

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

LOKAL İLERİ MEME KANSERLERİNDE
TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİFÜZYON
AĞIRLIKLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
VE
ADC DEĞERLERİNİN YERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ABDÜLKERİM SERİM

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR PINAR BALCI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
2007

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında destek olan tez danışmanım **Sn. Prof. Dr. Pınar Balcı**'ya, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren **Sn. Prof. Dr. Tülay Canda**'ya, klinik desteklerinden dolayı **Sn. Prof. Dr. Serdar Saydam** ve **Sn. Doç. Dr. Binnaz Demirkan**'a, mamografi ve meme MR incelemelerini gerçekleştiren tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu fırsatla, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmem için bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı başkanımız **Sn. Prof. Dr. Oğuz Dicle** başta olmak üzere, tüm DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER:

1. Giriş ve Amaç

2. Genel Bilgiler

2.1. Memenin embriyolojisi ve genel anatomisi

2.2. Meme kanseri ve tipleri

2.2. 1. Karsinoma İn Situ

2.2.1. 1 Duktal karsinoma İn Situ (DCIS)

2.2.1. 2 Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS)

2.2. 2. İnvaziv meme kanserleri

2.2.2. 1 İnvaziv duktal karsinom

2.2.2. 2 İnvaziv Lobüler karsinom (ILC)

2.2.2. 3 Medüller karsinom

2.2.2. 4 Müsinöz (kolloid) karsinom

2.2.2. 5 Papiller karsinom

2.2.2. 6 Tubüler karsinom

2.2.2. 7 Paget karsinom

2.2.2. 8 İnflamatuvar karsinom

2.3. Memede görüntüleme yöntemleri

2.3. 1. Mamografi, ultrasonografi, konvansiyonel ve dinamik kontrastlı MRG görüntüleme

2.3. 2. Difüzyon görüntüleme

3. Lokal İleri Meme Kanseri

4. Gereç ve Yöntem

5. Bulgular

6. Olgu örnekleri

7. Tartışma

8. Sonuç

9. zet

9.1. Türkçe zet

9.2. İngilizce zet

10. Kaynaklar

11. Ek- 1

12. Ek- 2

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda, akciğer kanseri ile birlikte en yaygın kanser türü olarak mortalite ve morbiditedeki yerini ve önemini sürdürmektedir.

Meme lezyonlarının taranması ve saptanmasında mammografi %69–90 sensitivite ile temel yöntem olma özelliğini korumaktadır (1, 2). Mamografinin yetersiz kaldığı skleroze meme dokusunda ilk başvurulacak görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Bu yöntemin kısıtlılığı mikrokalsifikasyonları ve duktal karsinoma in-situ olgularını saptayamamasıdır (1, 2, 3). Mamografi ve ultrasonografi, saptanan lezyonların davranış özelliklerinin değerlendirilmesi, multisentrisiteyi değerlendirme, meme koruyucu cerrahide, rezidü lezyon ve granülasyon dokusu ayırımını yapabilmeye yetersiz kalmakta ve bu gibi durumlarda rutin uygulamaya manyetik rezonans görüntüleme (**MRG**) incelemesi girmektedir (2, 4, 5). Konvansiyonel MRG tarama zamanının uzun olması, yüksek maliyetli kontrast ajanlara ihtiyaç duyması gibi dezavantajlara sahiptir. Hızlı MRG tekniklerinin geliştirilmesi sayesinde; mevcut rutin incelemelerin süresi kısaltmakta, hareket artefakları azalmakta, paralel görüntü kalitesi artmakta ve fonksiyonel çalışmalara olanak sağlanmaktadır (6, 7, 8).

Meme kanserli hastalarda MRG gittikçe yaygınlaşan, vazgeçilemez bir görüntüleme haline gelmiştir. Görüntülemede kullanılan konvansiyonel MRG sekansları kanserin tanımında önemli rol almakla birlikte, benign-malign ayırımında, tümör dokusunun yayılımının değerlendirilmesinde, kitle lezyonunun davranış özelliklerinin belirlenmesinde yetersiz kalmakta ve ek sekanslara ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan son çalışmalar tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kontrastlı dinamik MRG'nin önemini göstermiştir. Ancak uzun tarama süreleri gerektirmesi, kullanılan kontrast madde nedeni ile yüksek maliyeti dezavantajlarını oluşturmaktadır (9).

Kontrastlı dinamik MRG gibi bir diğer yoğun araştırma alanı da difüzyon ağırlıklı görüntüleme teknikleridir. Günümüze kadar DAG teknikleri birincil olarak multipl sklerozun değerlendirilmesi, serebral iskemi ve stroke, normal ve tümöral dokunun ayırımında nöroradyolojide rutin olarak kullanılmakta iken son zamanlarda hardware ve görüntü tekniklerindeki gelişmeler ile karaciğer, pankreas, over ve meme gibi değişik bölgelerdeki tümörlerin saptanması ve karakterizasyonunda DAG'nin yararlı olduğu rapor edilmiştir (10, 11). Yine difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden yüksek işlem kapasiteli bilgisayarlarca otomatik olarak ADC (**A**pparent **D**iffusion **C**oefficient) haritaları oluşturulmakta ve bu haritalar üzerinden ölçümler yapılabilmektedir.

Literatürde yapılan bir çok çalışmada meme tümörlerinin selüleritesi ile ortalama ADC değerlerinin korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bazı hayvan deneyleri göstermiştir ki meme kanserinin kemoterapiye olan yanıtı, lezyonun boyut değişikliği göstermesinden çok önce ADC değerlerindeki artış ile saptanabilmektedir (11).

Difüzyonun MRG üzerine etkisi ilk kez Hahn tarafından tanımlanmış ve spin eko sekans ile denenmiştir (12). Difüzyon, madde moleküllerinin kinetik enerjileri ile bağlantılı olarak randomize (rastgele) hareketleri olarak ifade edilir. Le Bihan ve arkadaşları tarafından yapılan, hücresel düzeyde vücut sıvılarının hareketi hakkında ki çalışmaları takiben bu konu yoğun olarak araştırılmıştır (13). Doğrudan doku selüleritesine yönelik bir inceleme olan difüzyon MRG ile meme lezyonlarının karakterizasyonu ve tümör dokusunun kemoterapiye yanıtının değerlendirilmesine yönelik büyüyen bir ilgi vardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar DAG ve ADC ölçümlerinin, malign-benign meme lezyonlarının ayrımında yüksek doğruluk oranına sahip olduğunu göstermiştir (11, 12, 13, 14). Kemoterapotik ajan sonrası tedaviye cevabı değerlendirmede, ADC değerlerindeki artışın tümör volümündeki değişikliklere göre oldukça erken tespit edilebildiği deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (15, 16, 17). DAG'ler dokunun ödem, nekroz, fibrozis gibi komponentleri ve tümör yapısı, hücre yoğunluğu gibi ek bilgileri de sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, malign meme lezyonlarında ADC değerleri benign lezyonlara göre anlamlı düşük değerlerde ölçülmektedir. Malign meme tümörleri yüksek selülerite ve düşük ADC değerleri göstermektedirler (17, 18). Bu, tümöral dokunun yapısına ve hücre yoğunluğuna bağlanmaktadır. Tüm bu araştırmalar kemoterapiye kişisel yanıtın değerlendirilmesi ve tedavinin yönlendirilmesinde difüzyon tekniklerinin kullanılabileceğini göstermektedir. Hayvan çalışmalarında ADC değerlerindeki artış ve dolayısı ile kemoterapiye yanıtın bir grup çalışmada %10–20 diğer bir grubun çalışmasında ise %25 ile %70 arasında olduğu gösterilmiştir. Normal meme dokusunda da menstrual siklus fazlarına göre ADC değerlerinde dalgalanmalar izlenmişse de bu oranın yapılan çalışmalarda en fazla % 5,5'e kadar olduğu görülmüştür (19).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin embriyolojisi ve genel anatomisi;

Meme gelişimi embriyonal hayatın 6. haftasında gövdenin antero-lateralindeki ektodermden epidermisin altında ki mezenşime doğru solid büyümesi olarak başlar. Bu değişimler mezenşimden gelen indüktif etkiye cevap olarak çıkar. Meme tomurcukları aşağıya doğru büyüyen kalın meme çıkıntılarından gelişir. Bu çıkıntılar, ektodermin kalınlaşmış şeritlerinin koltuk altından ingüinal bölgeye kadar olan uzantılarıdır ve meme kristası adını alır (Crista mammaria). Meme çıkıntıları normalde göğüslerin geliştiği pektoral alanda kalıcı olur. Daha sonra kalınlaşan ektodermden derininde mezoderme çöküntüler oluşarak meme taslağı gelişir. Yedinci haftadan sonra, meme kristasının sadece bu çöküntülerinin olduğu yerlerde meme gelişir. Kısa sürede her primer meme tomurcuğu birkaç sekonder meme tomurcuklarını meydana getirir ve bunlar büyüyerek süt kanalları ve dallarını oluştururlar. Varyasyonel olarak süt kristası boyunca rudimenter bezler gelişebilir (şekil 1). Fetal hayatın



Şekil 1. Süt kristası

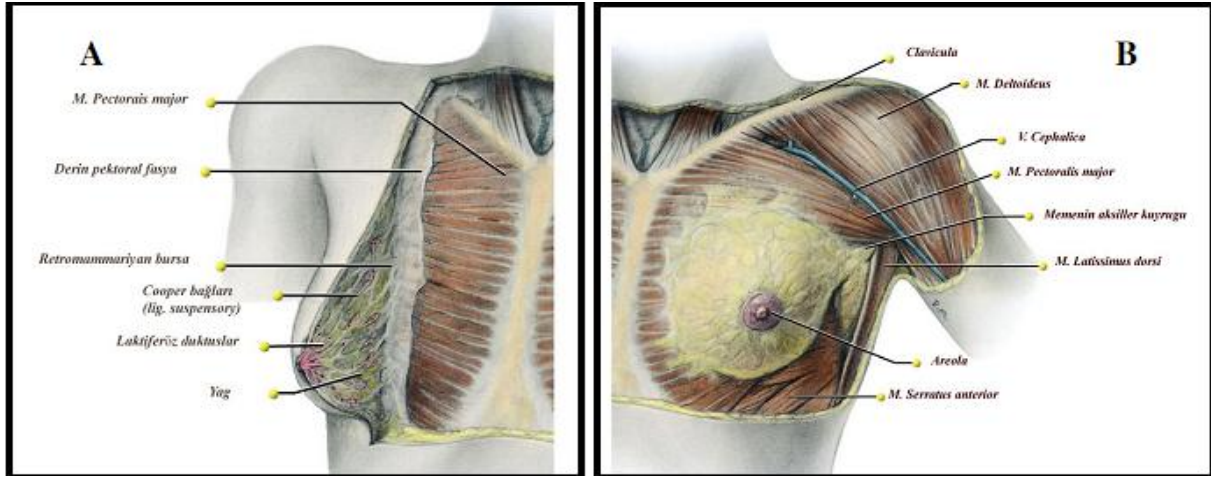
geri kalan döneminde epitel hücreleri tela subcutaneada yavaş yavaş çoğalarak belirgin hale gelir (20, 21).

Meme glandı süt üretimi gibi önemli bir görevi olan modifiye bir apokrin salgı bezidir. Kadın genital sisteminin sekonder karakterleri arasında yer alır. Salgıladığı süt sayesinde yeni doğanın beslenmesini sağlar. Erkeklerde rudimenter olarak bulunur. Genç erişkin kadınlarda büyük oranda toraks ön duvarında yer almakla birlikte her bireyde değişik miktarlarda

laterale ve aksiller bölgeye uzanım gösterebilir. Vertikal olarak 2–3. Kosta seviyesinden 6. Kosta seviyesine kadar, transvers olarak medialde sternum kenarından orta aksiller çizginin latereline kadar uzanır. Üst dış kadranın küçük bir uzantısı pektoralis majör kasının alt dış kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır ve derin faysa boyunca aksillanın apeksine kadar uzanım gösterebilir (aksiller kuyruk) (21).

Meme dokusu cilt, cilt altı yağ dokusu, meme parankimi ve onu destekleyen stromal dokudan oluşur. Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok dış kadranda yerleşmiştir. Derin planda, memenin yaklaşık dörtte üçü pektoralis

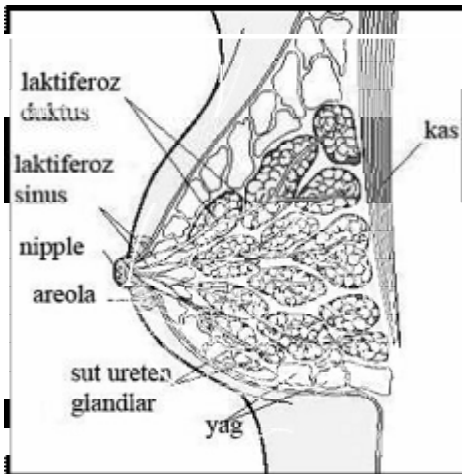
major kası üzerinde bulunur. Dışta serratus anteriorun, altta kısmen serratus anterior ve eksternal oblik kasın, içte de rektus kılıfının üst kısmını örter (Şekil 2), (21).



Şekil 2; Normal meme anatomisi

Memenin şekil, büyüklük ve yapısı kadın hayatı boyunca sürekli bir değişim içersindedir. Ayrıca ırk ve yaş faktörleri yanında; doğum, menstrüasyon, gebelik, emzirme ve menapoz gibi çeşitli fizyolojik faktörlerle hayatın her döneminde değişiklikler gösterir. Bütün bu dönemlerde memenin makro ve mikro yapısında belirgin değişiklikler izlenmektedir. Ortalama bir meme laktasyon dışında 150- 400 g ağırlığında, 10- 12 cm çapındadır. Kalınlığı orta kısımda 5- 7 cm'dir. Laktasyonda ağırlığı 500 gramın üzerine çıkar (21, 22).

Meme ince bir deri tabakası ile kaplıdır ve zayıf tüyler içerir. Meme başını ve areolayı çevreleyen meme derisi farklılık gösterir. Bu bölge kıvrımlı bir görünümde olup, direk olarak deri yüzeyine açılan birçok ter ve yağ bezi içerir. Meme göğüs ön duvarında



Şekil 3

yüzeyel faysa içersinde yer alır. Bu faysa yüzeysel ve derin tabaka olmak üzere iki tabakaya ayrılır. Yüzeyel fasyanın yüzeysel ve subkutan tabakası hemen derinin altındadır. Bu tabakadan başlayan fibröz lifler meme derisine ve meme başına uzanır. Bu yapılar memenin üst tarafında daha gelişmiş olup, cilt ve yüzeyel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanan, meme parankimini destek veren, meme dokusunu

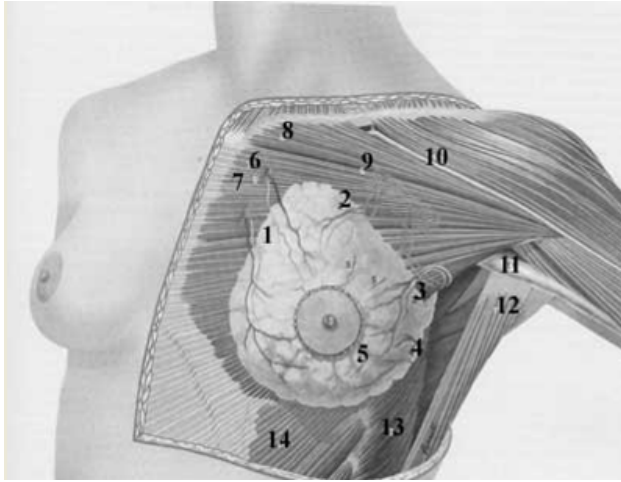
sararak septasyonlara ayıran fibröz bantlardır ve Cooper ligamanları adını alırlar. Bunların uzanımlarına 'Duret crestleri' denir (Şekil 3).

Malign meme lezyonlarında meme derisinin içeri çekilmesi bu yapıların infiltrasyonu ve fibrozisinden kaynaklanır (22).

Arkada submammary boşlukta meme ile derin fasya arasında gevşek bağ dokusu yer alır. Bu tabaka memenin derin fasya üzerinde bir miktar hareketine izin verir. Bazen küçük bir meme dokusunun fasyayı geçerek kas tabakası altına uzanım göstermesi normaldir. Meme dokusu normalde her iki tarafta simetrik paterndedir. Memenin arteriyel beslenmesi, venöz boşalımı ve lenfatik boşalımı meme hastalıklarının değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. (22).

Arteriyel beslenme;

Her iki meme aksiler arterin dalları, internal torasik arter ve bazı interkostal arterler tarafından beslenir. Memenin üst dış kadranda ve kuyruk kesimi aksiler arterin dalları olan süperior torasik, torako-akromial arterin pektoral dalları, lateral torasik ve subkapsüler arterler tarafından, anterior ve medial kısımları internal torasik arterin perforan dalları tarafından beslenir. Torasik aortadan çıkan iki, üç ve dördüncü interkostal arterlerin perforan dalları memenin üst kesimini, meme başı-areolayı ve memeye komşu yapıları besler (Şekil 4), (21, 22)



- 1-2;İnternalmammarian ve Torakoakromial arterlerin perforan dalları
- 3-4;Lat. Torasik ve torakodorsal damarlar
- 5; İnterkostal ven
- 6;İnternal mammarian ven

Şekil 4

Venöz boşalım;

Areola çevresinde sirküler venöz bir ağ mevcuttur. Bu bölgenin ve glandüler dokunun venöz drenajı arterleri ile aynı adı alarak ve onlara eşlik ederek sağlanır. Venöz yapıda kişisel birçok varyasyon izlenir (Şekil 4), (21, 22).

Lenfatik boşalım;

Memenin lenfatik boşalımını oldukça değişkendir. İnterlobüler bağ dokusundaki lenfatik ağlar, laktiferöz kanalların duvarlarındaki ve areola çevresindeki lenfatik kanallar bağlantılıdır. Ayrıca normal lenfatik boşalımda önemli rolleri olmayan, ancak ana lenfatik kanallarda tıkanıklık sonrası temel boşalım yolları olan ve erken dönem meme kanserlerinin yayılımında önemli bir yol olan alttaki derin fasyaya uzanan kısa lenfatik kanallar mevcuttur.

Koltuk altı lenf nodları meme lenfatik boşalımının %75'den fazlasını alır. Pektoral(anterior), subkapsüler(posterior), santral ve apikal olarak gruplanmış 20–40 adet lenf nodu bulunur. Cerrahi olarak pektoralis minör kasına göre tanımlanan kasın altında uzanan alçak lenf nodları (level 1), kasın tüm arka yüzeyi boyunca yerleşen orta grup (level 2), kasın üst sınırı ile klavikula arasında yer alan üst ve apikal (level 3) lenf nodları olarak gruplandırılırlar. Geriye kalan memenin lateral ve medial bölümlerinin drenajı, internal torasik arterin perforan dallarına eşlik eden kanallar ile parasternal lenf nodlarıdır. Ara sıra lateral interkostal arterin kutanöz dallarını takip eden lenfatik kanallar yolu ile interkostal nodlara boşalırlar (22).

Meme derisinin ve areolanın lenfatik boşalımının tama yakını koltuk altıdır. Memenin lateral kesiminin ve areolanın lenfleri pektoral nodlara gider. Sternum kenarındaki meme derisinin boşalımını parasternal lenf nodlarıdır (22).

2.2. Meme kanseri ve tipleri

Meme kanseri ülkemiz kadın popülasyonda akciğer kanseri ile birlikte en sık izlenen kanser tipidir. Meme kanserine yol ağan kesin nedenler hala bilinmemektedir. Bununla birlikte, kadın olmak, yaş, aile hikayesi, ilk doğum yaşı, kişinin önceden bir meme kanseri hikayesi olması, hormon replasman tedavisi, atipik hiperplazi veya noninvaziv meme lezyonu hikayesi ve genetik nedenler meme kanserine yatkınlığı artırmaktadır. Meme kanserinin diğer risk faktörleri arasında önceden, özellikle lenfoma hastaları, uygulanmış radyoterapi, alkol bağımlılığı, yüksek eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durum sayılabilir. Yukardaki bir çok faktör meme kanseri riski ile bağlantılı olduğu halde, aile hikayesi ve memede atipi dışında, tek bir dominant faktör yoktur. Hastaların önemli bir grubunda yukarda sayılan risk faktörlerinden hiç biri saptanamamaktadır. Meme kanseri biyolojik tipleri ve tanı anında derecesine göre cerrahi, radyoterapi, kemoterapi gibi seğenekler ile tedavi edilmektedir (23).

