitlelerdir (60). Memenin diğer bir sarkomu da anjiosarkomdur. Meme sarkomları çok yoğun vasküler ağ içermeleri nedeniyle yoğun kontrast tutulumu gösterirler. Memeye metastazlar, tüm meme malignitelerinin % 1-2'sini oluşturur. Memeye en sık karşı memeden, lenfoma, malign melanom, yumuşak doku sarkomları, granülositik sarkom, akciğer karsinomu, mide, prostat, over ve serviks malignitelerinin metastazları görülebilir. Metastazlar en sık soliter ve düzensiz konturlu kitleler şeklinde görülür. Memeye metastazların % 85'i unilateral ve soliterdir(41).

### **3.2.2.11. Filloides Tümör**

Meme tümörlerinin %1'den azını oluştururlar. Küçük tümörler fibroadenomlar, büyük tümörler ise sarkomları taklit edebilir. Tümörler genellikle heterojen iç yapıda olup kistik ve hemorajik alanlar bulundurur. Filloides tümörlerin yaklaşık %25'i malign olup, hematogen yolla yayılım gösterebilirler. Stromaları belirgin sellülerdir ve kontrastlı MRG'de yoğun kontrastlanma gösterirler. Büyük tümörlerde papiller çıkıntıların kistik alanlara doğru oluşturduğu tipik 'yapraksı' patern görülebilir(61).

### **3.2.2.12. Meme Kanserinde TNM Evreleme**

Meme kanserinde yaygın olarak kullanılan Bloom-Richardson modifikasyondur. Patologlar invaziv karsinomları bu sistem ile hücrelerin tübül formasyon dereceleri, nükleer grade ve mitoz sayısına göre 1-3 arasında grade'lere ayırırlar.

Meme kanseri klinik olarak 5 evreye ayrılır (62).

TNM sınıflandırmasına göre ;

T0: tümör yok

Tx: değerlendirilemez

Tis: karsinoma insitu

T1: < 2 cm

T2: 2-5 cm

T3: > 5 cm

T4: Göğüs duvarı veya cilt invazyonu

N0: Lenfadenomegali yok

N1: İpsilateral lenf nodu pozitif, fikse değil

N2: İpsilateral fikse lenf nodu pozitif, lenf nodu sayısı 4'den az

N3: İntermamairan ve supraklavikular patolojik lenf nodu varlığı

### **UZAK METASTAZ(M)**

MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

## PATOLOJİK SINIFLAMA

pNX Regional lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin, daha önce patolojik inceleme için çıkartılmış veya çıkartılmamış)

pN0 Histolojik olarak regional lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücreleri için ek inceleme yok

pN0 (i-) Histolojik olarak regional lenf nodu metastazı yok, İHK negatif

pN0 (i+) Histolojik olarak regional lenf nodu metastazı yok, İHK pozitif ancak 0.2 mm'den geniş İHK kümesi yok

pN0 (mol-) Histolojik olarak regional lenf nodu metastazı yok, moleküler bulgular (RT-PCR) negatif

pN0 (mol+) Histolojik olarak regional lenf nodu metastazı yok, moleküler bulgular (RT-PCR) pozitif

pN1 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak belirgin olmayan ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile saptanan internal mamarian lenf nodunda mikroskopik hastalık

pN1mi Mikrometastaz (0.2 mm'den geniş, 2 mm'den büyük değil)

pN1a 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz

pN1b Klinik olarak belirgin olmayan ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile saptanan internal lenf nodunda metastatik hastalık

pN1c pN1a+pN1b

pN2 4-9 adet aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı yokken klinik olarak belirgin internal mamarian lenf nodlarında metastaz

pN2a 4-9 adet aksiller lenf nodunda metastaz (2 mm'den büyük en az bir tümör odağı)

pN2b Aksiller lenf nodu metastazı yokken klinik olarak belirgin internal mamarian lenf nodlarında metastaz

pN3 10 veya daha fazla sayıda aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz veya 1 veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak belirgin ipsilateral internal mamarian lenf nodlarında metastaz yada 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz ile birlikte internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastaz veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

pN3a 10 veya daha fazla sayıda aksiller lenf nodunda metastaz (2 mm'den büyük en az bir tümör odağı) veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz

pN3b 1 veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak belirgin ipsilateral internal mamarian lenf nodlarında metastaz veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz ile birlikte internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak\* negatif ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile saptanan mikroskopik hastalık

pN3c İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

## **EVRELEME**

Evre 0: İn situ karsinom. Lenf nodu tutulumu veya metastaz yoktur. (Tis N0, M0)

Evre 1: Tümör 2 cm'den küçüktür. Lenf nodu tutulumu ve metastaz yoktur. (T1,N0, M0)

Evre 2: Tümör 5 cm'den küçüktür. Hareket edebilen aksiler lenf nodu tutulumu vardır, uzak metastaz yoktur. Tümör 5 cm'den büyük ise nodal tutulum ve uzak metastaz yoktur. (Evre 2A: T1,N1 veya T2,N0 Evre 2B: T2,N1 veya T3,N0)

Evre 3: Tümör herhangi bir büyüklükte olabilir. Deri tutulumu, pektoral kas ve göğüs duvarına fiksasyon, aksiler ve internal mamarian lenf nodu tutulumu olabilir. Ancak uzak metastaz izlenmez. (Evre 3A: T1,N2 veya T2,N2 veya T3,N1 veya T3,N2 Evre 3B: T4 veya N3)

Evre 4: Tümör her hangi bir büyüklükte olabilir. Nodal tutulum, pektoral fiksasyon, deri ülserasyonu, göğüs duvarına yayılım olsun veya olmasın uzak metastazın olduğu evredir (M1).

Şekil 5: TNM' ye göre evreleme tablosu

|         |              |              |    |
|---------|--------------|--------------|----|
| EVRE 0  | Tis          | N0           | M0 |
| EVRE 1  | T1           | N0           | M0 |
| EVRE 2A | T0           | N1           | M0 |
|         | T1           | N1           | M0 |
|         | T2           | N0           | M0 |
| EVRE 2B | T2           | N1           | M0 |
|         | T3           | N0           | M0 |
| EVRE 3A | T0           | N2           | M0 |
|         | T1           | N2           | M0 |
|         | T2           | N2           | M0 |
|         | T3           | N2           | M0 |
|         | T3           | N1           | M0 |
| EVRE 3B | T3           | N2           | M0 |
|         | T4           | N0           | M0 |
|         | T4           | N1           | M0 |
|         | T4           | N2           | M0 |
| EVRE 3C | T (herhangi) | N3           | M0 |
| EVRE 4  | T (herhangi) | N (herhangi) | M1 |

\*Singletary SE ve ark. "Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer" Journal of Clinical Oncology 2002; 20:3628-36

### 3.3 MEMENİN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

#### Mamografi

Mamografi yoğunlukları ve atom numaraları birbirine yakın olan kas, yağ ve memenin glandüler yapılarını incelemek amacıyla kullanılan radyolojik yöntemdir. Günümüzde daha yüksek teknolojiye sahip görüntüleme yöntemleri kullanılmakla birlikte kabul edilebilen tek tarama yöntemi hala mamografidir. Mamografide yumuşak doku elamanlarının birbirinden daha iyi ayırt edilebilmesi için, diferansiyel absorpsiyonun daha yüksek olduğu düşük kilovolt (kV) değerleri kullanılır. Mamografi cihazlarında 25-50 kV arası voltaj, 25-100 arası miliamper (mA), 0.1-0.2 saniyelik süreler ve genel olarak 0.1 veya 0.6 mm'lik fokal spotlar kullanılmaktadır. X-ışını tüpünde genellikle anot materyali olarak molibden veya molibdenle birlikte rodyum kullanılır. Mamografi cihazlarında 0,03 mm'lik molibden filtre, berilyum pencere kullanılır.

Mamografik inceleme rutin olarak memenin komprese edildiği kranikaudal ve mediolateraloblik pozisyonlarda yapılır. Ayrıca medialoblik pozisyon, ekzajere(abartılmış) kraniokaudal pozisyon, spot kompresyon pozisyonu, aksiler pozisyon, tanjansiyel pozisyon gerekli olgularda rutin incelemeye ek olarak alınabilir.

Memenin kompresyonu çekim sırasındaki hareketliliği önler, doku kalınlığını daha homojen hale getirir, kullanılan X ışını miktarını azaltır, görüntü kalitesini artırır. Ayrıca mamografide konla kompresyon veya magnifikasyon gibi tekniklerde kullanılır.

Dijital mamografi erken dönemde tanı oranı arttırmak ve bunu en az X ışını dozu ile gerçekleştirmek amacıyla geliştirilmiştir. Dijital dedektör X ışınlarını absorbe ederek her bir piksel için elektronik sinyal oluşturur ve bu elektrik sinyal analog dijital çeviricide bir dijital değere çevrilir. Elde edilen değerler bilgisayar hafızasında depolanır ve istendiği zaman çağrılır. Görüntülerin değerlendirilmesi sırasında görüntü kontrast ve rezolüsyonunda değerlendiricinin istemi doğrultusunda her türlü değişiklik yapılabilir, bu dijital mamografinin en önemli avantajıdır(63).

Mamografi bulguları yorumlanırken amaç meme kanserini mümkün olan en erken evrede saptamanın yanı sıra, gereksiz biyopsi işlemlerini en aza indirmektir. Bu amaçla ACR (Amerikan Radyoloji Koleji) tarafından geliştirilen BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sistemi kullanılmaktadır. BI-RADS terimler sözlüğü, meme görüntülemeye meydana gelen teknolojik gelişmelere, meme kanseri tanı ve tedavisindeki farklı yaklaşımlara, kullanıcıların ihtiyaç ve önerilerine paralel olarak sürekli gelişen, yeniliklere açık bir sistemdir(64).

BI-RADS' ın önerdiği rapor sisteminde mamografi filmi yorumlanırken meme dört farklı birine yerleştirilir. Bunlar;

Tip 1; Tama yakın yağ replasmanı gösteren meme

Tip 2; Dağınık fibroglandüler doku

Tip 3; Heterojen dens meme

Tip 4; Dens meme

Mamografinin kanser saptamadaki duyarlılığı meme dansitesinin artması ile beraber düşer(65).

Mamografide kanserleri saptamada kalsifikasyon varlığı ve kalsifikasyon boyutu, morfolojisi ve dağılımı önemlidir. Bu nedenle BI-RADS kalsifikasyonları da sınıflamıştır(66).

## Tipik benign kalsifikasyonlar

- Cilt kalsifikasyonları
- Vasküler kalsifikasyonlar
- Kaba ya da patlamış mısır tarzı kalsifikasyonlar
- Büyük, çubuk kalsifikasyonlar
- Yumurta kabuğu ya da kenar kalsikasyonları
- Yuvarlak kalsifikasyonlar
- Ortası lüsent kalsifikasyonlar
- Kalsiyum sütü
- Sütür kalsifikasyonları
- Distrofik kalsifikasyonlar
- Punktat kalsifikasyonlar

## Orta derecede süpheli kalsifikasyonlar

- Amorf ya da belirsiz kalsifikasyonlar
- Kaba heterojen kalsifikasyonlar

## Yüksek olasılıkla malign kalsifikasyonlar

- Pleomorfik kalsifikasyonlar
- İnce çizgisel ya da ince dallanan kalsifikasyonlar

Ayrıca memedeki kalsifikasyonların dağılımı, diffüz/dağınık kalsifikasyonlar, bölgesel, çizgisel, segmantal, grup ya da küme yapan kalsifikasyonlar şeklinde gruplandırılarak raporda belirtilmelidir.

Mamografik incelemede kitle alınan her projeksiyonda yer kaplayan lezyon olarak tanımlanır. Tek bir projeksiyonda görülüyorsa dansite ya da asimetri olarak tanımlanır. BI-RADS sisteminde memede görülen kitle lezyonlarının şekilleri, sınır özellikleri ve dansiteleri değerlendirilir.

Kitlesel lezyonun şekli: Oval, lobüler, şekilsiz

Kenar özellikleri: Keskin sınırlı, sınırları belirsiz, çevre doku tarafından gizlenmiş, mikrolobüler, spiküler

Dansite: Yüksek dansiteli, izodens, hipodens ya da yağ dansitesinde

Yapısal bozulma: Belirgin kitle olmaksızın normal parankim dokusunun distorsiyonu, asimetrik meme dokusu, fokal asimetri

Eşlik eden bulgular: Deri çekintisi, deri lezyonu, deri ya da trabeküler kalınlaşma , meme başı çekintisi, aksiler lenfadenopati

Mamografi raporlanmasında lezyonların yukarıda belirtildiği şekilde özellikleri tanımlandıktan sonra izlenecek yolun belirlenmesi açısından klinisyenlerle radyologlar arasında ortak dilin kullanımı amacıyla oluşturulmuş BI-RADS kategorisine göre sonuç yazılmalıdır.

BI-RADS 0; Ek inceleme (USG, MRG...) ya da daha önceki filmler gereklidir.

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

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

BI-RADS 3; Büyük olasılıkla benign bulgular (Ele gelmeyen keskin sınırlı yuvarlak kitleler, spot kompresyonla büyük oranda kaybolan fokal asimetri, küme yapan punktat kalsifikasyonlar). 6 ay aralarla izlem önerilir. 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 ayrılmıştır.

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

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

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 alışmalarda BI-RADS kriterlerinden malignite için en yüksek duyarlılığı olanların spiküler kenar ve şekilsiz biçim, ince-çizgisel ve segmentel kalsifikasyonlar olduğu belirtilmiştir(67).

### **Ultrasonografi (USG)**

Ultrason, ultrasonik dalgalar oluşturan ve transduserler aracılığıyla görüntü elde edilen bir yöntemdir. Meme incelemesinde 7.5-12 MHz, yüksek rezolüsyonlu ve yeterli penetrasyon sağlayan lineer problar kullanılmalıdır. USG mamografide saptanan dens lezyonların karakterizasyonunda vazgeçilmezdir. 35 yaş altı kadınlarda palpabl ve non-palpabl lezyonlar öncelikli kullanım alanıdır. US ile yapılan meme görüntülemede radyal ve non radyal hareketlerle tüm meme taranmalıdır. USG’de gelişen teknoloji ile birlikte harmonik görüntüleme ve compound görüntüleme günlük rutindeki yerini almıştır.

Yeni gelişen teknolojilerden elastografi meme lezyonlarının karakterizasyonunda yüz güldürücü sonuçlar vermiştir. Elastografi çalışmalarının temel çıkış noktası malign lezyonların benign lezyonlara göre daha sert olduğu tezidir. Sert dokular kompresyona daha fazla direnç gösterir ve elastografide düşük ekolu görüntü verir. Ayrıca malign kitleler çevrelerinde oluşan desmoplastik reaksiyon nedeni ile B-mod incelemeye göre daha büyük boyut verirler. Yapılan çalışmalarda elastografinin primer bir görüntüleme yöntemi olmasından çok USG’ye yardımcı bir yöntem olduğuna karar verilmiştir(68,69).

Meme tümörlerinde anjiogenezisin prognostik bir faktör olması nedeniyle saptanması klinik olarak önem taşır. Doppler USG’de neovasküler yapıların çok küçük olması nedeniyle saptamak mümkün değildir. Kullanılan enkapsüle micro bubble ve solid partiküller gibi kontrast maddelerle çeşitli çalışmalar yapılmış ve duyarlılığın arttığı bildirilmiştir. Günümüzde USG mamografiye ek olarak tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Özellikle mamografide dens memelerde USG ve mamografinin beraber kullanımında olası kanserin atlama riskinin %3’den az olduğu saptanmıştır(71). ACR tarafından 2003 yılında mamografidekine benzer şekilde USG incelemede de BI-RADS terimler sözlüğü geliştirilmiştir. BI-RADS 1’den 5’e kadar yapılan bu sınıflandırmada lezyonun

oryantasyonuna, şekil, sınır, kenar, eko özelliği, posterior akustik özelliğine, çevre dokunun etkilenimine, kalsifikasyon tipine ve vaskülaritesine göre karar verilmektedir. Benign özellikler olarak lezyonun oval şekilli olması, cilde göre paralel yerleşimli olması, iyi sınırlanmış olması, keskin sınırlı olması anekoik veya hiperekoik olması sayılabilir. Malign özellikler ise düzensiz şekil, vertikal yerleşimli olma, mikrolobüle-belirsiz-açılı-speküle kenarlı olması, posteriorunda akustik gölgelenme oluşturması sayılabilir. Son dönemelerde ultrasonografik BI-RADS sınırlamasının kullanılması sayesinde radyolog ve klinisyenler arasındaki ortak dilin oluşması ile gereksiz biyopsilerin oranında büyük azalma saptanmıştır(72).

BI-RADS 1: Normal (Takibe gerek yok)

BI-RADS 2: Şüpheli bulgu yok, basit kist, hiperekojenite

BI-RADS 3: Muhtemel benign lezyon (6 ay sonra inceleme)

BI-RADS 4: Şüpheli anormal lezyon (Sitolojik tanı önerilir)

BI-RADS 5: Malign bulgular (Sitolojik tanı önerilir)

## **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

### **Fizik prensipleri**

Manyetik rezonans görüntüleme, manyetik bir alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir yöntemdir. Yumuşak doku kontrastı görüntüleme gücü en yüksek olan metoddur. Fizik prensipleri 1946 yılında Bloch ve Purcell tarafından tanımlanmış olup, görüntüleme yöntemi olarak ilk kez 1973 yılında Lauterber tarafından kullanılmıştır(73). Atomların çekirdek yapısı proton ve nötron adı verilen nükleonlar tarafından oluşturulur. Nükleonlar kendi etrafında dönüş yapar ve bu harekete 'spin' adı verilir. Bu spin hareketleri sayesinde doğal bir manyetik alan oluştururlar. Dış manyetik alanların yoğunluğunda bu spin hareketi sayesinde oluşan momentler rastgele dağılmışlardır(74). Çekirdekteki nükleonlar eğer çift sayıda ise birbirlerinin spin hareketini ortadan kaldıracak şekilde dizilim gösterirler. Ancak tek sayıda nükleon içeren atomlarda net bir manyetik dipol hareketi bulunur. MRG'de sinyal kaynağı olarak tek sayıda atom içermesi ve vücutta çok fazla bulunması nedeniyle (H+) tercih edilir. Normalde dokularda rastgele dağılmış çok sayıda (H+) dipolleri büyük güç içeren dış manyetik alan içerisine konulduğunda, dış manyetik

alana göre paralel ve antiparalel dizilim gösterirler. Paralel dizilim daha az enerji gerektirdiğinden, atomlardan daha fazlası bunu tercih eder. Bunun sonucunda ise net manyetik vektör dış manyetik alana paralel yönde olur(74). Buna longitudinal manyetizasyon denir. Protonlar kendi çevrelerinde spin hareketine devam ederken aynı zamanda dış manyetik alanın gücü ile orantılı olarak bu manyetik vektörün aksı etrafında salınım (precession) hareketi yaparlar. Salınım hareketinin frekansı Larmour denklemi ile belirtilmiştir.

$$f = \gamma \cdot B_0$$

f; salınım frekansı( $\mu\text{Hz/s}$ )

$\gamma$ ; gyromanyetik sabit ( $\mu\text{Hz/Tesla}$ )

$B_0$ ; dış manyetik alan gücü (Tesla)

İnsan vücudunda en fazla bulunan ve en yüksek gyromanyetik sabite sahip olan proton hidrojen atomudur. O nedenle MRG uygulamalarında güçlü sinyal alabilmek için bu tercih edilir(74). Dokunun net manetik vektörü(longitudinal manyetizasyon) dış manyetik alana paralel olduğu için gelen sinyali net olarak ölçmek mümkün değildir. Gelen sinyali hesaplayabilmek için vektörün  $90^\circ$  radyofrekans(RF) pulsu ile transvers plana yatırılması gerekmektedir. RF pulsu ana manyetik alan gücünde ve dokuya özgü Larmour frekansı ile uygulanır(73). Oluşturulan yeni durum transvers manyetizasyon adını alır ve RF pulsu kesildiğinde protonlar önceki düşük enerjili durumlarına dönmeye başlarlar. Bu sırada protonların transvers manyetizasyon sağladığında gösterdikleri faz uyumu da bozulmaya başlar ve longitudinal manyetizasyon yeniden artar. Bu değişim 'free induction decay=FID' adını alır ve sinyal kaydı bu sırada gerçekleşir. Alıcı sargılar tarafından algılanan sinyaller alternatif akıma ve sonrasında da bilgisayar yardımıyla görüntüye dönüştürülür(73).  $90^\circ$  RF pulsu verildikten sonra, ana manyetik alan vektörü yönündeki longitudinal manyetizasyonun %63'ünün yeniden kazanılması için gereken süre 'T1' relaksasyon zamanı olarak ve bu süre ana manyetik alanın gücü ile dokuların iç yapı özelliklerine göre değişir. T1 süresi hızlı olan dokular (yağ gibi) parlak yani hiperintens olarak izlenir. T1 süresi uzun olan dokular ise (su gibi), düşük intensitede yani hipointens olarak izlenir(73).  $90^\circ$  RF pulsu verilmesinden hemen sonra transvers manyetizasyonun gücü,  $90^\circ$  pulstan önceki longitudinal manyetizasyonun gücüne eşittir. Aynı zamanda protonlar arasında faz uyumu (in-faz) oluşmuş durumdadır. RF pulsu kesildikten hemen sonra ise faz uyumu , protonlar

arasındaki etkileşim sonucu bozulmaya başlar. Transvers manyetizasyon azalmaya başlar ve başlangıç değerinin %37'si seviyesine inmesine kadarki geçen süreye T2 relaksasyon zamanı denir. T2 relaksasyon zamanı iç ve dış manyetik alan inhomojenitlerinden etkilenir, dış manyetik alan gücünden bağımsızdır. Gerçek T2 süresi sadece dokuların fiziksel özelliklerinden etkilenir. Hem dış manyetik alan inhomojenitelerinden, hem de dokuların fiziksel özelliklerinden kaynaklanan relaksasyona T2\* relaksasyon denir(73,74).

### **Memenin MRG ile değerlendirilmesi**

Meme görüntülemenin asıl amacı meme tümörlerinin saptanmasıdır. Mamografi kabul edilebilen tek tarama yöntemidir. Ancak dens meme yapısı mamografinin duyarlılığını %30-48'e kadar düşürmektedir(75). Bu nedenle özellikle dens memelerde USG ve MRG gibi yöntemlere gerek vardır. İLK gibi bir tümörde mamografi bulguları silik, USG negatif olabilir. Butler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İLK'lu olguların mamografi, klinik değerlendirme ve USG kombinasyonu ile malign odakların %93.2 oranında belirlendiği kalanların ise sadece MRG ile saptanabildiği yayınlanmıştır(76). Kontrastlı MRG incelemelerinde invaziv kanserleri saptamada duyarlılığın en yüksek görüntüleme yöntemi olduğu saptanmıştır.

#### **Meme MRG endikasyonları**

1. Operasyon öncesi tümör evrelemesi
2. Erken post-operatif dönemde rezidüel tümörün saptanması
3. Problemlili mamografi, ultrasonografi ve fizik muayene bulguları olan olguların değerlendirilmesi
4. Aksiller lenf nodu metastazı olan olgularda primer tümörün araştırılması
5. Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi
6. Yüksek riskli olgularda tarama
7. Meme kanserli olgularda tedavi sonrası gelişen nükslerin saptanması
8. Meme implantlarının değerlendirilmesi
9. Patolojik meme akıntısının değerlendirilmesi

## **Meme MRG’de kullanılan sekanslar ve optimal görüntü elde edilmesi**

Günümüzde meme MR incelemesinde hem morfolojik görüntülemenin hem de kinetik incelmenin optimal kombinasyonu olmalıdır.

Meme MR incelemesinin yapıldığı cihazlar en az 1 Tesla olmalıdır. Çekim yapılan cihazlarda yağ baskılama sekanslarının kullanılacak olması, gereklilik halinde difüzyon ve spektroskopi incelemesinin yapılabilecek olması nedeniyle tercih edilen cihazlar 1,5 Tesla olmalıdır(77). Meme MR inceleme için en uygun dönem menstrüel siklusun 7-17. günleri (tercihen 7-10.) olarak bildirilmiştir(78). Özellikle menstrüel siklusun proliferatif fazında yapılan incelemelerin kontrastlı sekanslarında yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Postmenopozal hormon replasman tedavisi alan olgularda yanlış pozitifliğin engellenmesi amacıyla, tedavi kesildikten 6 hafta sonrasında çekim önerilmektedir(78). İnceleme prone pozisyonda yapılmalıdır ve her iki memenin içine girdiği, bazılarında kompresyon uygulanabildiği meme koili ile yapılmalıdır. Kompresyon mamografi incelemesine benzer şekilde meme kalınlığını düşürmesi ve hareketi azaltması nedeniyle tercih edilmektedir(79). Bilateral meme görüntülemelerde aksiyal, ipsilateral meme görüntülemelerde sagittal planda görüntü alınmalıdır. Kardiyak pulsasyon artefaktından etkilenmemek için faz kodlama gradient yönü sagittal incelemelerde superoinferior, aksiyel incelemelerde ise soldan sağa olacak şekilde seçilmelidir(79).

Meme MRG incelemesinde doku keskinliğinin artması ve morfolojik bulguların değerlendirilebilmesi için kesit kalınlığı az olmalıdır. Kesit kalınlığı artarsa parsiyel volüm etkisi artar ve uzaysal rezolüsyon azalır. Bu nedenle kesit kalınlığı en fazla 3 mm, tercihen de 2 mm olmalıdır(77).

Meme MRG incelemesine genellikle T2A sekansıyla başlanır. Bu sekansda kist, lenf nodları, ödem ve bazı fibroadenomlar hipeintens olarak görülüp kolayca fark edilirler. T2A görüntülemeye yağ baskılama sekansı eklenebilir. T2A incelemede FSE,TSE veya RARE gibi hızlı görüntüleme sekansları tercih edilir. Lezyonların saptanmasında ve karakterizasyonunda asıl önemli sekans olan T1A serilerde kontrast ajanın T1 kısaltıcı etkisine daha hassas ve hızlı olmaları nedeniyle gradient eko sekanslar kullanılır. Üç boyutlu volümetrik incelemeler yapılmalıdır. Üç boyutlu

görüntüler sayesinde ince kesitlerle yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilebilir ve multiplanar rekonstrüksiyon yapılabilir(80).

Kontrast tutan lezyonun, sinyal intensitesi yüksek olan yağ dokusundan ayırt edilebilmesi için yağa ait sinyalin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Bu amaçla ya kontrastlı kontrastlı kesitler kontrastsız olanlardan çıkarılır (postprocessing subtraction) ya da selektif yağ baskılama uygulanır. Subtraksiyon işleminde fibroglandüler dokunun sinyali tamamen silinceğinden kontrast tutan küçük lezyonlar belirlenebilir, ancak bu uygulama harekete son derece duyarlıdır(77).