2.2.1. Karsinoma In Situ

2.2.1. 1 -Duktal karsinoma In Situ (DCIS);

Duktal karsinoma insutu (DCIS) meme kanserlerinin histopatolojik olarak heterojen grubunu oluşturur. En sık olarak 40- 60 yaşlar arasında izlenirler. DCİS tüm meme kanserlerinin % 0.8-5'ini oluşturur. Malign hücreler duktus boyunca yayılırlar, yalnızca duktal yapılar içersinde bulunurlar ve bazal membranı aşmazlar. Histopatolojik olarak mikroskopik yapılarına komedo DCIS ve non-komedo DCIS olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılırlar. Komedo tip en malign tip olup, daha çok solid komponentten oluşur ve belirgin nekroz ve kalsifikasyon alanları gösterir. Non- komedo DCİS kendi arasında solid, kribriform, mikropapiller ve papiller olmak üzere gruplara ayrılmaktadır (23, 24).

DCIS vakalarının klinik olarak ancak % 10'u tespit edilebilmekte ve yalnızca palpasyon anomaliliği, meme başı akıntısı şeklinde kendini göstermektedir. Tarama mammogramlarının kullanılması ile duktal karsinoma insutu vakalarının tanısında artış sağlanmıştır (25). Mamografide temel bulgusu mikrokalsifikasyonlardır. Duktal karsinoma in situ vakalarının yaklaşık olarak %70-80'i kalsifikasyon ile kendini belli etmektedir. Geri kalan grup spiküle, düzensiz sınırlı veya iyi sınırlı nodüler kitleler şeklinde veya galaktografide duktuslarda dolma defektleri veya ampütasyonlar şeklinde bulgu verirler.

Mammografide karakteristik olarak pleomorfik, küme yapan mikrokalsifikasyonlar izlenir.

Duktal karsinoma in situ vakalarının birçoğu ultrason ile normal meme dokusundan ayırt edilemez. Yalnızca az sayıda vakada yüksek frekanslı prob kullanılarak mikrokalsifikasyon varlığı gösterilebilir (24, 25).

Manyetik rezonans görüntülemeye vakaların yaklaşık %80-90'ında patolojik kontrastlanma paterni izlenir. Ancak bunların bir kısmı benign lezyonlar ile çakışmaktadır. DCIS vakalarında manyetik rezonans görüntülemenin sensitivitesinin %50-80 arasında değiştiğini gösteren yayınlar mevcuttur (26, 27).

2.2.1. 2 - Lobüler Karsinoma In Situ (LCIS);

Gerçek bir meme kanserinden daha çok şiddetli lobüler atipi şeklinde tanımlamak daha doğrudur. Yaklaşık görülme insidansı %0.8-6 arasında bildirilmiştir. Önemli bir özelliği, %50 üzerinde multisentrik ve %30 oranında bileteral olarak izlenmesidir.

Klinik olarak karakteristik bir bulgusu yoktur ve çoğunlukla fibroadenom gibi benign lezyonlar ve mikrokalsifikasyonlara yönelik yapılan biyopsiler sonrası patolojik olarak tanı alırlar. Mamografik ve ultrasonografik olarakta spesifik bulguları yoktur. Nadiren asimetrik meme dokusu şeklinde kendini belli ederler (23).

Manyetik rezonans görüntülemeye hastalığın tanısında sınırlı yararlılık gösterir. LCIS vakalarında infiltratif lobüler karsinom gelişme riski normal popülasyonun yaklaşık dokuz katıdır (28).

2.2.2 İnvaziv meme kanserleri

2.2.2. 1 - İnvaziv duktal karsinom;

Akciğer kanseri ile birlikte kadınlarda en sık izlenen kanser tipidir. Bilinmeyen bir nedenle meme kanseri insidansı kadınlarda sürekli artmaktadır (29). Bu nedenle erken tanı ve tedaviye yönelik çalışmalar arttırılarak sürdürülmektedir. En sık izlenen invaziv meme kanseri tipi invaziv duktal karsinomlardır (tüm kanserlerin %60-80'i). Ardından sırası ile; invaziv lobüler karsinom (yaklaşık %15), medüller karsinom (%3-4), Müsinöz karsinom (%3), papiller karsinom (%3), tübüler karsinom (%2-3), nadir izlenen memenin Paget hastalığı ve inflamatuvar meme kanserleri yer almaktadır (30).

2.2.2. 2 - İnvaziv Lobüler karsinom (ILC);

İkinci en sık görülen tiptir. Meme malignitelerinin % 7-10'nunu oluşturur. Karakteristik olarak difüz büyüme paterni ve yapısal distorsiyon gösterir. Bazen lobüle, spiküle veya düzgün sınırlı kitleler şeklinde kendini gösterebilir. Genelde mikrokalsifikasyon içermezler. Nadiren komşuluğunda birliktelik gösteren LCIS alanları içerisinde mikrokalsifikasyonlar bulunabilir. Bilateral ve multisentrik olma olasılığı invaziv duktal karsinomdan iki kat fazladır. % 20 oranında bilateralidir. Bazen mamografik olarak bulgu saptanmayabilir. Bu tür olgularda ultrasonografi veya MR gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (30). Lobüler karsinomda bileteral ve multisentrik olma olasılığının yüksek olması nedeni ile MRG'nin mamografi, ultrasonografi ve fizik muayeneye üstünlükleri olduğu gösterilmiştir (31, 32).

2.2.2. 3 - Medüller karsinom;

İnvaziv duktal karsinomların spesifik bir tipi olan medüller karsinomlar, oldukça selüler tümörlerdir. Meme kanserlerinin % 5-7'sini oluşturur. Tüm yaş gruplarında görülür. Karakteristik olarak düzgün sınırlı tümörlerdir, bazen lobüle kontur gösterebilirler. Duktal karsinomların aksine santral nekroz ve kalsifikasyon gelişme

olasılığı düşüktür. ultrasonografide lobule konturlu, yer yer silik sınır özelliklerine sahip posterior akustik güçlenme gösteren kitle şeklinde izlenir (23, 30).

2.2.2. 4 - Müsinöz (kolloid) karsinom;

Tipik olarak ileri yaş grubu hastalarda izlenirler. Müsinöz komponent içeren duktal karsinom gibi düşünülebilir. Bunlar da düzgün sınırlı, nadiren lobüle konturlu kitlelerdir. Kalsifikasyon nadiren izlenir. Lenf nodu metastazı yapmazlar. Ultrasonografide hipoekoik, posterior akustik güçlenme veren kitlelerdir (23, 30).

2.2.2. 5 - Papiller karsinom;

İnvaziv duktal karsinomun göreceli olarak nadir bir başka alt tipidir. Baskın olarak nodüler büyüme paterni gösterirler. Mikrokalsifikasyon içerebilirler. Kistik komponent içerebilirler. Kistik komponent sıklıkla kan ürünleri içerir (23, 30).

2.2.2. 6 - Tubüler karsinom;

İyi prognoza sahip yüksek differensiasyon gösteren kanserlerdir. Boyutları diğer tipler ile karşılaştırıldıklarında küçüktür. Sıklıkla radial skar zemininden gelişirler. Oldukça yoğun fibrotik reaksiyon içerirler ve mamografide dens, spiküle kitleler şeklinde izlenirler. Büyük oranda mikrokalsifikasyon (%60) gösterirler (23, 30).

2.2.2. 7 - Paget karsinom;

Areola ve meme başını tutmaları önemli özellikleridir. Klinik olarak inflamatuvar reaksiyon gösterirler. Tümör subareolar kanallardan köken alır, areola ve meme başına uzanım gösterir. İleri yaş grubunda izlenirler. Meme başında ülserasyon ve kızarıklık izlenir (23, 33).

2.2.2. 8 - İnflamatuvar karsinom;

İleri derece kötü prognoza sahiptir. Meme kanserinin herhangi bir tipinden kaynaklanabilir. Memenin inflamatuvar hastalıkları grubundandır ve tanı klinik olarak konur. Kesin tanı için biyopsi gereklidir. Cerrahi olarak değil, radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilirler (23, 34).

2.2.3 Diğer malign meme lezyonları

2.2.3. 1 - Lenfoma ve 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 (23).

2.2.3. 2 - Metaplastik karsinom, sarkomlar, metastatik meme lezyonları;

Fibrosarkomlar en sık primer meme sarkomlarıdır. 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 (23).

2.3. Memede görüntüleme yöntemleri

2.3. 1. Mamografi, ultrasonografi, konvansiyonel ve dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme

Meme kanseri kadın popülasyonda akciğer kanseri ile birlikte en sık görülen kanser tipi olması nedeni ile üzerinde en çok çalışılan kanser tiplerinden biri olmuştur. Mamografi, meme kanseri tanısında hem tanı amaçlı hem de tarama yöntemi olarak en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Memenin farklı dokuları radyolojik olarak birbirine benzer, ancak aynı değildir. Fibröz, duktal ve glandüler yapılar yakın dansiteye sahiptirler, yağ dokusu ise bu dokulardan belirgin olarak düşük dansite gösterir. Lezyonların mammografik görünümleri biçim ve sınır özellikleri ile tanımlanır. Malign lezyonlar düzensiz ve silik sınırlı, spiküle marjinli ve benign lezyonlar iyi sınırlı, lobüle konturlu kitleler şeklindedir. Yüksek dansiteli meme dokularında malign lezyonlar meme dansitesi ile aynıdır ve ayrımları güçtür (2,3).

Mamografi hala ucuz olması, kolay ulaşılabilir olması, tarama yöntemi olarak kullanılabilmesi, kısa tarama süresi, yüksek lezyon saptama özelliği ile primer

görüntüleme yöntemi olma özelliğini korumaktadır. Yaşlı hastalarda yağlı meme dokusuna bağlı olarak mammografik kontrast oldukça yüksektir ve lezyon saptama oranıda artmaktadır. Ancak genç kadınlarda dens meme dokusuna bağlı mamografinin sensitivitesi düşmekte, lezyonlar kolaylıkla atlanabilmektedir. Bu yaş grubunda mamografinin yalancı pozitiflik oranı %75'lere ulaşmaktadır. Birçok benign lezyon gereksiz biyopsiye gitmektedir. Ek olarak memede skar dokusu ve implant olan kadınlarda mamografi yetersiz kalmaktadır (5, 35). Bununla birlikte optimal uygulandığında bile duyarlılığı çeşitli yayınlarda %69 ile %90 arasında değişmektedir (2, 3, 36). Mamografik okült bazı lezyonlar palpe edilebilir olmakla birlikte bazıları gizli kalabilir. Tümör, kötü radyografik teknik, uygulayıcı hatası veya meme dokusuna bağlı olarak gizli kalabilir. Bu özellikle dens meme dokusunda, cerrahi ve radyoterapiyi takiben, implant uygulaması sonrası ve genç populasyonlarda önemlidir. Ayrıca mamografi yüksek duyarlılığına rağmen düşük özgüllük göstermekte ve lezyon tanımlanmasında biyopsi işlemini gerektirmektedir. Mamografinin özgüllüğü çeşitli yayınlarda %10 ile %40 arasında değişmektedir. Mamografi ile tespit edilen lezyonların %75'den fazlası biyopsiye gitmektedir (35, 36). Ultrasonografi lezyonların kistik-solid ayrımında ve solid lezyonların karakterizasyonunda mükemmel bir yöntemdir. Ayrıca biyopsi işlemi için iyi bir kılavuz rol oynar. Günümüz teknolojileri ile yüksek frekanslı problemlerin geliştirilmesi, artan uzaysal rezölüsyon ile küçük lezyonlar ultrasonografide tespit edilebilir hale gelmiştir. Bununla birlikte ultrason limitasyonları olan bir görüntüleme yöntemidir. En önemli sınırlılığı mikrokalsifikasyonları tespit edememesidir. Tüm memeyi ayrıntılı inceleme gerektirmesi, zaman alıcı bir yöntem olması ve uygulayıcı bağımlı olması diğer limitasyonlarını oluşturmaktadır. Yalancı pozitiflik oranı oldukça yüksektir ve çeşitli serilerde % 0.3 ile % 47 arasında raporlanmıştır (37).

Mamografi ve ultrasonografinin temel görüntüleme yöntemleri olmasına rağmen, yukarıda değinilen nedenler nedeni ile meme kanseri görüntülenmesinde yeni tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Yüksek yumuşak doku kontrastı, kesitsel ve multiplanar görüntülemeye izin vermesi, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı incelemelere olanak sağlaması ile, tüm vucutta olduğu gibi, manyetik rezonans görüntüleme meme kanseri görüntülenmesinde de tamamlayıcı bir tanı aracı haline gelmiştir. Son yayınlarda memenin malign lezyonlarının saptanmasında duyarlılığı en yüksek yöntemin manyetik rezonans görüntüleme olduğu gösterilmiştir. Çeşitli yayınlarda duyarlılığı %90-95, özgüllüğü % 37-97 arasında değişmektedir (35,

36, 38, 39, 40). Kontrastlı dinamik çalışmaların eklenmesi ile duyarlılık ve özgüllük değerleri yükselmektedir. Ek olarak son yıllarda hızlı görüntüleme sekanslarının geliştirilmesi, software teknolojisindeki ve postprosesing teknolojisindeki gelişmeler ile uygulamaya giren spektroskopi ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerin kullanılması ile özgüllük değerleri daha da yükselmektedir (38, 40).

Manyetik rezonans görüntülemenin meme incelemesindeki endikasyonları arasında; kanserin gerçek boyutunun ve multisentrisitesinin gösterilmesinde mamografi, ultrason ve fizik muayeneden duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması nedeni ile preoperatif değerlendirmede(38, 39), postoperatif rezidü tümör dokusunun değerlendirilmesi (39), kuşkulu fizik muayene ardından yapılan negatif konvansiyonel incelemele sonrası lezyon varlığının saptanması, yüksek riskli geç hasta popülasyonunun değerlendirmesi, meme implantlarının değerlendirilmesi, meme kanseri cerrahisi sonrası nüks lezyonların saptanması bulunmaktadır (40). Tüm bunlara ek olarak, son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle neoadjuvant kemoterapi sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntülemenin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (16, 17, 41).

Tüm yararlılıklarına rağmen memede manyetik rezonans görüntülemenin bir çok limitasyonu mevcuttur. Tüm manyetik rezonans görüntülemelerde olduğu gibi vucutlarında kardiyak pace maker olanlar, metalik oküler protez ve fragmanlar, ferromanyetik vasküler klipler, metalik implantları olan hastalarda görüntüleme kontrendikedir. Mutlak kontrendikasyonlar dışında en önemli limitasyonu, meme kanserinin önemli bir göstergesi olan mikrokalsifikasyonları belirlemede yetersizliğidir (42).

Ayrıca menstrüel siklus sırasında meme dokusunda izlenen değişiklikler özellikle premenstrüel dönemdeki hastalarda sorun oluşturmaktadır. Özellikle premenopozal dönemde fibroglandüler doku ve benign meme lezyonları, malign lezyonları taklit edecek şekilde kontrast tutulumu gösterebilmektedir. Siklusun ikinci yarısında stroma gevşer, hormonların uyarısı ile meme dokusunda dem izlenir. Normal meme dokusu menstrüasyon öncesi haftada kontrast tutulumu gösterebilir. Yalancı negatiflikleri önlemek için en uygunu proliferatif faz olan ikinci menstrüel siklus döneminde görüntüleme yapmamak ve siklusun 6 ile 16. günleri arasında görüntüleme yapmaktır. Ancak bu her zaman mümkün olmamaktadır. Bu aşamada da fonksiyonel manyetik rezonans sekansları devreye girebilmektedir (43).

Manyetik rezonansın bir diğer dezavantajı oldukça pahalı ve ulaşılması zor bir yöntem olmasıdır.

2.3. 2. Difüzyon görüntüleme

Fizik prensipler;

Moleküllerin 'brownian hareket' adı ile de bilinen rastgele termal hareketlerine difüzyon denmektedir. Su molekülleri saniyede milimetrenin onda ya da yüzde biri kadar bir mesafede rastgele hareket ederler. Bu hareket mikroskopik bir harekettir. Bu hareket dokunun ısısına bağlı olarak gerçekleşir ve su dolu bir bardağa damlatılan mürekkep damlasının oluşturduğu davranışa benzer şekilde yüksek konsantrasyonlu bölgeden düşük konsantrasyonlu bölgeye doğru gerçekleşir. Manyetik rezonans görüntüleme difüzyonu değerlendirmek için ideal bir görüntüleme yöntemidir. Hareketi etkilemeden hidrojen atomu nükleusları manyetize edilebilir (44). İlk kez Hahn tarafından tanımlanmış ve sonraki yıllarda Le Bihan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarla geliştirilmiştir (44, 45).

Bir manyetik alan gradienti içerisinde gerçekleşen difüzyon bulundukları voksel içerisindeki protonların defaze olmasına, dolayısı ile sinyal kaybına neden olur. Bu olay aşağıdaki gibi formülize edilebilir.

$$S/S_0 = \exp(-bD)$$

S/S_0 difüzyon gradientli ve gradient kullanılmadan elde edilen sinyalin oranıdır.

D değeri birimi saniyede milimetrekare ya da santimetrekare olan difüzyon kat sayısıdır. Bu değer moleküllerin fiziksel özelliklerine bağlıdır. Örneğin su molekülleri ve benzeri küçük moleküller hızlı hareketleri nedeni ile büyük D değerine sahipken, protein gibi daha büyük moleküller yavaş hareketleri nedeni ile küçük D değerine sahiptirler. Biyolojik ortamda difüzyon haricinde perfüzyon, kitle hareketi, su transportu gibi diğer faktörlerde sinyal kaybına neden olacağından D değeri yerine 'apparent diffusion coefficient' yani görünür difüzyon katsayısı terimi kullanılmaktadır (44, 45).

b değeri sinyalin difüzyon ağırlığını belirleyen parametredir. Milimetrekare ya da santimetre karede saniye cinsinden ifade edilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme için birkaç yüz ile bin sn/mm^2 arasında b değerleri kullanılmaktadır. Yüksek b değerleri

sinyal gürültü oranını azaltmakta ancak görüntünün difüzyon ağırlığını artırmaktadır. b değerini aşağıda formülize edilen birkaç faktör etkiler (46);

$$b = \gamma^2 G^2 (\Delta \delta / 3)$$

γ^2 : giromanyetik oran

G: uygulanan gradientin amplitüdü

δ : uygulanan gradientin süresi

Δ : gradientler arasındaki süre

Moleküllerin çok küçük olması nedeni ile difüzyondan kaynaklanan görülebilir bir sinyal kaydı oluşturmak için kullanılan gradientlerin çok güçlü olması yada uzun süreli kullanılması gerekmektedir. Moleküler hareket fizyolojik hareketlerden etkilenir ve bu etkilene difüzyondan çok daha büyüktür. Bu nedenle, konvansiyonel manyetik rezonans sekansları ile elde edilen difüzyon görüntüleri çok fazla hareket artefaktı içerir ve değerlendirilemez. Bu artefaktlar son dönemlerde kullanıma giren hızlı manyetik rezonans sekansları ile azaltılmıştır. Bu sekanslardan en önemlisi single shot echoplanar imaging (EPI) sekansıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde spineko EPI (SE EPI) ya da gradient eko EPI (GRE EPI) sekansları kullanılmaktadır. Gradient eko EPI, SE EPI sekansına oranla daha kısa TE değerlerine izin vermekte, böylelikle $T2^*$ etkisi daha az olmakta ve daha yüksek b değerleri elde edilebilmektedir (46).