Memenin MR görüntülemesinde kullanılan T1 A spin eko sekanslarda TR, 700 ms'den düşük değerlerde TE ise 20ms'den düşük değerlerde alınır. T2A spin eko sekanslar için TR 1500 ms'nin üstünde, TE ise 90 ms'nin üstünde olmalıdır. Gradient eko sekanslarda kısa TR ve TE ile azaltılmış uyarı açısı kullanılır.

Meme incelemesinde lezyonların demorfolojik değerlendirilmesinin yapılabilmesi için uzaysal rezolüsyon, kontrast paterninin belirlenebilmesi için ise temporal rezolüsyonun yüksek olması gerekmektedir. Kontrast tutulum kinetiğinin belirlenebilmesi için hızlı sekanslar kullanılmalıdır. Meme değerlendirmede optimal olan 2 dakika içerisinde yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edebilmektir. Böylece normal meme parankiminden daha hızlı boyanan lezyonlar ortaya konulabilir(81).

### **Meme MRG değerlendirilmesi**

Meme lezyonlarının değerlendirilmesinde morfolojik kriterlere ve kitlesel lezyonun kontrast tutulum kinetiğine bakılarak yapılır.

Meme MR incelemesinde 5 mm'nin altında kontrast tutan alanlara foküs denir ve bunlar premenopozal dönemde menstrual siklusun fazı ile ilgili, postmenopoazal dönemde ise alınan hormon replasman tedavisine bağlı olabilir. Genellikle bu alanların önemi yoktur ancak bilinenen duktal karsinoma in-situ olgularında anlamlı olabilirler(82).

Kitlesel lezyonların şekilleri diğer görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi kenar, sınır, şekil özelliklerine göre değerlendirilir. Kitlesel lezyonun kontrast tutma paternine göre homojen, heterojen, halkasal, santral tipte veya septasyonlu olabilir(64). Kitlenin kontrast tutulumun paterni sentrifugal veya sentripedal olabilir. Kontrast maddenin erken dönemde halkasal kontrast tutarak en son santral kesimin kontrastlandığı davranış şekli malign lezyonlar için en spesifik bulgulardan biridir(35). Kitlesel olmayan kontrast tutulumları fokal, bölgesel, lineer, dallanan, duktal, segmental, bölgesel, multipl bölgesel ve diffüz olarak yedi gruba ayrılmıştır. Bunlardan dallanan bir duktusa uyan şekilde lineer veya segmental bir alanda kaldırım taşına benzeyen nodüler şeklinde tutulum DKİS açısından oldukça anlamlıdır, ancak bazen fibrokistik değişikliklerde benzer bulgu verebilir(84). BI-RADS sınıflamasına göre morfolojik kriterler arasında yer alan ve varsa raporda belirtilmesi gereken bulgular arasında meme başı retraksiyonu, meme başı invazyonu, ciltte fokal veya diffüz kalınlaşım, cilt invazyonu, ödem, lenfadenomegali, göğüs duvarı invazyonu, pektoral kas invazyonu, hematoma, kist ya da anormal sinyalsiz alanlar ve T1 ağırlıklı sekanslarda hiperintens duktuslar sayılabilir.

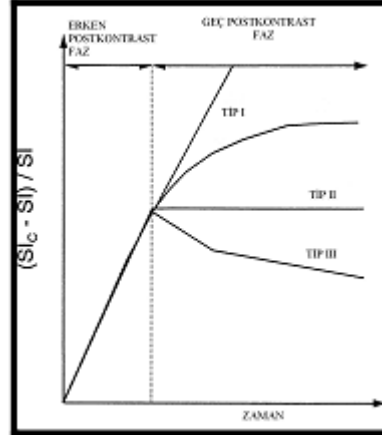
Meme MRG'nin değerlendirilmesinde diğer önemli kriterde kontrast maddenin dinamiği ile ilgili özelliklerdir. 3 mm'den büyük karsinomlar anjiogenetik faktörler salgırlar ve bu faktörler sayesinde neovaskülarizasyon, arterio-venöz şant perivasküler kılıf oluşumu tetiklenir. Sayılan vasküler değişiklikler sonucu lezyonun kontrastlanması erken dönemde hızlı olur ve hızlı yıkanma gösterir. Oluşturulan farmokokinetik eğri ile lezyonun kontrastlanma dinamiği hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bunun için memenin kısa sürede birkaç defa ardarda görüntülenmesi gerekir(108). Zaman sinyal eğrisi elde edilen dinamik serilerde, post-processing işlemine izin veren iş istasyonları ya da MR cihaz monitörü üzerinde, lezyonda standart ölçüm alanı (region of interest:ROI) adı verilen örnekleme penceresi yerleştirilerek yapılır. ROI en fazla kontrast tutan alan üzerinde ve birden fazla olacak şekilde dolaştırılarak ölçüm yapılmalıdır. Standart ölçüm alanının büyüklüğü en fazla 3 piksel boyutta olmalıdır(64) .

Sinyal intensite eğrilerinde üç tip patern tanımlanabilir.

Tip 1 eğri: Progressif artan kontrastlanmayı gösterir. Benignite bulgusu olarak tariflenir.

Tip 2 eğri: Plato paterndir. Sinyal intensitesindeki artış sabit değerler ile devam eder. Bu patern malignite saptamada %42 sensitivite, %75 spesitiviteye sahiptir(83).

Tip 3 eğri: Erken kontrastlanma ve erken yıkanmayı gösteren paterndir. Genellikle benign lezyonlarda görülmez ancak sensitivitesi %20'dir (83).



Şekil 6: Meme lezyonlarının MRG'de farmakokinetik eğri paternleri

Farmokokinetik eğrilerin karakterleri lezyonların değerlendirilmesinde özgüllüğü belirgin olarak arttırmıştır. Ancak fibroadenom, intramamrian lenf nodu, yağ nekrozu, hormonal değişiklikler ve mastit gibi benign hadislerde patolojik olarak yorumlanabilecek eğriler izlenebilir(84).

### 3.4 Lokal ileri invaziv meme kanseri, tedavisi ve lokal ileri invaziv meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi:

LİMK tanımında standart bir tanımlama yoktur (49). Tümör çapı 5 santimetrenin üzerinde olan veya cilt ve göğüs duvarı tutulumu olan meme kanseri olarak tanımlanır. Ayrıca ipsilateral supraklaviküler, infraklaviküler, internal mammaryan veya fiske aksiler lenf nodu tutulumu da lokal ileri meme kanserleri içerisinde tanımlanır. Bu tümör özellikleri genel olarak evre 3A ve B tümörlere uymaktadır (50). T3N1M0, klinik evre 3A tümörler operabl gruptadır. LİMK operabl ve inoperabl olarak da sınıflandırılabilir.

Lokal ileri meme kanserlerinin bir alt tipi, özel biyolojik karakterleri ve gidişi ile belirlenmiş inflamatuvar meme kanserleridir. İMK, LİMK'ya göre daha kötü yaşam

beklentisi ve ölüm riskinde yaklaşık 2 kat artış ile ilişkilidir (51). Meme kanseri histolojik tiplerinden herhangi biri İMK'ya yol açabilmektedir.

Günümüzde meme kanseri ile başvuran hastaların yaklaşık %10'u lokal ileri meme kanseri ve alt tipi olan inflamatuvar meme kanseri olgularıdır (52,53).

Hastalığın tanısında çoğu olguda ince iğne aspirasyon biopsisi ve/veya trucut biopsi yeterli olmaktadır. Fakat meme kanseri tanısının bu yöntemlerle konulamadığı durumlarda insizyonel biopsi yapılmaktadır. LİMK tedavisinde lokal ve regional hastalığı tedavi eden cerrahi ve radyoterapiden ve sistemik hastalığı tedavi eden kemoterapiden faydalanılır. Bu tedavi seçeneklerinin hangi sırayla kullanılacağı, RT'nin zamanlaması, cerrahinin radikal mi yoksa konservatif mi olacağı, KT protokolünün içeriği ve uzunluğu, hormonoterapi verilip verilmeyeceği tedavinin yönlendirilmesinde dikkat gerektiren konulardır. Bu planlamanın yapılması cerrahi, medikal ve radyasyon onkolojisi ile radyolojinin bir arada çalışmasını gerektiren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

80'li yılların başlarında Fisher ve ark. hayvan deneylerinde primer tümör rezeksiyonu sonrası metastatik dokularda artmış proliferasyon olduğunu ve preoperatif siklofosamid uygulamasının kanser hücrelerindeki proliferasyon oranını azalttığını, yaşam süresini arttırdığını göstermişlerdir (54). 1986'da Breast Cancer Cooperative Group erken evre meme kanserlerinde cerrahi sonrası 36 saat içerisinde tek kür fluorourasil, doksorubisin ve siklofosomid uygulamasının etkinliğini araştıran bir çalışma başlatmıştır. Bu rejim lokoregional kontrol ve hastalıksız yaşam oranları üzerine belirgin olumlu etki yapmıştır (55). Bunun üzerine preoperatif KT üzerine çalışmalar başlamıştır.

Neoadjuvan KT'nin hastalıksız yaşam ve ortalama yaşam süreleri üzerine etkisini araştıran iki geniş kapsamlı çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar (European Organization for Research and Treatment of Cancer) EORTC 10902 (55) ve (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) NSABP B18 (56) olup her iki çalışmada da pre ve post-operatif KT arasında ortalama yaşam ve hastalıksız yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmazken preoperatif KT gören grupta meme koruyucu cerrahi oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalar operabl

meme kanserleri üzerine yapılmış çalışmalar olup neoadjuvan KT'nin inoperabl meme kanserlerinde hastalıksız ve ortalama yaşam sürelerini arttırdığını belirtilen yazarlar da bulunmaktadır (57,58).

Neoadjuvan kemoterapi, primer meme kanserinde tümör boyutunu ve evresini küçülterek, meme koruyucu cerrahi şansını arttırmak ve gizli mikrometastatik hastalığı tedavi etmek için kullanılır (42). Neoadjuvan kemoterapi LİMK hastalarında standart tedavi haline gelmiştir, ancak erken dönemde tedaviye cevap veren ve vermeyen gruplarda farklılıklar vardır (4). Fisher ve arkadaşları 117 hasta içeren çalışmalarında neoadjuvan kemoterapi sonrası hücresel proliferasyon oranının %43'ünde yüksekten aza, %19'unda düşükten yükseğe çıktığını göstermiştir (2). Neoadjuvan kemoterapi ile yüksek klinik yanıt oranları alınır (%70-98) ve subgruplarda patolojik tam yanıt ile sonuçlanabilir (%3-34) (42). Değişen oranlarda (%2-30) hastalar tedaviden klinik ve patolojik olarak yarar görmeyebilir ve bu durumun saptanması alternatif tedavilerin başlanması açısından çok daha yararlı olacaktır (42).

Neoadjuvan kemoterapinin teorik olarak dezavantajları:

1. 4 kür kemoterapi sonrası aktif neoplastik proliferasyon saptanan hastalarda cerrahi tedavinin potansiyel olarak gecikmiş olması
2. Gerçek tümör boyutu ve klinik nodal durum gibi bazı tümör prognostik faktörleri ile ilgili bilgilerin NAK ile kaybı nedeniyle tedavinin uygun düzenlenememesidir (2).

Lokal ileri meme kanseri özel bir tümör grubunu oluşturup, bu grupta gerek yerel gerekse sistemik yineleme açısından risk yüksektir. Bu nedenle tedavi multidisipliner yaklaşımla ve daha tanı sırasında planlanmalıdır. Tanı, yeterli doku örneği sağlayan biyopsi materyalinin patolojik değerlendirilmesi ile konulmalı, bu değerlendirme reseptör durumu, cerbB2 ve diğer prognostik göstergeleri kapsamalıdır. Evreleme açısından heterojen bir gruptur.

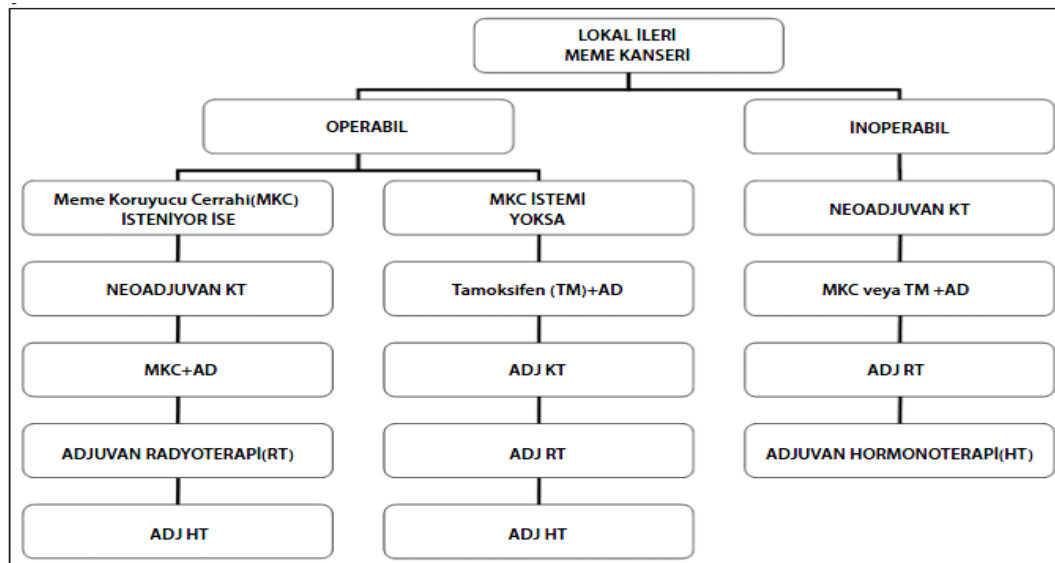
|                  |           |             |             |    |
|------------------|-----------|-------------|-------------|----|
|                  | Evre 0    | Tis         | N0          | M0 |
|                  | Evre I    | T1          | N0          | M0 |
| Erken evre       | Evre IIA  | T0          | N1          | M0 |
|                  |           | T1          | N1          | M0 |
|                  |           | T2          | N0          | M0 |
|                  | Evre IIB  | T2          | N1          | M0 |
| Lokal ileri evre |           | T3          | N0          | M0 |
|                  | Evre IIIA | T0          | N2          | M0 |
|                  |           | T1          | N2          | M0 |
|                  |           | T2          | N2          | M0 |
|                  |           | T3          | N1          | M0 |
|                  |           | T3          | N2          | M0 |
| Metastatik       | Evre IIIB | T4          | N(herhangi) | M0 |
|                  | Evre IIIC | T(herhangi) | N3          | M0 |
|                  | Evre IV   | T(herhangi) | N(herhangi) | M1 |

*Singletary SE et al. "Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer". J Clin Oncol 2002; 20:3628-36*

Şekil 7: Meme kanserinde evreleme

Evre IIB içerisinde yer alan T3N0M0, evre IIIA, IIIB, IIIC lokal ileri meme kanseri olarak değerlendirilir. Tedavi planlanmasında, öncelikle hastalığın opere edilebilirliği değerlendirilmelidir. Evre IIB (T3N0M0) ve Evre IIIA (T3N1M0) operabl grupta yer alır. Bu evrelerde eğer meme koruyucu cerrahi istemi yoksa veya koşullar meme koruyucu cerrahiye sağlamıyorsa ilk seçenek yaklaşım cerrahidir. Koşullar meme koruyucu cerrahi açısından uygun ve meme koruyucu cerrahi istemi varsa, neoadjuvan tedavi seçilmelidir(43).

Şekil 8: Tedavi algoritması (43)

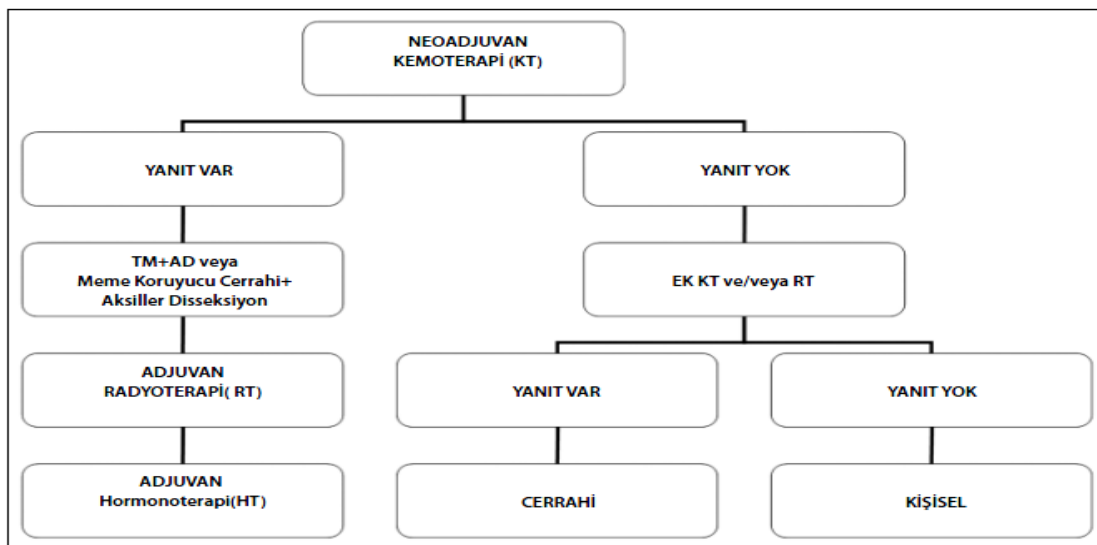


İnoperabl olgularda (Evre IIIA, IIIB, IIIC) ilk seçenek tedavi, neoadjuvan tedavidir. Neoadjuvan tedavi sonrasında elde edilen yanıtı göre yaklaşım belirlenmelidir. Neoadjuvan tedavi için seçenek sistemik kemoterapidir. Seçilecek rejimler, antrasiklin ve taksan kombinasyonunu içermelidir. Hormon duyarlı tümörlerde, hormonal tedavinin neoadjuvan kullanımı hasta bazında değerlendirilmelidir. İleri yaş, performans durumu düşük, agresif olmayan hormon duyarlı tümörlerde neoadjuvan hormonal tedavi önerilebilir. Seçilecek hormonal ajan olarak aromataz inhibitörleri uygundur. Hormon duyarlı tümörü olan hastaların tümüne adjuvan hormonal tedavi uygulanmalıdır. Adjuvan hormonal tedavi prensipleri erken evre meme kanseri adjuvan hormonal tedavi prensipleri ile aynıdır.

Hedefe yönelik tedaviler arasında özellikle üzerinde durulan ajan transtuzumab' dır. Diğer hedefleyici tedavilerin neoadjuvan tedavideki yeri henüz belirlenmemiştir; çalışmalar devam etmektedir. cerbB2 (+++) veya FISH (+) hastalarda neoadjuvan tedavide transtuzumab düşünülmelidir.

Lokal ileri meme kanseri tedavisinde radyoterapinin katkısı konusundaki çalışmalar, radyoterapiyi standart olarak önermektedir. Neoadjuvan tedaviye tam yanıt alınsa dahi radyoterapi uygulanmalıdır. Radyoterapinin lokal nüks açısından sağkalım avantajının yanı sıra, genel sağkalıma da katkısı olduğu gösterilmiştir. (43)

Şekil 9: Neoadjuvan kemoterapi değerlendirme tablosu ( 43 )



#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2002 – Ekim 2011 tarihleri arasında lokal ileri evre meme kanseri tanısı ile neoadjuvan kemoterapi gören ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.B.D.'na gönderilmiş hastaların arşiv radyoloji görüntüleri retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. Sadece tedavi öncesi ve sonrası MR tetkiki yapılmış ve ardından cerrahi uygulanmış olan toplam 38 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca hastaların yapılmış olan mamografi ve US incelemeleri de değerlendirilmiştir. Başlangıç incelemelerde her üç yöntemle tümörün boyut ve yaygınlığı değerlendirilerek, kemoterapi sonrası tedavi bitiminde tekrarlanan incelemelerle karşılaştırılmıştır.

Olgulara verilen kemoterapi protokollerinde antrasiklin ve taksan grubu kemotöropetik ilaçlar kombine kullanılmış ve 4 + 4 kürlük tedavi verilmiştir. Ayrıca 7 olgunun tedavisine trastuzumab eklenmiştir.

Görüntüleme bulguları opere edilen hastalarda mastektomi ve meme koruyucu cerrahi sonrası elde edilen patoloji raporları ile karşılaştırılmıştır. Olguların % 44.7'sine (17 tanesi) neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi uygulanmıştır. 16 tanesi MRM, 5 tanesi basit mastektomi operasyonu geçirmiştir.

Mammografi incelemeleri Lorad Selenia mamografi cihazı ile düşük kVP ve yüksek MAS ile rutin inceleme protokolü olan kraniokaudal (CC) ve mediolateral-oblik (MLO) pozisyonlarda yapılmıştır. Gerekli hastalarda ek inceleme pozisyonlarına başvurulmuştur. Meme ultrasonografi incelemeleri 5–12 Mhz yüksek rezolüsyonlu lineer prob kullanılarak, mammografi incelemeleri ile eş zamanlı gerçekleştirilmiştir.

Tüm hastaların meme manyetik rezonans incelemeleri bölümümüzde bulunan 1,5 Tesla MR cihazı ( Gyroscan Achieva Intera, Philips ) ile özel meme koil kullanılarak, aksiyel planlarda gerçekleştirilmiştir. Rutin manyetik rezonans parametreleri olarak tüm hastalardan TSE T1 ve T2 ağırlıklı yağ baskılamalı aksiyal, gradient eko T1 ağırlıklı aksiyal, kontrastlı dinamik T1 ağırlıklı aksiyal ve postkontrast T1 ağırlıklı aksiyal sekanslar uygulanmıştır. Kontrast öncesi TSE T1 ağırlıklı (SPIR) sekanslar için TR:550 msn, TE:8 msn, matriks: 256x256, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0,3 mm olan görüntüler elde olunmuştur. TSE T2 ağırlıklı (SPIR) sekansta ise TR:5000

msn, TE:110 msn, matriks: 256x256, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0,3 mm olan görüntüler elde olunmuştur. Dinamik çalışma için TR:11 msn, TE 5 msn, flip angle: 20 derece, matriks: 256x256, kesit kalınlığı 2,5 mm ve kesit aralığı 0,3 mm olarak programlanmıştır, her kesit için ön görüntüler elde edilmiş ve ardından venöz yolla, 0,16 mmol/kg dozda gadolinyum içeren kontrast madde enjeksiyonu sonrası T1 ağırlıklı FFE sekansı kullanılarak 30 sn aralar ile tekrarlamalı görüntüler elde edilmiştir. İnceleme sonrası cihazın standart substraksiyon fonksiyonu kullanılarak erken ve geç kontrastlı kesitler, kontrastsız kesitlerden çıkartılarak çıkarmalı görüntüleri elde edilmiştir.

Dinamik meme MR görüntülemesinden sonra veriler View Forum'da değerlendirilerek farmakokinetik eğriler elde edilmiş ve PACS sistemi ile kayıt edilmiştir. Yanıt oranları tek boyuta dayanan RECIST 1.1 (Response Evolution Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre değerlendirilmiştir(Tablo 1).(44)

**Tablo 1: RECİST 1,1 kriterleri**

|                    |                                                                                                             |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TAM YANIT          | Tüm hedef lezyonların ortadan kalkması                                                                      |
| PARSİYEL YANIT     | Tümörün en uzun çapındaki %30 ve üzerinde küçülme                                                           |
| PROGRESİF HASTALIK | Tümörün en uzun çapında %20 ve üzerindeki artış – tümör çapında 5 mm'lik artış – yeni lezyon ortaya çıkması |
| STABİL HASTALIK    | Tümör çapında %20'den az artış veya %30'dan az küçülme                                                      |

Meme US incelemede ayırt edilebilen kitle varsa boyutu ve lokalizasyonu, yapısal bozulma ve aksiller lenfadenopatiler incelenmiştir.

Mammografi incelemelerinde meme parankim paterni, ayırt edilebilen kitle yada asimetrik yoğunluk alanının genişliği, mikrokalsifikasyonların varlığı, eşlik eden bulgular (cilt ödemi, meme başı çekintisi, parankimal distorsiyon, v.b.) retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Meme MR incelemelerinde memenin BIRADS paterni, tümörün boyutu, multifokal/multisentrik odaklar, lezyonun şekli ve kontur özellikleri, zaman/intensite

eğri tipi, kontrastlanma paterni ve kontrastlanma hızı, tümörün BIRADS tipi değeriendirilmiştir. Kitlesel lezyonun şekli lobuler, yuvarlak, diffüz, oval ve düzensiz şekilli olarak sınıflandırılarak değeriendirilmiştir. Kitlesel lezyonun konturları düzenli, düzensiz, ışınsal – spiküler konturlu olarak sınıflandırılmıştır. Literatürde neoadjuvan KT'ye yanıtın değeriendirilmesinde yanıtın tahmin edilebilmesi amacıyla LİMK'larda kontrast tutulum paternleri (homojen, heterojen, noktasal, ağsı, dallanan, kaldırım taşı, çevresel, parlak iç bölmeler- siyah iç bölgeler) tanımlamışlardır. Bizim çalışmamızda da MR incelemedeki kontrast tutulumları bu paternlere benzer şekilde sınıflandırılmıştır. Kontrastlanma hızı pik kontrast değeriine ulaşma zamanına göre hızlı, orta ve yavaş olarak değeriendirilmiştir.

Lezyonların kemoterapi yanıtını değeriendirmek amacıyla, mamografi, meme US ve meme MR incelemede; en büyük tek çapa göre (RECİST 1.1 kriterleri) değeriendirmeleri yapılmıştır.

Meme MR incelemede kontrast tutan lezyon bulunmaması, mamografi ve meme US incelemede ise kitle lezyonunun tamamen kaybolması komplet yanıt olarak değeriendirilmiştir. Patoloji raporunda invazif odak saptanmaması ise patolojik tam yanıt olarak kabul edilmiştir.

KT öncesi mamografi ve meme US ile saptanan tümör boyutları, tümör varlığı ve yaygınlığını saptamada daha etkin bir yöntem olan (45,46,47,48) meme MR ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca mamografi, meme US, meme MR ile saptanan yanıt tipi arasındaki ilişki değeriendirilmiştir.

Patoloji raporlarındaki tümör boyutu KT sonrası rezidü değeriendirmesinde altın standart olarak kabul edilmiş olup operasyon öncesinde her üç yöntemle (mamografi, meme US, meme MR) değeriendirilen tümör boyutu ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel değeriendirmede, KT öncesi mamografi ve meme US ile saptanan tümör boyutu, meme MR ile saptanan tümör boyutuyla ve KT sonrasında radyolojik değeriendirmelerde saptanan tümör boyutu patoloji raporunda belirtilen tümör boyutu ile karşılaştırılmış, ayrıca aralarındaki korelasyon da değeriendirilmiştir.  $p < 0,05$  değerieler anlamlı olarak kabul edilmiştir. Mamografi, meme US, meme MR ile saptanan yanıt tipleri arasındaki ilişki kappa katsayısı ile değeriendirilmiştir.

İstatistiksel olarak ki –kare, korelasyon, bağımlı gruplarda t testi ve kappa testleri kullanılmıştır.

## **ÇALIŞMA İZLEM ŞEMASI**

2002-2011 yılları arasında hastanemize başvuran lokal ileri invaziv meme ca tanısı alan hastaların belirlenmesi



Bu hastaların sistemimizde bulunan meme US, mamografi, meme MR incelemelerinin, histopatolojik sonuçlarının ve tedavi takibi açısından dosyalarının incelenmesi, kemoterapi protokollerinin belirlenmesi



Veri kayıt formlarının doldurulması



Tedavi öncesi ve sonrası incelemelerinin değerlendirilmesi, histopatolojik sonuçlarla MR sonuçlarının karşılaştırılması



İstatistik çalışmalarının yapılarak sonuçların değerlendirilmesi

## 5. BULGULAR:

2002 ve 2011 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve retrospektif olarak yapılan değerlendirmede LİMK olduğu bilinen toplam 38 kadın olgunun neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası radyolojik görüntüleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi tedavi sonrası histopatolojik bulguları, verilen kemoterapi protokolleri incelenmiş, MR yanıt tipi altın standart olarak kabul edilen patoloji sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrasında MR' ye eşlik eden mamografi ve US incelemeleri de tedaviye yanıt açısından değerlendirilmiştir. Olguların yaş dağılımı aşağıdaki tabloda bildirilmektedir ( Tablo 2).

**Tablo 2: Olguların yaş dağılımı**

| Olguların yaş dağılımı |         |          |          |                |
|------------------------|---------|----------|----------|----------------|
| Olgu sayısı<br>(38)    | Minimum | Maksimum | Ortalama | Standart sapma |
| Yaş                    | 30,0    | 83,0     | 49,84    | 12,17          |

38 olgunun 14' ünde (%35) invaziv duktal karsinom komponenti belirgindir. 4 tanesinde invaziv duktal karsinom + invaziv lobuler karsinom görülmüştür. 5 tanesinde histopatolojik tip invaziv meme karsinomu olarak belirtilmiştir.

Olguların histopatolojik tiplere göre dağılımları tablo 3 ' de belirtilmektedir.

**Tablo 3: Olguların histopatolojik tipe göre dağılımları**

| Histopatolojik tip                       | Sayı | %    |
|------------------------------------------|------|------|
| İnvaziv duktal karsinom                  | 10   | 26,3 |
| Medüller benzeri invaziv duktal karsinom | 3    | 7,9  |
| İnvaziv duktal + lobuler karsinom        | 5    | 13,2 |
| İnvaziv lobuler karsinom                 | 12   | 31,6 |
| İnvaziv meme kanseri                     | 6    | 15,8 |
| Multifokal mikst invaziv meme kanseri    | 1    | 2,6  |
| İnflamatuvar meme kanseri                | 1    | 2,6  |
| Toplam                                   | 38   | 100  |

## NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ÖNCESİ MAMOGRAFİ ve ULTRASONOGRAFİ BULGULARI:

Mamografik değerlendirmede meme parankimi olguların 6 tanesinde tama yakın yağ dokusu ile replase (BIRADS 1) iken, 14 tanesinde meme parankimi dağınık fibroglandüler dansiteler şeklinde (BIRADS 2) izlenmektedir. Parankim 14 olguda fibroglandüler dokudan zengin heterojen (BIRADS 3), 4 tanesinde fibroglandüler dokudan zengin yoğun (BIRADS 4) görünümündedir.

**Tablo 4 : Tedavi öncesi mamografi ve USG’ de kitlesel lezyonların görünüm özellikleri**

| Mamografi – USG’ de kitlesel lezyonların görünüm özellikleri                                         |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Kitlesel lezyon                                                                                      | 17  |
| Diffüz büyüme gösteren ve doku distorsiyonuna neden olan kitle                                       | 2   |
| Kitle ve pleomorfik kalsifikasyonlar                                                                 | 5   |
| Parankimal distorsiyon ve gruplaşan mikrokalsifikasyon                                               | 1   |
| Mikrokalsifikasyon, parankimal distorsiyon ve diffüz büyüme gösteren kitle                           | 1   |
| Kitle olmaksızın gruplaşan mikrokalsifikasyon                                                        | 2   |
| Mikrokalsifikasyon ve mikrokalsifikasyondan farklı lokalizasyonda düzensiz sınırlı dansite           | 3   |
| İnflamatuar meme kanseri ile uyumlu ciltte ve meme dokusunda ödem ile birlikte mikrokalsifikasyonlar | 3   |
| Doku distorsiyonu, ödem ve USG’de posterior akustik gölgelenme                                       | 1   |
| Toplam                                                                                               | 36* |

\* 4 olguda mamografide kitle izlenmezken, lezyon USG’ de saptanmıştır. 2 olgunun tedavi öncesi mamografi – US incelemesi bulunmamaktadır.

Mamografik olarak; 17 olguda kitle, 2 olguda diffüz büyüme gösteren ve doku distorsiyonuna neden olan kitle, 5 olguda kitle ve pleomorfik kalsifikasyonlar, 1 olguda parankimal distorsiyon ve gruplaşan mikrokalsifikasyon, 1 olguda diffüz büyüme gösteren, doku distorsiyonu oluşturan kitle, 1 olguda mikrokalsifikasyon,

parankimal distorsiyon ve diffüz büyüme gösteren kitle, 2 olguda kitle olmaksızın gruplaşan mikrokalsifikasyon, 3 olguda mikrokalsifikasyon ve mikrokalsifikasyondan farklı lokalizasyonda düzensiz sınırlı dansite, 3 olguda inflamatuvar meme kanseri ile uyumlu ciltte ve meme dokusunda ödem ile birlikte mikrokalsifikasyonlar, 1 olguda doku distorsiyonu, ödem ve USG'de posterior akustik gölgelenme şeklinde izlenmiştir ( Tablo 4 ).

Eşlik eden bulgular arasında 2 olguda pektoral kas invazyonu mevcuttur. Olguların %25'inde mikrokalsifikasyon ( gruplaşan, dağınık, pleomorfik) saptanmıştır. Olguların %39,5' inde multipl- multisentrik lezyon izlenmiştir, % 60,9' unda tek lezyon mevcuttur.

Tedavi öncesi olguların 29 tanesinde kitlesel lezyonla aynı taraf aksillada patolojik lenf nodu izlenmiştir. 9 olguda aksiller lenfadenopati saptanmamıştır. Tam yanıt ve parsiyel yanıt veren olgularda aksiller lenf nodları da küçülmüş ve kaybolmuştur.

## NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ÖNCESİ MEME MRG BULGULARI:

Neoadjuvan kemoterapi öncesi yapılan meme MR' da olguların çoğunluğunda meme BIRADS tip 2 (%36,8) ve tip 3 (%36,8) paternde izlenmiştir ( Tablo5 ).

**Tablo 5: Neoadjuvan kemoterapi öncesi meme MR bulguları**

| Tedavi öncesi MR bulguları – Morfolojik değerlendirme |                    | Sayı | Yüzde |
|-------------------------------------------------------|--------------------|------|-------|
| MEME PATERNİ                                          | BIRADS 1           | 6    | 15,9  |
|                                                       | BIRADS 2           | 14   | 36,8  |
|                                                       | BIRADS 3           | 14   | 36,8  |
|                                                       | BIRADS 4           | 4    | 10,5  |
|                                                       | Toplam             | 38   | 100   |
| KİTLESEL LEZYON ŞEKLİ                                 | Düzensiz           | 13   | 34,2  |
|                                                       | Diffüz             | 7    | 18,4  |
|                                                       | Lobuler            | 12   | 31,6  |
|                                                       | Yuvarlak-oval      | 6    | 15,8  |
|                                                       | Toplam             | 38   | 100   |
| KİTLESEL LEZYON KONTURU                               | Düzenli            | 8    | 21,1  |
|                                                       | Işınsal - spiküler | 9    | 23,6  |
|                                                       | Düzensiz           | 21   | 55,3  |
|                                                       | Toplam             | 38   | 100   |

MRG' de izlenen kitlesel lezyonlar; 14 tanesi multisentrik, spiküler uzanımlı ve heterojen kontrastlanan lezyon, 4 tanesi diffüz büyüyen heterojen kontrastlanan kitle, 6 tanesi spiküler kenarlı homojen kontrastlanan kitle, 4 tanesi enflamatuvar kanser ile uyumlu kitle ( ciltte ödem ve birleşme eğilimi gösteren kitlesel lezyonlar), 3 tanesi düzensiz sınırlı kitle, 2 tanesi çevresel kontrastlanma gösteren kitle, 2 tanesi nodüler kontrastlanan lezyonlar, 2 tanesi memede ödem ve bölgesel kontrastlanma şeklindedir. 1 olguda düzensiz sınırlı lezyon ve santralinde nekrotik alan mevcuttur. 2 olguda da cilde ve pektoral kasa invazyon mevcuttur ( Tablo 6 ).

**Tablo 6: Neoadjuvan kemoterapi öncesi MRG’ de izlenen kitlesel lezyon özellikleri**

| Meme MRG’ de kitlesel lezyonların görünüm özellikleri                                              | Sayı |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Multisentrik, spiküler uzanımlı ve heterojen kontrastlanan lezyon                                  | 14   |
| Diffüz büyüyen heterojen kontrastlanan kitle                                                       | 4    |
| Spiküler kenarlı homojen kontrastlanan kitle                                                       | 6    |
| Enflamatuar kanser ile uyumlu kitle ( ciltte ödem ve birleşme eğilimi gösteren kitlesel lezyonlar) | 4    |
| Düzensiz sınırlı kitle                                                                             | 3    |
| Çevresel kontrastlanma gösteren kitle                                                              | 2    |
| Nodüler kontrastlanan lezyonlar                                                                    | 2    |
| Memede ödem ve bölgesel kontrastlanma                                                              | 2    |
| Düzensiz sınırlı lezyon ve santralinde nekrotik alan                                               | 1    |
| Toplam                                                                                             | 38   |

Kitlesel lezyonlar MR’ da % 86,8 ve USG - mamografide % 71 oranında BIRADS 5 özelliktedir. Her üç inceleme tipinde de lezyonların % 7,9’ u bilinen malignite (BIRADS 6 )’ dır.

Neoadjuvan kemoterapi öncesinde yapılan farmakokinetik değerlendirmede kitlesel lezyonlarda tip 2 ve tip 3 eğri formu gözlenmiştir, benign tip eğri saptanmamıştır. Kitlesel lezyonların büyük bölümü heterojen ve hızlı kontrastlanma göstermiştir (Tablo 7 ).

**Tablo 7: Neoadjuvan kemoterapi öncesi MRG bulguları – Farmakokinetik değerlendirme**

| Tedavi öncesi MR bulguları – Farmakokinetik değerlendirme |           |      |        |
|-----------------------------------------------------------|-----------|------|--------|
|                                                           |           | Sayı | %      |
| Farmakokinetik eğri tipi                                  | Tip 2     | 17   | % 44,7 |
|                                                           | Tip 3     | 21   | % 55,3 |
|                                                           | Toplam    | 38   | % 100  |
| Kontrastlanma paterni                                     | Homojen   | 9    | % 23,7 |
|                                                           | Heterojen | 27   | % 70   |
|                                                           | Çevresel  | 2    | % 5,3  |
|                                                           | Toplam    | 38   | %100   |
| Kontrastlanma hızı                                        | Yavaş     | 3    | % 7,9  |
|                                                           | Orta      | 12   | % 31,6 |
|                                                           | Hızlı     | 23   | % 60,5 |
|                                                           | Toplam    | 38   | %100   |

Histopatolojik tip ile tedavi öncesi MR’ da tümör çapı arasında Kruskal Wallis testi ile istatistiksel açıdan sınırda anlamlılık vardır, bu durum duktal ve lobuler karsinom dışı histopatolojik tipteki hastaların sayılarının daha fazla olması nedeniyledir. Olguların tedavi öncesi histopatolojik tiplere göre tümör boyutlarının dağılımı tablo 8’ de verilmiştir.

**Tablo 8 : Histopatolojik tiplere göre tedavi öncesi tümör boyutları**

| Patolojik tip            | Ortalama | Standart sapma | Tümör çapı minimum | Tümör çapı maksimum |
|--------------------------|----------|----------------|--------------------|---------------------|
| İnvaziv duktal karsinom  | 4        | 1,9            | 1,5                | 7,5                 |
| İnvaziv lobuler karsinom | 4,0      | 2,6            | 0,8                | 8,5                 |
| Diğer                    | 6,3      | 3,0            | 2,5                | 16,0                |
| Toplam                   | 5,1      | 2,7            | 0,8                | 16,0                |

Verilen kemoterapi protokolü ve olguların histopatolojik tipleri ki kare testi ile yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak benzerdir.

#### **Olgulara verilen kemoterapi protokolleri:**

Olguların tedavisinde antrasiklin ve taksan grubu kemotöropetik ilaçlar kombine kullanılmış ve 4 + 4 kürlük tedavi verilmiştir. Olguların sadece birine 6 kür tedavi verilmiştir. 38 olgudan 18 tanesinde CERB B2 reseptörü pozitifdir, bunlardan 7 tanesinin tedavisine trastuzumab eklenmiştir ( Tablo 9 ).

**Tablo 9 : Kemoterapi protokolleri**

| Verilen tedavi ( *)                        | Sayı | %    |
|--------------------------------------------|------|------|
| 4 kür FEC + 4 kür Dosetaksel / Paklitaksel | 23   | 60,5 |
| 4 kür EC + 4 kür Paklitaksel / Dosetaksel  | 8    | 21   |
| 4 kür FEC + 4 kür Dosetaksel + Trastuzumab | 6    | 16   |
| 6 kür TAC                                  | 1    | 2,5  |
| Toplam                                     | 38   | 100  |

\*A: Adriamisin, F: 5 –Fluorourasil, E: Epirubicin, C: Cyclophosphamide T: Trastuzumab

FEC + D/P kemoterapi protokolü uygulanan hastalarda MR yanıt tipi ile patoloji yanıt tipi arasında diğer kemoterapi protokollerini alan guplara göre istatistiksel olarak yüksek uyum mevcuttur ( kappa: 0,9).

#### **OLGULARIN NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI MRG BULGULARI**

Olguların tedavi öncesi MRG’ de ortalama tümör çapı 5.2 cm iken, tedavi sonrası MRG’ de ortalama tümör çapı 1,6 cm’ dir. Bu değerler bağımlı gruplarda t testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak farklıdır.

Tedavi öncesinde MR ile saptanan ortalama tümör çapı 5,2 cm, mamografi ile saptanan ortalama tümör çapı 3 cm, ultrasonografi ile saptanan ortalama tümör çapı 3,1 cm' dir. Tedavi sonrasında saptanan ortalama tümör çapları sırasıyla MR' da 1,6 cm, mamografide 2,6 cm, ultrasonografide 2,7 cm' dir ( Tablo 10 ).

**Tablo 10: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası MRG / Mamografi / USG ile saptanan tümör boyutları**

| Tedavi öncesi saptanan tümör boyutları (cm) |      |          |          |     | Tedavi sonrası saptanan tümör boyutları(cm) |          |          |     |
|---------------------------------------------|------|----------|----------|-----|---------------------------------------------|----------|----------|-----|
| Radyolojik yöntem                           | Min. | Maksimum | Ortalama | SD  | Min.                                        | Maksimum | Ortalama | SD  |
| Mamografi                                   | 0    | 16       | 4,1      | 3,0 | 0                                           | 10       | 2,4      | 2,6 |
| USG                                         | 0    | 16       | 3,9      | 3,1 | 0                                           | 10       | 2,6      | 2,7 |
| MRG                                         | 0,8  | 16       | 5,2      | 2,8 | 0                                           | 6        | 2,07     | 1,6 |

Tedavi öncesinde kitlesel lezyon çapı açısından mamografi ve USG arasında pearson korelasyon testi ile istatistiksel olarak yüksek düzeyde korelasyon vardır ( r: 0,9, p < 0,005). Tedavi öncesinde tümör çapı açısından MR ve mamografi ( r: 0,7 p< 0,005) – US ( r: 0,6 p<0,005) arasında pearson korelasyon testi ile istatistiksel olarak orta derecede korelasyon saptanmıştır.

Tedavi sonrasında tümör çapı açısından MR ve patoloji arasında istatistiksel olarak orta derecede korelasyon mevcuttur( r: 0,4 p:0,007). Mamografi ve patoloji arasında tedavi sonrası tümör çapı açısından istatistiksel olarak korelasyon yoktur (r: 0,2 p:0,1). USG ve patoloji arasında tedavi sonrası rezidü tümör çapı açısından istatistiksel olarak korelasyon saptanmamıştır (r:0,1 p:0,4).

Farmakokinetik eğri tipi tedavi öncesinde tip 2 ve tip 3 benzer oranlarda olmakla birlikte, tedavi sonrası tip 2 eğri çoğunluktadır. 4 olguda tedavi öncesi görülmeyen benign tip 1 eğri ortaya çıkmıştır ve tip 3 eğri oranında belirgin düşüş mevcuttur. Ayrıca tedavi öncesi kontrastlanan lezyonlarda kontrastlanma oranı ve hızları belirgin azalmış olarak izlenmiştir ( Tablo 11 ).

**Tablo 11: Olguların tedavi öncesi ve sonrası MRG bulguları**

| Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası MR bulguları – Farmakokinetik değerlendirme |           |               |        |                  |        |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------|--------|------------------|--------|
|                                                                             |           | Tedavi öncesi |        | Tedavi sonrası * |        |
|                                                                             |           | Sayı          | %      | Sayı             | %      |
| Farmakokinetik eğri tipi                                                    | Tip 1     | 0             | % 0    | 4                | % 10,5 |
|                                                                             | Tip 2     | 17            | % 44,7 | 25               | % 65,8 |
|                                                                             | Tip 3     | 21            | % 55,3 | 3                | % 7,9  |
| Kontrastlanma paterni                                                       | Homojen   | 9             | % 23,7 | 4                | % 10,5 |
|                                                                             | Heterojen | 27            | % 70   | 26               | % 68,4 |
|                                                                             | Çevresel  | 2             | % 5,3  | 2                | % 5,3  |
| Kontrastlanma hızı                                                          | Yavaş     | 3             | % 7,9  | 7                | % 18,4 |
|                                                                             | Orta      | 12            | % 31,6 | 21               | % 55,3 |
|                                                                             | Hızlı     | 23            | % 60,5 | 4                | % 10,5 |

\*: Olguların 5 tanesinde MRG’ de tam yanıt bulunduğundan kitlesel lezyon saptanmamıştır. 1 olguda da belirgin kontrastlanma olmamasına rağmen lezyon lokalizasyonunda diğer sekanslarda kitlesel lezyon ile uyumlu görünüm bulunduğundan tedaviye parsiyel yanıt ile uyumlu olarak kabul edildiğinden toplam 6 olguda kontrastlanma paterni değerlendirilmemiştir.

**Tablo 12: Neoadjuvan kemoterapiye yanıt tipleri**

| Tedavi sonrası yanıt tipleri | TAM YANIT |      | PARSİYEL YANIT |      | STABİL HASTALIK |      | PROGRESİF HASTALIK |     | TOPLAM |      |
|------------------------------|-----------|------|----------------|------|-----------------|------|--------------------|-----|--------|------|
|                              | Sayı      | %    | Sayı           | %    | Sayı            | %    | Sayı               | %   | Sayı   | %    |
| PATOLOJİ                     | 6         | 15,8 | 28             | 73,7 | 3               | 7,9  | 1                  | 2,6 | 38     | 100  |
| MRG                          | 5         | 13,2 | 28             | 73,7 | 4               | 10,5 | 1                  | 2,6 | 38     | 100  |
| MAMOGRAFİ                    | 7         | 18,4 | 5              | 13,2 | 8               | 21,1 | 2                  | 5,3 | 22     | 58   |
| USG                          | 5         | 13,2 | 4              | 10,5 | 8               | 21,1 | 2                  | 5,3 | 19     | 50,1 |

\*\* : Olguların 16 tanesinin tedavi sonrası mamografi incelemesi bulunmamaktadır.

\*\*\*: Olguların 19 tanesinin tedavi sonrası USG’ si yapılamamıştır.

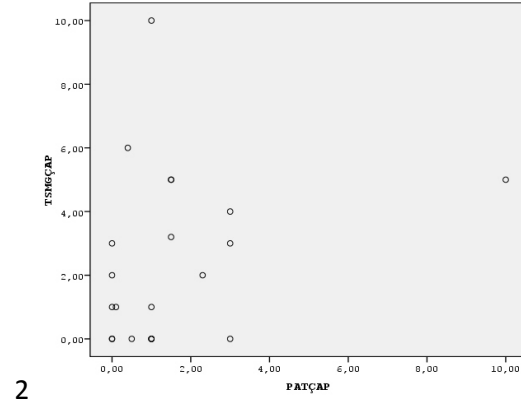
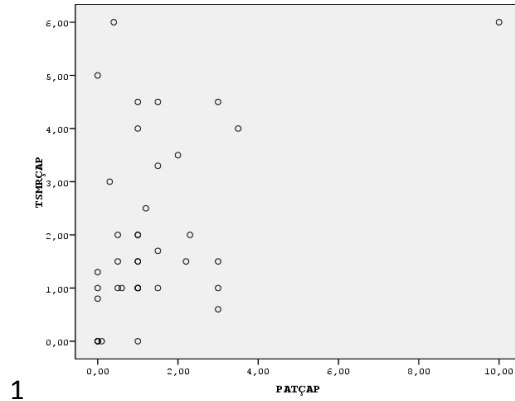
Tedavi sonrası patolojik yanıt tipi ve MRG yanıt tipi arasında kappa testi ile istatistiksel açıdan orta düzeyde pozitif korelasyon mevcuttur ( kappa: 0,63 ). Tedavi sonrası patolojik yanıt tipi ile mamografik yanıt tipi arasında kappa testi ile zayıf uyum bulunmuştur (kappa: 0,2). Tedavi sonrası patolojik yanıt tipi ile USG yanıt tipi arasında da kappa testi ile istatistiksel açıdan zayıf uyum vardır (kappa: 0,2).

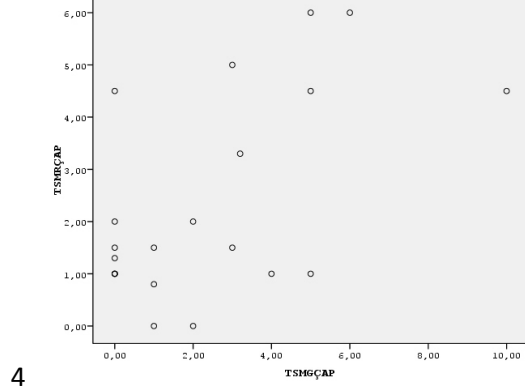
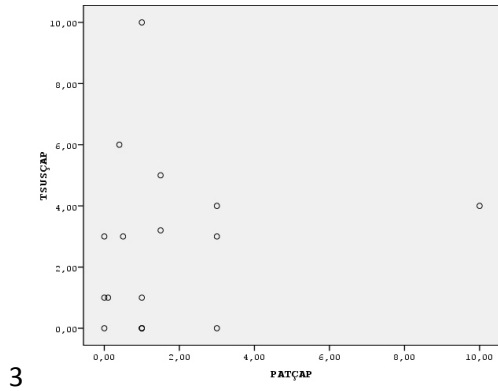
MR yanıt tipi ile mamografi yanıt tipi arasında istatistiksel açıdan zayıf uyum mevcuttur ( kappa: 0,1).

MR yanıt tipi ile USG yanıt tipleri arasında istatistiksel açıdan zayıf uyum saptanmıştır ( kappa: 0,1).

Mamografi ve USG yanıt tipleri arasında istatistiksel açıdan yüksek düzeyde pozitif uyum mevcuttur ( kappa: 0,9).

**Şekil 10: Tedavi sonrası MRG, Mamografi, USG ve patolojide saptanan rezidü tümör çapları dağılımı** ( 1: TSMRÇAP: Tedavi sonrası MR’ da tümör çapı – patolojide saptanan tümör çapları, 2: TSMGÇAP: Tedavi sonrası mamografide tümör çapı – patolojide saptanan tümör çapları, 3: TSUSÇAP: Tedavi sonrası USG’ de tümör çapı – patolojide saptanan tümör çapları,4: TSMRÇAP: Tedavi sonrası MR’ da tümör çapı – TSMGÇAP : tedavi sonrası mamografide saptanan tümör çapları)





38 olgunun 18 tanesinde MRG rezidü tümör çapını patoloji ile karşılaştırıldığında doğru olarak saptamıştır. 32 olguda NAK' ye yanıt tipini MRG, patoloji ile karşılaştırıldığında doğru olarak göstermiştir.

#### **MR – Patolojik yanıt tiplerinin histopatolojik tiplere göre dağılımı:**

Çalışmamızdaki 38 olgunun tedavi öncesi yapılan tru –cut biopsi sonuçlarında elde edilen histopatolojik tipler; invaziv meme kanseri, invaziv lobuler karsinom, invaziv duktal karsinom, multifokal mikst invaziv meme kanseri, inflamatuvar karsinom, medüller benzeri invaziv duktal karsinom olarak raporlanmıştır ( tablo: 3).