EPI SE $T2$ ağırlıklı sekansa, eşit büyüklükte, ancak ters yönde iki ekstra gradient eklenir. Birinci gradient protonlarda faz dağılımına (defaze) neden olurken, ters yöndeki ikinci gradient hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (refaze) sağlar. Hareketli protonların ise bir bölümü kesiti terk etmiş olup ikinci gradiente maruz kalmadığı için, faz odaklanması kısmidir ve başlangıçtaki $T2$ sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hızlı difüzyon gösteren protonlar $T2$ sinyaliindeki kayıp nedeniyle düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise $T2$ sinyaliinde fazla değişiklik olmaması nedeni ile yüksek sinyallidir (46, 47, 48).

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde öncelikle EPI SE $T2$ ağırlıklı, difüzyon gradienti bulunmayan ($b=0$) görüntüler elde edilir. Daha sonra bu sekans; x, y ve z yönlerinde difüzyon gradientinin ($b= 400\text{--}1000 \text{ s/mm}^2$) eklenmesiyle 3 kez tekrarlanır, x, y ve z yönlerinde elde olunan görüntüler, doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki farklılıkları ortaya koyar ki bunlara anizotropik görüntüler adı verilir. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve $T2$ sinyaliidir. Her vokselle için x, y ve z

yönlerinde ölçülen sinyal intensiteleri çarpımının küp kökü alınarak difüzyon vektörünün izdüşümü hesaplanır. Böylece trace (izotropik) difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilir. Bu görüntülerde yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkmıştır. Difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyali kontrastı oluşturur. b değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar ve T2'ye bağımlılık azalır. Pratikte 400s/mm^2 nin üzerinde b değeri yeterli difüzyon ağırlığı sağlar (49).

Önemli bir nokta difüzyon ağırlıklı görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanı sıra, T2 sinyali. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görünerek kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması adı verilir (44). T2 parlaması sorununu önlemek için her vokseldeki T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir (47, 48). ADC haritasını oluşturan yalnızca difüzyonun büyüklüğü olup, yön ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyonun mutlak değerini gösterir. Bu nedenle; kısıtlanmış difüzyon düşük ADC değeri olarak ölçülür ve düşük sinyal olarak görüntülenir. ADC haritası sinyal değerleri difüzyon ağırlıklı görüntüleme dekinin tam tersidir (49).

Klinik kullanım alanları;

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin klinikte en yaygın kullanım alanı serebral enfarktın görüntülenmesidir. İnfarkt alanı, klinik semptomların başlangıcından itibaren dakikalar içerisinde difüzyon ağırlıklı görüntüler ile gösterilebilir. Bu nedenle özellikle trombolitik tedavi uygulanacak hastalarda oldukça önemli bir görüntüleme yöntemidir. Serebral kan akımındaki azalma kritik bir seviyeyi aştığında hücrelerde sitotoksik ödem meydana gelmektedir. Pek çok infarkt dokusunda 4–5 dakika içerisinde sinyal anormalliği gözlenmektedir. İkinci saatin sonunda ise difüzyon ağırlıklı görüntülerin duyarlılığı neredeyse % 100'e ulaşmaktadır. Genel olarak difüzyon ağırlıklı görüntülemenin sitotoksik ödemi görüntüleme deki duyarlılık ve özgüllüğü %95 olup bu durum, yöntemi en güvenilir noninvaziv görüntüleme yöntemlerinden birisi haline getirmektedir (50, 51, 52). Yine nöroradyolojide, epidermoid tümör araknoid kist ayrımı, abse, multipl skleroz ve beyin tümörleri difüzyon ağırlıklı görüntülemenin kullanım alanlarındandır. Bunların dışında herpes ensefalitinden Jacobz Creutzfeld hastalığına kadar sitotoksik ödem oluşturan pek çok patolojik süreç difüzyon ağırlıklı görüntülerde sinyal intensite artışına neden olabilir (53).

Son yıllarda hızlı sekansların geliştirilmesi, hardware sistemlerde gelişmeler ile difüzyon ağırlıklı görüntüleme serebral lezyonlar dışında birçok alanda kullanılmaktadır. Bu alanlar arasında abdominal organlarda, kas iskelet sisteminde ve meme tümörlerinde kullanımı sayılabilir. Abdominal organlar yapılarına özgün farklı ADC değerleri göstermektedir. Örneğin dalak su moleküllerinin kısıtlanmış hareketlerine bağlı olarak düşük, renal korteks belirgin yüksek ADC değerlerine sahiptir. Karaciğeri tutan fokal hepatik lezyonlardan hepatoselüler karsinom, metastaz ve hepatik anjiomlar parankime göre yüksek ADC değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu üç lezyon arasında ADC farklılıkları ile lezyon karakterizasyonunda özgüllüğün arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Yine sirotik karaciğer ile normal karaciğer arasında ADC değerleri farklılık göstermektedir. Sirotik karaciğerde ADC değerleri fibrozis ile orantılı olarak düşmektedir (54, 55). Yine böbrekte fonksiyon değişikliklerinin, enfeksiyonların, hidro-pyonefroz ayrımının, tümörlerin değerlendirilmesinde difüzyon ağırlıklı MRG'nin kullanımı çalışmalara konu olmuştur. Akut böbrek yetmezliğinde ADC değerlerinin normal parankimden düşük olduğu ancak kronik böbrek yetmezliği ile kıyaslandığında yüksek olduğu gösterilmiştir (56, 57). Kas iskelet sisteminde de tümör relapslarının değerlendirilmesi, kemik iliği selüleritesi ve tutulumunun ayırıcı tanısı difüzyon ağırlıklı MRG'nin araştırma alanları içersindedir (58).

Son yıllarda difüzyon ağırlıklı görüntülemenin bir başka kullanım alanı da meme görüntülemesi olmuştur. Meme tümörleri normal meme dokusu ile karşılaştırıldıklarında yüksek hücre oranına sahiptirler. Bu yüksek hücresel yoğunluk, kitlenin normal doku içersinde palpe edilebilmesine ve mamografide radyografik dansite artımına neden olur. Ayrıca normal meme dokusuna göre invaziv meme karsinomlarında su difüzyonunun kısıtlanmasına neden olmaktadır. Bu farklılık difüzyon ağırlıklı görüntülerde kanseri saptanabilir kılmaktadır. Lezyon karakterizasyonundaki iyileştirmenin yanı sıra, difüzyon ağırlıklı görüntüler tedaviye cevabın fizyopatolojik değişiklikleri karakterize ederek, kişisel tedavinin yönlendirilmesinde noninvazive inceleme yöntemi değeri taşıma potansiyeline sahiptir (59). Günümüzde tümörün tedaviye yanıtını değerlendirme fizik muayene, mamografi ve ultrason ile boyut takibi yöntemiyle yapılmaktadır (59, 60, 61, 62). Ancak tümör dokusunun hücre ölümü ve nekroz şeklindeki tedaviye cevabı tüm bu tekniklerle saptananlardan çok önce gelişmektedir, ayrıca birçok vakada tümörün radyolojik görünümünde ve boyutunda bir değişiklik saptanmadan ileri derecede

nekrozu izlenebilir. Tümör nekrozu da tedaviye yanıtın bir göstergesidir. Fare modeli ile yapılan bir çalışmada, meme kanserli olgularda kemoterapotik ajan ile tedaviyi takiben oldukça erken bir dönemde (tedaviyi takiben yaklaşık ikinci hafta) tümör boyutunda hiçbir değişiklik olmadan ADC değerlerinin anlamlı ölçüde yükseldiği ($p < 0.0005$) gösterilmiştir. Bu çalışmalar ADC değerleri monitörize edilerek kişiye özel tedavi seçeneklerinin geliştirilebileceği ve kullanılan ilaca sensitif olmayan tümörlerde erken dönemde tedavi değiştirilerek sağ kalım oranının artırılabilceği düşünülmektedir (63).

3. LOKAL İLERİ MEME KANSERİ

Lokal ileri meme kanseri klinik olarak geniş bir yelpazeyi içine alan heterojen bir gruptur. 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. Lokal ileri meme kanserlerinin bir alt tipi, özel biyolojik karakterleri ve gidişi ile belirlenmiş inflamatuvar meme kanserleridir. Tarama modalitelerinin kullanımı ve hastaların sağlık hizmetlerine ulaşımında sağlanan gelişmeler ile lokal ileri meme kanseri görülme oranında düşmelere rağmen, halen meme kanseri ile başvuran hastaların yaklaşık %10'u lokal ileri meme kanseri ve alt tipi olan inflamatuvar meme kanseri olgularıdır (64, 65, 66).

Amerikan Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer'in TNM sınıflamasına göre tüm stage III tümörler ve stage IIb (T3No) tümörler lokal ileri meme kanseri grubunda yer almaktadır (tablo 3.1) (67).

Amerikan Joint Committee on Cancer (AJCC)'ın standart derecelendirme sistemi. Sistem tümör boyutu (T), lenf nodu tutulumu (N), ve metastatik hastalığı (M) temel almaktadır (67).

Primer tümör = T

Tx – Primer tümör değerlendirilemedi.

T0 – Primer tümör izlenmedi

Tis –Duktal karsinoma in situ, lobüler karsinoma in situ veya Paget hastalığı

T1 – Tümör < 2 cm

- T1mic – ≤ 0.1 cm
T1a – > 0.1 cm ancak ≤ 0.5 cm
T1b – > 0.5 cm ancak ≤ 1 cm
T1c – > 1 cm ancak ≤ 2 cm
T2 – Tumor > 2 cm ancak < 5 cm
T3 - Tümör > 5 cm
T4 – Tümör herhangi bir boyutta, göğüs duvarı veya deriye uzanımı mevcut (inflamatuvar meme karsinomları dahil)
T4a – göğüs duvarına uzanıyor, pektoral kası tutmamış
T4b – deride ödem veya ülserasyon veya aynı memede satellit nodül
T4c – T4a ve T4b'nin birlikte olması
T4d – İnflamatuvar meme karsinomu varlığı

Bölgesel lenf nodu tutulumu = N

- Nx – Tutulum değerlendirilemiyor
N0 – Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1 – Fiksasyon olmadan aynı taraf aksiler lenf nodu tutulumu
N2 – Fiksasyonun eşlik ettiği aynı taraf aksiler lenf nodu tutulumu veya klinik olarak izlenen aynı taraf internal mammarian lenf nodu
N2a – Fiksasyon gösteren aynı taraf aksiler lenf nodu tutulumu
N2b – Aksiler lenf nodu tutulumu olmadan klinik olarak internalmammaryan lenf nodu tutulumu
N3 – Aksiler lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın infraklaviküler lenf nodlarında metastaz mevcut, veya klinik olarak aksiler lenf nodu metastazında izlendiği aynı taraf internalmammaryan lenf nodu tutulumu, veya aksiler lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın supraklaviküler lenf nodu tutulumu
N3a – Aynı taraf infraklaviküler lenf nodu metastazı
N3b – Aynı taraf aksiler ve internalmammaryan lenf nodu metastazı
N3c – Aynı taraf supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak metastaz = M

- Mx – Değerlendirilemiyor
M0 – metastaz yok
M1- Uzak metastaz, aynı taraf supraklavikiler lenf nodlarını da içeren

Tablo 3. 1**Meme Kanserlerinde TNM evrelemesi**

O	Tis	No	Mo
I	T1	No	Mo
IIA	To	N1	Mo
	T1	N1	Mo
	T2	No	Mo
IIB	T2	N1	Mo
	T3	No	Mo
IIIA	To	N2	Mo
	T1	N2	Mo
	T2	N2	Mo
	T3	N1	Mo
	T3	N2	Mo
IIIB	T4	No	Mo
	T4	N1	Mo
	T4	N3	Mo
IIIC	Herhangi bir T	N3	Mo
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Lokal ileri meme kanserlilerin prognozu tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve inflamatuvar meme kanseri olup olmasına bağlıdır (68). Günümüzde lokal ileri meme kanserlerine en iyi yaklaşım medikal onkolojist, cerrah ve radyoterapistin beraber yürüttüğü mültimodal yaklaşımdır. İnflamatuvar meme kanseri dahil stage IIb ve IIc inoperabl hastalarda temel yaklaşım neoadjuvant kemoterapiyi takiben cerrahi ve radyoterapidir. Stage IIIa hastalara yaklaşım bir miktar değişiklik göstermektedir. Bu grupta radikal mastektomi ve sonrasında adjuvant kemoterapi ve radyoterapiyi savunan gruplar olduğu gibi neoadjuvant kemoterapi sonrası tedaviyi yönlendirenler de mevcuttur. Cerrahi öncesi kemoterapi uygulanması meme koruyucu cerrahi oranını artırdığı gibi patolojik tam yanıt ve bağlantılı olarak uzun dönem hastalıksız yaşam, sağ kalım süresini artırdığı gösterilmiştir (69, 70, 71).

Neoadjuvant kemoterapiyi takip eden cerrahi ve radyoterapi uygulamalarının, adjuvant kemoterapiye üstünlükleri olduğu bilinmektedir (70). Neoadjuvant kemoterapinin başlıca avantajları arasında meme koruyucu cerrahi oranlarını artırması, tedaviye hastalığın teşhisinden hemen sonra başlanabilmesi, bu nedenle cerrahi sonrası uygulanacak kemoterapinin yara iyileşmesi için geçen süreye bağlı neden olacağı gecikmenin engellenmesi ve buna bağlı olarak mikrometastazların

erken tedavisine olanak sağlaması, tedavinin fizik muayene ve çeşitli görüntüleme yöntemleri ile monitorize edilebilmesi dolayısı ile en etkili ilaçların seçilerek kişiye özel tedavi olanağının sağlanabilmesi sayılmaktadır. Neoadjuvant kemoterapi temel olarak lokal ileri meme kanserlerinde standart olarak kullanılmakta ise de, günümüzde tüm meme kanserlerinde kullanılması mantıklı görülmektedir (68, 69, 70). Neoadjuvant kemoterapinin meme koruyucu cerrahi oranını, adjuvant kemoterapiye oranla %7 artırdığı (%60'a %67) bildirilmektedir. Ancak lokal rekürens oranı (%10.7 ye %7.6) neoadjuvant kemoterapi aleyhine bildirilmiştir (69, 70). Tedavi periyodu boyunca en önemli nokta verilecek ilaç veya ilaçlara yanıtın değerlendirilmesidir. Yanıt değerlendirme üzerine yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Yanıtın değerlendirilmesinde RECIST ve WHO kriterleri (tablo 3.2) kullanılmaktadır (71).

Tablo 3.2 Tümör cevabını değerlendirmede WHO ve RECIST kriterleri

	WHO	RECIST
Ölçülebilirlik	Ölçülebilir, iki boyutta Ölçülemeyen/değerlendirilebilen	Ölçülebilir, tek boyutta Ölçülemeyen
Objektif yanıt		
Tam yanıt	Bilinen tüm lezyonlarda kaybolma	Bilinen tüm lezyonlarda kaybolma
Kısmi yanıt	Küçülme %50'den fazla	Küçülme %30'dan fazla
Stabil hastalık	Ne cevap ne de ilerleme olması	Ne cevap ne de ilerleme olması
İlerleyici hastalık	Tam yanıt, kısmi yanıt veya stabil hastalık bulguları göstermeden lezyon boyutunda %25 artış veya yeni lezyon	Tam yanıt, kısmi yanıt veya stabil hastalık bulguları göstermeden lezyon boyutunda %20 artış veya yeni lezyon

Tümör boyutundaki değişikliğin ölçümü kemoterapötik ilaçların aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (67, 71). Tümör boyutu geleneksel olarak iki boyut (en uzun tümör boyutu ve buna dik en uzun boyut) ölçülerek yapılmaktadır (67, 72). 1998 yılında RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) çalışma grubu tarafından tek boyut ölçümüne dayanan, yeni tedaviye yanıt değerlendirme kriterleri yayınlanmış ve bu kriterlerin yanıt değerlendirmede sorun olan yüksek boyut ölçümünü minimize ettiği gösterilmiştir (71, 73).

Günümüzde halen fizik muayene neoadjuvant kemoterapiye yanıtın değerlendirmesinde standarttır. Rutinde hastalar fizik muayene sonrası mamografi ve ultrasonografik görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmektedir. Ancak tüm bu

metodlar (fizik muayene, mamografi ve ultrasonografi) neoadjuvant kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde suboptimal kalmaktadır (66, 74).

Mamografide tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sorunlar yoğun meme dokusu, meme dokusundaki ödeme ve kemoterapi sonrası gelişen fibrozise bağlı olarak tümör boyutlarının değerlendirilememesidir. Yine mammografi multisentrisitenin gösterilmesinde yetersizdir. Kitlenin sadece boyutu hakkında bilgi verebilmektedir. Oysa yanıtın değerlendirilmesinde boyut kadar tümör nekrozunun da önemli olduğu gösterilmiştir (75, 76). Mamografi mikrokalsifikasyonların izleminde tek görüntüleme yöntemidir. Ancak mikrokalsifikasyon takibi ile tedaviye yanıt değerlendirilmesi güvenilir olarak yapılamaz. Mamografi ile yapılan değerlendirmelerin %17, yalnızca fizik muayene ile yapılan değerlendirmelerin %57 oranında aşırı boyut verdiği gösterilmiştir. Mamografi ve manyetik rezonans görüntülemeyi karşılaştıran çalışmalarda, mamografinin tam yanıt değerlendirmede %86, sınırların doğru tanımlanmada %53 ve çok odaklı tümörü belirlemede %33,3 doğruluk oranına sahipken, manyetik rezonans görüntülemenin sırasıyla %100, %80 ve %66.7 doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir (76).

Yoğun meme dokusunda fizik muayeneye eklenen mamografi ve ultrasonografi yanıt değerlendirmede duyarlılığı yükseltmektedir. Ultrasonografi özellikle koltuk altı lenf bezlerinin değerlendirilmesinde temel yöntemdir. Yine yoğun memede, mamografik gizli lezyonların ve multisentrisitenin değerlendirilmesinde katkıları mevcuttur. Yanıt değerlendirmede en büyük dezavantajı kullanıcı bağımlı olması ve tümör boyutunu olduğundan küçük göstermesidir (66, 75, 76).

Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle kontrastlı dinamik manyetik rezonans bir çok çalışmada %95–100 duyarlılık ile lezyon saptamada fizik muayene, mammografi, ultrason üçlüsüne üstünlükleri gösterilmiştir (66, 72, 74, 76). Yine tümör yanıtının değerlendirilmesinde de manyetik rezonans görüntülemenin fizik muayene, mamografi, ultrasonografi üçlüsüne üstünlükleri mevcuttur. Yeh ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada, manyetik rezonans görüntülemenin bu üçlüye patolojik inceleme standart alınarak yapılan değerlendirmede belirgin üstünlüğü gösterilmiştir (77). Ancak en büyük açığı değişken ve düşük oranda (%37–97) özgüllüğe sahip olmasıdır. Cerrahi sonrası granülasyon dokusunun da kontrast tutması, duyarlılığı daha da düşürmektedir. Bu açığı kapatmak amacı ile son dönemde manyetik rezonans görüntülemenin kantitatif değerlendirmeye olanak sağlayan fonksiyonel çalışmalarına ağırlık verilmektedir. Bunlardan en önemlileri

difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve manyetik rezonans spektroskopidir. Kantitatif değerlere sahip bu görüntüleme yöntemleri ile tümör boyutu küçülmeden tedaviye yanıtın erken dönemlerde gösterilebileceği ve cerrahi sonrası rezidüel tümör dokusu ayrımının daha yüksek duyarlılık ile yapılabileceği gösterilmiştir (78, 79).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2006 ve Ekim 2007 tarihleri arasında, klinik bakıda ele gelen kitle ile hastanemiz genel cerrahi kliniğine bağlı meme hastalıkları polikliniğine başvurup, meme mamografi ve ultrasonografi tetkiki amacı ile bölümümüze yönlendirilen, mamografi ve ultrasonografi incelemeleri ardından, meme manyetik rezonans incelemesi gerçekleştirilen, 24 erişkin kadın hasta çalışmamıza alındı. Tüm olgularda tru-cut biyopsi ile histopatolojik tanıya gidildi. Hastalardan 18 tanesine lokal ileri meme kanseri tanısı ile klinik tarafından neoadjuvan kemoterapi rejimi uygulandı. Beş hasta çeşitli nedenlerden çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara mamografi ve meme ultrasonografi incelemeleri yapıldı. Ardından hastaların meme manyetik rezonans görüntülemeleri gerçekleştirildi.