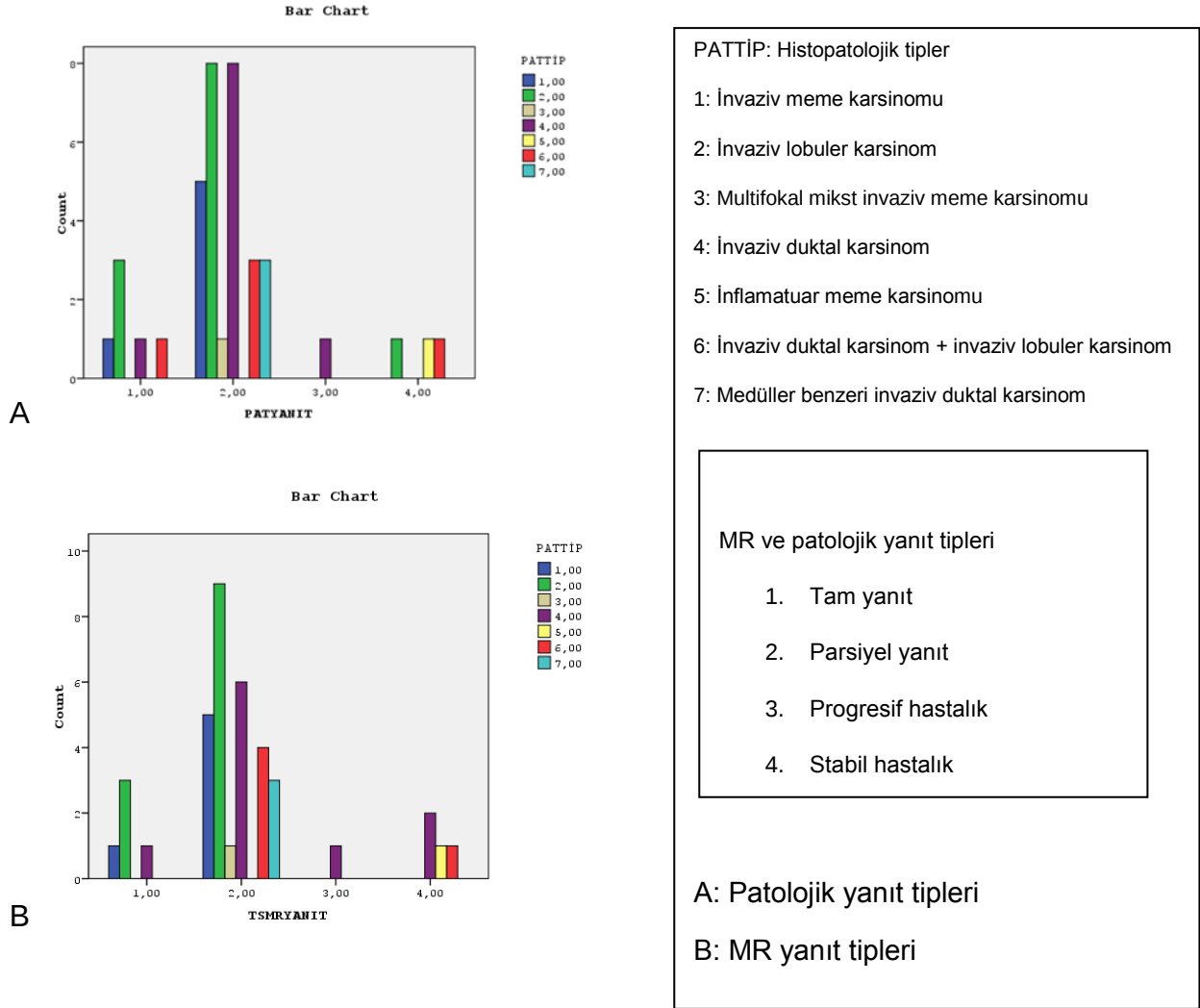
İnvaziv lobuler karsinom olgularının %25' inde , invaziv duktal karsinom olgularının %7'sinde, invaziv duktal + invaziv lobuler karsinom olgularının %16'sında, diğer patolojik tip grubun %7' sinda patolojik tam yanıt izlenmiştir.

Olguların patolojik yanıt tiplerine göre histopatolojik dağılıma bakıldığında;

Olguların %73,7 'sinde parsiyel yanıt bulunduğundan, tüm tiplerde parsiyel yanıt daha fazla olarak görülmektedir. İnvaziv duktal karsinom olan olan 14 olgudan 1'inde patolojik tam yanıt vardır. İnvaziv lobuler karsinom olan 12 olgunun 3 tanesinde tam yanıt izlenmiştir. Diğer gruba dahil edilmiş olan invaziv meme kanseri, invaziv duktal + invaziv lobuler karsinom, inflamatuvar karsinom olan 12 olgudan 2 tanesinde patolojik tam yanıt mevcuttur ( Şekil 11 ).

Olguların MR yanıt tiplerine göre histopatolojik dağılıma bakıldığında; patolojik yanıt tipi ile benzer olarak parsiyel yanıt çoğunlukta olduğundan tüm histopatolojik tiplerde parsiyel yanıt daha fazla olarak görülmektedir.( Şekil 11 ).

## Şekil 11: Olguların patolojik ve MR yanıt tiplerine göre histopatolojik dağılımı:



## Neoadjuvan kemoterapiye yanıt tiplerinde MR ve patoloji arasında farklılık gösteren olgular:

İnvaziv duktal karsinom tanısı olan, 4 kür EC + 4kür Doksorubisin tedavisi sonrası, MR' da tedaviye tam yanıt olarak değerlendirilen bir olguda, patolojide birkaç odakta 1-2 mm'lik invaziv tümör dokusu görülmesi nedeniyle patolojik yanıt tipi parsiyel yanıt olarak değerlendirilmiştir.

Yine invaziv lobuler karsinom tanısı olan 4 kür EC + 4 kür Paklitaksel tedavisi alan olguda, tedavi sonrası MR'da heterojen kontrastlanan odaklar gözlenmiş ancak, tedavi öncesi izlenen tümör dokusu tamamen kaybolduğundan tam yanıt olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi sonrası histopatolojik değerlendirmede 1-2 mm'lik invaziv tümör hücreleri görüldüğü için patolojik yanıt tipi parsiyel yanıt olarak kabul edilmiştir.

Yukarıdaki iki olguda MR ve patolojik yanıt tipleri birbirine çok yakın olmakla birlikte milimetrikde olsa, invaziv tümör hücresi görülmesi nedeniyle patolojik yanıt tipleri parsiyel olarak kabul edilmiştir.

Yaygın intraduktal komponent içeren invaziv duktal karsinom olan ve MRG' de 3 cm çapında lobüle konturlu, spiküler uzanımları olan, diffüz büyüyen kitleli bir olguda, 4 kür FEC + 4 kür Doksorubisin + Trastuzumab tedavisi sonrası, MR yanıt tipi stabil hastalık iken, 1 ay sonra yapılan cerrahi sonrası histopatolojik değerlendirmede invaziv tümör saptanmamıştır, in situ duktal karsinom ve kemoterapiye bağlı fibrotik değişiklikler izlenmiştir. Patolojik yanıt tipi tam yanıt olarak değerlendirilmiştir.

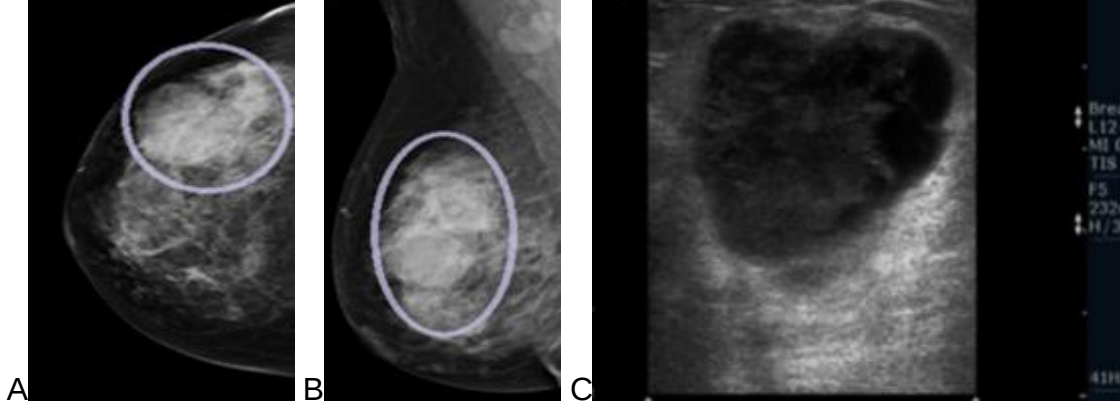
38 olgudan 1 tanesinde, mamografi, USG, MR ve patolojik yanıt progresyon olarak değerlendirilmiştir. Bu olgunun invaziv duktal karsinom tanısı vardır ve tedavi öncesi MR'da meme dokusunda ve ciltte ödem izlenmiştir, aksiller lenfadenopatisi mevcuttur. 4 kür FEC+ 4 kür Doksorubisin tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrası tetkiklerinde kitlesel lezyon boyutunda %50 artış ve yeni kontrastlanan lezyonlar ortaya çıkmıştır. Cerrahi sonrası tüm kadranda invaziv tümör görülmüştür, multifokal – multisentrik tümör ile uyumlu olarak raporlanmıştır.

İnvaziv duktal + invaziv lobular karsinom tanısı olan ve tedavi öncesi 5 cm çapında heterojen kontrastlanma gösteren lezyon, 8 kür tedavi sonrası MR' da %70 oranında küçülmüştür. 1 ay içerisinde cerrahi eksizyon sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmede invaziv tümör saptanmamıştır.

## 6. ÖRNEK OLGULAR

**OLGU 1 :** Sol memede kitle yakınması ile başvuran 55 yaşında kadın hasta.

### Tedavi öncesi mamografi – USG:

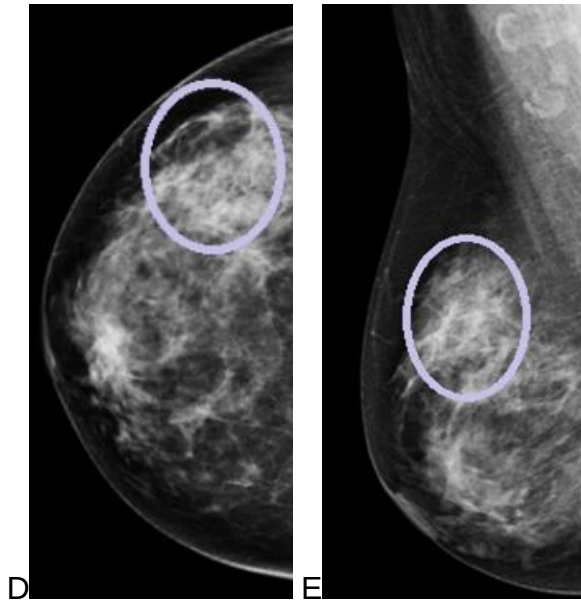


A, B: Sol meme kraniokaudal ve mediolateral oblik pozisyonlarda mamografi görüntüleri, C: Sol meme USG görüntüsü: Sol meme ÜDK-ADK bileşke düzeyinde ÜDK' na doğru uzanım gösteren, yaklaşık 3,5 x 3 cm boyutlarında olan, USG' de kistik-solid komponentler içeren, düzensiz-lobüle konturlu kitlesel lezyon ve komşuluğunda solid kitlesel lezyonlar izlenmiştir.

Bulgular multisentrik-multifokal meme tümörü ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Sol aksillada en büyüğü 2,5 cm çapında malign görünümde lenf nodları izlenmiştir.

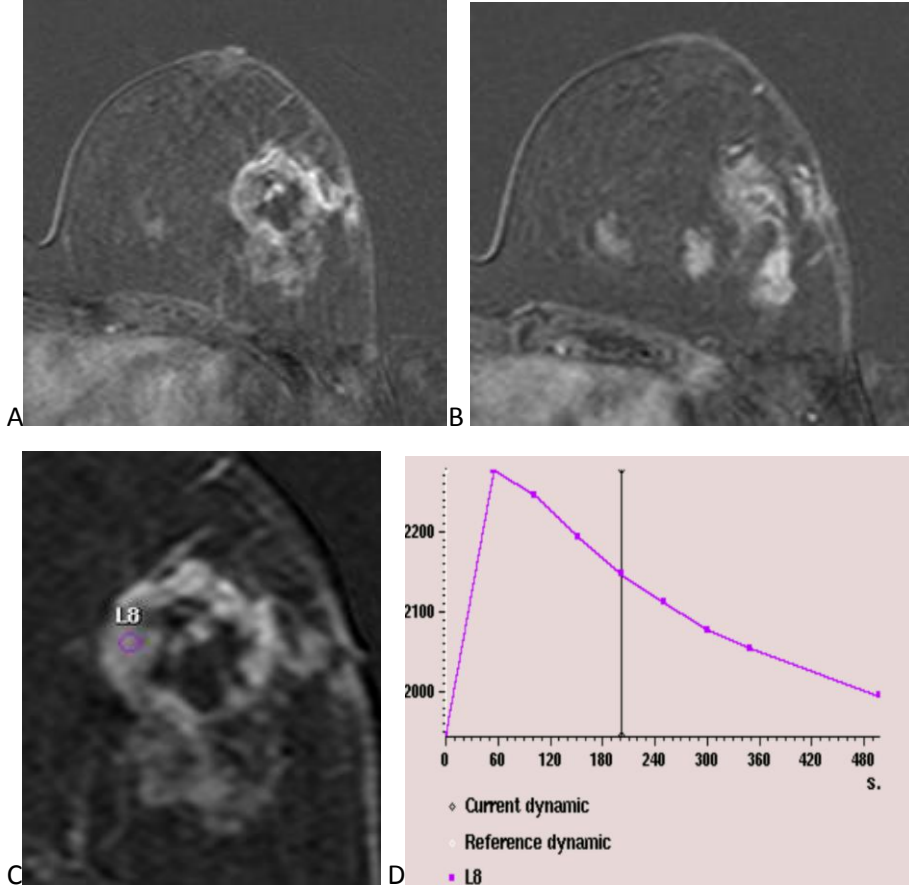
### Tedavi sonrası Mamografi:



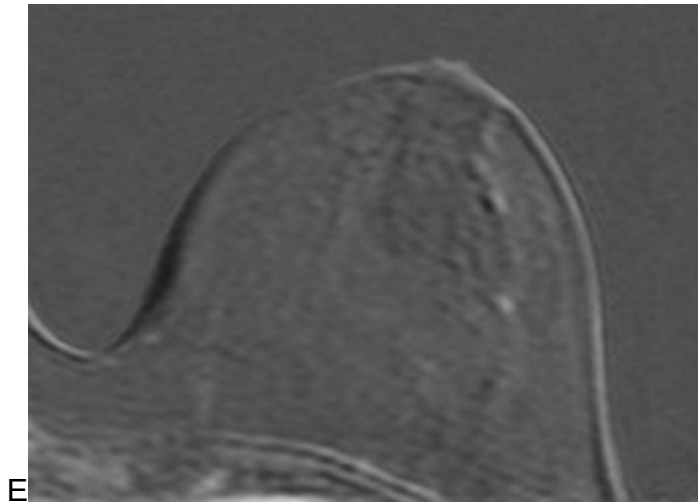
D, E: Olguya ait önceki inceleme ile karşılaştırıldığında sol memede yer alan, yaklaşık 3,5 cm çapındaki, düzensiz sınırlı lezyonun boyutsal olarak belirgin gerilediği izlenmektedir. Kemoterapiye %70 yanıt ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

**MAMOGRAFİ YANIT TİPİ: PARSİYEL YANIT**

### Olgu 1 Tedavi öncesi MR:



### Tedavi sonrası MR:

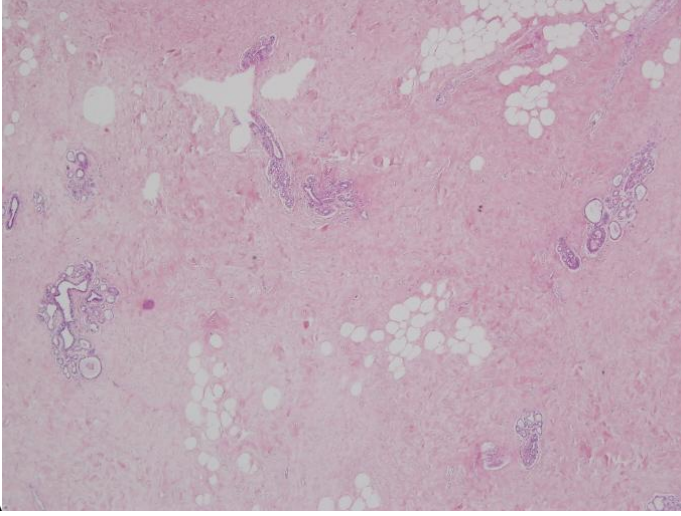


E: Çıkarmalı meme MR görüntüsünde sol memede tedavi altındaki lezyon bu aşamada izlenmemiştir. Kitle lezyonu ya da patolojik kontrastlanma saptanmamıştır.

**MR YANIT TİPİ: TAM YANIT**

Tedavi öncesi tru-cut biopsi sonucu; invaziv meme karsinomu olarak çıkan olgunun, neoadjuvan kemoterapisinin tamamlanması ardından yapılan modifiye radikal mastektomi operasyonu sonucunda histopatolojik değerlendirmede invaziv tümör saptanmamıştır.

**Olgu 1: Tedavi sonrası MRM sonucu histopatolojik değerlendirme:**



A

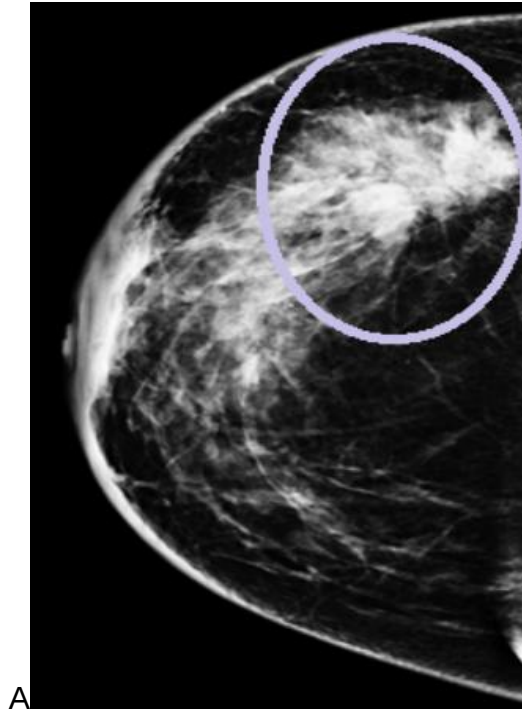
A: Histopatolojik değerlendirilmede kemoterapiye bağlı değişiklikler, yaygın fibrozis, lobuler atrofi alanları izlenmiştir.

**Patolojik Yanıt tipi: TAM YANIT**

## OLGU 2:

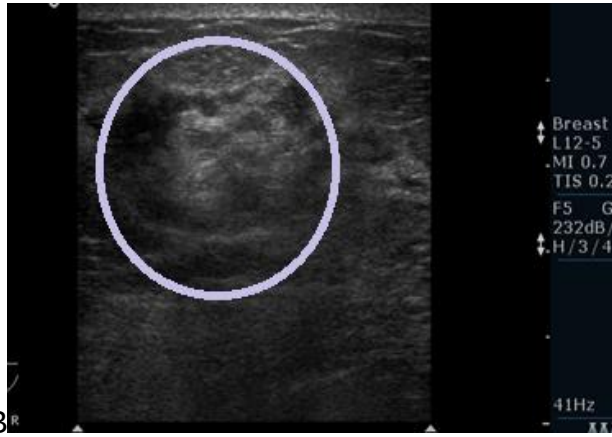
Sağ meme üst dış kadranda kitlesel lezyon nedeniyle başvuran 43 yaşında bayan hasta.

### Tedavi öncesi mamografi - USG:



A: Kraniokaudal pozisyonda alınan mamografi görüntüsü, B: Sağ meme USG görüntüsü: Sağ meme ÜDK' da 6 cm çapa ulaşan, doku distorsiyonuna neden olan ve diffüz büyüme özelliği gösteren kitle lezyonu izlenmiştir.

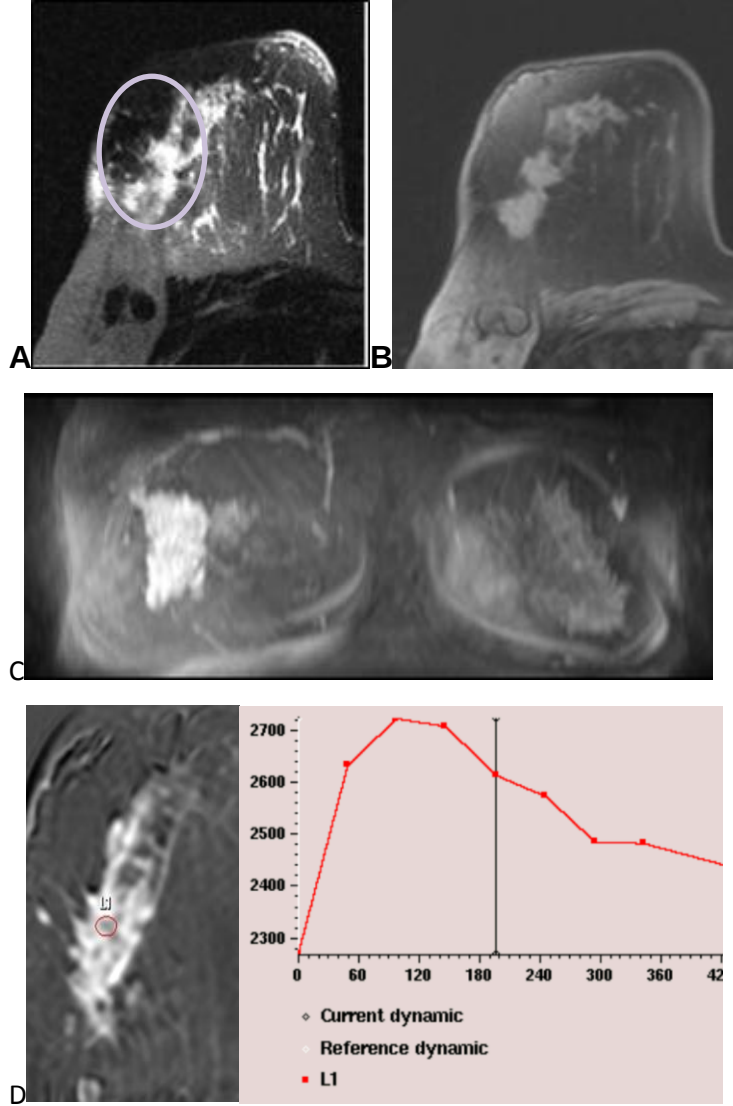
Sağ memede areola ve çevresinde ödemli görünüm mevcuttur.



Tedavi sonu mamografi ve ultrasonografi ile değerlendirilen olguda ilk incelemeler ile karşılaştırıldığında kitlesel lezyon saptanmamıştır. Neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

**Mamografi –USG yanıt tipi: TAM YANIT**

## Olgu 2 Tedavi öncesi MR:



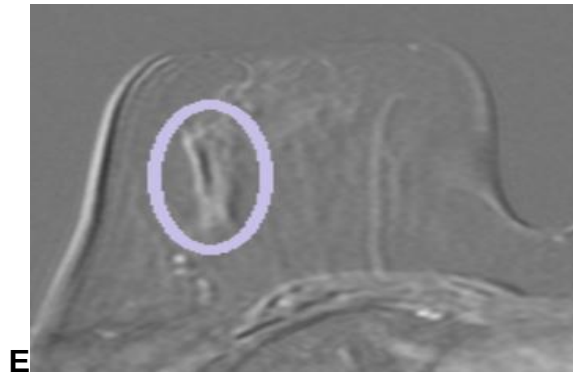
A, B, C, D: Yağ baskılı T2 ağırlıklı ve çıkarmalı görüntülerde;

Sağ memede ÜDK' da cilt invazyonu bulguları gösteren yaklaşık 7 x 4.5 cm boyutlarında, malign görünüm özelliğinde kitlesel lezyon mevcuttur.

Yapılan farmokokinetik değerlendirmede eğri tip 3 paterndedir.

Sağ aksillada malign özellikte pake formu oluşturan çok sayıda lenf nodları izlenmiştir.

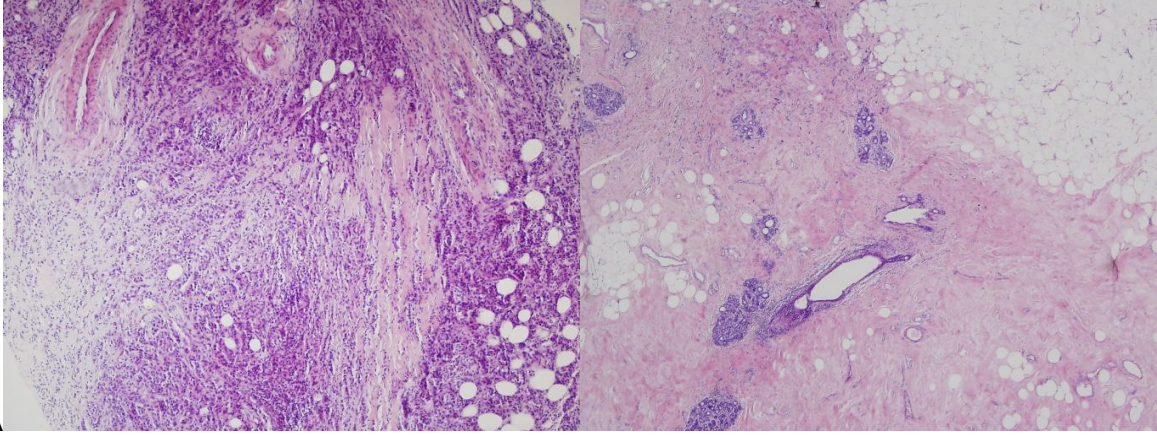
## Tedavi sonrası MR:



E: Sağ meme çıkarmalı görüntüde dış kadranda izlenen kitle lezyonunun yeni incelemede ayırt edilemediği ancak bu lokalizasyonda heterojen kontrastlanan bazı odakların mevcut olduğu izlenmektedir. Görünüm kemoterapiye yanıt ile uyumludur.

**MR YANIT TİPİ: PARŞİYEL YANIT**

**Olgu 2: Tedavi sonrası yapılan MRM sonucu histopatolojik değerlendirme:**



A

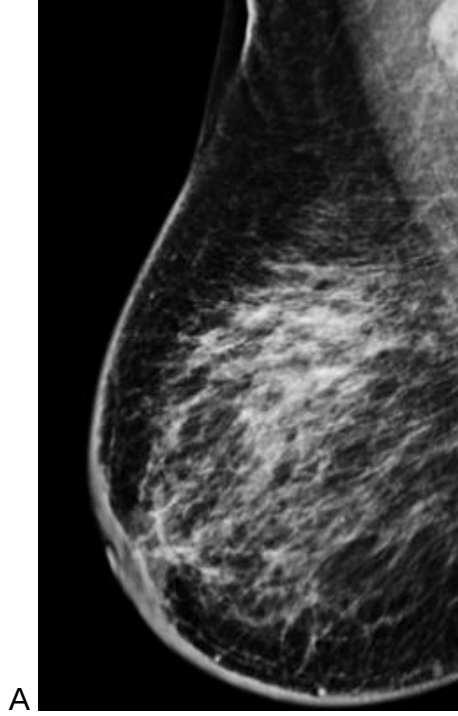
A: Neoadjuvan kemoterapi öncesi tru-cut biopsi ile histopatolojik tanısı invaziv lobuler karsinom olarak gelen hastaya, tedavi sonrasında modifiye radikal mastektomi operasyonu uygulanmış. Histopatolojik değerlendirmede, yaklaşık 3 x 4 cm' lik alanda en büyüğü birkaç milimetre olan multipl rezidüel tümör odakları ve kemoterapiye bağlı değişiklikler ( fibrozis, lobuler atrofi) gözlenmiştir.

**Patolojik yanıt tipi: PARŞİYEL YANIT**

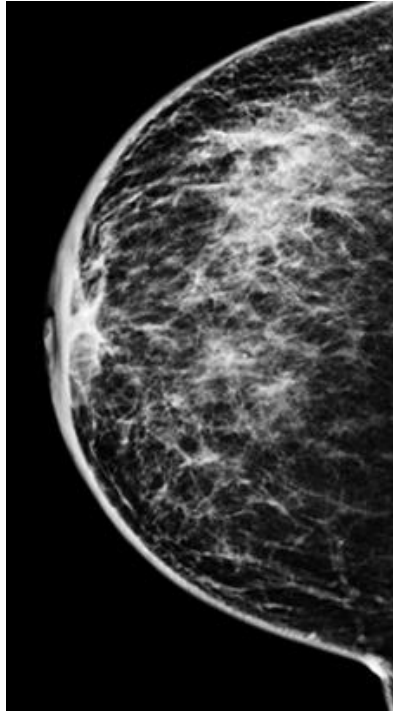
### OLGU 3:

66 yaşında, BIRADS 2 meme paterni olan, sağ memede kitle şikayeti ile başvuran olgu.

#### Tedavi öncesi mamografi:



A

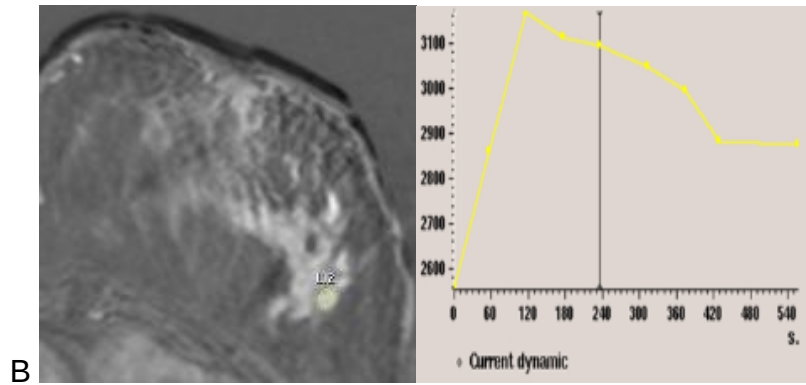
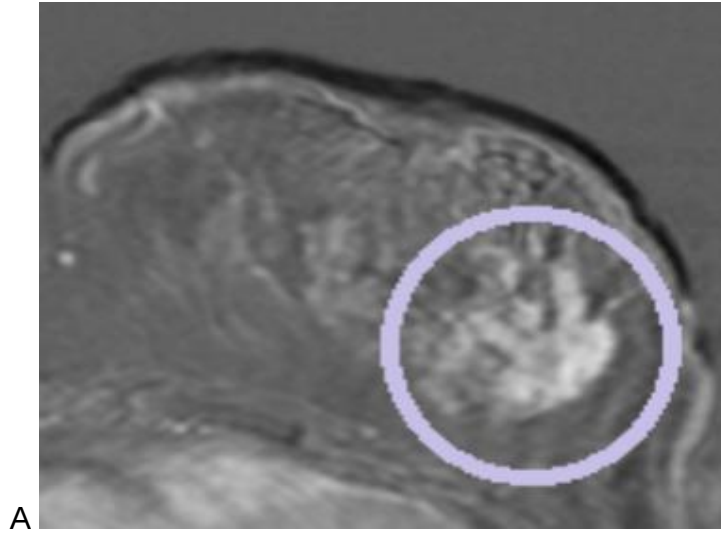


B

A, B: Sol meme mediolateral oblik ve kraniokaudal görüntülerde; ÜDK-ADK bileşkesinde 4 cm' lik alanda asimetrik noduler yoğunluk artımı ve bu alanda dağınık birkaç adet mikro kalsifikasyon dikkati çekmiştir. Komşuluğunda satelit ile uyumlu yaklaşık 1cm' lik bir başka benzer noduler yoğunluk artımı mevcuttur.

Tedavi sonrası olguya ait mamografi- ultrasonografi incelemesi bulunmamaktadır.

### Olgu 3 Tedavi öncesi MR:

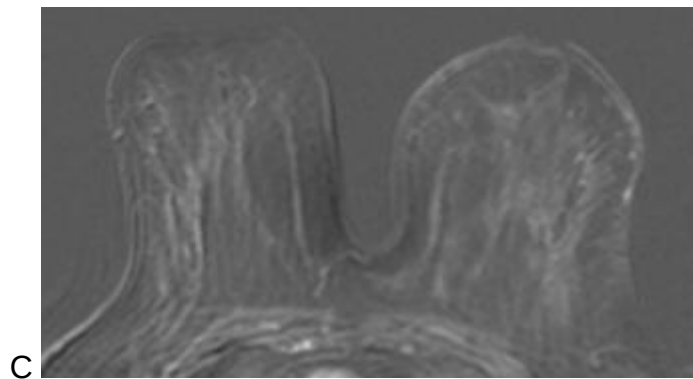


A, B: Sol meme çıkarmalı MR görüntülerinde;

Sol meme dış kadranda 6 cm çapa ulaşan, ışınal sınırlı, doku distrofinin eşlik ettiği, areola arkasına uzanan, meme başını çeken, yoğun kontrast tutan, washout gösteren kitlesel lezyon mevcuttur. Tarif edilmiş olan kitlesel lezyonun farmakokinetik eğrisi tip 3 özelliğindedir. Sol meme derisinde ve meme dokusunda ödemli görünüm mevcuttur.

Enflamatuvar karsinom ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

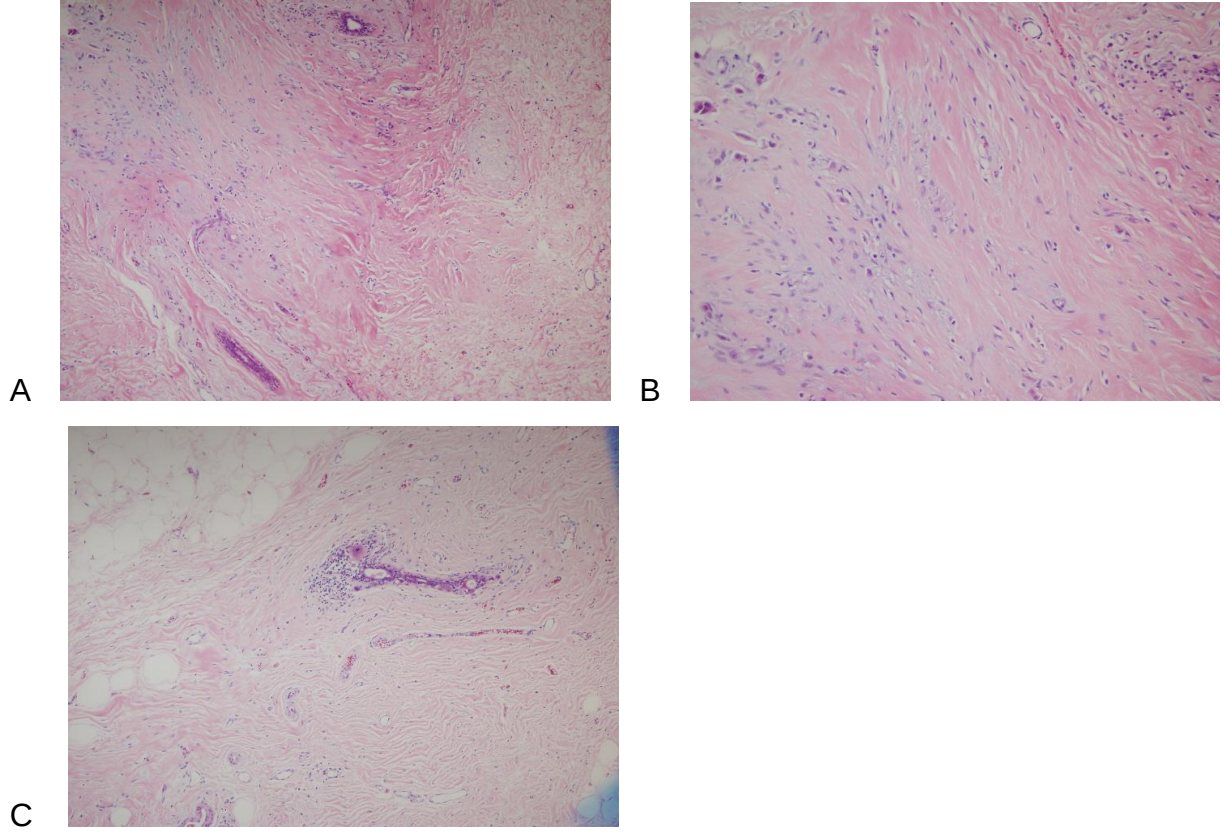
### Tedavi sonrası MR:



C: Tedavi tamamlandıktan sonra çekilen meme MR incelemesinde çıkarmalı görüntülerde kitlesel lezyon saptanmamıştır. Patolojik kontrastlanma alanı izlenmemiştir.

**MR YANIT TİPİ: TAM YANIT**

**Olgu 3: Tedavi sonrası yapılan MRM sonucu histopatolojik değerlendirme:**



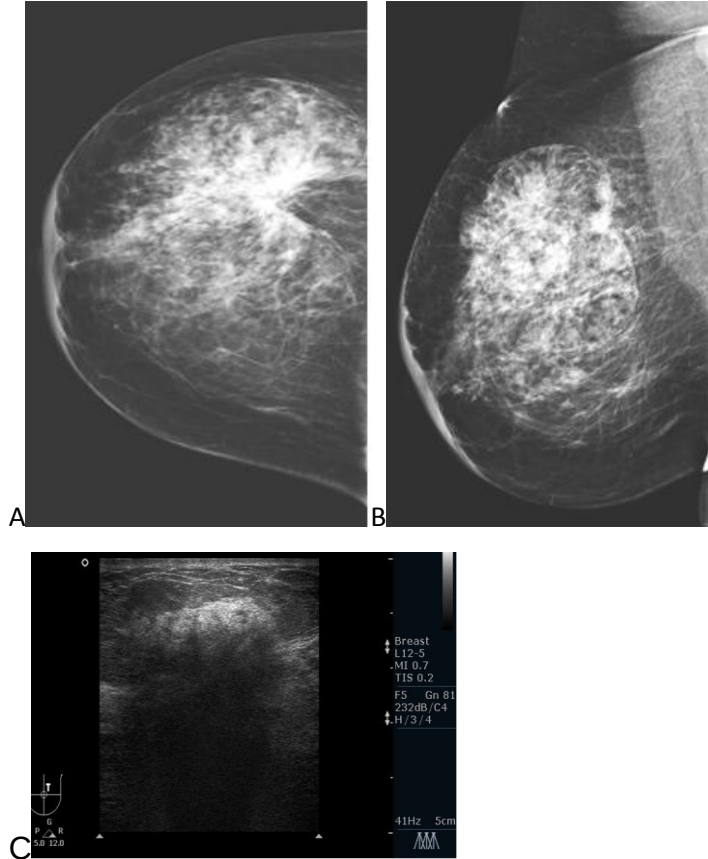
A, B, C: Tedavi öncesi tru-cut biopsi ile invaziv duktal karsinom tanısı alan olguya, neoadjuvan kemoterapisi tamamlandıktan sonra uygulanan MRM operasyonu sonrasında histopatolojik değerlendirmede; yaygın kemoterapi değişiklikleri ( fibrozis, çok sayıda histiyosit toplulukları, lobuler atrofi) yanısıra bir alanda fibrotik stroma içerisinde 3-5 izole hücre şeklinde kemoterapi değişikliği gösteren malign hücreler izlenmiştir.

**Patolojik yanıt tipi: PARŞİYEL YANIT**

#### OLGU 4:

48 yaşında BIRADS 2 meme paterni olan ve sol memede kitle şikayeti ile başvuran olgu.

#### Tedavi öncesi mammografi – USG görüntüsü

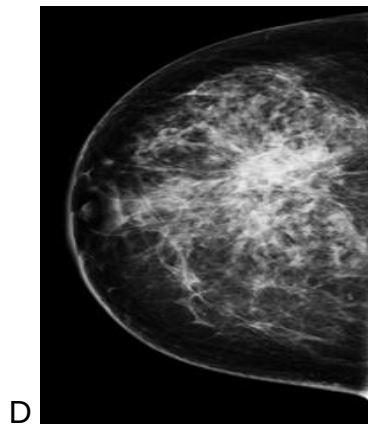


A, B: Sol meme kraniokaudal ve mediolateral görüntüler

C: Sol meme USG görüntüsü

A, B, C: Sol meme ÜDK' da, diffüz büyüyen tümör açısından anlamlı, net olarak boyut ölçülemeyen, USG' de sınırları net olarak değerlendirilemeyen, hipekoik BIRADS -5 heterojen kitlesel lezyon

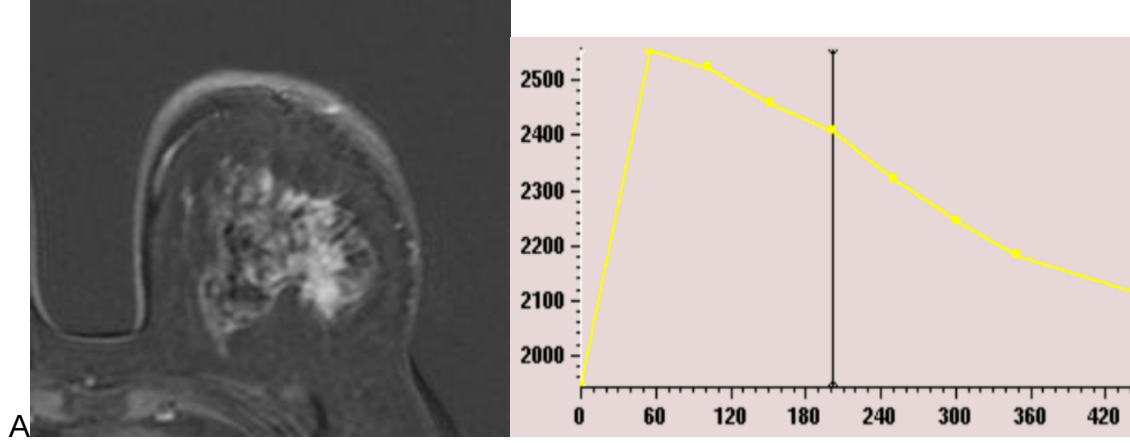
#### Tedavi sonrası mammografi



D: Tedavi sonrası sol meme kraniokaudal görüntüsünde ÜDK' da, diffüz büyüyen tümör açısından anlamlı, net olarak boyut ölçülemeyen, BIRADS 5 heterojen kitlesel lezyonda %30' un altında boyutsal küçülme mevcuttur.

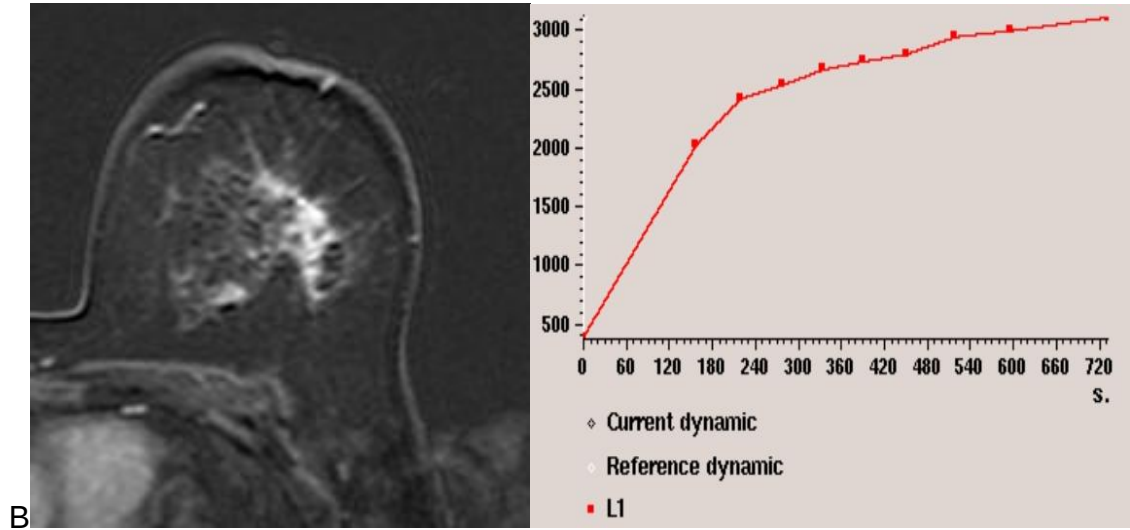
**Mammografi: STABİL HASTALIK**

#### Olgu 4 Tedavi öncesi MR



A: Sol memede ağırlıklı olarak orta ve dis kadranda, alt kadrandan üst kadrana yayılım gösteren, yaklaşık 5x6 cm boyutunda, yaygın, diffüz büyüyen (BIRADS-5) malign tümör ile uyumlu lezyon izlenmiştir. Sol meme cildi kalın görünümündedir.

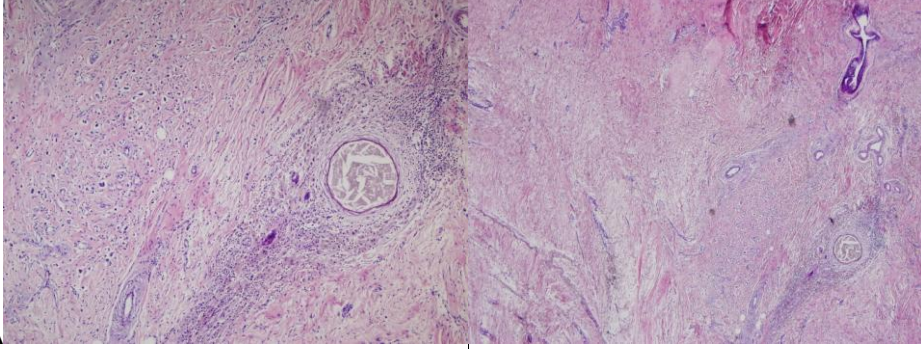
#### Tedavi sonrası MR



B: Tedavi sonrasında sol memede izlenen kitlesel lezyonda yaklaşık %40 oranında boyutsal küçülme mevcuttur. Farmokinetik eğri tipi tip 3'den tip 1'e dönmüştür.

**MR: PARŞİYEL YANIT**

**Olgu 4: Tedavi sonrası yapılan MRM sonucu histopatolojik değerlendirme:**



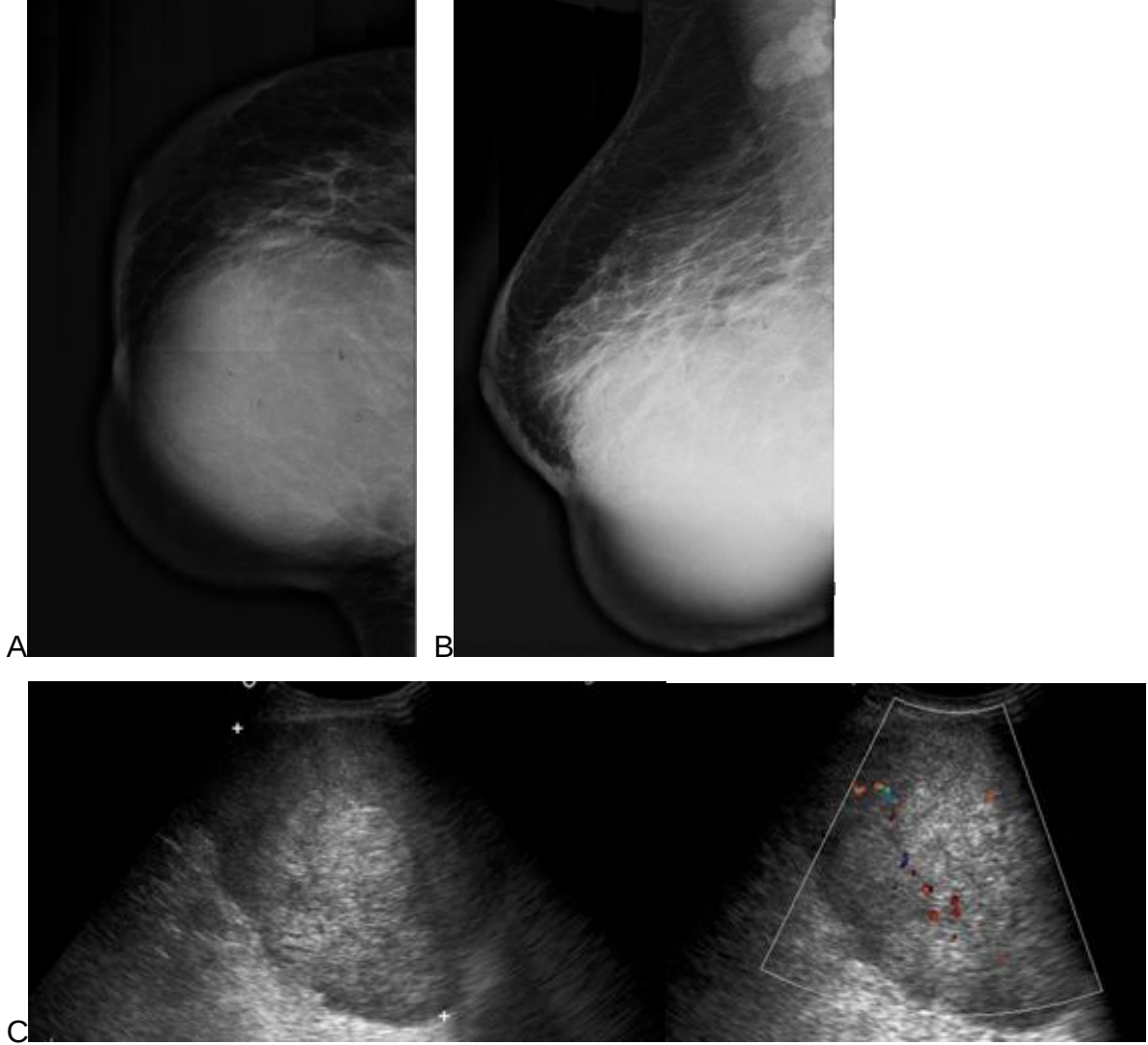
A

A: Tedavi öncesi yapılan tru – cut biopsi patoloji sonucu; invaziv lobuler karsinom gelen olguya 8 kür kemoterapi sonrası MRM (modifiye radikal mastektomi) operasyonu yapılmıştır. Histopatolojik sonuç: En geniş yerinde çapı 1.5 cm ölçülen multifokal multisentrik invaziv lobuler karsinom ve kemoterapiye sekonder değişiklikler olarak raporlanmıştır. ( A: Küçük büyütme, B: Büyük büyütme)

**Patolojik Yanıt Tipi: PARSİYEL YANIT**

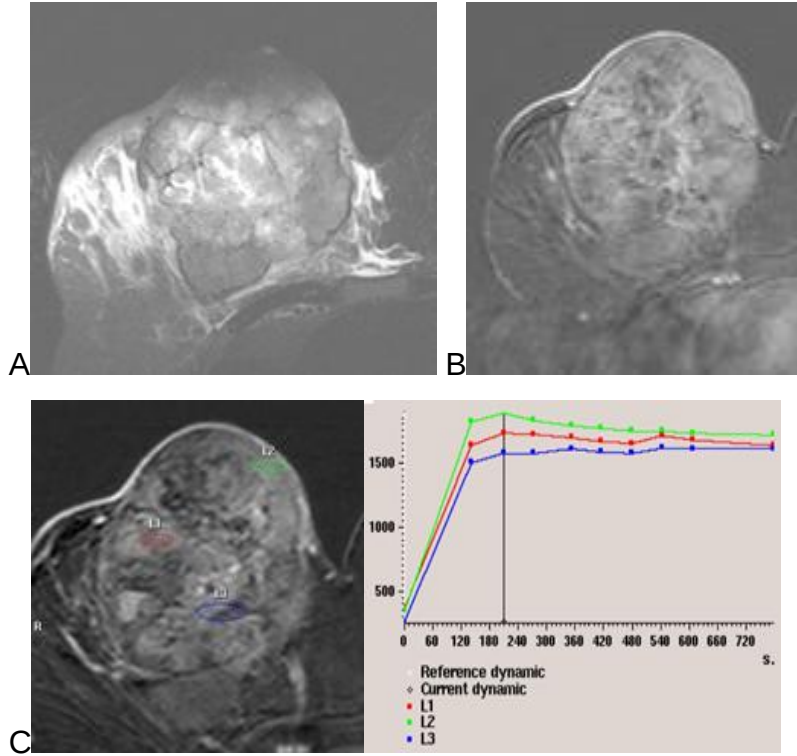
**OLGU 5:** 39 yaşında BIRADS 2 meme paterni olan ve sağ memede kitle şikayeti ile başvuran bayan hasta.

**Tedavi öncesi Mammografi – USG :**



A, B: Sağ meme kraniokaudal ve mediolateral oblik poz mamografi görüntüleri, C: Sağ meme konveks prob kullanılarak yapılmış olan B- mode ve renkli Doppler USG görüntüleri: Sağ meme AİK' ı dolduran, ADK ve ÜİK' a doğru da uzanım gösteren, yaklaşık 16 x 13 x 15 cm boyutlara ulaşan lobüle konturlu kitlesel lezyon izlenmiştir. Lezyon ultrasonografik olarak heterojen görünümde izlenmiş olup, renkli Doppler US incelemesinde belirgin vaskülarizasyon göstermektedir. Sağ meme ödemli olarak izlenmektedir. Sağda en büyüğü 2 x1,5 cm boyutlara ulaşan hilusu perifere itilmiş, periferik ve santral vaskülarizasyonu olan multipl malign görünüm özelliklerine sahip lenf nodları izlenmiştir.

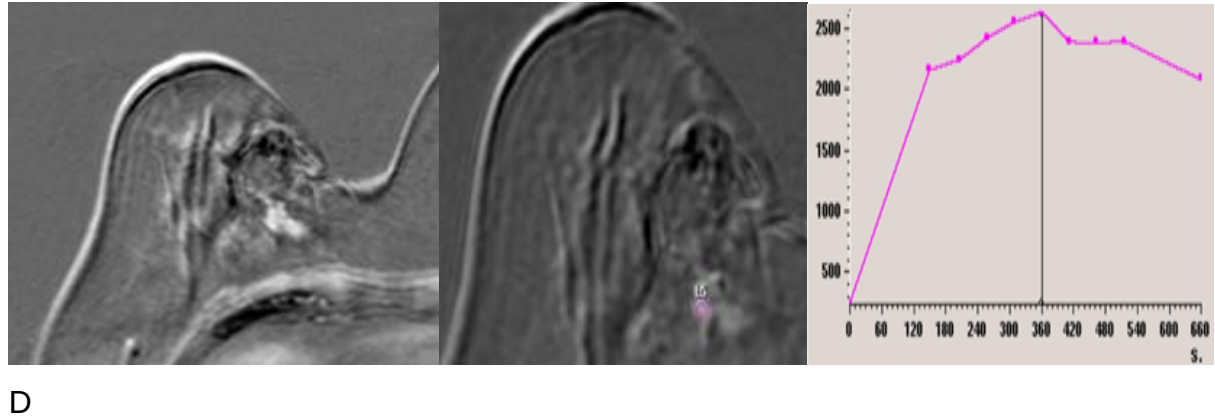
### Olgu 5 Tedavi öncesi MR:



A: T2 ağırlıklı B, C: çıkarmalı dinamik görüntülerde :

Sağ meme alt iç kadranda- üst iç kadranda tama yakın dolduran ve her iki dış kadrana uzanım gösteren, keskin sınırlı, lobüle konturlu, heterojen iç yapıda, yer yer koyu septalar barındıran, düşük kontrastlanan, multiseptalı, yaklaşık 13 x 15 x 16 cm boyutlarında kitle lezyonu izlenmektedir. Meme cildinde bir miktar ödem mevcuttur. Morfolojik ve farmakokinetik özellikleri öncelikle filloides tümörü düşündürmektedir.