Mamografi incelemesi, rutin inceleme protokolü olan kraniokaudal (CC) ve mediolateraloblik (MLO) pozisyonlarda yapıldı. Gerekli hastalarda ek inceleme pozisyonlarına başvuruldu. Meme ultrasonografi incelemeleri 5–12 Mhz yüksek rezölüsyonlu lineer prob kullanılarak, mamamografi incelemeleri ile eş zamanlı gerçekleştirildi.

Tüm hastaların meme manyetik rezonans incelemeleri bölümümüzde bulunan 1,5 Tesla MR cihazı (Gyroscan Achieva Intera, Philips) ile gerçekleştirildi. 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 uygulandı. Kontrast öncesi TSE T1 ağırlıklı (SPIR) sekanslar için TR:550 ms, TE:8 ms, matriks: 256x256, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0,3 mm olan görüntüler elde olundu. TSE T2 ağırlıklı (SPIR) sekansta ise TR:5000 ms, TE:110 ms, matriks: 256x256, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0,3 mm olan görüntüler elde olundu. Dinamik çalışma için TR:11 ms, TE 5 ms, flip angle: 20 derece, matriks: 256x256, kesit kalınlığı 2,5 mm ve kesit aralığı 0,3 mm olarak programlandı ve venöz yolla, 0,1-0,2 mmol/kg dozda gadolinyum içeren kontrast madde enjeksiyonu ardından T1 ağırlıklı FFE sekansı kullanılarak 30 sn aralar ile tekrarlamalı her kesit için on görüntü elde edildi.

Rutin meme manyetik rezonans incelemeleri sırasında kontrast maddenin olumsuz etkisinden kaçınmak amacı ile dinamik görüntüler öncesi her iki memeye, sagittal planda standart meme koili kullanılarak 16 cm görüntüleme alanında difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edildi. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme parametreleri, her iki memeye

single-shot SE sekansı kullanılarak, TR:2500 msn, TE 62 msn, matriks: 256x256, kesit kalınlığı 5 mm ve kesit aralığı 2 mm parametreleri ile yapıldı. Difüzyon ağırlıklı görüntüler ortalama 150 sn'de elde olundu. Her bir kesit için, 0–550 mm²/sn olan iki farklı b değeri kullanıldı.

İncelemeler sonrası alınan görüntüler üzerinden postprosesing işlemleri olarak, MR cihazının konsolunda, ADC değerleri otomatik olarak ölçülerek ADC haritaları hazırlandı. Yine konvansiyonel sekanslarda dinamik görüntüler üzerinden MR cihazının konsolunda yer alan özel bir yazılım aracılığı ile subtraksiyon (çıkartma) programı kullanılarak, kontrast öncesi görüntüler, karşılığı olan kontrastlı görüntülerden çıkarıldı. Böylece kontrastlanma profilinin ortaya konmasına yardımcı çıkarmalı seriler elde olundu. Dinamik görüntüler bölümümüzde bulunan EVM (Easy Vision Master) iş istasyonuna aktararak, lezyonlara ait zaman-sinyal intensite eğrileri çizdirildi. ADC haritaları, zaman-sinyal intensite eğriler, substrakte görüntüler diğer görüntüler ile birlikte dijital arşivleme sistemine (PACS; Picture archiving and communication system) gönderilerek bir arada değerlendirildi. ADC ölçümleri alanı 25 mm² olan standart ölçüm alanı (ROI) kullanılarak PACS istasyonunda gerçekleştirildi. Difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden iki aşamalı değerlendirme yapıldı.

İlk aşamada; çalışmanın tamamını kapsayan, neoadjuvant kemoterapiye gitsin veya gitmesin, lokal ileri meme kanseri ön tanılı 24 hasta değerlendirildi. Malign lezyonlar için ADC eşik değerini belirlemek ve normal fibroglandüler doku ile kitlelerin ADC değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile ölçümler yapıldı. Lezyonların nekrotik komponentleri değerlendirme dışı tutularak her lezyon için 7 ayrı noktadan ADC değerleri ölçüldü. Normal fibroglandüler doku ile karşılaştırma amacıyla kontrol grubu olarak tüm hastaların lezyon tarafındaki meme ve karşı meme fibroglandüler dokudan ölçümler tekrarlandı.

İkinci aşamada; asıl çalışma grubumuzu oluşturan, lokal ileri meme kanseri tanısı ile neoadjuvant tedaviye giden 13 hasta değerlendirmeye alındı. Elde olunan konvansiyonel sekanslar ve çıkarmalı görüntüler kullanılarak tedavi öncesi lezyonların kontrastlanma paternleri, en uzun boyutları, morfolojik özellikleri, manyetik rezonans görüntülemenin mamografi ve ultrasonografiye ek bulgular sağlayıp sağlamadığı değerlendirildi. Dinamik görüntüler üzerinden elde olunan zaman-sinyal intensite değişiklikleri yorumlandı.

Ölçümler her lezyon için, nekrotik alan içermeyen periferik kısımlardan, nekrotik alan içersin veya içermesin, santral kesimlerden yedi ayrı noktadan gerçekleştirildi ve

ortalama ADC değerleri hesaplandı. Ek olarak lezyon tarafında yer alan meme ve karşı taraf meme normal fibroglandüler doku alanlarından ADC değerleri ölçüldü. Bu ölçümler kontrol grubu olarak ve kemoterapinin normal meme dokusuna etkisini değerlendirmek amacı ile gerçekleştirildi.

Tüm ölçümler neoadjuvant kemoterapi sonrası, aynı protokoller kullanılarak yapılan MR incelemelerinde tekrarlandı. Tedavi sonrası elde olunan konvansiyonel ve çıkarmalı görüntüler, tedavi öncesi görüntüler ile karşılaştırıldı. Tedaviye yanıt öncelikle en uzun boyuta dayalı RECIST ölçütleri kullanılarak değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası lezyonlara ait zaman-sinyal intensite eğrileri karşılaştırıldı. Zaman-sinyal intensite eğrilerinde değişiklikler not edildi.

Ardından difüzyon ağırlıklı görüntüler değerlendirmeye alındı. Her lezyon için santralden ve periferden yapılan ölçümler karşı meme dokusu ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. Yine lezyonun santralinde ve periferinde elde olunan ADC değerleri kendi aralarında karşılaştırıldı. Tedavi sonrası difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden elde olunan ADC haritalarından yapılan ölçümler ile tedavi öncesi ölçümler karşılaştırıldı ve boyut değerlendirilmesi ile uyumlu olup olmadığı karşılaştırıldı. Yine tümörlerin patolojik tiplerine göre tedavi öncesi ve sonrası ADC değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı incelendi. Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrası santral ve periferik ölçümler kendi aralarında değerlendirildi. Tedaviye bağlı santral nekroz gösteren tümörler not edildi.

Son olarak, tedavi sonrası lezyon bulunmayan normal meme dokusuna ait ADC değerleri tedavi öncesi ADC değerleri ile karşılaştırılarak, kemoterapotik ajanların normal meme parankimi üzerine etkileri araştırıldı.

5. BULGULAR

Lokal ileri evre meme kanseri ön tanısı ile çalışmaya dahil edilen 24 hasta ve neoadjuvan terapi uygulanan 13 hasta ayrı ayrı değerlendirildi.

5.1. Meme kanserin tanısı alan BI-RADS 5 kitlelerin ADC değerleri ve normal fibroglandüler doku ADC değerleri ile karşılaştırılması;

Lokal ileri evre meme kanseri ön tanısı ile çalışmaya dahil edilen 24 hastanın tamamı yapılan tru-cut biyopsi sonrası histopatolojik incelemede, meme kanseri tanısı aldı. Lezyonlardan 11 tanesi invaziv duktal karsinom (İDK), 8 tanesi invaziv lobüler karsinom (İLK), 4 tanesi miks tip (invazivduktal + invaziv lobüler) meme karsinomu ve 1 tanesi memenin nöroendokrin karsinomu (NEK) tanısı aldı (Tablo 5.1).

Tablo 5. 1 Lezyonların histopatolojik tiplere göre dağılımı

Histopatoloji	Hasta Sayısı	Yüzde
İDK	11	45,8
İLK	8	33,3
MİKS TİP	4	16,6
NEK	1	4,1
TOPLAM	24	100,0

Hastaların yaşları 27 ile 77 arasında değişmekte idi. Lezyon boyutları 1, 2 cm ve 12, 0 cm arasında saptandı. Hastalardan nekrotik komponentler değerlendirme dışı tutularak 7 ayrı noktadan ADC ölçümleri gerçekleştirildi ve çalışmamıza dahil malign lezyonların ADC değerleri saptandı. Lezyonların ölçülen ADC değerleri ortalama $1,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ($0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} - 1,48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ arası) bulundu. Lezyon ADC değerleri ile karşılaştırmak ve kontrol grubu oluşturmak amacı ile lezyon tarafındaki meme ve karşı meme fibroglandüler dokudan ADC ölçümleri gerçekleştirildi. Lezyon tarafı meme fibroglandüler dokuda ölçülen ADC değerleri ortalama $1,76 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ saptanırken, karşı meme glandüler dokuda ADC değerleri ortalaması, çok yakın bir değer olan, $1,80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak tespit edildi (Tablo 5.2).

Tablo 5. 2 Lezyonların ADC değerleri ve normal fibroglandüler doku ile karşılaştırılması

Tanımlama	Hasta sayısı	Minimum X 10⁻³ mm²/sn	Maksimum X 10⁻³ mm²/sn	Ortalama X 10⁻³ mm²/sn	Std. Sapma
Hasta yaşı	24	27	77	50,5	0,12
Lezyon Boyutu		1,2	12,0	4,1	0,02
Lezyon ADC		0,79	1,48	1,07	0,19
Aynı Meme ADC		1,30	2,05	1,76	0,19
Karşı Meme ADC		1,43	2,16	1,80	0,16

Her iki meme normal fibroglandüler doku ADC değerleri arasında, hasta sayısının 30'un altında olması nedeni ile, nonparametrik test olan bağımsız iki grubun karşılaştırıldığı istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı, (Mann Whittney U Testi, p = 0.599). Lezyon ADC değerleri ile karşı meme normal fibroglandüler doku ADC değerleri arasında ise, yine bağımsız iki grubun karşılaştırıldığı aynı testte, istatistiksel anlamlı fark izlendi. Hasta grubumuzu oluşturan meme kanserlerinde ADC değerleri, normal meme dokusuna göre daha düşük saptandı, (Mann Whitney U Testi, p < 0,001). Yine lezyon ADC değerleri, lezyonlu meme normal fibroglandüler dokudan ölçülen ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü, (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, p < 0,001).

5.2. Neoadjuvan kemoterapi gören hasta grubunun değerlendirilmesi;

İkinci aşamada asıl hasta grubumuzu oluşturan, tru- cut biyopsi sonrası histopatolojik olarak lokal ileri meme kanseri tanısı ile klinik tarafından standart **FEC + Docetaxel** (Flourourasil, Epirubicin, Cyclophosphamide) tedavi protokolü uygulanan hasta grubu değerlendirmeye alındı.

Bu hasta grubuna ait mamografi incelemelerinde 5 hasta BI-RADS 1, 2 hasta BI – RADS 2, 3 hasta BI-RADS 3 ve 3 hasta BI RADS 4 meme yapısında izlendi.

Tablo 5. 3 Modalitelere göre saptanabilen lezyon boyutları

Hasta	Mamografi (cm)		Ultrasonografi (cm)		Manyetik Rezonans Görüntüleme (cm)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
1	3,0	2,8	2,5	2,5	3,1	2,7
2	-	-	5,5	2,4	5,0	Tam yanıt
3	-	-	-	-	3,5	2,0
4	3,2	2,8	3,0	2,0	3,7	3,1
5	3,0	2,8	3,0	2,8	8,3	3,3
6	4,0	3,0	4,2	3,0	5,0	1,1
7	2,5	2,0	2,1	2,0	4,5	2,6
8	3,0	2,8	3,0	2,8	3,0	2,5
9	4,5	-	4,3	-	4,0	3,2
10	3,5	2,0	3,6	2,0	6,5	3,3
11	3,0	-	3,1	2,8	3,5	2,3
12	7,5	-	3,5	-	10,5	9,5
13	-	-	-	-	2,5	Tam yanıt

Mammografide, lezyon boyutları 2,5 cm ve 7,5 cm arasında (ortalama: 4,2 cm) değişmekteydi. Hastaların 10 tanesinde mamografi, tipik malign kitle özelliklerinde, dens, spiküler konturlu kitle saptadı. Üç hastada ise sınırları net olarak çizilebilen kitle lezyonu izlenmez iken, bu 3 hastanın tamamında grup 3 (malign tip) mikrokalsifikasyonlar mevcuttu. Mamografi ile eş zamanlı yapılan ultrasonografi incelemesinde, 13 hastanın 11 tanesinde tipik malign kitle özellikleri gösteren lezyon saptanırken, 2 hastada meme cildinde kalınlaşma ve diffüz büyüyen tümörü düşündüren, sınırları net olarak değerlendirilemeyen lezyon izlendi. Ultrasonografide lezyon boyutları 2.1 cm ve 5.5 cm arasında (ortalama: 3.4 cm) saptandı (Tablo 5.3). Manyetik rezonans görüntülemeye ise hastaların tamamında tümör sınırlarını net olarak değerlendirdi.

Tedavi sonrası ise mamografi 13 hastanın 7 tanesinde, ultrasonografi 9 tanesinde yeterli değerlendirme sağlarken, manyetik rezonans görüntülemeye tüm lezyonlarda değerlendirme başarı ile yapıldı (Tablo 5.4).

Tablo 5.4 Tedavi öncesi ve sonrası lezyonların değerlendirilebilirliği

Tanımlama	Mamografi (%)	Ultrasonografi (%)	Manyetik rezonans (%)
Tedavi öncesi	10 (76)	11 (84)	13 (100)
Tedavi sonrası	7 (53)	9 (69)	13(100)

Manyetik rezonans, dinamik kontrastlı seriler üzerinden elde olunan çıkartmalı görüntülerden, tedavi öncesi yapılan ölçümlerde, lezyon boyutları 2.5 cm ve 10.5 cm arasında (ortalama: 4.8 cm) saptandı. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan ölçümlerde lezyon boyutları 1,1 cm ve 9,5 cm arasında (ortalama: 3.2 cm) izlendi. Hastalardan 2 tanesinde tedavi sonrası patolojik kontrast tutan lezyon ayırt edilmedi. Yine tüm hastalara neoadjuvan kemoterapi sonrası, tek boyut ölçümüne dayalı RECIST ölçütleri ile yanıt değerlendirmesi yapıldı. Bir hastada minimal, 10 hastada kısmi yanıt ve 2 hastada tam yanıt saptandı (Tablo 5.5).

Konvansiyonel sekanslarda tedavi sonrası patolojik kontrast tutulumu göstermeyen ve tam yanıt olarak değerlendirilen 2 adet hastada belirgin difüzyon kısıtlanması izlenmemekle beraber ADC değerleri, hastaların birinde normal meme dokusu ile kıyaslandığında bir miktar düşüktü.

Tablo 5. 5 Manyetik rezonans görüntülemelerde RECIST kriterleri ile boyut değerlendirme

Hasta	Tedavi Öncesi Boyut	Tedavi Sonrası Boyut	Yanıt
1	3,1	2,7	Kısmi yanıt
2	5,0	-	Tam yanıt
3	3,5	2,0	Kısmi yanıt
4	3,5	3,2	Kısmi yanıt
5	8,3	3,3	Kısmi yanıt
6	5,0	1,1	Kısmi yanıt
7	4,5	2,6	Kısmi yanıt
8	3,0	2,5	Kısmi yanıt
9	4,0	3,2	Kısmi yanıt
10	6,5	3,3	Kısmi yanıt
11	3,5	2,3	Kısmi yanıt
12	10,5	9,5	Minimal yanıt
13	2,5	-	Tam yanıt

Bir başka değerlendirmede; bölümümüzde bulunan EVM iş istasyonunda tüm lezyonların zaman-intensite eğrileri yapılarak, tedavi öncesi ve sonrası eğri paternleri karşılaştırıldı. Başlangıçta 6 hastada tip II ve 7 hastada tip III zaman-intensite eğrileri izlenirken, tedavi sonrası 8 hastada tip I, 4 hastada tip II ve 1 hastada tip III zaman-intensite eğrisi izlendi (Tablo 5.6).

Tablo 5. 6 Tedavi öncesi ve sonrası eğri paternleri

Eğri tipi	Tip I (%)	Tip II (%)	Tip III (%)
Tedavi öncesi	- (0)	6 (46)	7 (54)
Tedavi sonrası	8 (62)	4 (30)	1 (8)

Difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden ADC değerleri ölçümleri gerçekleştirildiğinde; Tedavi öncesi lezyon periferinden ölçülen ADC değerleri ortalama $1,06 \times 10^{-3}$

mm²/sn(0,89 X 10⁻³ mm²/sn – 1,37X 10⁻³ mm²/sn arasında) , lezyon santralinde ortalama, 1,38 X 10⁻³ mm²/sn (0,87 12 X 10⁻³ mm²/sn- 2,02 X 10⁻³ mm²/sn arasında) idi. Santralde değerlerin yüksek çıkma nedeninin kitlelerin bazılarında santral nekroz bulunması olduğu gözlemlendi. Lezyonlardan 8 tanesi santral nekroz içermeyen, 5 tanesinde santral nekroz saptandı. Santral nekroz içermeyen kitlelerde, lezyon santralinden yapılan ölçümlerde ADC değerleri ortalama 1,02 X 10⁻³ mm²/sn (0,87 X 10⁻³ mm²/sn – 1,26 X 10⁻³ mm²/sn) saptandı. Santral nekroz içeren kitlelerde ADC değerleri ortalama 1,85 X 10⁻³ mm²/sn (1,72 X 10⁻³ mm²/sn – 2,02 X 10⁻³ mm²/sn) olarak bulundu (Tablo 5. 7).

Tedavi öncesi malign kitle lezyonlarının ADC değerleri karşı meme ADC değerleri ile karşılaştırılarak, neoadjuvan tedavi uygulanan hasta grubunda da ortalama ve eşik ADC değerleri saptandı. Normal meme glandüler doku ile malign lezyonlar arasında istatistiksel değerlendirme yapıldı.

**Tablo 5. 7 Neoadjuvan tedavi uygulanan hasta grubunun
ADC değerleri**

Tanımlama	Hasta sayısı	Minumum X 10⁻³ mm²/sn	Maksimum X 10⁻³ mm²/sn	Ortalama X 10⁻³ mm²/sn	Std. sapma
ADC perifer ted. önce	13	0,89	1,37	1,06	0,12
ADC perifer ted. sonra	13	0,82	1,88	1,38	0,24
ADC santral ted. önce	13	0,87	2,02	1,34	0,44
ADC santral ted. sonra	13	0,87	2,19	1,64	0,40
Aynı meme ADC ted. önce	13	1,44	2,12	1,91	0,19
Aynı meme ADC ted. sonra	13	1,64	2,15	1,92	0,12
Karşı meme ADC ted. önce	13	1,67	2,09	1,90	0,12
Karşı meme ADC ted. sonra	13	1,70	2,37	1,94	0,16

Lezyon perifer ve santral kesimlerinden tedavi sonrası ölçümler tekrar edildi. Lezyon periferinde tedavi öncesi ortalama 1,06 X 10⁻³ mm²/sn olan ADC değerinin, tedavi sonrası 1,38 X 10⁻³ mm²/sn'ye yükseldiği saptandı. Yine lezyon santralinden yapılan

ADC ölçümleri tedavi öncesi ortalama $1,34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olan ADC değerinin, tedavi sonrası $1,64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ' ye yükseldiği izlendi (Tablo 5. 7).