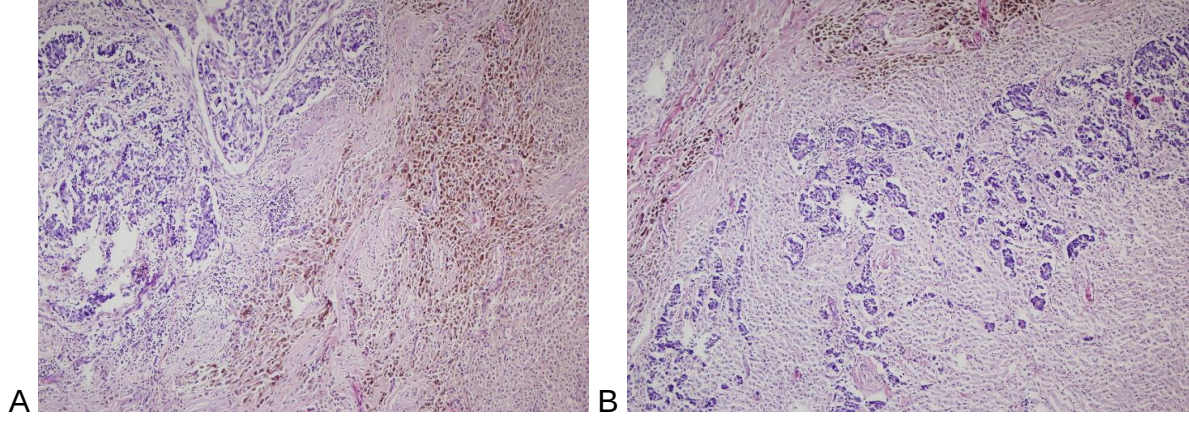
### Tedavi sonrası MR:



D: Çıkarmalı dinamik görüntülerde, 4 kür kemoterapi sonrasında yapılan değerlendirmede; sağ meme alt iç kadranda izlenen sinyal intensite artışı gösteren alanlarda boyutsal gerileme ve bu alanlarda daha az kontrastlanma izlenmiştir. Lezyon boyutu bu incelemede 1x2 cm boyutlarındadır. Bu alana komşu cilt distorsiyone görünümündedir.

**MR YANIT TİPİ: PARSİYEL YANIT**

**Olgu 5: Tedavi sonrası MRM sonucu histopatolojik değerlendirme:**

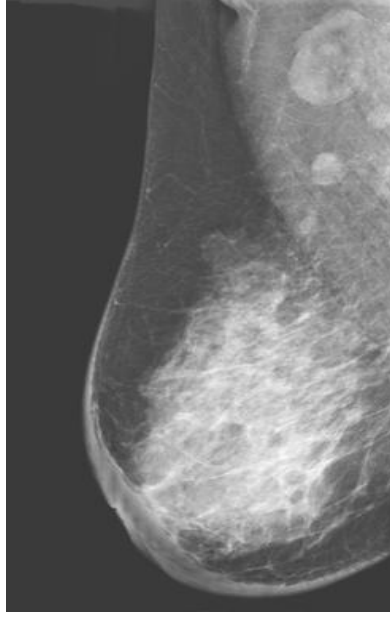
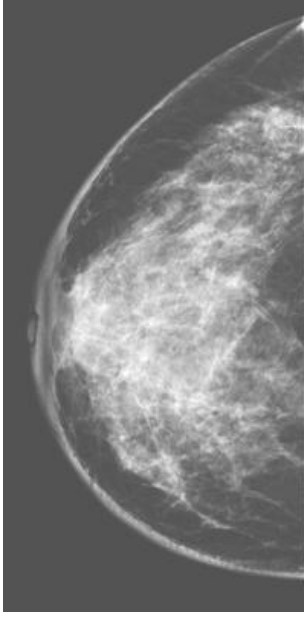


A, B: Olguya tedavi öncesi yapılan tru-cut biopsi patoloji sonucu, invaziv meme kanseri olarak gelmiştir. 4 kür kemoterapisi tamamlandıktan sonra yapılan MRM operasyonu sonrası cerrahi materyalde 2 x 2 cm'lik alanda, çok sayıda pigmentli histiyosit toplulukları arasında 3-5 mm' lik odaklar halinde invaziv tümör dokusu görülmüştür.

**PATOLOJİK YANIT TİPİ: PARŞİYEL YANIT**

**OLGU 6:** 44 yaşında, sol memede kitlesel lezyon ve meme başında akıntı –şişlik şikayetleri ile başvuran hasta.

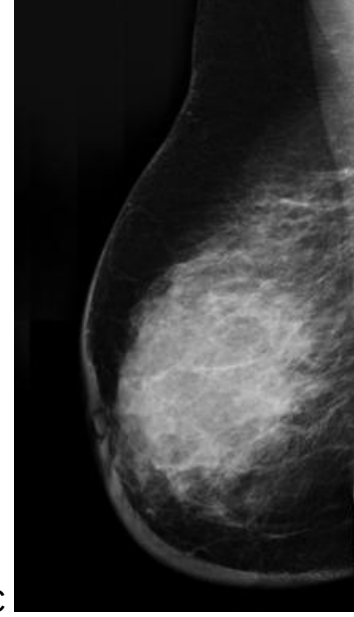
**Tedavi öncesi Mamografi:**



A

B

**Tedavi sonrası Mamografi:**



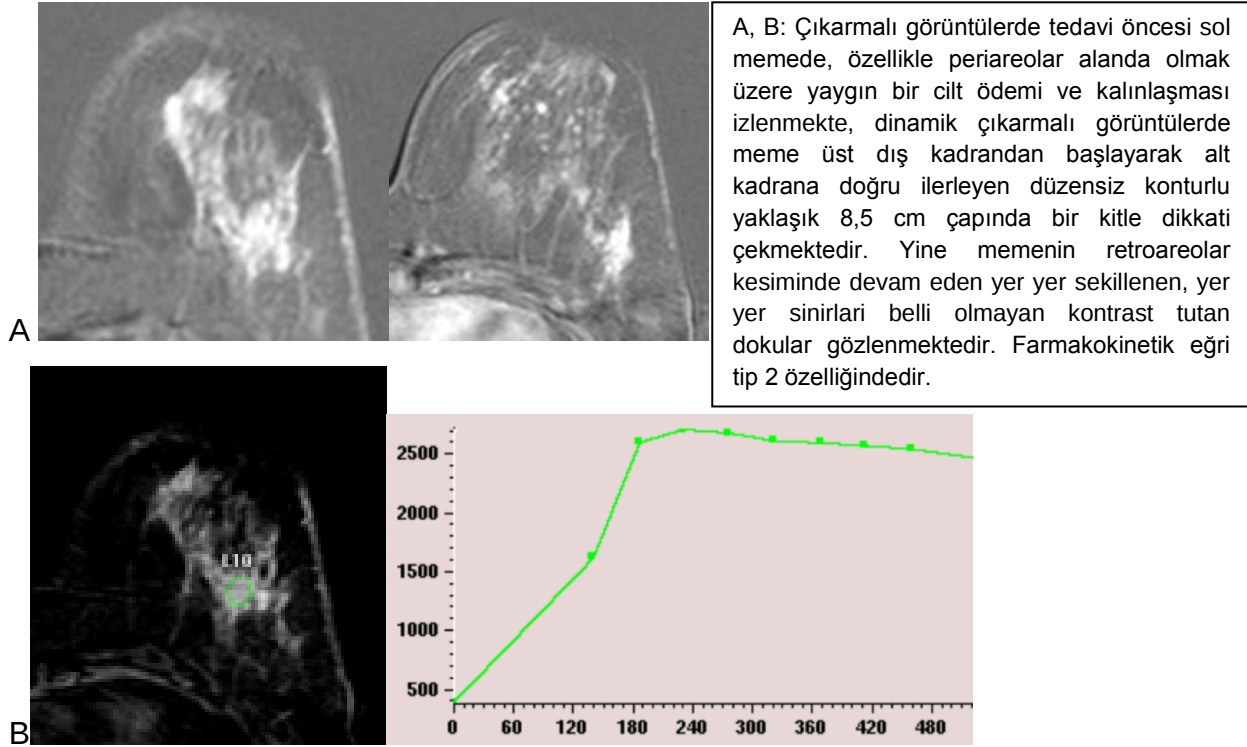
C

A, B: Sol meme kraniokaudal ve mediolateral oblik görüntülerde, memede volüm artışı, ödem, ciltte kalınlaşma (mastit?, enflamatuvar meme CA ?) izlenmektedir. ÜDK' da ayrıca belirgin kitle formu oluşturmayan gruplaşan yaygın mikrokalsifikasyonlar dikkati çekmekte olup bu bölgede ultrasonografik olarak da belirgin kitle formu ayırtedilmemiştir.

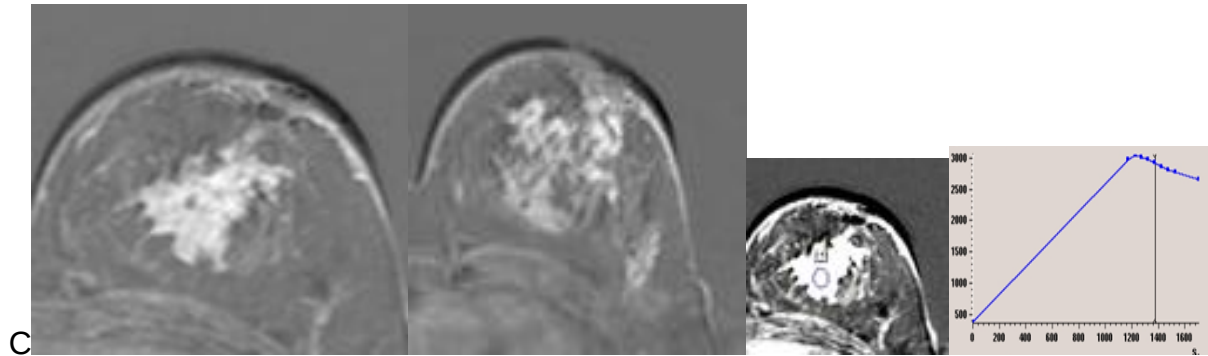
C: Tedavi sonrası mediolateral oblik poz mamografi görüntüsünde sol memede izlenen bulgulara belirgin değişiklik saptanmamıştır.

**Mamografi Yanıt tipi: STABİL HASTALIK**

### Olgu 6 Tedavi öncesi MR:



### Tedavi sonrası MR:



C: Tedavi sonrası çıkarmalı görüntülerde sol memede izlenen multifokal, yaygın kitle lezyonunda bir miktar boyutsal gerileme izlenmektedir. Farmakokinetik değerlendirmede kontrastlanma hızı tedavi öncesi döneme göre yavaşlamıştır. Tip 2 eğriden tip 1 eğri formuna dönmüştür. Ancak boyutsal gerileme %30'un altındadır.

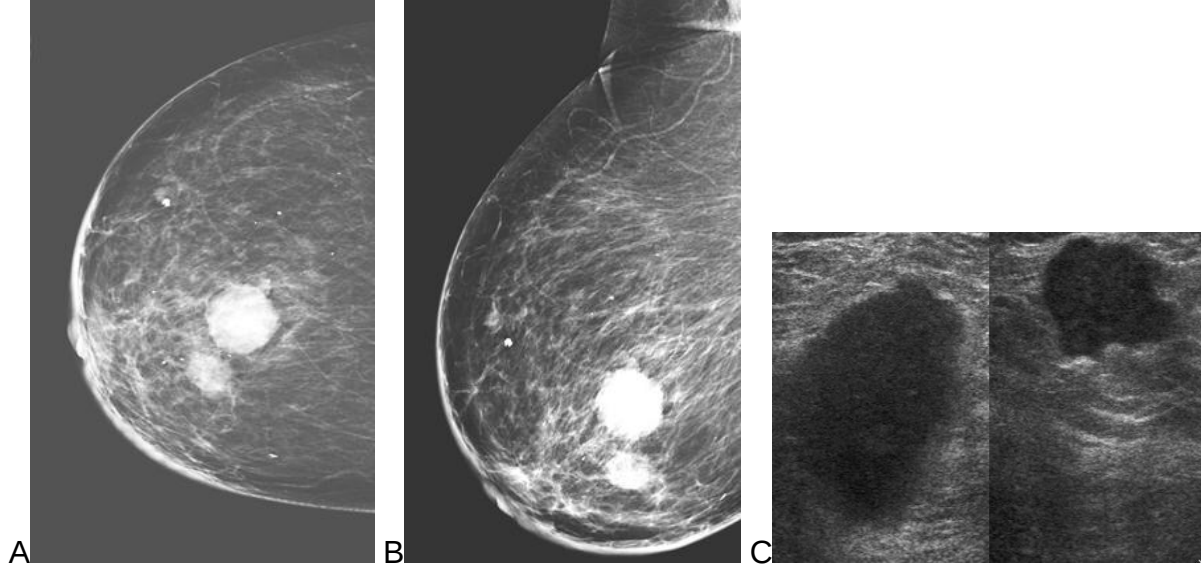
**MR Yanıt tipi: STABİL HASTALIK**

Tedavi öncesi yapılan insizyonel biyopside; histopatolojik sonuç İnflamatuar meme karsinomu olarak gelmiştir. Tedavi sonrası yapılan MRM operasyonu sonucunda inflamatuvar karsinom ile uyumlu yaklaşık 10 cm çapında tümör raporlanmıştır.

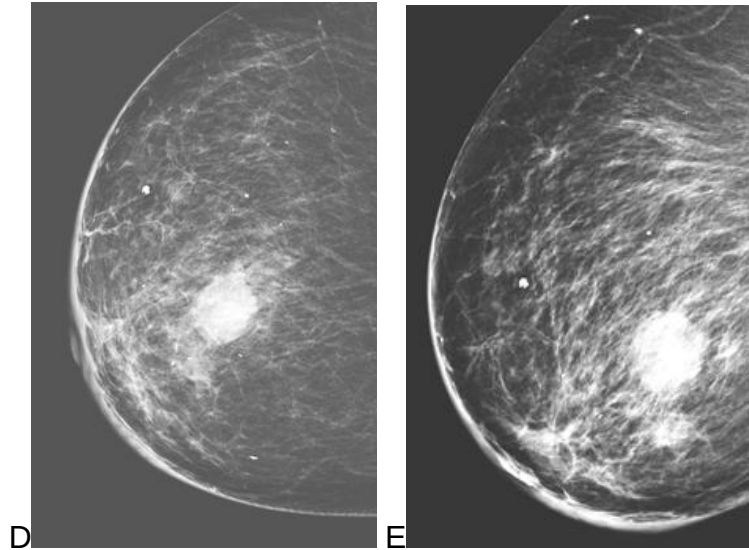
**Patoloji Yanıt Tipi: STABİL HASTALIK**

**OLGU 7:** 83 yaşında sol memede ağrı şikayeti ile başvuran hasta.

**Tedavi öncesi Mamografi - USG:**



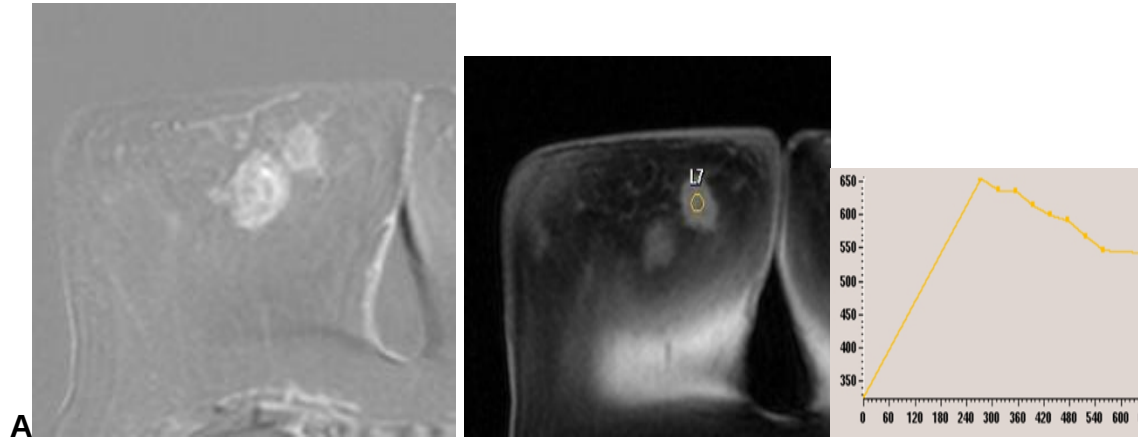
**Tedavi sonrası Mamografi - USG:**



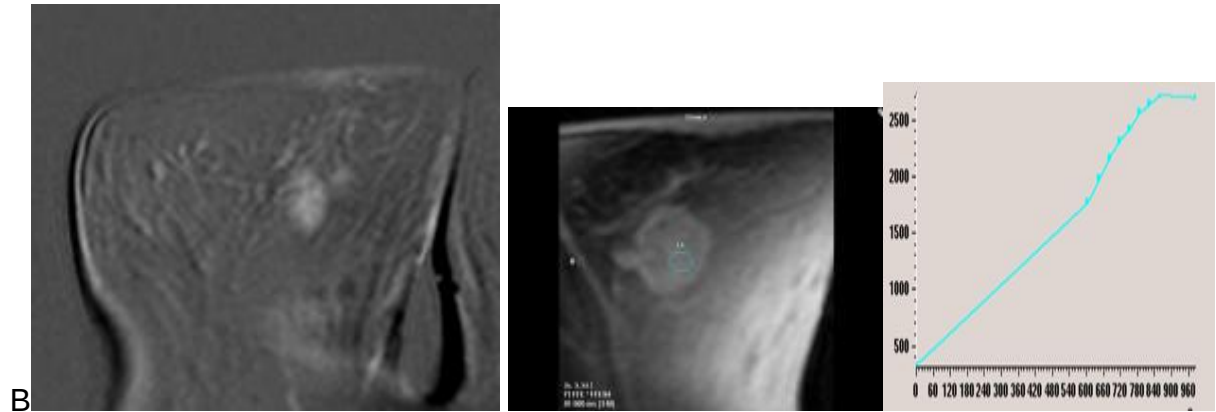
D, E: Sağ meme ADK-AİK bileşkesinde izlenen lezyonlarda tedavi sonrası büyük kitlede minimal gerileme izlenirken, kitleye komşu satellit lezyonda belirgin küçülme izlenmektedir. Ultrasonografide tedavi sonrası anlamlı boyut farkı raporlanmamıştır.

**Mamografi - US yanıt tipi:**  
**STABİL HASTALIK**

### Olgu 7 Tedavi öncesi MR:



### Tedavi sonrası MR:



A, B: Tedavi öncesi ve sonrası çıkarmalı görüntüler: Sağ meme üst iç kadran-alt iç kadran bileşkesinde heterojen iç yapıda, lobüle sinir özellikleri gösteren, periferik kontrastlanan birbirine komşu tanımlanan lezyonlarda 5 mm' lik boyutsal regresyon saptanmıştır. Farmakokinetik eğri tipi tip 3'ten tip 1'e dönmüştür. Kontrastlanma hızı azalmıştır.

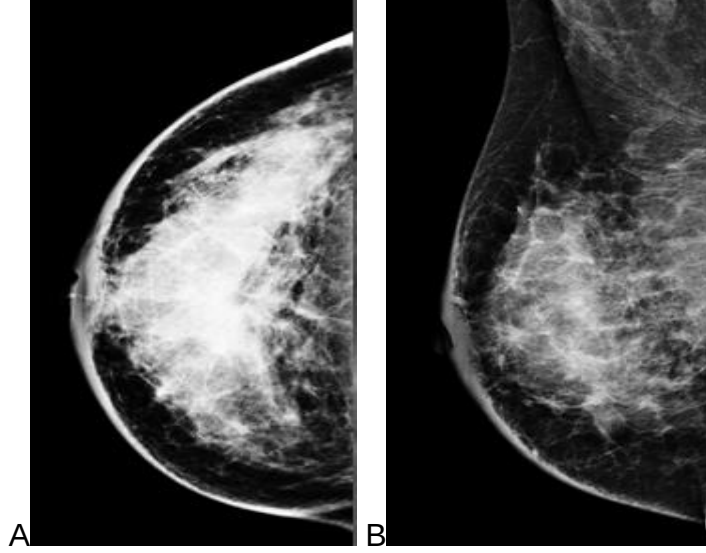
**MR YANIT TİPİ: PARSİYEL YANIT**

Tedavi öncesi yapılan tru – cut biopsi sonucu invaziv lobuler karsinom (pleomorfik tür) olarak gelen hastaya, tedavi sonrası MRM operasyonu yapıldı. Cerrahi materyalin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda 3 cm çapında invaziv tümör saptanmıştır. Ancak tümörün %50'sini nekroz oluşturmaktadır.

**PATOLOJİ YANIT TİPİ: PARSİYEL YANIT**

**OLGU 8:** 41 yaşında, sağ memesinde kitle şikayeti ile başvuran hasta.

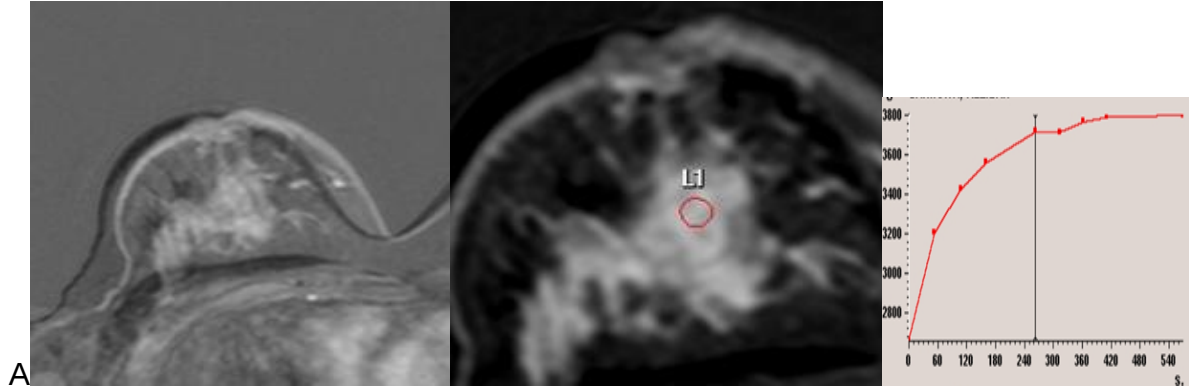
**Tedavi öncesi mamografi - USG:**



A, B: Tedavi öncesi mamografi: Sağ meme retroareolar alanda 16mm çapında düzensiz sınırlı, hipoeoik BI-RADS4 lezyon izlenmiş olup bu lezyonun 7mm lateralinde 7mm çapında satellit lezyon izlenmiştir. Deride ve memede ödem nedeniyle mammografide ayırt edilmemektedir. Üst kadranda dağınık mikrokalsifikasyonlar mevcuttur.

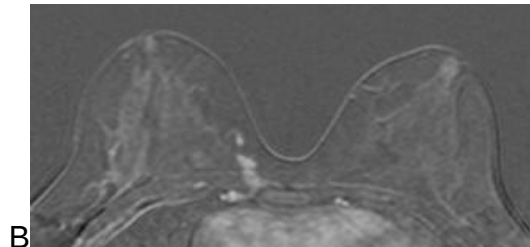
Tedavi sonrası USG' de sağ meme retroareolar alanda doku distorsiyonu şeklinde heterojen alan izlenmiş olup, net kitlesel lezyon şekillenmemektedir.

**Olgu 8 Tedavi öncesi MR:**



A: Tedavi öncesi çıkarmalı görüntülerde sağ meme üst kadranda orta hatta yoğun kontrastlanan alan mevcuttur, farmakokinetik eğri tip 2 özelliğindedir.

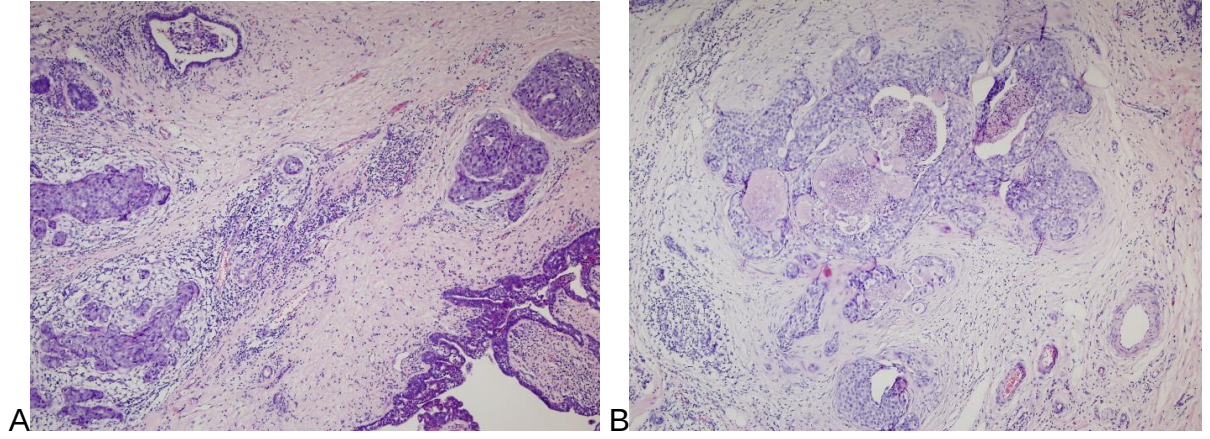
**Tedavi sonrası MR:**



B: Tedavi sonrası çıkarmalı görüntülerde meme dokusunda patolojik kontrastlanma izlenmemektedir.

**MR YANIT TİPİ: TAM YANIT**

**Olgu 8: Tedavi sonrası sağ mastektomi sonucu yapılan histopatolojik değerlendirme:**



A, B: Tedavi öncesi biyopsi sonucu inflamatuvar karsinom olarak gelen hastaya, tedavi sonrası sağ mastektomi yapılmıştır. Histopatolojik değerlendirmede cerrahi materyalde iki ayrı odakta 2 mm ve 3 mm çapında, invaziv tümör dokusu izlenmiştir.

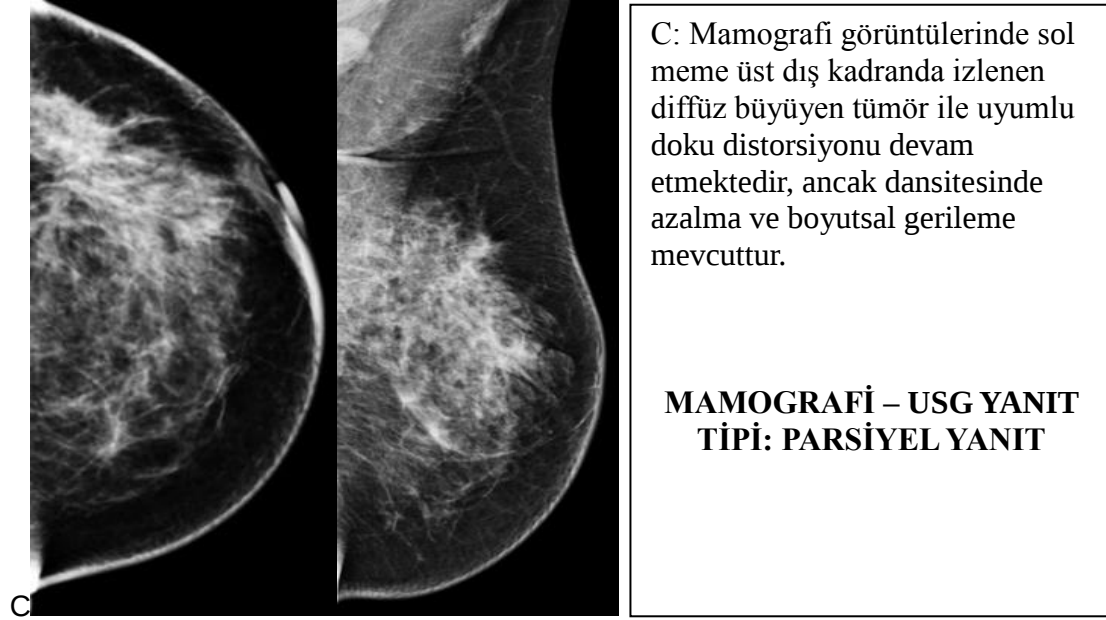
**Patolojik yanıt tipi: PARŞİYEL YANIT**

**OLGU 9:** 40 yaşında sol memede kitle şikayeti ile başvuran bayan hasta.

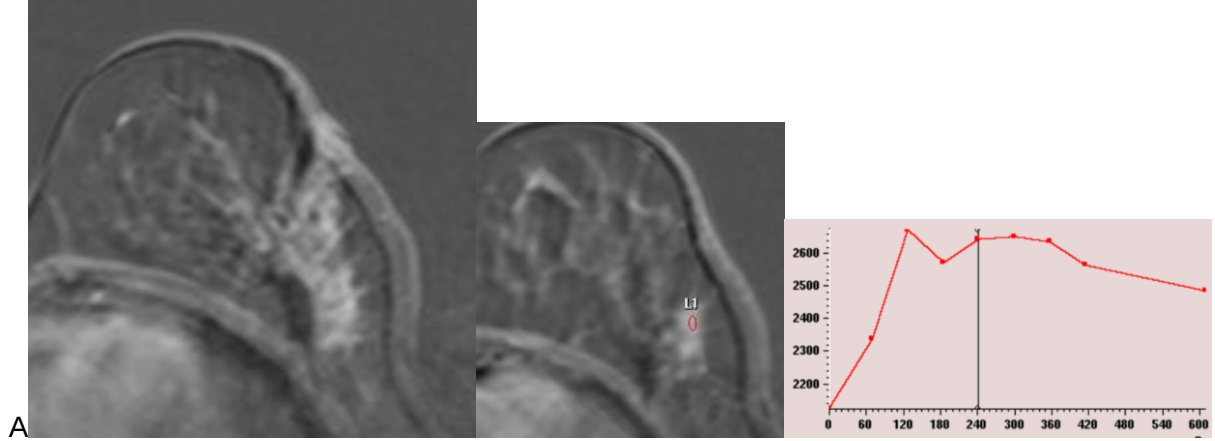
**Tedavi öncesi mamografi ve USG:**



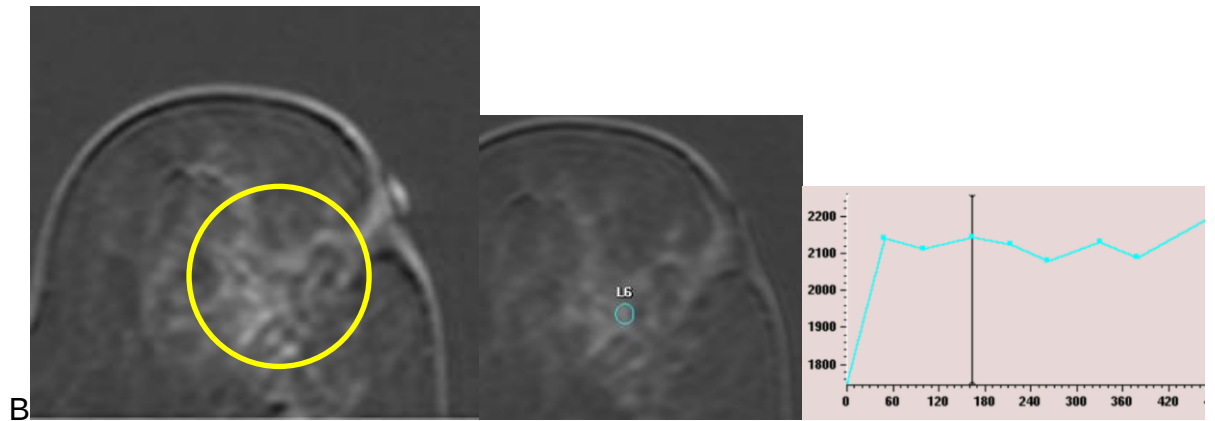
**Tedavi sonrası Mamografi – US**



### OLGU 9 - TEDAVİ ÖNCESİ MR:



### Tedavi sonrası MR:



A: Tedavi öncesi çıkarmalı görüntüde, sol meme dış kadranda heterojen iç yapıda, düzensiz konturlu izlenen kitlesel lezyonda tip 3 farmakokinetik eğri tipi izlenmektedir. B: Tedavi sonrası kitlede belirgin gerileme olduğu, memedeki distorsiyonun ve areoladaki çekintinin azaldığı ve tümör dokusunun adacıklar halinde areolanın arkasında yer aldığı görülmektedir. Farmakokinetik eğri tip 2 karakterindedir.

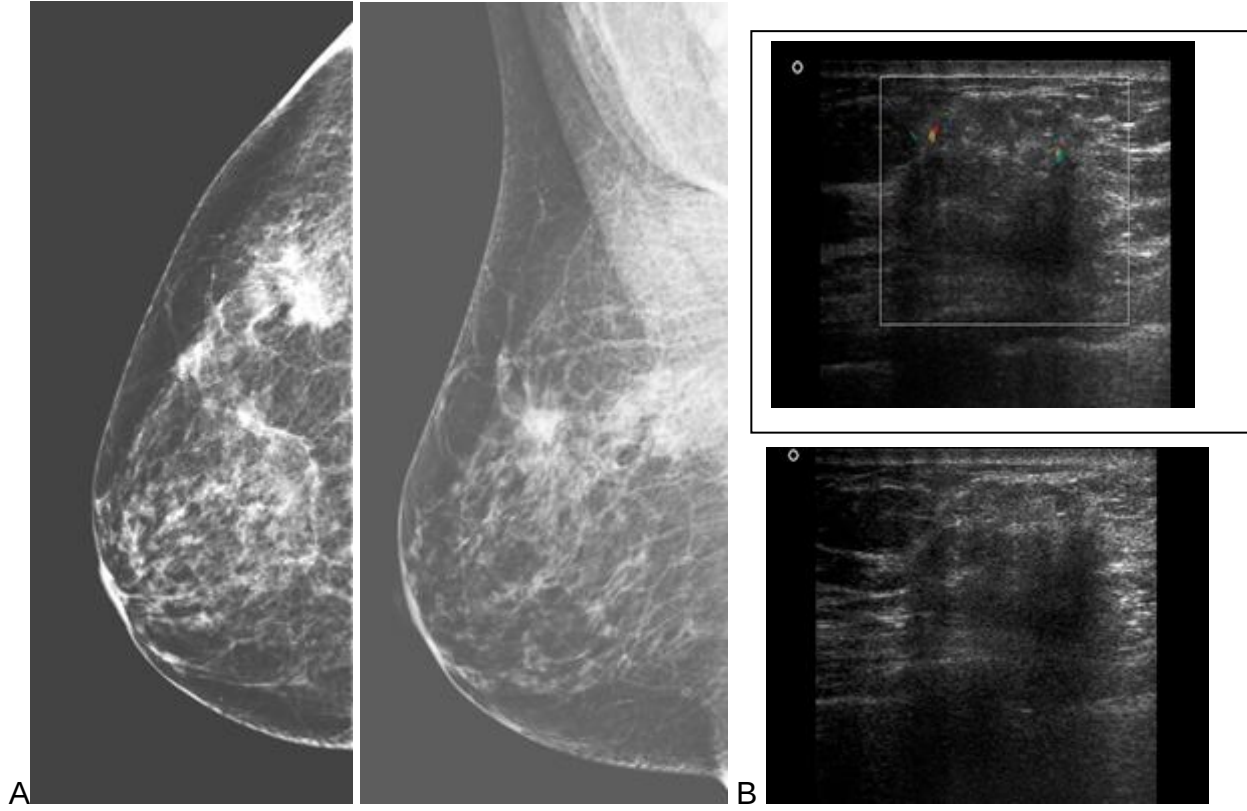
### MR YANIT TİPİ: PARSİYEL YANIT

Tru - cut biopsi sonucu, invaziv duktal + invaziv lobuler karsinom olarak gelen hastaya, tedavi sonrası eksizyon yapılmıştır. Histopatolojik değerlendirmede En büyüğü yaklaşık 3.3 x 1 cm boyutta, diğerleri daha küçük ve fibrotik stroma içersine dağılmış olarak, örneklenen kesitlerin yaklaşık %70'ini oluşturan rezidüel invaziv tümör olarak raporlanmıştır.

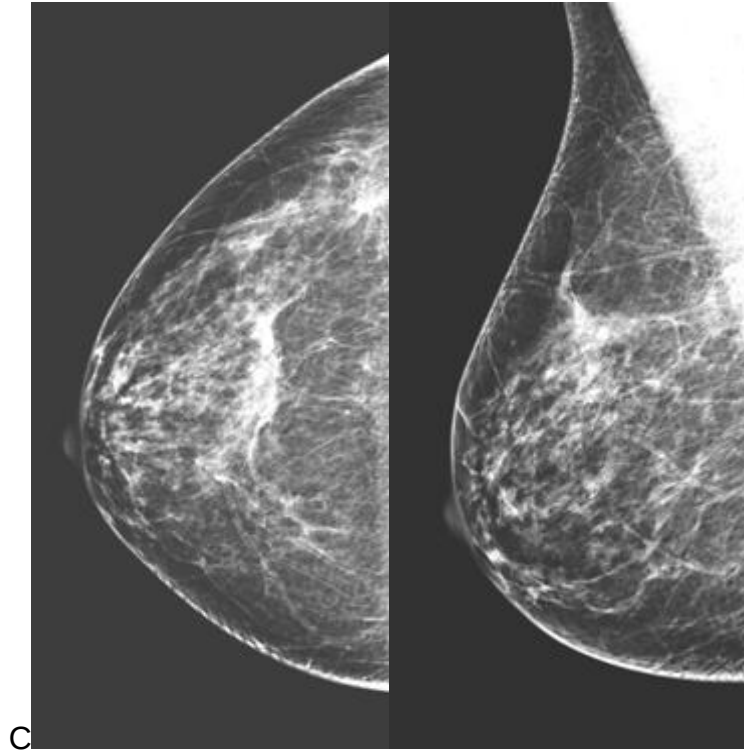
### Patolojik yanıt tipi: PARSİYEL YANIT

**OLGU 10:** 54 yaşında sol memede kitle şikayeti ile başvuran hasta.

**Olgu 10 Tedavi öncesi Mamografi – USG:**



**Tedavi sonrası Mamografi-USG:**

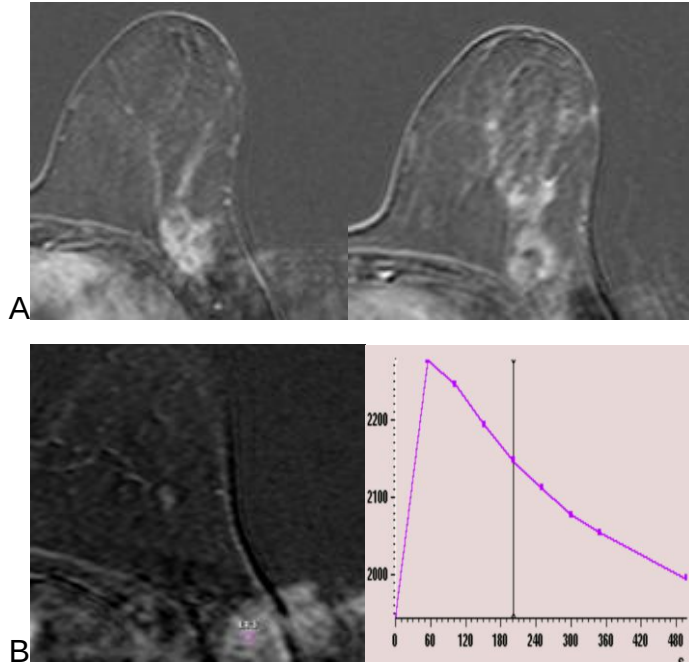


A, B: Tedavi öncesi sol meme ADK-ÜDK bileşkesinde 5 x 2.5 cm boyutlarında, birbirleri ile birleşme eğiliminde multifokal kitlelerden oluşan ultrasonografide posterior akutik gölgesi bulunan BIRADS 5 lezyon mevcuttur.

C: Tedavi sonrası kitlesel şezyon boyutu bir miktar küçülmüştür, ancak net değerlendirme yapılamamaktadır.

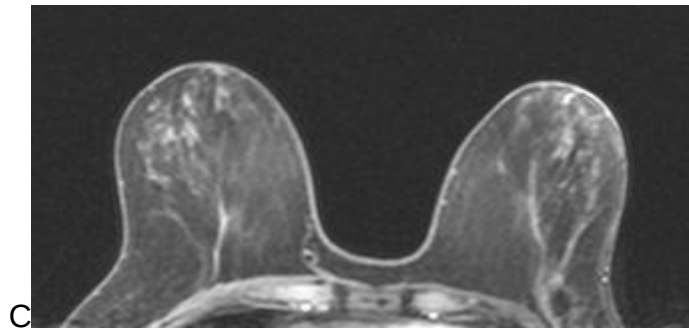
**Mamografi – US yanıt tipi:**  
**STABİL HASTALIK**

### Olgu 10 Tedavi öncesi MR:



A, B: Tedavi öncesi çıkarmalı görüntülerde sol meme ADK' da yaklaşık 2,5 cm çapında santrali nekrotik, heterojen kontrastlanma gösteren BIRADS 5 lezyon mevcuttur. Lezyonun anteriorunda lezyon ile bağlantılı olduğu düşünülen birkaç odak daha malign şekilde kontrastlanma göstermektedir. Tanımlanan bu alan ile birlikte lezyon yaklaşık 4 cm boyuta ulaşmaktadır. Görünüm özellikleri diffüz büyüyen meme tümörünü düşündürmektedir.

### Tedavi sonrası MR:



C: Tedavi sonrası çıkarmalı görüntüde sol meme alt dış kadranda, izlenen kitle lezyonunda tama yakın gerileme izlenmiştir. Ancak komşuluğunda yoğun kontrastlanan birkaç alan olmakla birlikte malign karakterde kinetik eğri izlenmemektedir. Patolojik kontrastlanma saptanmamıştır.

**MR YANIT TİPİ: PARŞİYEL YANIT**

Tedavi öncesi yapılan tru-cut biyopsi sonucu invaziv lobuler karsinom olarak gelmiştir. Tedavi sonrası eksizyon yapılan hastanın cerrahi materyalinin histopatolojik değerlendirilmesinde en geniş yerinde 1.5 cm çapında ölçülen multifokal invaziv lobuler karsinom olarak raporlanmıştır.

**Patoloji yanıt tipi: PARŞİYEL YANIT**

## 7. TARTIŞMA:

Mamografi ve USG meme kanseri tanısında geleneksel olarak kullanılmaktadır. 2 cm'den küçük olan meme kanserlerinde sensitivite %48-76 ve %60-72'dir (85). Meme kanserinin erken tanı ve tedavisinde bu teknikler tatmin edici değildir. Bu nedenle dinamik kontrastlı MRG yüksek tanısal değeri olan bir metod olarak kullanılmaktadır(85).

NAK'ye klinik ve patolojik primer tümör yanıtı primer meme kanserinde uzun dönem sağkalımın bir göstergesidir. Tedavi sırasında tümörün kemoterapiye erken yanıtı, hasta sağkalımını uzatmak için tümör yanıtını arttırmada hastaya özel tedavi protokollerinin oluşturulmasını sağlayabilir(42).

Günümüzde lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi güvenilir bir standart tedavi yaklaşımıdır. Gerek mikrometastatik hastalığın eradikasyonu, gerek kemoterapiye cevabın monitörizasyonu gibi avantajların yanı sıra en önemli avantajlarından biri de başlangıçta MKC için uygun olmayan tümörün küçülmesi veya kaybolması sonucunda seçilmiş bazı vakalarda MKC uygulanabilirliğini artırmasıdır. Bu konuda Singletary ve ark.[87] tarafından M.D. Anderson Kanser Merkezi'nde yapılan ilk çalışmalarda lokal ileri 143 hastanın neoadjuvan kemoterapi sonrası mastektomi spesmenlerindeki patolojik bulgulara göre %23 hastanın MKC uygulanabilir hale geldiği görülmüştür. Bu kriterler başlıca rezidüel kitlenin büyüklüğünün 4 cm veya daha altında olması, multisentrisite olmaması ve başlangıçtaki deri bulgularının tamamen kaybolması olarak belirlenmiştir. Bu sonuçları takiben Bonadonna ve ark.[88] yaptıkları başka bir çalışmada opere edilebilir meme kanserinde neoadjuvan kemoterapinin meme koruyucu cerrahi oranlarını artırdığını göstermişlerdir. Son yıllarda neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidüel tümör boyutunu tahmin eden ve hastaların meme koruyucu cerrahi için uygun olup olmadığını belirleyen bazı nomogramların geliştirilmesi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır(86,89). Olgularımızın % 44.7' sine (17 tanesi) neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi uygulanmıştır. 16 tanesi MRM, 5 tanesi basit mastektomi operasyonu geçirmiştir. Meme koruyucu cerrahi uygulanan olguların NAK sonrası MRG' de saptanan rezidü tümör boyutları 4 cm'nin altındadır. Ayrıca aksiller lenf nodları tedavi sonrası kaybolmuştur. Bu olguların 16 tanesinde

MR yanıt tipi ile patolojik yanıt tipi uyumludur. Ve rezidü tümör çapları arasında 2 olgu dışında MR ve patoloji arasındaki maksimum çap farkı 1 cm' dir.

Son yıllarda taksan içeren yeni kemoterapi protokolleri ile hem meme koruyucu cerrahi oranları hem de tam cevap oranları artmaktadır( 90,91). Bizim olgularımızın hepsine antrasiklin ve taksan grubu ilaçlar verilmiş ve 7 olguya trastuzumab eklenmiştir. Tedavi protokolü açısından olgular oldukça homojendir.

Sonuç olarak, uzun dönem klinik takip bulguları lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi sonrası klinik ve radyolojik bulgularla değerlendirilerek uygun seçilmiş vakalarda meme koruyucu cerrahinin onkolojik olarak güvenle yapılabileceğini göstermektedir(86). Son yıllarda sıklıkla kullanılan taksanlı neoadjuvan kemoterapi protokolleriyle gerek meme koruyucu cerrahi uygulanan hasta oranında artış gerekse lokal nüks oranlarında azalma olup olmadığı konusunda çalışmalar yapılmaktadır (86).

Neoadjuvan KT'nin adjuvan KT uygulamasına göre yaşam avantajı sağlamadığı belirtilmektedir(93,94). Ancak patolojik yanıt, klinik yanıt yada operasyon sırasındaki pozitif lenf nodu sayısı gibi faktörlerin yaşam süresi üzerine etkili olduğunu belirten yazarlar bulunmaktadır (95, 96). Yani primer meme tümörü ve/veya aksiller lenf nodlarının neoadjuvan KT'ye yanıtı bir anlamda in-vivo olarak kemosenstiviteyi ve daha iyi yaşam beklentisini göstermektedir.

Henüz klinik değeri ispatlanmamış olmasına karşın neoadjuvan KT'ye yanıt hastalığın yönetilmesinde kullanılabilir bir prognostik faktör olarak belirtilmektedir(97). Bu nedenle indüksiyon KT'sine yanıtın doğru şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Diğer yandan neoadjuvan KT tümör boyutunu küçülterek meme koruyucu tedaviye olanak sağlamak amacıyla giderek artan oranda kullanılmaya başlanmıştır. Meme koruyucu tedavi planlamasında, cerrahi sınır negatifliğinin sağlanabilmesi için rezidü tümör boyutunun doğru şekilde saptanması önem taşımaktadır.

Schott ve ark. (97) serilerinde %9,8 oranında (4 olgu) patolojik komplet yanıt saptamış olup fizik muayene ile bunlardan 2 tanesini saptayabilmiştir. NSABP B-18 çalışmasında ise patolojik tam yanıt oranı %13 olarak belirtilmekte, tedaviye taxan

ilave edilen B-27 çalışmasında ise bu oran %26'ya çıkmaktadır(101). Ancak NSABP çalışması operabl tümörler üzerine yapılmıştır, bizim olgularımız ise LİMK nedeniyle KT gören hasta popülasyonundan oluşmaktadır. NASBP B-27 çalışması taksanların preoperatif KT protokolüne eklenmesinin tek antrasiklin bazlı KT protokollerine göre patolojik komplet yanıt oranını arttırdığını belirtmektedir (101). Bizim olgularımızın hepsinin tedavisinde taksan ve antrasiklinler kombine olarak kullanılmış ve 7 tanesinin tedavisine trastuzumab eklenmiştir. 38 olguda patolojik tam yanıt oranı % 15,8, MRG tam yanıt oranı %13,2 'dir. Olguların %84,21' inde MRG tedavi yanıtını doğru olarak saptamıştır.

Neoadjuvan KT'ye yanıt geleneksel olarak fizik muayene, mamografi ve meme US ile değerlendirilmektedir. Bu geleneksel metodların yanısıra gelişmiş merkezlerde MR inceleme de yanıt değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Hatta literatürde son yıllarda neoadjuvan KT'ye yanıtın mümkün olan en erken dönemde belirlenebilmesine yönelik diffüzyon MR (98), MR spektroskopi ve PET (99) ile yapılmış çalışmalar yayınlanmıştır. Ancak henüz ülkemizde MR inceleme neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde rutin kullanıma girmediği gibi, birçok merkezde tedavi sadece fizik muayene bulgularına göre yönlendirilebilmektedir. Yanıt değerlendirmesinde kullanılacak ideal yöntemin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması gereklidir. Meme MR inceleme halen invazif meme kanseri için duyarlılığı en yüksek (yaklaşık %100) tanı yöntemidir. Özgüllüğü nispeten düşük olmasına rağmen yine de diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha başarılıdır (100).

Patolojik rezidüel hastalık 3 kategoriye ayrılmıştır. 1) Rezidüel kanser hücresi yoktur. 2) İnvaziv tümör yok ancak duktal karsinoma in situ mevcut 3) rezidüel invaziv kanser. Bu sınıflama MD ANDERSON ve 'preoperatif therapy in Invaziv meme kanseri' konferansında tartışılmıştır(102). Bizim çalışmamızda da onkoloji kliniğimizde kabul edildiği gibi invaziv tümör hücresi bulunmayan olgular patolojik tam yanıt olarak kabul edilmiştir.

Tedaviye yanıtız olguların erken dönemde tanınması kemoterapi ajanının değiştirilmesi, toksisitenin azaltılması ve cerrahi için uygun zamanlamaya izin vermesi nedeniyle önemlidir(100).

MRG non invaziv olması, tekrar ölçümlerin yapılabilmesi ve gelecek tedaviye yol gösterici olması nedeniyle tedaviye cevabın değerlendirilmesinde önemli yer tutar(1).

Fizik muayene ve mamografi, neoplastik doku ve fibrozisi birbirinden ayırt edemediğinden, NAK sonrası rezidüel tümörün değerlendirilmesi oldukça zordur. Moskovic ve arkadaşları, NAK alan 22 hastalık çalışmada kaybolmayan malign karakterli mikrokalsifikasyonların ve doku distorsiyonunun NAK sonrası rezidüel hastalığı değerlendirmede ana tuzaklardan olduğunu göstermiştir(104). Vinnicombe ve arkadaşları bu limitasyonları onaylamış ve mamografide tedaviye cevabın en yaygın olarak tümör boyutundaki küçülme ve meme dansitesindeki azalma olduğunu göstermiştir(2). Bizim olgularımızda da mamografide yanıt tipi değerlendirilirken tümör çapı ve meme dansitesindeki azalma kullanılmıştır. Ancak diffüz büyüme gösteren olgularda tümör çapının değerlendirilmesi çalışmanın sınırlılıklarından biridir.

En geniş çaptaki değişiklik tek başına önemlidir. Ancak tedaviye yanıtı saptamada diğer parametreler de yardımcıdır. Bunlar arasında, total tümör volümü, sinyal kontrastlanma patternindeki değişiklik, pik sinyal kontrastlanmasındaki değişiklik sayılabilir(1). Literatürde NAK' ye yanıt veren olgularda wash-out gösteren tip 3 farmakokinetik eğrilerin düzleştiği (tip 1) veya plato çizdiği ( tip 2 ) belirtilmektedir (105,106). Balu Maestro ve arkadaşları tedavi sonrası tümörde erken ve ilk kontrastlanmanın kaybolmasını tam patolojik yanıt olarak kabul etmişlerdir(103). Rieber ve arkadaşları, 1 kür kemoterapi sonrası, farmakokinetik eğride ki düzleşmenin yada kinetik eğrinin washout segmentinin kaybolmasını ve 4 kür kemoterapi sonrası kontrastlanmanın yokluğunun tam patolojik yanıtı gösterdiğini saptamıştır(105). Bizim olgularımızda tedavi öncesi tip 2 ve tip 3 farmakokinetik eğri izlenirken, parsiyel yanıt veren olgularda tip 1 ve tip 2 eğri çoğunlukta olarak izlenmiştir. Tip 3 farmakokinetik eğri oranı %55,3' ten %7,9' a düşmüştür. Parsiyel yanıt veren olgularda tedavi öncesi hızlı kontrastlanma paterni gösteren kitlesel lezyonların tedavi sonrası orta ve yavaş kontrastlanma gösterdiği ve kontrastlanma oranlarının azaldığı gözlenmiştir.