Lezyon tarafındaki ve karşı taraf meme fibroglandüler dokudan kontrol grubu oluşturmak amacı ile tedavi öncesi ve sonrası ölçümler yapıldı. Lezyon tarafı memede tedavi öncesi ve sonrası ADC değerleri sırası ile $1,91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve $1,92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ arası ölçüldü. Karşı memede tedavi öncesi ve sonrası ADC değerleri sırası ile $1,90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve $1,94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak saptandı (Tablo 5, 7) .

Her iki memede tedavi öncesi normal glandüler dokudan yapılan ölçümlerde, iki bağımsız iki grubun değerlendirildiği istatistiksel analizde ADC değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Mann Whitney U Testi, $p = 0.448$).

Lezyon periferinden nekrotik dokular değerlendirme dışı tutularak yapılan ölçümler ile karşı meme fibroglandüler doku ölçümleri arasında, yine iki bağımsız grubun değerlendirildiği istatistiksel analizde, lezyon ADC değerlerinin normal glandüler dokuya göre anlamlı düşük olduğu saptandı (Mann Whitney U Testi, $p < 0.001$).

Tedavi sonrasında tedaviye yanıtın bir diğer göstergesi olan santral nekroz gösteren lezyon sayısında artış izlendi. Tedavi öncesi 5 hastada santral nekroz izlenirken, tedavi sonrası santral nekroz izlenen hasta sayısı 7 olarak tespit edildi.

Kemopteropatik ajanların normal fibroglandüler dokuya etkilerini değerlendirmek amacı ile lezyon tarafındaki ve karşı taraftaki memede tedavi öncesi ve sonrası ölçümler gerçekleştirildi. ADC değerleri sırası ile aynı memede tedavi öncesi ortalama $1,91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve tedavi sonrası $1,92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ arasında ölçüldü. Karşı memede tedavi öncesi ortalama $1,90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve tedavi sonrası $1,94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ arasında saptandı (Tablo 5.7). Tedavi öncesi ve sonrası her iki memenin ADC değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildi. Her iki memede de tedavi sonrası değerler ile öncesi değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Wilcoxon işaretli sıralar testi, $p = 0.678$ ve $p = 0.702$).

Bir başka değerlendirme hasta grubumuzun çoğunluğunu oluşturan invaziv duktal ve invaziv lobüler meme karsinomlarının tedavi yanıtlarının karşılaştırılmasına yönelik yapıldı. Kısıtlı sayıda vaka grubumuz içersinde yer alan 7 adet invaziv duktal meme karsinomunda ortalama ADC değerleri tedavi öncesi $1,02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve tedavi sonrası $1,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak tespit edildi. Dört hastadan oluşan invaziv lobüler karsinom grubunda tedavi öncesi ADC değerleri ortalaması $1,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ iken,

tedavi sonrası $1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak saptandı (Tablo 5.8). Çalışma grubumuzu oluşturan İDK, İLK ve miks tip meme kansinonlarının tümünde tedavi sonrası ADC değeri yükseldiği izlendi. Histopatolojik tipe göre yanıtta istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Kruskal Wallis varyasyon testi, $p = 0.756$)

Tablo 5. 8 Histopatolojik tiplere göre tedavi öncesi ve sonrası ADC değeri

TANIMLAMA	Hasta sayısı	Tedavi öncesi Ortalama ADC	Tedavi sonrası Ortalama ADC
İDK ADC	7	$1,02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	$1,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
İLK ADC	4	$1,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	$1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
MİKS TİP ADC	2	$1,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	$1,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Minimal

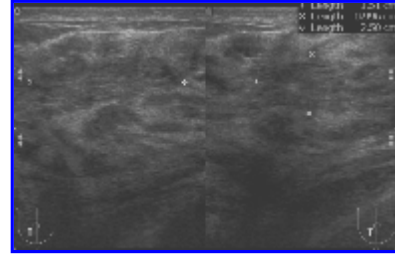
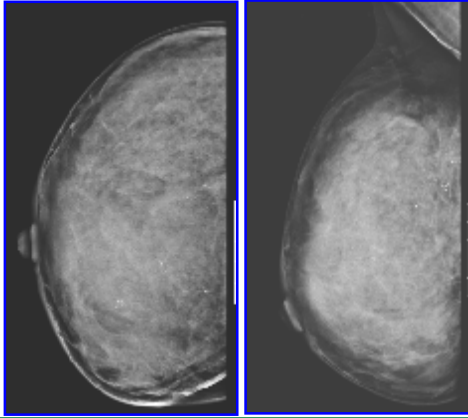
yanıt

izlenen tek hasta invaziv lobüler kansinon tanısı aldı. ADC değeri tedavi öncesinde $0,98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ iken tedavi sonrası, diğer lezyonların aksine tedavi sonrası azalarak $0,82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ölçüldü. Tek hasta olduğundan istatistiksel değeriendirmeye gidilmedi.

6. OLGU ÖRNEKLERİ

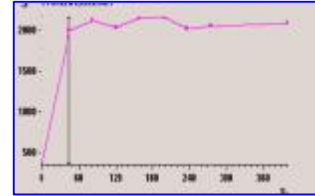
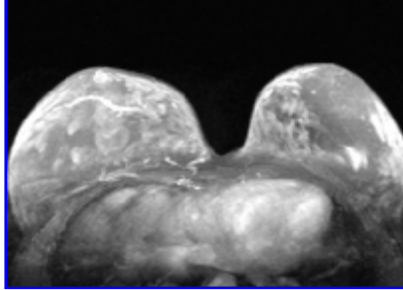
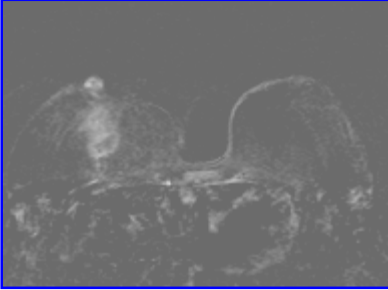
OLGU 1: 46 Yaşında lokal ileri meme kanseri ön tanısı ile kliniğimize gönderilen, histopatolojik incelemesinde invaziv lobüler kanser tanısı alan kadın hastanın, tedavi öncesi ve sonrası görüntülemeleri sunulmaktadır.

Tedavi öncesi

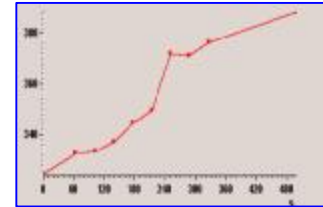
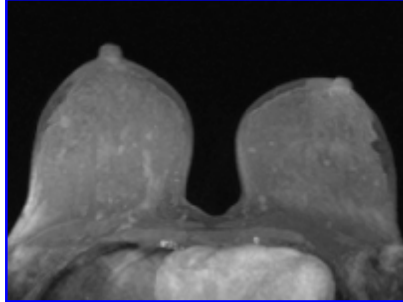
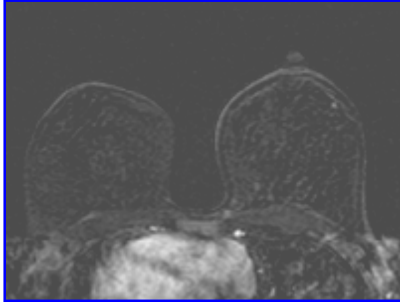


Mamografide yoğun meme dokusu nedeni ile sınırları net değerlendirilemeyen lezyon ultrasonografide manyetik rezonans görüntülemeye göre küçük izleniyor.

Tedavi öncesi

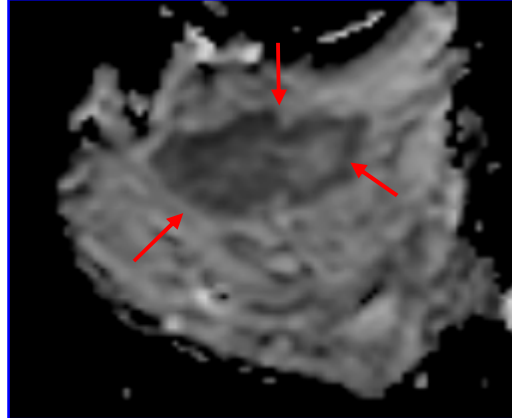
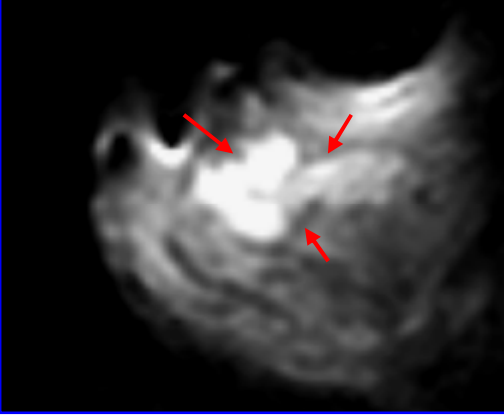


Tedavi sonrası

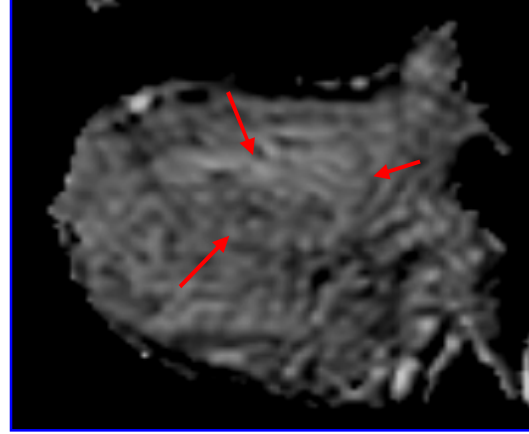
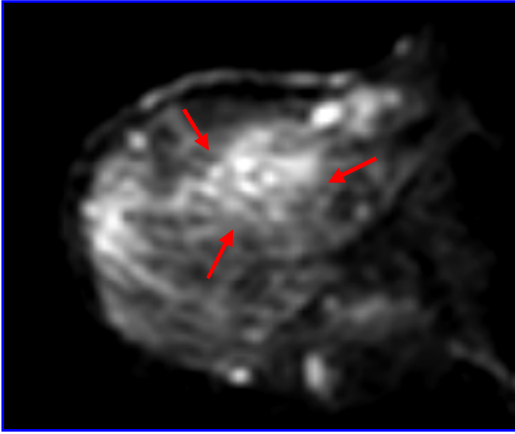


Hastanın tedavi öncesi çıkartmalı ve MIP görüntüleri karşılaştırıldığında, tedavi öncesi kontrast tutan lezyonun tedavi sonrası patolojik kontrast tutulumu göstermediği izlenmekte. Aynı hastanın tedavi öncesi tip II zaman-intensite eğrisinin tedavi sonrası tip I eğri özelliği kazandığı görülmekte.

Tedavi öncesi

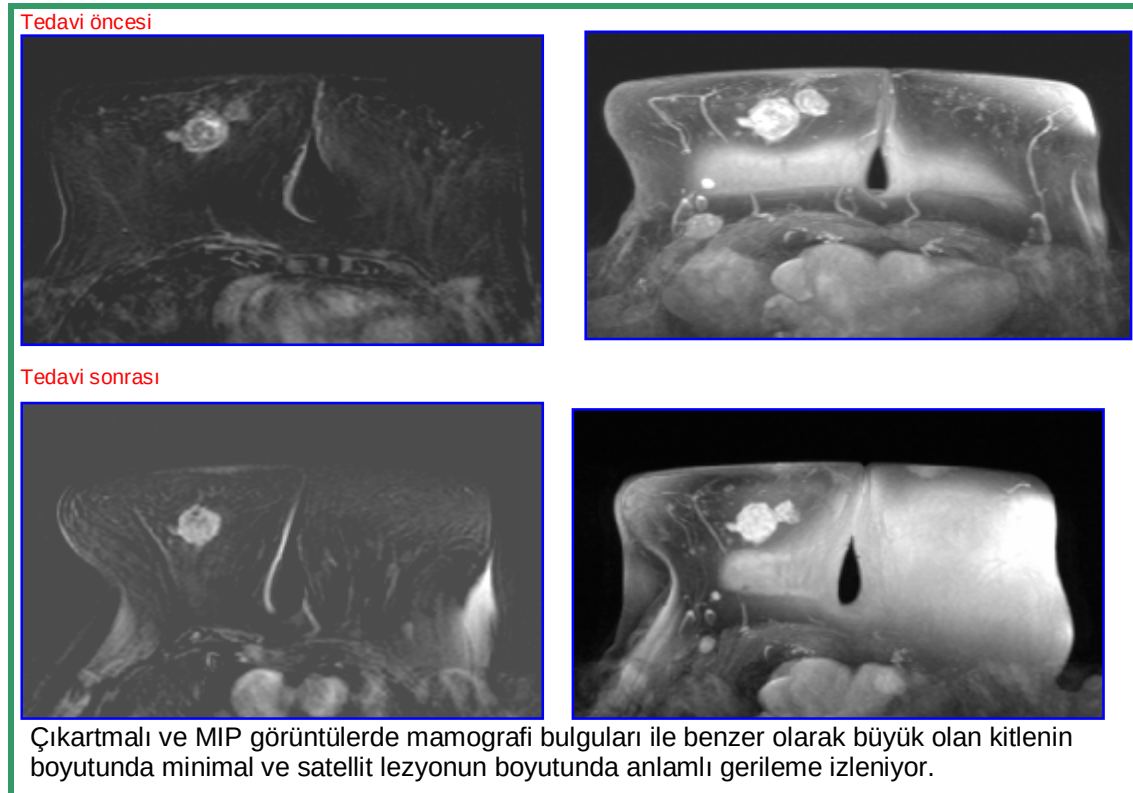
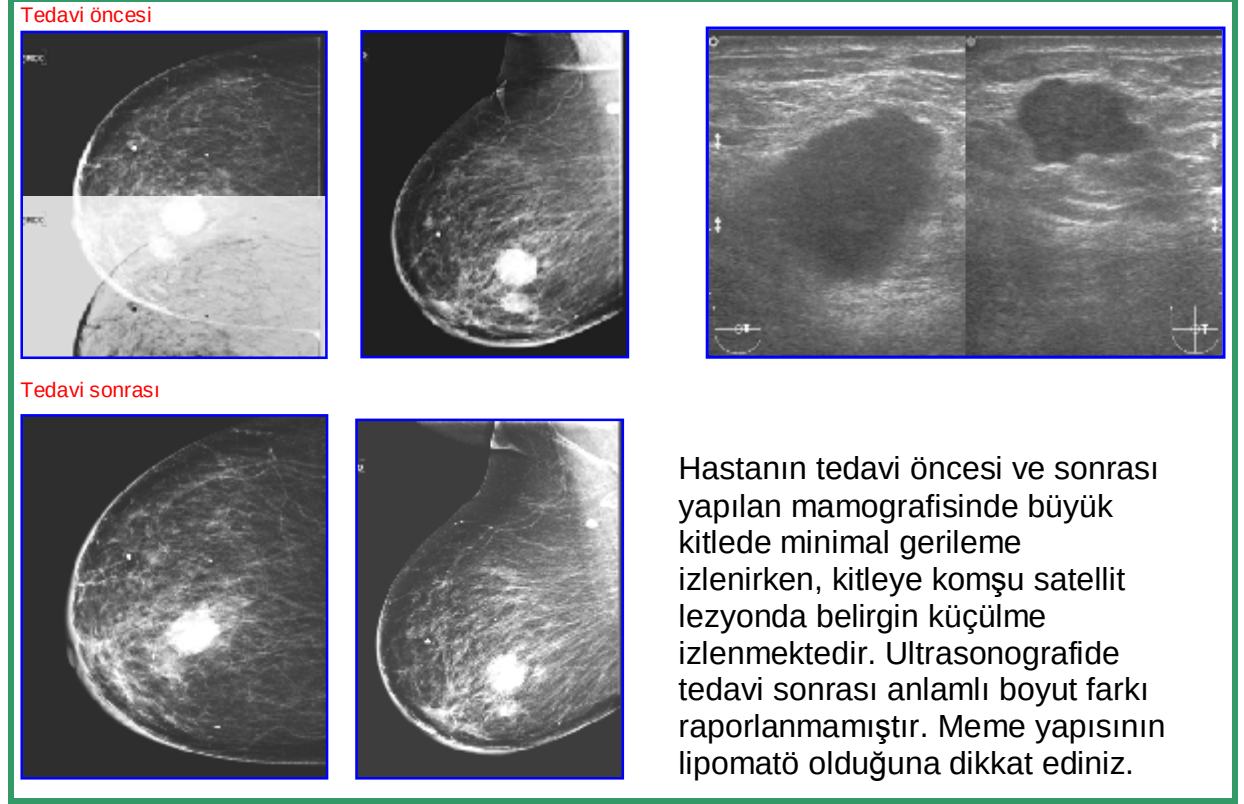


Tedavi sonrası

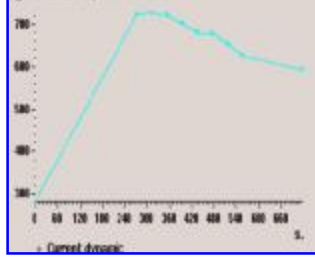
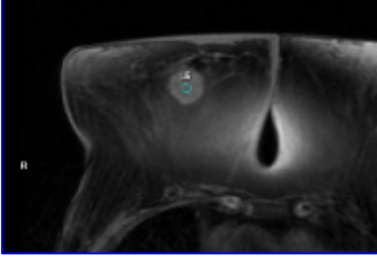


Hastanın elde olunan tedavi öncesi ve sonrası DAG ve ADC haritaları izlenmekte. Tedavi öncesi belirgin difüzyon kısıtlanması gösteren lezyon tedavi sonrası minimal difüzyon artışı göstermektedir. Tedavi sonrası yapılan ölçümlerde ADC değerleri normal fibroglandüler dokudan azda olsa yüksek bulunmuştur. Hasta tedaviye tam yanıt olarak değerlendirilmiştir.

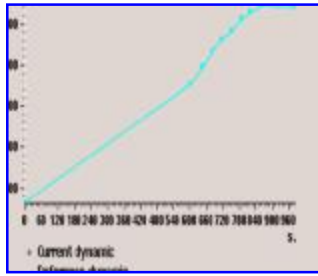
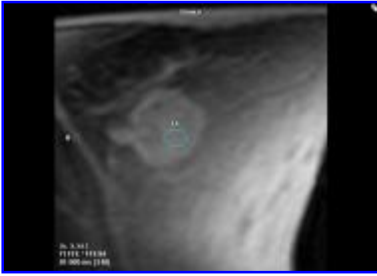
OLGU 2: 77 Yaşında lokal ileri meme kanseri ön tanısı ile kliniğimize gönderilen, histopatolojik incelemesinde invaziv duktal kanser tanısı alan kadın hastanın, tedavi öncesi ve sonrası görüntülemeleri sunulmaktadır.



Tedavi öncesi

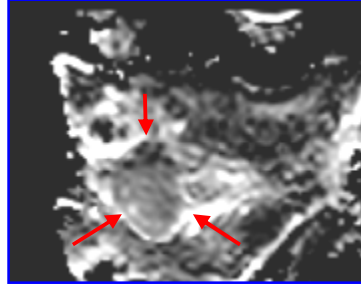
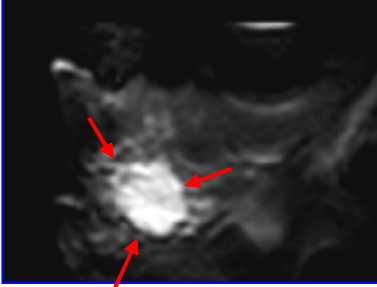


Tedavi sonrası

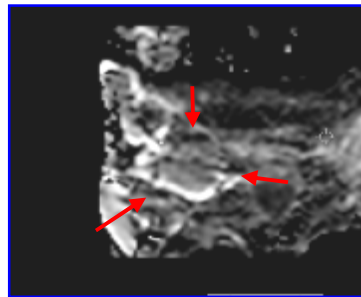
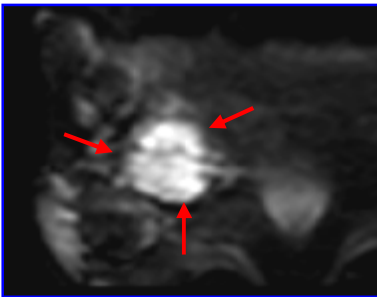


Hasta mamografi ve MRG tetkiklerinde kısmi yanıt vermekle birlikte, tedavi öncesi malign lezyonlara ait tip III zaman-intensite eğrisi izlenirken, tedavi sonrası eğrinin benign lezyonlara özgü tip I eğri şekline dönüştüğü izlenmektedir.