Bizim olgularımızın %88' inde MRG rezidü tümör varlığını/yokluğunu doğru olarak saptamıştır. MRG' nin NAK' ye yanıt tipi patoloji ile karşılaştırıldığında 38 olguda 32 doğru sonuç çıkmıştır. Ayrıca 2 olguda mikroskopik düzeyde milimetrik invaziv tümör hücresi görüldüğünden yanlış negatif olarak değerlendirilmiştir. MRG 26 olguda rezidü tümör çapını doğru olarak saptamıştır. Yapılan çalışmalarda MRG ve patoloji arasında neoadjuvan kemoterapi yanıtını doğru saptama oranları tablo 12' de belirtilmiştir.

Tablo 13: Yapılan çalışmalarda MRG'nin patolojiye göre doğruluk oranları

|                      | Patolojik ve MR yanıt tipi uyumlu hasta sayısı | Toplam hasta sayısı |
|----------------------|------------------------------------------------|---------------------|
| Balu Maestro ve ark. | 38                                             | 60                  |
| Rieber ve ark.       | 40                                             | 58                  |
| Esserman ve ark.     | 55                                             | 58                  |
| Londero ve ark.      | 12                                             | 15                  |

NAK sonrası patolojik tam yanıt veren meme kanseri hastalarında uzun hastalıksız sağkalım izlenmiştir. İnflamatuvar meme kanserinde uygulanan antrasiklinli NAK protokolünde patolojik tam yanıt oranı %15' in altında bildirilmiştir. İnflamatuvar meme kanserinde antrasiklin ve taksanli tedavi protokolü sonrası patolojik tam yanıt oranı %12-33 olarak bildirilmiştir (102). MRG, dağınık yerleşimli küçük tümörleri saptamada ve hafif kontrastlanan rezidüel tümörü göstermedeki sınırlılıkları nedeniyle, inflamatuvar meme kanserinde NAC sonrası rezidüel tümör boyutunu tam doğru olarak gösteremez. Bizim olgularımızda klinik olarak inflamatuvar meme kanseri ile uyumlu 3 hastada patolojik rezidü tümör boyutu ve MRG' de saptanan rezidü tümör boyutu farklıdır. Bu olgularda ödem nedeniyle MRG tümör boyutunu olduğundan daha küçük olarak saptamıştır. İnflamatuvar meme kanserinde agresif cerrahi prosedür gereklidir (102).

Bizim çalışmamızda NAK öncesinde olguların çoğunluğunda MR, mamografi ve US ile tümör özellikleri değerlendirilmiş olup, tümör boyutları her 3 görüntüleme yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Yapılmış olan çalışmalarda Meme MR'ın tümör varlığını ve yayılımını saptamada diğer yöntemlere göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (46, 47,48). Bizim çalışmamızda tedavi öncesinde kitlesel lezyon çapı açısından

mamografi ve USG arasında pearson korelasyon testi ile istatistiksel olarak yüksek düzeyde korelasyon vardır ( $r: 0,9$ ). Tedavi öncesinde tümör çapı açısından MR ve mamografi ( $r: 0,7$ ) – US ( $r: 0,6$ ) arasında pearson korelasyon testi ile istatistiksel olarak orta derecede korelasyon saptanmıştır. US incelemede tümörler genel olarak MR' a göre daha küçük ölçülmüştür, 2 olguda US' de tümör saptanamamış, 4 olguda da tümör çapı MR' a göre daha büyük ölçülmüştür.

Tedavi sonrasında tümör çapı açısından MR ve patoloji arasında istatistiksel olarak orta derecede korelasyon mevcuttur ( $r: 0,4$   $p:0,007$ ). Mamografi ve patoloji arasında tedavi sonrası tümör çapı açısından istatistiksel olarak korelasyon yoktur ( $r: 0,2$   $p:0,1$ ). USG ve patoloji arasında tedavi sonrası rezidü tümör çapı açısından istatistiksel olarak korelasyon bulunmamaktadır ( $r:0,1$   $p:0,4$ ). Tedavi sonrası değerlendirmelerde olguların çoğunda tümör çapı için MR tercih edilmiştir.

Mamografinin NAK'ye yanıtın değerlendirilmesinde sınırlılıkları vardır. Dens meme parankimi, ödeme bağlı yoğunluk artışları, diffüz büyüyen tümörlerde lezyon sınırlarının tam seçilememesi, sebat eden mikrokalsifikasyonlar bunlar arasında sayılabilir. Yine ödem nedeniyle memenin optimum kalitede sıkıştırılamaması ve uygun kalitede görüntü elde edilememesi de zorluklar arasındadır. Tedavi sonrası mamografide görülen yoğunluk artışının, tümör dokusuna, ödem bulgularına yada kemoterapi sonrası fibrotik dokuya bağlı olabileceğinden bazı olgularımızda mamografi ile tam karar verilememiş ve meme MR önerilmiştir.

USG bizim çalışmamızda diffüz büyüyen lezyonlarda özellikle yetersiz kalmıştır. USG' nin en önemli dezavantajlarından biri kişiye bağlı olmasıdır. Özellikle lezyon boyutu takibi açısından kişiye bağlı farklılıklar ortaya çıkmaktadır.

Tedaviye yanıtın sadece boyut ölçümü ile değerlendirilmesinde bazı sınırlılıklar vardır. Başlangıçta multipl nodüller şeklinde kontrast tutan yada NAK sonrası parçalı – yamasal şekilde yanıt veren tümörlerde gerçek tümör boyutunu vermek zorlaşmaktadır. Ayrıca kitlesel lezyon içerisinde nekroz olması durumunda, canlı rezidü tümör dokusu küçülmüştür, ancak boyutsal olarak MR' da daha büyük ölçülebilir. Patolojide tümör boyutunun lezyonun kapladığı toplam genişlik olarak belirtilmesi nedeniyle, milimetrik tümör odağı olan olgularda MR'a göre patoloji de daha fazla tümör çapı saptanmaktadır. Ayrıca MR' da patolojik kontrastlanma

saptanmazken, patolojide birkaç adet invaziv hücre görülen olgularda vardır. Bizim olgularımızda 2 hastada milimetrik/hücrese düzeyde görülen invaziv tümör dokusu nedeniyle MR ve patolojik yanıt tipleri arasında uyumsuzluk saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda NAK sonrası MRG ve patoloji arasında, mamografi ve USG' ye göre daha yüksek bir uyum saptadık. Tedavi sonrası patolojik yanıt tipi ve MRG yanıt tipi arasında kappa testi ile istatistiksel açıdan orta düzeyde pozitif korelasyon mevcuttur (kappa: 0,63). Tedavi sonrası patolojik yanıt tipi ile mamografik yanıt tipi arasında kappa testi ile istatistiksel açıdan zayıf uyum bulunmuştur (kappa: 0,2). Tedavi sonrası patolojik yanıt tipi ile USG yanıt tipi arasında da kappa testi ile istatistiksel açıdan zayıf uyum vardır (kappa: 0,2).

Literatürde de MRG ile patoloji arasında yüksek korelasyon saptanmıştır (korelasyon katsayısı: 0,75 – 0,93) (107).

Yapılan çalışmalarda histopatolojik tipin patolojik - MR yanıt tipleri arasındaki bağlantılı ile ilgili bir veri yoktur. Bizim çalışmamızda saptanan histopatolojik tipler ile patoloji ve MR yanıt tipleri benzerdir.

Ayrıca yapılmış çalışmalarda olgulara verilmiş olan kemoterapi protokolleri standart değildir, olguların bir kısmı antrasiklin grubu, bir kısmında taksan grupları kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda olguların hepsine antrasiklin ve taksan grubu kemoterapötik ilaçlar kombine olarak ve 4 + 4 kür olarak verilmiştir. 7 olgunun tedavisine trastuzumab eklenmiştir. Tedavi sonu değerlendirmenin kaç kür kemoterapi sonunda yapıldığı literatürde tüm olgularda standart değildir. Bizim 1 olgumuzda 6 kür sonunda değerlendirme yapılmıştır. Bunun dışında 38 olgunun 37' sinde 4 + 4 kürlük tedavi sonunda olgular MRG ile değerlendirilmiş ve opere edilmiştir. Literatürdeki çalışmalara göre bizim çalışmamızda homojen kemoterapi protokolü verilen olgu grubunun tedaviye yanıt tipleri değerlendirilmiştir.

Özet olarak, LİMK hastalarında neoadjuvan kemoterapiye yanıtın en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmesinden beri, bu yanıtın doğru değerlendirilmesi, doğru cerrahi yaklaşımın planlamasında ana unsurdur. Patolojik değerlendirme ve mamografi kemoterapiye bağlı fibrozis nedeniyle hastalığın gerçek yaygınlığını değerlendirmede tam doğru sonuç vermeyebilir. MRG doku vaskülarizasyonunu

değerlendirmesi, canlı tümörü fibrotik dokudan ayırtedebilmesi nedeniyle , hastalığın gerçek yaygınlığını değerlendirmede daha avantajlıdır. Rezidüel kontrastlanması bulunmayan veya sadece tek kadranda sınırlı kontrastlanması olan kemoterapi sonrası en iyi yanıtı vermiş olan, konservatif cerrahiye aday hastaların belirlenmesinde MRG'den elde edilen bilgiler kullanılabilir. MRG'de iki yada daha fazla kadrana lokalize rezidüel hastalık varlığında bu hastalara radikal cerrahi planlanır(7).

## 8. SONUÇ:

Meme lezyonlarının saptanması ve özelliklerinin belirlenmesinde, mamografi ve ultrasonografi temel radyolojik inceleme yöntemleridir. Memede manyetik rezonans görüntülemenin lezyon saptayabilme yeteneği ve problem çözücü yönü ile kullanım sıklığı gün geçtikçe artış göstermektedir.

Radyolojik olarak neoadjuvan KT'nin primer kullanım alanı olan lokal ileri invaziv meme kanserinin değerlendirilmesinde başlıca 3 aşama bulunmaktadır. Birincisi tanı aşamasında tümörü ve yaygınlığını saptamak, ikincisi KT sırasında tedaviye yanıtı doğru şekilde saptayarak uygun kemoterapi rejiminin uygulanmasını sağlamak, üçüncüsü ise rezidü tümör boyutunu ve uzanımlarını saptayarak cerrahi planlamanın doğru yapılmasını, eğer meme koruyucu cerrahi yapılacaksa cerrahi sınırların tümör içermeyecek şekilde çıkartılmasını sağlamaktır.

Lokal ileri meme kanseri hastalarında, tek başına cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında, neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi kombinasyonu, daha iyi lokal hastalık kontrolü ve sağkalım sağlar. Ancak tüm hastalarda neoadjuvan kemoterapiye tam patolojik yanıt alınamamaktadır.

Meme MR görüntüleme tümör boyutunu daha kesin yansıtır ve neoadjuvan kemoterapi sonrasında rezidüel hastalık boyutunu tahmin etmede mammografi ve ultrasonografiden daha güvenilirdir. Hangi hastalarda tedaviye tam yanıt, hangilerinde yanıt alınamadığının tedavinin erken döneminde saptanması, hastanın takibi ve sağkalımında büyük önem taşımaktadır.

Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde standart bir görüntüleme protokolü saptamak oldukça güçtür. Ancak kontrastlı dinamik meme MRG histopatolojik verilerle karşılaştırıldığında neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde diğer tanı yöntemlerinden daha etkin bir yöntem olarak görülmektedir. Cerrahi planlanan olguların meme MR ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

## 10. KAYNAKLAR:

1. Laura Esserman, MD, Elizabeth Kaplan, BA, Savannah Partridge, BS, Debasish Tripathy, MD, Hope Rugo, MD, John Park, MD, Shelley Hwang, MD, Henry Kuerer, MD, Dan Sudilovsky, MD, Ying Lu, PhD, and Nola Hylton, PhD. MRI Phenotype Is Associated With Response to Doxorubicin and Cyclophosphamide Neoadjuvant Chemotherapy in Stage III Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 8(6):549–559
2. Viviana Londero, Massimo Bazzocchi, Chiara Del Frate, Fabio Puglisi, Carla Di Loreto, Giuliana Francescutti, Chiara Zuiani. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* (2004) 14:1371–1379
3. Le-Petross HC, Hylton N. Role of breast MR imaging in neoadjuvant chemotherapy. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2010 May;18(2):249-58
4. Martin D. Pickles, Martin Lowry, David J. Manton, Peter Gibbs, and Lindsay W. Turnbull. 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: 1–1
5. Kopans DB. Anatomy, hisyology, physiology and pathology. *Breast Imaging*. Mc Allister L. 2. ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers Inv; 1998.p.3-27
6. Moore KL, Persanal TVN, Yıldırım M, Okar I, Dalcık H Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi, Türkçe Birinci Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2002;520-522
7. Seyrek İ. Temel Cerrahi, İkinci Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi 2002; 835-892
8. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel S, McCarty KS. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981;104:23-34
9. Beller F. Development and anatomy the breast. In: Mitchell Jr GW, Basset LW, (Eds)
10. The female breast and its disorderes. 1.ed Baltimore: Williams and Wilkins;1990.p.1-12
11. Kettler MD. Diagnostic Imaging Breast. Salt Lake City: Amirsys 2006;9-33
12. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorderes. *N Engl J Med* 2005; 353:275-85

13. Stavros AT. Breast Ultrasound. Philadelphia:Lippincott Williams, Wilkins 2004
14. April EW. Clinically Anatomy. In:Introduction to Clinically Anatomy: Breast. Phaledphia, Williams&Wilkins A Waverly Company, 3.rd edition 1996;12-24
15. Egan RL. Breast Imaging Diagnosis and Morphology of the Breast Disease. Newyork: WB Saunder Company, 1998;33:230
16. Dere F. Anatomi. 3. Baskı. Adana,1994;1:60-64
17. Topuz E. Meme Kanseri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2003;1:11
18. Sadove AM, Aalst JA. Congenital and Acquired Pediatric Breast Anomalies: A Review of 20 Years' Experience. Plast. Reconstr. Surg. 2005;115:1039
19. Moskowitz M. Guidelines for screening for breast cancer: is a reversion in order? Radiol Clin North Am 1992;30(1):221-3
20. Guinebretiere JM. Menet E. Tardivon A. Cherek P. Vanel D. Normal and pathological breast, the histological basis. Eur J Radiol 2005;54(1):6-14
21. May DS. The national breast and cervical cancer early detection program: Report on the First 4 Years of Mammography Provided to medically underserved women. Am J Roentgenol 1998;170:97-104
22. Topuz E, Aydiner A. Meme kanseri. Biyoloji, tanı, evreleme, tedavi. 1. Basım. İstanbul:Nobel kitabevi;2000. 136-138
23. Recht A, Rutgers EJT, Fentiman IS, et al. The Fourt EORTC DCIS consensus meeting-conference report. Eurt J Cancer 1998; 34:1164-9
24. Evans A, Pinder S, Wilson R, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast:corrlation between mammographic and pathologic findings. Am J Roentgenol 1994: 162:1307-11
25. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mamographic and pathologiv features. Radiology 1995;197:387-395
26. Soderstrom CE, Harms SE, Copit DS, et al. Three-dimensional RODEA breast MR imaging of lesions vontaining ductal carcinoma in situ. Radiology 1996;201:42-732
27. Robins SL, Kumar V. Pathology. Philadelphia:Saunders Company. 1987:855-872
28. Cocguyt V, Van Belle S. Lobuler carcinoma in situ and invasive lobuler cancer of the breast. Curr Opin Obstet Gynecol. 2005 Feb;17(1):55-60

29. Heywang SH, Wolf A, Pruss E, et al. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology* 1989;171:95-103
30. Liberman L, Morris EA, Lee MJY, et al. Breast lesions detected by MR imaging: features and positive predictive value. *Am J Roentgenol* 2002; 179:171-178
31. Paramugal CP, Helvie MA, Adler DD. Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving diagnostic sensitivity. *Radiology* 1995;195:231-234
32. Weinstein SP, Orel SG, Pruneda JM, et al. MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:399-406
33. Cardenosa G. *Breast Imaging Companion*. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001:231-269
34. Sigelman ES, Rosen MA. *Body MRG*. Çeviri: Deniz Çebi Olgun. Tüm Vücut MRG. *Meme MR Görüntüleme*. İstanbul Tıp Kitabevi 2008;425-473
35. Nunes LW. Architectural-based interpretations of breast MR imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 2001;9:303-320
36. Kuzey GM. *Temel Patoloji*. 1. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi 2007
37. Yenidünya S, Akyol G, Uluoglu O. Memenin Benign ve Malign Lezyonlarında Patolojik Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 1997;1:26-35
38. Kuhl CK, MRI of breast tumors. *Eur Radiol* 2000;10:46-58
39. Günhan BI, Ustun E, Mems A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical and pathological findings in 142 cases. *Radiology* 2002;223:829-838
40. Daniel B. Kopans. *Breast Imaging*, Third Edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2007;29-614
41. Heywang-Köbrunner S.H, Dershaw D.D, Schreer I. *Diagnostic Breast Imaging*. Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging, and Interventional Procedures. Second edition, 2001; 252–310
42. Mei-Lin W. Ah-See, Andreas Makris, N. Jane Taylor, Mark Harrison, Paul I. Richman, Russell J. Burcombe, J. James Stirling, James A. d'Arcy, David J. Collins, Michael R. Pittam, Duraisamy Ravichandran and Anwar R. Padhani. Early Changes in Functional Dynamic Magnetic Resonance Imaging Predict for

- Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer. Clin Cancer Res 2008;14(20) October 15, 2008
43. Oturum Başkanları: Nil Molinas Mandel, Semih Baskan, Lale Atahan, Ayfer Haydaroğlu Konuşmacılar: Nilüfer Güler, Fuat Demirelli, Deniz Yamaç, Pınar Balcı, Ferah Yıldız, Ömer Cengiz. Raportör ve Dergi için düzenleyen: Ulus Ali Şanlı. I.Ulusal meme kanseri konsensus toplantısı yerel ileri evre meme kanseri grubu. Meme Sağlığı Dergisi 2007 Cilt: 3 Sayı: 1
  44. Mizuki Nishino, Jyothi P. Jagannathan, Nikhil H. Ramaiya, Annick D. Van den Abbeele. Revised RECIST Guideline Versionn 1.1: What Oncologists Want to Know and What Radiologists Need to Know. AJR:195, August 2010
  45. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis and staging of breast cancer. Radiology. 2001; 220(1):13-30.
  46. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. Radiolgy. 1999; 213(3):881-8.
  47. De Parades ES. Imaging the Extent of Breast Cancer: A Multimodality Approach. Breast Imaging RSNA Syllabus 2005; 169-174.
  48. Birdwell RL, Smith DN. MR Imaging Use in Breast Cancer Staging and the Assessment of Treatment. Breast Imaging RSNA Syllabus 2005; 199-207.
  49. Guarneri V, Conte PF. The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004; 31:149-61.
  50. Özgüroğlu M. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi no:54, 2006; s.111-114
  51. Chia S, Swain SM, Byrd DR, Mankoff DA. Locally advanced and inflammatory breast cancer. Clin Oncol. 2008; 26(5):786-90
  52. Julius T, Kemp SE, Kneeshaw PJ, Chaturvedi A, Drew PJ, Turnbull LW. MRI and conservative treatment of locally advanced breast cancer. Eur J Surg Oncol. 200531(10): 1129–34
  53. Kling KM. Breast conservation after induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. Am Surg 1997; 63(10): 861–4.
  54. Mano MS, Awada A. Primary chemotherapy for breast cancer: the evidence and the future. Ann Oncol. 2004; 15(8):1161-71.
  55. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast

- cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001; 19(22):4224-37
56. 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.
  57. Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, Görich J, Kreienberg R, Brambs HJ et al. MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. *Br J Radiol*. 1997 70(833):452-8.
  58. Yu HJ, Chen JH, Mehta RS, Nalcioğlu O, Su MY. MRI measurements of tumor size and pharmacokinetic parameters as early predictors of response in breast cancer patients undergoing neoadjuvant anthracycline chemotherapy. *J Magn Reson Imaging*. 2007; 26(3):615-23
  59. Mussukaris Si CarletonPJ, Tumbull LW. MR imaging of primary non-Hodgkin's lymphoma: a case report. *Acta Radiol* 1997;38:104-107
  60. Cardenosa G. Breast imaging companion. 1. Education Philadelphia: Lippincott Raven;1997.p.178-291
  61. Ogawa Y, Nishioka A, Tsuboi N, et al. Dynamic MR appearance of benign phyllodes of the breast in 20 –year-old woman. *Radiat Med* 1997;15: 247-250
  62. Higgins CB, Hricak H, Helms CA. Magnetic Resonance Imaging of the Body. 3th ed. Raven: Lippincott1997;379-394
  63. Has AG, Recent Advances in screen mammography. *Radiol Clin North Am* 1987;25:913-28
  64. American College of Radiology (ACR). Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS), 4th ed. American College of Radiology, Reston, VA 2003
  65. Mandelson MR, Oestricher N, Porter PL, et al. Breast density as predictor of mamographic detection: comparison of interval-and screen-detected cancers, *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1081-1087
  66. Obanauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol* 2005;15:1027-1036
  67. Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiol Clin North Am* 2002;40:409-430

68. Itoh A, Ueono E, Tohno E, et al. Breast disease; clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006;239:341-350
69. Regener DM, Hesley GK, Hangiandreaux NJ, et al. Breast lesions: evaluation with US strain imaging-clinical experience of multiple observers. *Radiology* 2006;238:425-437
70. Stuhman M, Aronius R, Schietzel M. Tumor vascularity of breast lesions: potentials and limits of contrast-enhanced sonography. *AJR* 2000;175:1585-1589
71. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:165-175
72. Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, et al. BI-RADS lesions for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology* 2006;239:385-391
73. Oyar O, Güsoy UK. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği* 2003;281-366
74. Grossman CB, *Physical Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging* In: Grossman CB. *Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine*. 2nd edition. Williams&Wilkins 1996;10-58
75. Berg WA. Rationale for a trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. *Am J Roentgenol* 2003;180:1225-1228
76. Butler RS, Venta LA, Wiley EI, et al. Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. *Am J Roentgenol* 1999;172:325-330
77. Morris EA, Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am*. 2002 May 40(3):443-466
78. Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, et al. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology* 1997Apr;203:145-149
79. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, et al. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *Am J Roentgenol*. 2003 Apr;180(4):901-910

80. Hendrick RE, Karellas A, Giger ML. Physics and technical aspects of breast MR imaging. In:RSNA: Oak Brook 2004:259-278.
81. Daniel BL, Ikeda DM. Magnetic resonance imaging of breast cancer and MRI guided biopsy. IN:Ikeda DM ed. The requisites: Breast Imaging. Philadelphia:Elsevier Mosby, 2004;189-224
82. Brown J, Smith RC, Lee Ch. Incidental enhancing lesions found on MR imaging of the breast. Am J Roentgenol 2001 May;176(5):1249-1254
83. Bluemke DA, Gastsonis CA, Chen MH. Magnetic resonance imaging of the breast prior biopsy. JAMA 2004;292:2735-2742
84. Kuhl CK, Bickling HB, Giesecke J, et al. Healthy premenopausal breast in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. Radiology 1997 Apr;203(1):137-144
85. Y. Takeda, K. Yoshikawa. Contrast-enhanced dynamic MR imaging parameters and histological types of invasive ductal carcinoma of breast. Biomedicine & Pharmacotherapy 59 (2005) 115–121
86. Neslihan Cabioğlu, Mahmut Muslumanoğlu, Abdullah Iğcı, Beyza Özçınar, Vahit Özmen, Temel Dagoglu, Yeflim Eralp, Maktav Dincer, Işık Aslay, Ekrem Yavuz, Mehtap Tunacı, Adnan Aydın, Mustafa Kecir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahide lokal nüksü etkileyen faktörler: Uzun dönem sonuçlarımız. Türk Onkoloji Dergisi 2008;23(2):81-90
87. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. Cancer 1992;69(11):2849-52
88. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. J Natl Cancer Inst 1990;82(19):1539-45.
89. Rouzier R, Puztai L, Garbay JR, Delaloge S, Hunt KK, Hortobagyi GN, et al. Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Cancer 2006;107(7):1459-66.
90. Von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G, Löhner A, Gerber B, Heinrich G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with

- early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005;16(1):56-63.
91. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2676-85.
  92. Peintinger F, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahide lokal nüksü etkileyen faktörler Boughey JC, Buzdar AU, Yu TK, et al. The safety of breast-conserving surgery in patients who achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2006;107(6):1248-54.
  93. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001; 19(22):4224-37.
  94. 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.
  95. Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, Praet MM, Schelfhout VR, Silva OE et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29(4):361-7.
  96. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 1999 Feb; 17(2):441-4.
  97. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA et al. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 92(3):231-8.
  98. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging*. 2006;24(7):843-7.

99. Chen X, Moore MO, Lehman CD, Mankoff DA, Lawton TJ, Peacock S. Combined use of MRI and PET to monitor response and assess residual disease for locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acad Radiol*. 2004; 11(10):1115-24.
100. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Geogian-Smith D, Moy L et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am JRoentgenol*. 2005; 184(3):868-77.
101. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008; 26(5):778-85.
102. J-H. Chen, R. S. Mehta, S. Bahri, O. Nalcioğlu, and M-Y. Su. Inflammatory Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: Can MR Imaging Precisely Predict the Pathological Response?. *Ann Surg Oncol*. 2008 December ; 15(12): 3609–3613
103. C. Balu-Maestro, C. Chapellier, A. Bleuse, I. Chanalet, C. Chauvel, and R. Largillier. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MR. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002; 72: 145–152
104. Değerli Ü. Genel Cerrahi, 1998; Nobel Tıp Kitabevleri
105. A. Rieber, H.-J. Brambs, A. Gabelmann, V. Heilmann, R. Kreienberg, T. Kühn. Breast MRI for monit *Eur Radiol* (2002) 12:1711–1719
106. El Khoury C, Servois V, Thibault F, Tardivon A, Olliver L, Meunier M. MR quantification of the washout changes in breast tumors under preoperative chemotherapy: feasibility and preliminary results. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184(5): 1499-504.
107. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bently RC, Yu D. Et al. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvan chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 181(5):1275-82.
108. Rankin SC. MRI of the breast . *Br J Radiol*. 2000 Aug;73(872):806-818