Tedavi öncesi



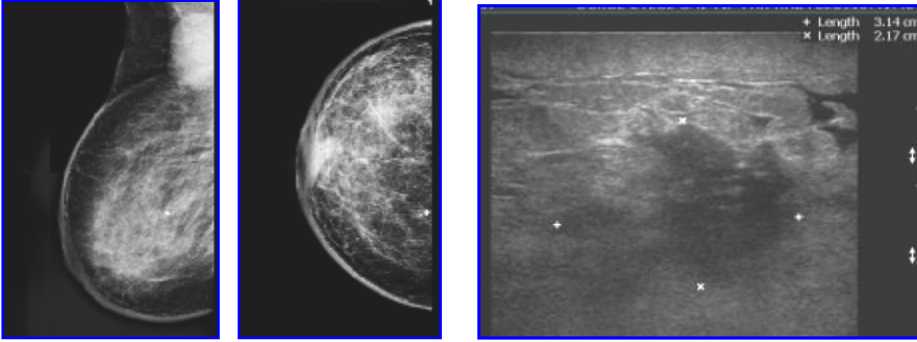
Tedavi sonrası



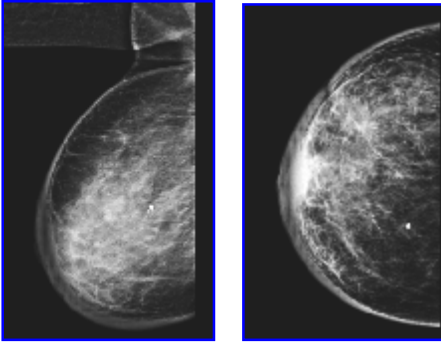
Hastadan elde olunan tedavi öncesi ve sonrası difüzyon ağırlıklı görüntülerde MRG tetkiki ile uyumlu olarak difüzyon kısıtlanması alanında görsel olarak minimal değişiklik izlenmektedir. Ancak yapılan ölçümlerde ADC değerleri $1,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 'den $1,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 'ye yükselmiştir. Satelit lezyondaki küçülme ile birlikte düşünüldüğünde tümör mikro yapısında tedaviye yanıt ile uyumlu olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

OLGU 3: Atmış altı yaşında lokal ileri meme kanseri ön tanısı ile kliniğimize gönderilen, histopatolojik incelemesinde invaziv duktal kanser tanısı alan kadın hastanın, tedavi öncesi ve sonrası görüntülemeleri sunulmaktadır.

Tedavi öncesi

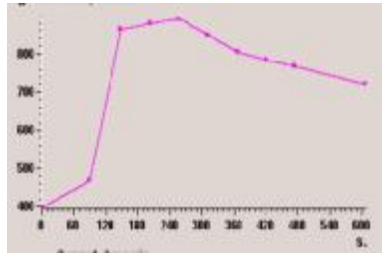
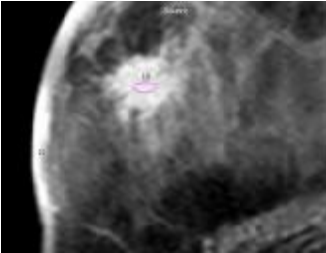


Tedavi sonrası



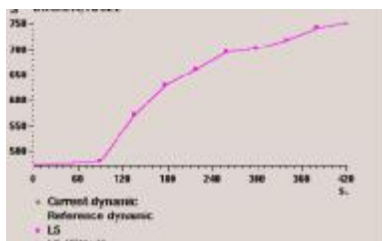
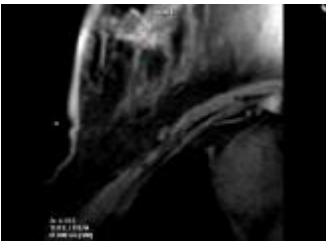
Tedavi öncesi yapılan mamografi ve ultrasonografi incelemelerinde sağ meme dış kadranda malign görünümde kitle izlenmiştir. Tedavi sonrası lezyon dansitesini kaybetmiş ve sınır özellikleri net olarak seçilememektedir. Ultrasonografide de lezyon sınırları net olarak değerlendirilememiştir.

Tedavi öncesi

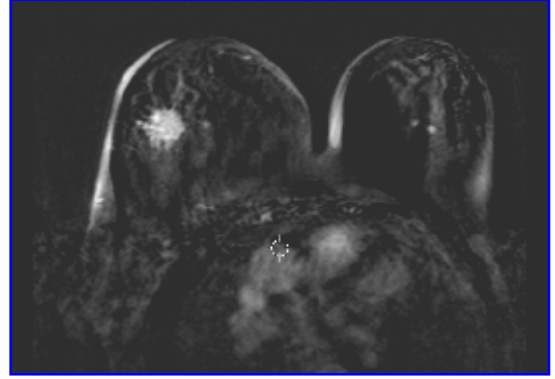
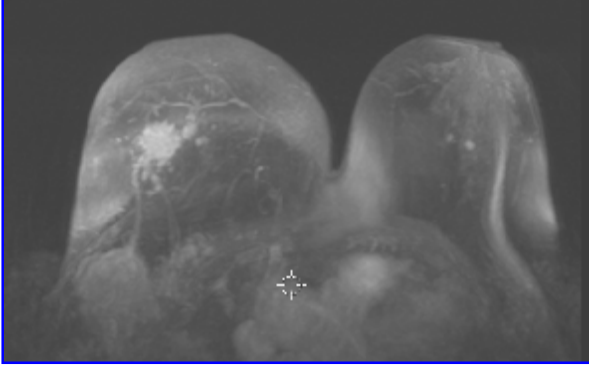


Hastanın yapılan zaman intensite eğrisi bir önceki hastada olduğu gibi tedavi öncesi malign lezyonlara ait tip III zaman- intensite eğrisi iken, tedavi sonrası eğrinin benign lezyonlara özgü tip I eğri şekline dönüştüğü izlenmektedir.

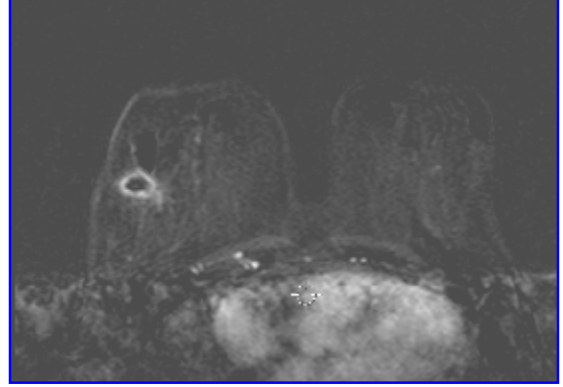
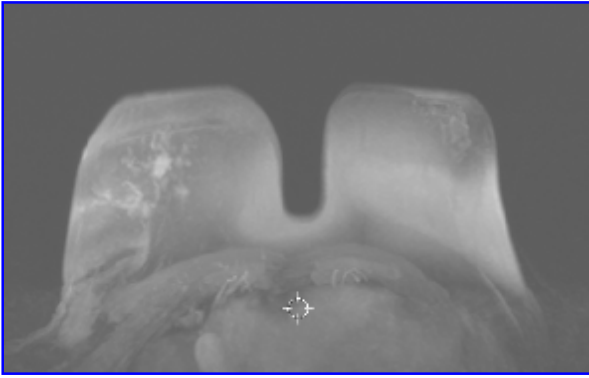
Tedavi sonrası



Tedavi öncesi

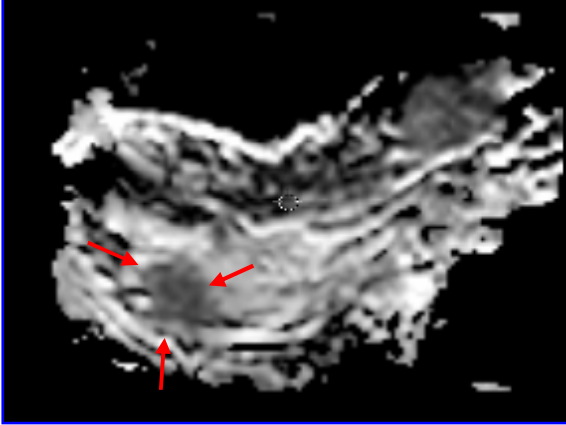


Tedavi sonrası

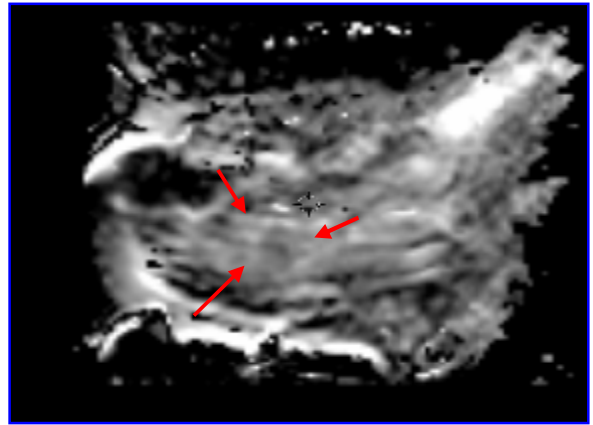


Hastanın subtrakte ve MIP görüntülerinde sağ memede izlenen lezyonun tedaviye belirgin yanıt verdiği izlenmektedir. Bulgular mammografive kinetik eğriler ile uyumluluk göstermektedir.

Tedavi öncesi



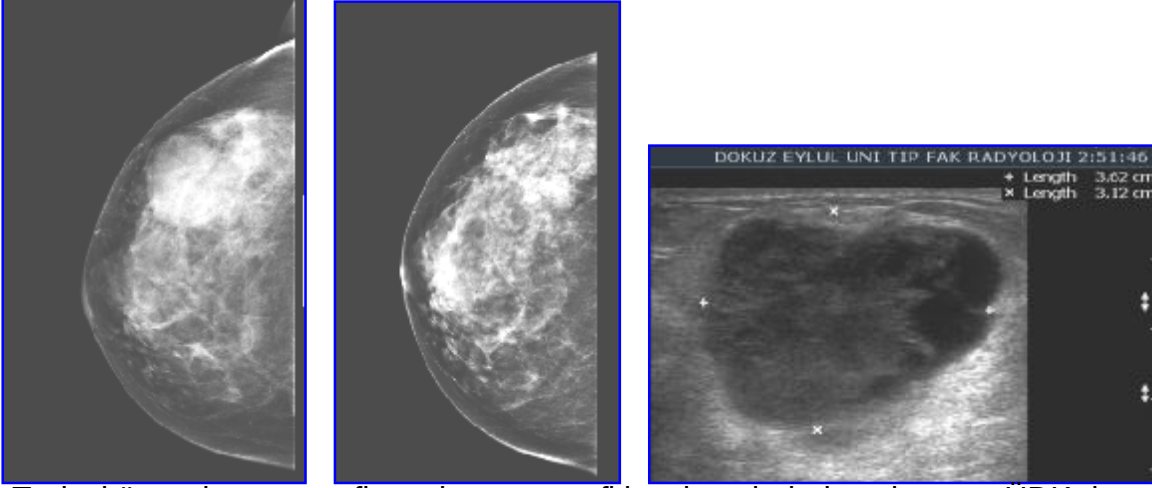
Tedavi sonrası



Hastanın tedavi öncesi belirgin difüzyon kısıtlanması gösteren lezyonun tedavi sonrası güçlükle seçilebildiği izlenmektedir. Yapılan ADC ölçümleri belirgin artış göstermiştir.

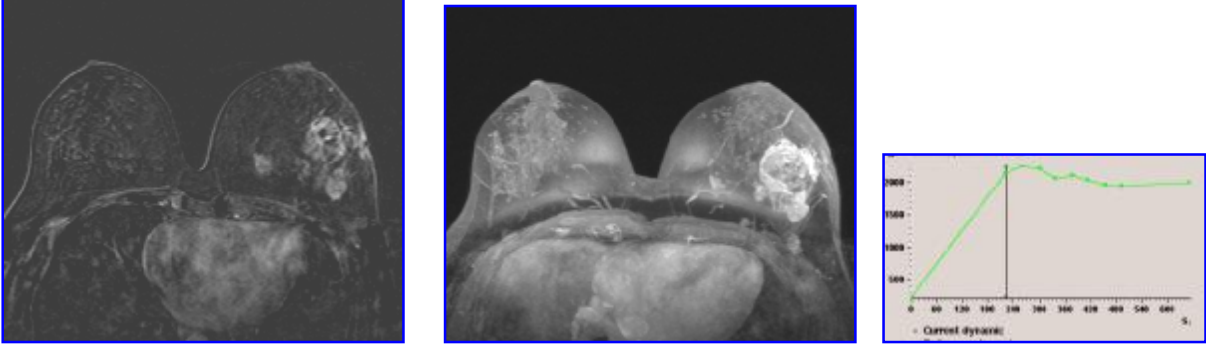
OLGU 4: Elli yaşında lokal ileri meme kanseri ön tanısı ile kliniğimize gönderilen, histopatolojik incelemesinde invaziv duktal kanser tanısı alan kadın hastanın, tedavi öncesi ve sonrası görüntülemeleri sunulmaktadır.

Tedavi öncesi

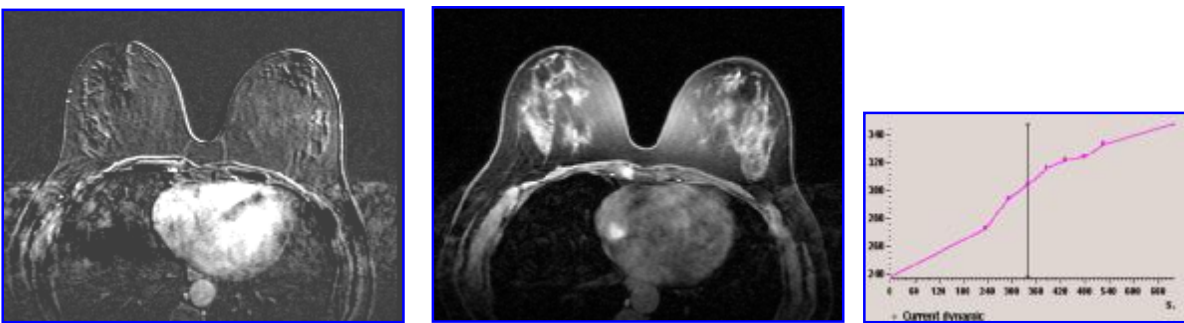


Tedavi öncesi mamografi ve ultrasonografi incelemelerinde sol meme ÜDK da, düzgün sınırlı, sınırları net olarak ayırt edilebilen, ultrasonografide hipoekoik, nekrotik alanlar içeren BI-RADS 5 kitle lezyonu izlenmektedir. Histopatolojik inceleme sonrası hastanın tanısı invaziv duktal karsinom gelmiştir.

Tedavi öncesi

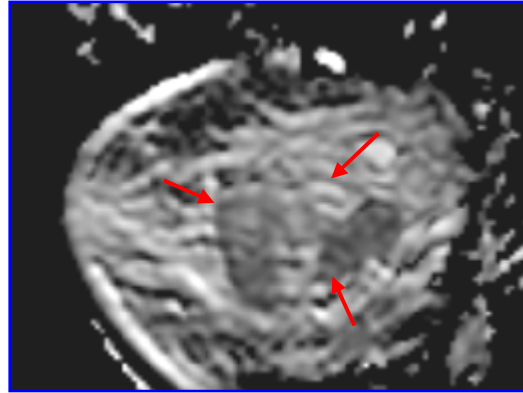
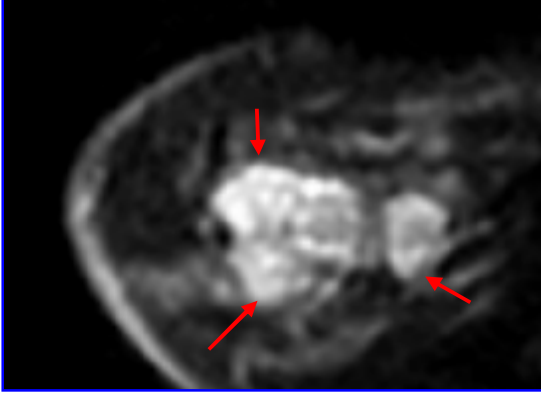


Tedavi sonrası

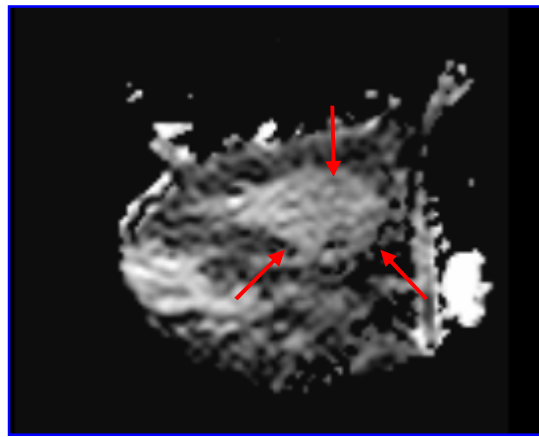
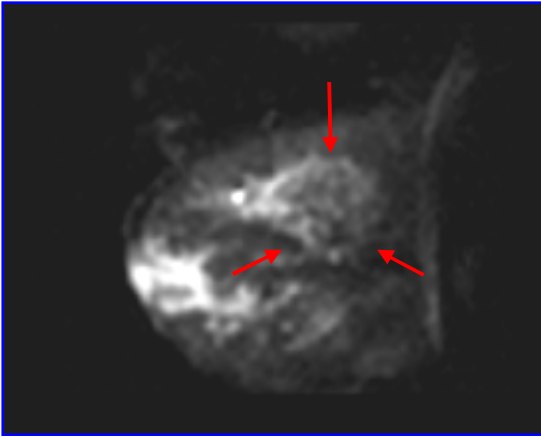


Hastaya ait tedavi öncesi ve sonrası çıkartmalı ve MIP görüntülerde kitlenin tedaviye belirgin yanıt verdiği ve yalnızca çevresel kontrast tutulumu gösterdiği izlenmektedir. Yine tedavi öncesi malign patern gösteren zaman-intensite eğrisi tedavi sonrası tip I eğriye dönmüştür.

Tedavi öncesi



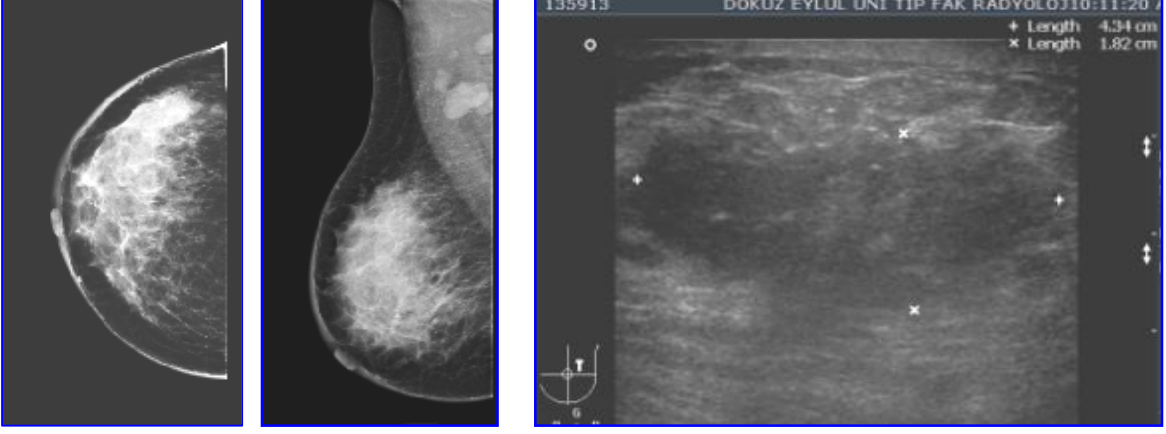
Tedavi sonrası



Hastanın tedavi öncesi DAG'lerinde kitle belirgin difüzyon kısıtlaması gösterirken, tedavi sonrası difüzyon artışı göstermektedir. Tedavi sonrası özellikle kitle santralinde ADC değerleri belirgin artış göstermiş ve $1,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 'den, $2,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 'ye yükselmiştir. Rutin meme MR sekansları ile birlikte değerlendirildiğinde ADC değerlerinde bu belirgin artışın nedeninin kitle santralinde tedavi sonrası gelişen nekroza bağlı olduğu saptanmıştır.

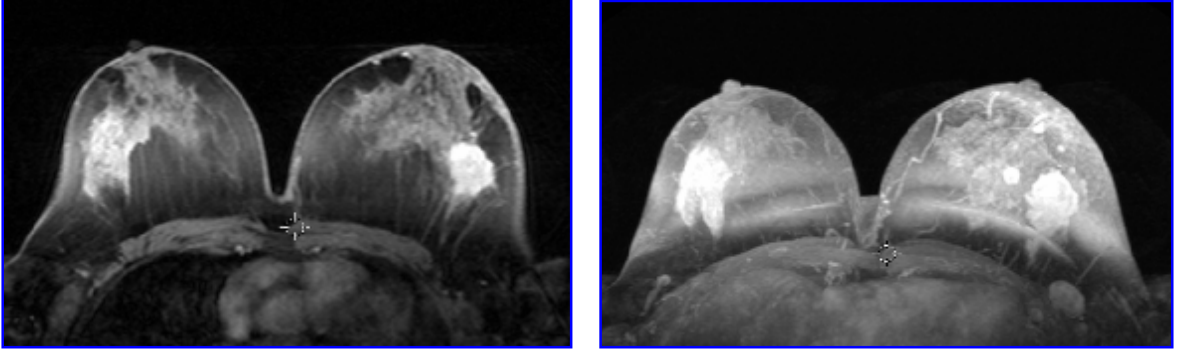
OLGU 5: 45 yaşında lokal ileri meme kanseri ön tanısı ile kliniğimize gönderilen, histopatolojik incelemesinde invaziv duktal kanser tanısı alan kadın hastanın, tedavi öncesi ve sonrası görüntülemeleri sunulmaktadır.

Tedavi öncesi

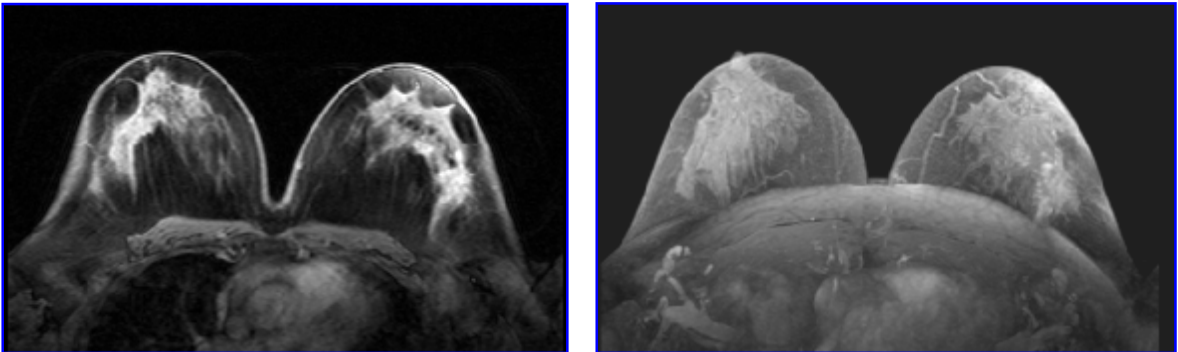


Tedavi öncesi mamografi ve ultrasonografi incelemelerinde sol meme ÜDK'da malign görünüm özelliklerinde kitle izlenmektedir. Histopatolojik tanı invaziv duktal karsinom olarak gelmiştir.

Tedavi öncesi

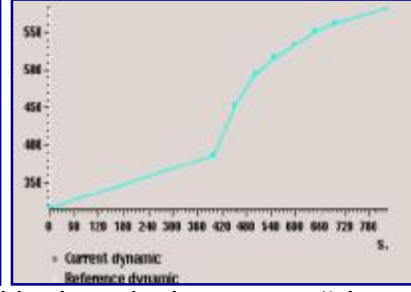
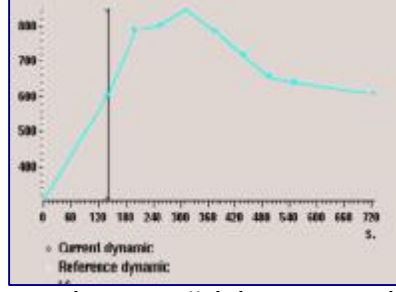
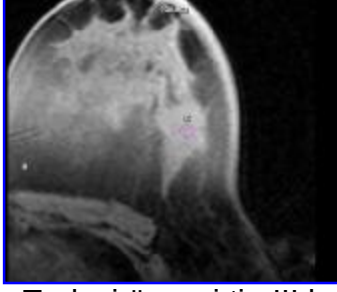


Tedavi sonrası



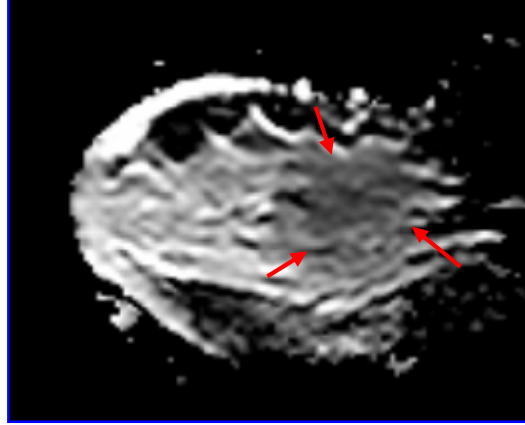
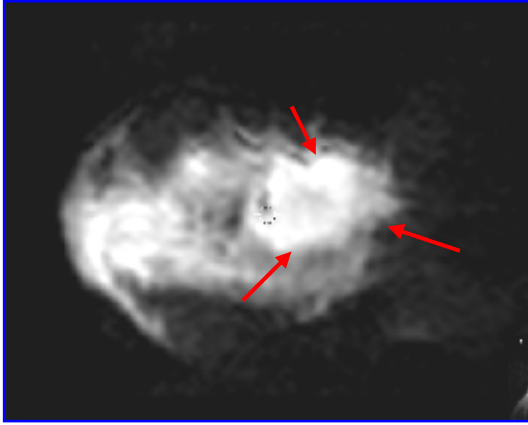
Tedavi öncesi ve sonrası dinamik kontrastlı ve MIP görüntüler sunulmaktadır. Tedaviye kitlenin belirgin yanıt verdiği izlenmektedir.

Tedavi öncesi

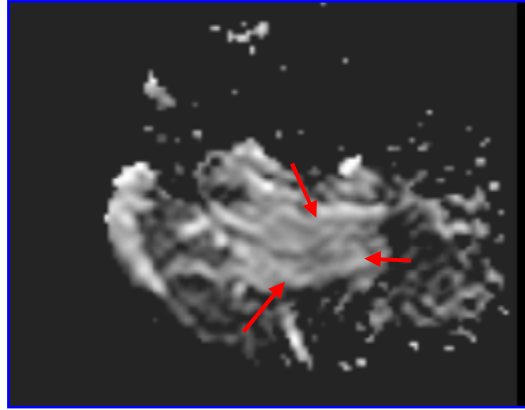
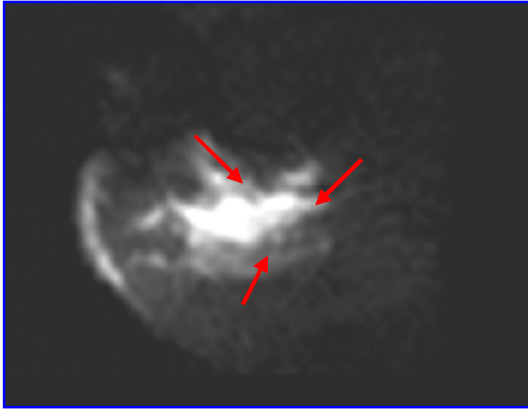


Tedavi öncesi tip III kontrastlanma eğrisi gösteren kitlenin tedavi sonrası eğri paterni tip I görünüm özelliği kazanmıştır.

Tedavi öncesi



Tedavi sonrası



Difüzyon ağırlıklı görüntülerde meme MR ve mamografi tetkikleri ile uyumlu olarak lezyon difüzyon kısıtlılığında azalma izlenmiştir. Hasta tedaviye belirgin yanıt ile uyumlu olarak yorumlanmıştır.

7. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda, akciğer kanseri ile birlikte en yaygın kanser türü olarak mortalite ve morbiditedeki yerini ve önemini sürdürmektedir. Amerikan Kanser Derneği'ne göre ABD'de kadınlar arasında meme kanseri en sık tanı alan kanser olup, kadınlarda kanser ölümlerinde ikinci sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde kesin istatistiksel veriler olmamakla birlikte benzer sıklık oranında izlendiği bildirilmektedir. Toplum sağlığı açısından önemli risk olan hastalık beraberinde tarama ve tanı yöntemlerinin konu üzerine yoğunlaşmasını getirmiştir.

Meme kanserinin taramasında temel yöntem konvansiyonel mammografidir. Kolay ulaşılabilir bir yöntem olması, tarama zamanının kısa olması, yağ dokusundan zengin memelerde, ki bu meme yapısı meme kanserinin en sık görüldüğü yaş grubunu oluşturur, yüksek tanı değerine sahip olması meme kanserlerinin tarama ve teşhisinde mamografiyi temel yöntem kılmıştır. Meme lezyonlarının taranması ve saptanmasında mammografinin %69–90 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir(1, 2). Ancak yoğun meme parankiminde duyarlılık % 48'e kadar düşmektedir (2). Diğer taraftan klinik muayenede saptanan palpe edilebilir lezyonların ancak % 5-40'ı malign özelliktedir ve kanserlerin % 10'u mammografide saptanamamaktadır (3). Bu durumda, özellikle yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda meme kanserini saptamada duyarlılık ve özgüllüğü arttıracak gelişmelere gereksinim vardır. Ayrıca tedavi sonrası dönemde tümör boyut değerlendirmede mamografinin tek başına yetersiz kaldığı gösterilmiştir (4,5). Mamografinin yetersiz kaldığı yoğun meme dokusunda ilk başvurulacak görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Bu yöntemin kısıtlılığı mikrokalsifikasyonları ve duktal karsinoma in-situ olgularını saptayamaması ve kullanıcı bağımlı bir yöntem olmasıdır (2, 3).

Mamografi ve ultrasonografi, saptanan lezyonlara yönelik problem çözme, lezyonların davranış özelliklerinin değerlendirilmesi, multisentrisiteyi değerlendirme, lezyonların gerçek boyut ve yaygınlığının değerlendirmesinde meme koruyucu cerrahide, rezidü lezyon ve granülasyon dokusu ayrımını yapabilmekte yetersiz kalmakta ve bu gibi durumlarda rutin uygulamaya MRG incelemesi girmektedir (6, 7). Yüksek yumuşak doku kontrastı, kesitsel ve multiplanar görüntülemeye izin vermesi, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı incelemelere olanak sağlaması ile, tüm vücutta olduğu gibi, manyetik rezonans görüntüleme meme kanseri görüntülenmesinde de tamamlayıcı bir tanı aracı haline gelmiştir. Son yayınlarda,

memenin malign lezyonlarının saptanmasında duyarlılığı en yüksek yöntemin manyetik rezonans görüntüleme olduğu gösterilmiştir. Çeşitli yayınlarda duyarlılık değerleri %90-95, özgüllüğü % 37-97 arasında değişmektedir (7, 8).

Lokal ileri meme kanseri tedavisine yaklaşım görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi hızla değişmektedir. Tedavide kullanılan ilaçların pahalılığı, toksisitesi ve en önemlisi de efektif olmayan tedavilerin hastaya kaybettireceği zaman, güvenilir değerlendirme yöntemlerini gerektirmektedir. Neoadjuvan kemoterapiyi takip eden cerrahi ve radyoterapi uygulamalarının, adjuvant kemoterapiye üstünlükleri olduğu bilinmektedir. Neoadjuvan kemoterapinin başlıca avantajları arasında meme koruyucu cerrahi oranlarını artırması, tedaviye hastalığın teşhisinden hemen sonra başlanabilmesi, bu nedenle cerrahi sonrası uygulanacak kemoterapide yara iyileşmesi için gereken süreye bağlı gecikmenin engellenmesi ve buna bağlı olarak mikrometastazların erken tedavisine olanak sağlaması, tedavinin fizik muayene ve çeşitli görüntüleme yöntemleri ile monitorize edilebilmesi dolayısı ile en etkili tedavi protokollerinin seçilerek, kişiye özel tedavi olanağının sağlanabilmesi sayılmaktadır. Yukarda sayılan yararlılıklarından dolayı neoadjuvan kemoterapi bazı yazalar tarafından yalnızca lokal ileri meme kanserlerinde değil, tüm meme kanserlerinin geniş bir yelpazesinde tercih edilecek tedavi yöntemi olarak gösterilmektedir (17, 61, 68).

Neoadjuvant kemoterapi sonrası hangi tümörlerin meme koruyucu cerrahiye gideceğine dair üzerinde uzlaşılmış bir kriter yoktur ancak, son yapılan çalışmalar, tümör boyutu tedavi sonrası 2 cm. yi aşmayan lezyonların meme koruyucu cerrahiye gidebileceğini göstermektedir (62). Bu nedenle tedavi öncesi ve sonrası tümör boyutunun değerlendirilmesi meme koruyucu cerrahiye gidecek hastalarda kritik önem taşımaktadır (62, 80).

Son yayınlar tedavi öncesi tümör yükünün ve boyutunun değerlendirmesinde manyetik rezonans görüntülemenin fizik muayene, mamografi ve ultrason üçlüsü ile kıyaslandığında doğruluk oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir (66, 74). Geniş olgu serilerinde yapılan çalışmalarda özellikle multisetrisiteyi değerlendirmede manyetik rezonans görüntülemenin diğer yöntemlere belirgin üstünlüğü mevcuttur. MRG ile olguların yaklaşık üçte birinde konvansiyonel yöntemler ile belirlenemeyen ek tümör odakları gösterilmiştir (62). Ayrıca evreleme amaçlı yapılan bileteral MR incelemesinde, karşı memede %3–5 oranında senkron tümör rastlanmıştır (63, 80). Yine özellikle invaziv lobüler karsinomlarda konvansiyonel yöntemlerin tümör

boyutunu değerlendirmede yetersiz kaldığı, manyetik rezonans görüntülemenin bu yöntemlere kıyasla yüksek doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir (68, 80).

Bizim hasta grubumuzda tedavi öncesi, mamografi 13 hastada 10 lezyonun sınırlarını net olarak belirlerken, 3 hastada yetersiz kalmıştır. Yetersiz kaldığı tüm lezyonlar BI-RADS 4 meme yapısına sahip yoğun meme dokusu olan hastalardır. Mamografiye eklenen ultrasonografi 13 hastada 11 tane lezyonun sınırlarını belirlemiş, ancak 2 hastada sınırları net olarak değerlendirememiştir. Manyetik rezonans görüntüleme ise tüm hastalarda kitle sınırlarını net olarak değerlendirmiştir. Boyut ölçümlerinde ultrasonografi, lezyonları mamografi ve manyetik rezonans görüntülemeye göre küçük olarak ölçmüştür. Mamografinin bir üstünlüğü, 13 hastanın 5 tanesinde diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan mikrokalsifikasyonları göstermesidir. Ancak manyetik rezonans görüntüleme bu hasta grubunun tümünde lezyonları saptamıştır.

Tedavi sonrası yanıt değerlendirmede, 13 hastanın 6 tanesinde mamografi ve 4 tanesinde ultrasonografi yetersiz kalmış, tümör boyutunu net olarak değerlendirememiş, manyetik rezonans görüntülemeye ihtiyaç duyulmuştur. Manyetik rezonans görüntüleme 13 hastanın 11 tanesinde boyutları net olarak değerlendirmiştir. MRG'de patolojik kontrast tutulumu göstermeyen 2 hastada, mamografi ve ultrasonografide de lezyon izlenmemiş tedaviye tam yanıt olarak yorumlanmıştır.

Tedavi sonrası mamografi ve ultrasonografi de lezyon izlenmeyen bir hastada MRG'de kitle lezyonu izlenmiştir. Bu hastada MRG değerlendirmesi sonrası sadece %30 boyut azalması tespit edilmiş ve kısmi yanıt olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde Yeh ve arkadaşları 2004 yılında 31 hasta üzerinde yaptıkları ve patolojiyi altın standart olarak kullandıkları bir çalışmada, fizik muayene, mamografi, ultrasonografi ve MRG ile tedavi sonrası yanıt değerlendirmeyi karşılaştırmışlardır (Tablo 7.1). Fizik muayenenin patoloji ile yalnızca %19 vakada, mamografinin %26 vakada, sonografinin %35 vakada boyut olarak örtüşme gösterdiği, buna karşılık manyetik rezonans görüntülemenin %71 vakada lezyonları patoloji ile eş boyutta tespit ettiği gösterilmiştir. Yine tümör boyutunun hatalı olarak, olduğundan büyük ve olduğundan küçük değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntülemenin diğer tüm yöntemlere oranla patoloji ile daha yüksek uyumluluğa sahip olduğunu göstermişlerdir (77).

Yine Cheung YC ve arkadaşları 2003 yılında, Londero V ve arkadaşları 2004 yılında, Pickles MD ve arkadaşları 2005 yılında, Julius T ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmalarda tedavi sonrası yanıt değerlendirmede MRG'nin fizik muayene, mamografi ve ultrasonografi üçlüsüne üstünlükleri gösterilmiştir (64, 66, 73, 81).

**Tablo 7. 1 Kemoterapi sonrası modalitelerin karşılaştırılması
(Yeh ve arkadaşları)**

Tanımlama	Fizik muayene, Mamografi, Sonografi ve MRG Bulgularının Patoloji ile Karşılaştırılması			
Görüntüleme Tekniğinin Performansı	Görüntüleme Tekniğinin Performansı			
	Fizik muayene (%)	Mamografi (%)	Sonografi (%)	MRG (%)
Olduğundan az	17(55)	16 (52)	16 (52)	7 (22)
Eşit	6 (19)	8 (26)	11 (35)	22 (71)
Olduğundan fazla	8 (26)	7(23)	4 (13)	2 (6)

Zaman sinyal intensite eğrileri ile farmakokinetik değerlendirme meme MR'ın önemli bir komponentidir. Elde edilen dinamik serilerden, post-processing işleme izin veren iş istasyonları ya da MR cihaz monitörü üzerinden yapılmaktadır. Standart ölçüm alanı (ROI) lezyonun en fazla kontrast tutan bölümlerine yerleştirilir ve birden fazla bölgeden örnekleme yapılır. En kuşkuolu olan eğri temel alınır. Tip I patern benign, tip III patern malign, tip II paternin ise hem benign hem de malign lezyonlarda görülebilir. Dinamik kontrastlı MRG üzerinden oluşturulan zaman-intensite eğrilerinin benign-malign lezyon ayırımında kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (82, 83, 84). Yine tedaviye tümör yanıtını değerlendirmede zaman-intensite eğrilerinden yararlanılabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. Montumero ve arkadaşları 2004 yılında meme kanserlerinin kemik metastazları üzerinde yaptıkları bir çalışmada başarılı tedavi sonrası eğrinin temporal yanıtının değiştiğini, malign eğri özelliğini kaybederek yassılaştığı ve sağa kaydığını göstermişlerdir (83). Yine Tsuboi ve

arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmada tedaviye yanıt veren meme tümörlerinde zaman-intensite eğrilerinde yassılaşma izlenmişlerdir (84). El khoury ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada tip III eğrinin malign lezyonlar için oldukça spesifik olduğunu (%85-%100), ancak sensivitesinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada eğri paternlerinin ROI alanı ile ilişkili olduğu ve ölçüm yapanlar arasında ROI alanı ve yerine göre farklılıklar izlendiğini göstermişlerdir (85). Bizim vaka grubumuzda tedavi sonrası sinyal intensite eğrilerinde göze çarpıcı değişiklikler izlenmiştir. Ölçümler mümkün olduğunca nekrotik olmayan kesimlerden yapılmıştır ve tedavi öncesi hastaların tamamı tip II ve tip III eğriler gösterirken, tedavi sonrası eğri paternleri değişmiş ve 8 hastada tip I eğri (benign tip) izlenmiştir.

Manyetik rezonans görüntülemenin yanıt değerlendirmede en büyük dezavantajlarını, diğer yöntemlere göre pahalı ve zor ulaşılabilir inceleme yöntemi oluşu, değerlendirme için kontrast madde kullanımına ihtiyaç duyması, uzun inceleme süresi gerektirmesi oluşturmaktadır. Çalışmamızda lezyon değerlendirmek için mutlak gerekli olan konvansiyonel sekanslar için gereken toplam süre yaklaşık 28 dk'dır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler ise yalnızca 150 sn' de elde olunmuştur. Bölümümüzde uygulanan mamografi ve meme ultrasonografi incelemeleri toplam maliyeti 54 YTL' dir. Meme manyetik rezonans görüntüleme incelemesi 80 YTL' a gerçekleştirilmektedir. Rutinde kullanılan kontrast madde de (75 – 102 YTL) eklendiğinde en düşük maliyet 155 YTL' yi bulmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ise kontrast kullanımı gerektirmediğinden yalnızca 80 YTL' ye mal olmaktadır. Maliyetler arasında hasta grubunun özelliği göz önünde bulundurulduğunda çok büyük farklar izlenmemektedir.

Ayrıca manyetik rezonans görüntüleme de dahil, neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan tüm yöntemler, boyut ölçümüne dayanmaktadır. Boyut ölçümüne dayanan değerlendirme yöntemlerinin en büyük dezavantajını tedavinin göreceli olarak geç dönemlerinde bilgi sağlayabilmesi ve yalnızca tümörün morfolojik özelliklerine dayanan bilgiler sağlamasıdır. Tedavi sonrası kemoterapiye bağlı gelişen fibrozis nedeni ile yanıt alınan bazı lezyonlar, yanlış olarak olduğundan büyük boyut değerlendirmesi nedeni ile yetersiz yanıt göstermiş gibi izlenmektedir. Cheung Y ve ark. 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada neoadjuvan kemoterapi uygulanan 33 hastanın kemoterapi süresince tümör boyutunu takip etmişler ve erken dönem yanıtın değerlendirildiği 2. kür kemoterapide 4 hastada patolojik tam yanıt izlenmişlerdir. Hastaların 9 tanesinde kısmi yanıt saptanmıştır. Erken dönemde yanıtı

belirlemek amacı ile 1. kür kemoterapi sonrası yapılan ölçümlerde yalnızca tam yanıt veren tümörlerde (%8.8 hastada) tümör boyutunda anlamlı azalma saptamışlardır. Kısmi yanıt veren hastaların hiç birinde anlamlı boyut farkı izlenmemiştir (81).

Manyetik rezonans görüntülemenin bir diğer dezavantajı da uzun uygulama süresi ve kontrast madde kullanımı gerektirmesi nedeni ile hasta memnuniyetinin diğer yöntemlere göre daha düşük olmasıdır. Manyetik rezonans görüntülemenin bu dezavantajlarını giderecek ve tedaviye yanıtı erken dönemde güvenilir olarak belirleyebilecek yeni görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu alanda umut vaat eden görüntüleme yöntemlerinden bir tanesi difüzyon ağırlıklı görüntülemedir. Son dönemlerde birçok araştırmacı değişik lokalizasyonlardaki tümörleri değerlendirmede difüzyon ağırlıklı görüntülemeyi kullanmıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin bir kullanım alanını da meme kanserleri oluşturmaktadır. Klinik uygulamada en yaygın kullanılan difüzyon sekansı ekoplanar görüntüleme (EPI) tekniğidir. Eko planar görüntüleme tekniği ile elde olunan görüntülerde manyetik duyarlılık (susceptibility) ve kimyasal kayma (chemical shift) artefaktları belirginlik kazanmaktadır (15, 16). Meme dokusunda bu artefaktlar, yoğun yağ dokusu içerebilmesi, anatomik lokalizasyonu nedeni ile hava-su ara yüzeyinin geniş olması nedeni ile daha fazla izlenmektedir. Günümüz koşullarında meme difüzyon görüntülemede uzaysal rezölüsyon düşüktür. Ancak bizim çalışmamızda oluşan görüntü distorsiyonu difüzyonun duyarlılığını etkilememektedir, çünkü ölçümlerin yapıldığı ADC haritaları piksel başına ölçümler yapılarak oluşturulmaktadır ve en düşük lezyon boyutu 2,5 cm. dir. Çalışmamızda, 13 hastadan 5'i yağ dokusundan zengin BI-RADS 1 meme yapısı içermekte idi. Yağ dokusundan zengin bu hastalarda artefaktlara bağlı görüntü kalitesi düşüktü. Glandüler dokudan zengin BI-RADS 4 meme yapısına sahip, 4 hastada elde olunan görüntüler BI- RADS 1 meme yapısına sahip memeler ile kıyaslandığında yüksek görüntü kalitesinde izlendi. Bununla birlikte hasta grubumuzun tümünde, kitlelerde difüzyon kısıtlanması net olarak değerlendirilebildi ve ADC ölçümleri yapıldı. Bizim çalışmamızda uygulanmamakla birlikte yağ baskılı sekanslar ile elde olunan difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniklerinin bu sorunu giderebileceği düşünülmektedir. Ancak bu görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi uzun süre gerektirmektedir.

Memenin malign lezyonlarında difüzyon ağırlıklı görüntülemenin kullanım temelini, tümörlerin mikro yapılarına bağlı histolojik özellikleri oluşturmaktadır. Tümör selüleritesi ile ADC değerleri arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır. Malign tümörler,

rastgele organize olmuş, yoğun grup oluşturmuş, organizasyonu bozulmuş hücrelerden meydana gelmektedir. Bu organizasyon bozukluğu tümör dokusunda ekstraselüler mesafede daralmaya neden olur ve bununla bağlantılı su moleküllerinin hareketinde kısıtlanma meydana gelir. Bu da difüzyon ağırlıklı görüntülere difüzyon kısıtlaması şeklinde yansımaktadır. Çünkü difüzyon ağırlıklı görüntüleri oluşturan hareketli protonlardaki sinyal kaybıdır. İlk olarak beyin tümörleri üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada düşük dereceli gliomların ADC değerlerinin yüksek dereceli gliomlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (52).

Yine meme lezyonları üzerinde yapılan birçok çalışmada yüksek selülerite gösteren malign meme lezyonlarında ADC değerlerinin benign lezyonlar ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük ölçüldüğü ve benign-malign lezyon ayrımında ADC değerleri kullanılarak manyetik rezonans görüntülemenin meme lezyonlarındaki duyarlılığının artırıldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte ADC değerleri üzerine hücre membran bütünlüğü ve akımda oluşan değişikliklerin de etki ettiği unutulmamalıdır. Dinamik kontrastlı görüntüleme ve doppler inceleme, tümörün vasküleritesini değerlendirerek akım hakkında bilgi vermektedir. Ancak, günümüz koşullarında tümör selüleritesi hakkında bilgi veren tek görüntüleme yöntemi difüzyon ağırlıklı görüntülemedir (86). Literatürde malign meme lezyonlarının ADC değerleri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (Tablo 7.2).

Tablo 7. 2 Literatürde malign lezyonlara ait ADC değerleri

KAYNAK VERİLERİ	ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ		ADC DEĞERLERİ	
	Sekans	b değeri	Malign lezyon	Normal meme
Kinoshite ve ark.	HASTE	0-700	1,21±0,48	-
Queseda ve ark.	EPI	-	1,88	2,55
Sinha ve ark	EPI	0-400	1,60±0,66	2,37±0,37
Guo ve ark.	EPI	0-1000	0,97±0,27	-
Swannah ve ark	TSE	0-578	-	1,63±0,22
Marini C ve ark.	EPI	0-1000	0,95±0,18	-
Luo JD ve ark.	EPI	0-1000	0,87±0,23	1,98±0,31

Çalışmalar arasında oluşan fark kullanılan “b” değeri ile ilişkilidir. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradiyent şiddeti “b” değeri ile ifade edilir. Birimi gradiyentin gücü ve

süresini yansıtan saniye/mm² olan bir parametredir. Gradyent şiddeti arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. Bu nedenle “b” değeri yüksek seçilen incelemelerin difüzyon ağırlıkları fazladır. Klinik uygulamada genel olarak düşük ($b = 0 \text{ sn/mm}^2$) ve maksimum ($b = 800\text{--}1200$, genellikle 1000 sn/mm^2) iki adet “b” değeri kullanılması önerilmektedir. “ $b = 0$ ” değerli difüzyon görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, “ $b=1000$ ” x,y,z eksenlerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır (12, 13). Klinik olarak 400 üzerinde “b” değeri kullanılması uygun kalitede difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilmesi için yeterlidir (12).

Çalışmamızda malign lezyonların ortalama ADC değerlerini belirlemek ve normal fibroglandüler doku ile karşılaştırmak amacı ile difüzyon ağırlıklı görüntüler kullanıldı. Görüntülerde “b” değeri $0\text{--}550 \text{ sn/mm}^2$ seçildi. Hasta grubumuzun tamamını oluşturan (neoadjuvan tedavi uygulanmayanlar da dahil) histopatolojik inceleme sonrası meme kanseri tanısı alan 24 hastada, kitlelerin nekroz içermeyen komponentlerinden yapılan ADC değerleri karşı meme glandüler dokuda ölçülen ADC değerleri ile karşılaştırıldığında, meme kanserlerinde ADC değerlerinin normal fibroglandüler dokuya oranla anlamlı düşük olduğu gösterildi (Mann Whitney U Testi, $P < 0,001$). Meme kanserleri için eşik ADC değeri $1,48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ bulundu. Çalışmamıza dahil tüm hastalarda difüzyon ağırlıklı görüntüler malign lezyonları %100 doğruluk oranı ile ayırt etmektedir. Bulgular literatürde benzer “b” değeri ile yapılan çalışmalar ile uyumludur (Tablo 7,2).

Yine sınırlı hasta grubumuzu oluşturan 11 adet invaziv duktal karsinom, 8 adet invaziv lobüler karsinom ve 2 adet miks tip meme karsinomu kendi aralarında değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, tümörlerin histopatolojik tipleri arasında ADC değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır , (Kruskal Wallis varyasyon testi, $p = 0,658$). Kuroki Y ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada invaziv meme karsinomlarında ADC değerlerinin ($0,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), noninvaziv meme karsinomlarına göre ($1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) daha düşük olduğunu göstermişlerdir ($p = 0.0011$) (87). Yine, Woodhams R ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları daha geniş hasta grubundan oluşan bir çalışmada invaziv meme karsinomlarında ADC değerlerinin ($1,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), noninvaziv meme karsinomlarına göre ($1,42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) daha düşük olduğunu göstermişlerdir ($p = 0,0004$) (87). Son çalışmada, bizim çalışmamızla benzer olarak invaziv meme kanserlerinin alt tipleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Son yıllarda difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde lezyon karakterizasyonu dışında, tedaviye yanıt değerlendirmedeki yerini belirlemek için çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde tümör selüleritesi hakkında bilgi veren tek görüntüleme yöntemi difüzyon ağırlıklı görüntülemedir. Yukarda da belirtildiği gibi, malign tümörlerin ADC değerlerinde saptanan düşüklük tümörlerin histopatolojik paternini yansıtmaktadır. Malign tümörler rastgele organize olmuş ve yoğun bir grup oluşturmuş tümör hücrelerinden oluşmaktadır. Bu histolojik yapı tümöral dokuda ekstraselüler mesafede daralmaya ve su moleküllerinin serbest hareketlerinde kısıtlanmaya neden olmaktadır. ADC değerleri tümör hücre yükü ile ters korelasyon göstermektedir. Bu korelasyon ADC değerlerinin tedavinin etkinliğini değerlendirmede kantitatif değerlendirme yöntemi olarak kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. ADC değerlerinin bir avantajı da diğer MR tekniklerinden farklı olarak manyetik alan gücünden bağımsız olması ve direk dokunun fizyolojik özelliklerini yansıtmasıdır.

Başarılı bir tedaviye bağlı olarak tümör hücrelerinde hasar ve ölüm gerçekleşmekte, hücre kaybına bağlı olarak tümör hücre yoğunluğu azalmakta, hücre membran bütünlüğü bozulmakta, bunun sonucu olarakta, tedavi hücreler arası mesafede su içeriğinde minimal artışa neden olmaktadır. Bu değişiklikler hasarlı tümör dokusunda difüzyonun artması ile sonuçlanmaktadır. Hücre içersindeki difüzyon değişiklikleri noninvaziv olarak ADC haritaları ile kantitatif ölçümlere dönüştürülerek tedaviye yanıt sayısal olarak değerlendirilebilmektedir. Üstelik tümör mikro yapısındaki bu değişiklikler tümör boyutunda gözle görülebilir değişiklikler gerçekleşmeden çok önce gelişmektedir. Hayvan deneylerinde yüksek doz kemoterapotik ajanlar ile yapılan çalışmalar tedavi periyodunun ilk haftasından itibaren ADC değerlerinde, etkin tedavi rejimlerinde, tümör boyutunda herhangi bir değişiklik olmadan ADC değerlerinin yükseldiğini göstermektedir. Difüzyon ağırlıklı MR son on yılda beyin tümörlerine yanıt değerlendirmede kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde olunmuştur. Böylece tedaviye yanıt klasik değerlendirme yöntemlerine oranla çok erken dönemde tedavinin efektivitesini belirlemekte ve kişiye özel tedavi rejimlerini uygulanabilir hale getirmektedir.

Neoadjuvan kemoterapi uygulanan çalışma grubumuza dahil 13 hastada tedaviye yanıt değerlendirmede difüzyon ağırlıklı MRG'nin yerini belirlemek amacı ile ADC ölçümleri gerçekleştirdik. Tedavi öncesi nekroz içermeyen alanlardan yapılan ölçümler ile karşı meme normal fibroglandüler dokuda ölçülen ADC değerleri ortalaması karşılaştırılmıştır (Tablo 5.4). Vaka sayısı az olmakla birlikte, tüm

lezyonlarda karşı taraf normal fibroglandüler dokuya oranla lezyon ADC değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır, (Mann Whitney U Testi, $p < 0,001$).

Tüm hastaların aynı tedaviyi aldığı (FEC + Docetaxel) 2. kür kemoterapi sonrası tekrarlanan ADC ölçümlerinde lezyonların ADC değerleri ortalamaları, tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında, tedavi sonrası değerlerin, anlamlı istatistiksel artış gösterdiği izlenmiştir (Wilcoxon işaretli sıralar testi, $p < 0,001$).

Ek olarak çalışmamıza olgu sayısı az olmasına karşın invaziv meme kanseri tiplerinde tedaviye yanıtta histopatolojik tiplere göre ADC değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışma grubumuzu oluşturan İDK, İLK ve miks tip meme karsinomlarının tümünde tedavi sonrası ADC değerleri yükselmiştir (Tablo 5.8). Histopatolojik tipe göre yanıtta istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Kruskal Wallis varyasyon testi, $p = 0.756$). Literatürde histopatolojik tiplere göre tedaviye yanıtı değerlendiren bir çalışma örneği bulunamamıştır

Tedaviye minimal yanıt veren tek olgu histopatolojik olarak invaziv lobüler karsinom tanısı almıştır. Bu hastada tedavi sonrası ADC değeri yükselmemiş, aksine bir miktar düşüş göstermiştir. Tek hasta olması nedeni ile istatistiksel değerlendirmeye gidilememiştir.

Martin D. Pickles ve arkadaşları 2006 yılında 10 hasta üzerinde yaptıkları, kemoterapi öncesi ve sonrası ADC ölçümleri ve boyut ölçümleri gerçekleştirmişler, tedavi öncesi ortalama ADC değerleri $1,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, 1. kür sonrası, $1,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve 2. siklus sonrası $1,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ saptamışlar, istatistiksel olarak anlamlı fark ($p = 0,005$) bulmuşlardır. Aynı dönemlerde tümör boyut ölçümlerini de monitorize etmişler ve tedavi öncesi tümör boyutu ile karşılaştırmada 1. kür sonrası tümör boyutunda istatistiksel olarak anlamlı değişme izlenmezken, 2. kür sonrası tümör boyutunda sınırda ($p = 0,057$) anlamlı değerler elde etmişlerdir (59). Bu çalışmanın bizim çalışmamıza göre üstünlüğü 1. kür kemoterapi sonrasını da değerlendirmesi ve difüzyon ağırlıklı görüntüler ile tümöre yanıtın, boyut ölçümünden çok önce yanıtı değerlendirebileceğini göstermesidir.

Moffat ve arkadaşları 2004 yılında, meme tümörlerine spesifik olmamakla birlikte, yüksek doz kemoterapotik ajan kullanarak, gerçekleştirdikleri hayvan deneylerinde tümör boyutunda herhangi bir değişiklik olmadan çok önce ADC değerlerinin 1. hafta sonunda yükselmeye başladığını göstermişlerdir (88).

Lee KC ve arkadaşları 2007 yılında meme kanseri implante edilmiş sıçanlarda yaptıkları deneysel çalışmada, yüksek doz kemoterapatik ajanlar kullanarak 4 ve 7.

günde ADC değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Tedavi gören grupta 4 ve 7. günlerde ADC değerlerinde sırası ile %44 ve % 94 artış saptamışlardır. Kontrol grubu ile yaptıkları karşılaştırmada anlamlı istatistiksel fark ($p < 0,05$) bulmuşlardır. Yine ADC değerlerinin tümör volümü ile uyumlu artış gösterdiğini göstermişlerdir. Ancak ADC değerleri volümdeki azalmadan çok önce artış göstermektedir. Böylece volümde herhangi bir değişiklik olmadan, ADC değerleri ile tümör mikro yapısındaki değişikliklerin gösterilebileceği sonucuna varılmıştır (82).

Çalışmamızda ayrıca kemoterapotik ajanların normal meme glandüler doku üzerine etkilerini değerlendirmek amacı ile kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası ADC değerleri karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası ADC değerleri, tedavi öncesi ADC değerleri ile karşılaştırıldığında, her iki memede ADC değerlerinin benzer kaldığı görülmektedir. ADC değerlerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, (Wilcoxon işaretli sıralar testi, $p = 0,678$ ve $p = 0,702$). Bu sonuç bize uygulanan kemoterapotik ajanların meme glandüler doku üzerine tümöral dokunun aksine belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Literatürde kemoterapotik ajanların meme dokusu ADC değerleri üzerine etkisini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızın en büyük dezavantajı az sayıda hasta grubundan oluşmasıdır. Çalışmamıza başlarken, hasta sayımızın daha yüksek olacağını ve hastalarımız arasında erken yanıt değerlendirmede stabil veya progresyon gösteren hastalar olacağını öngörmekteydik. On üç hastadan oluşan değerlendirme grubumuzda hastalarımızın tümünde minimal de olsa yanıt izlenmiştir. Bu nedenle tedavi sonrası ADC değerleri boyut ile korelasyon göstermekte ise de, tedaviye yanıt vermeyen hastalarda değerlendirme yapılamamıştır.

Çalışmamızın planlamasında 1. kür kemoterapi sonrası tetkiklerin tekrarlanması ve ölçümlerin tekrar gerçekleştirilerek ADC değerlerinin tedavinin hangi döneminde yükselmeye başladığının değerlendirmesi de bulunmaktaydı. Klinik danışmada bu değerlendirmenin hastaların tedavi planlarını hiçbir şekilde değiştirmeyeceği belirtildiğinden 1. kür kemoterapi sonrası ADC değerlendirmesi çalışmada yer almamıştır. Ancak daha öncede belirttiğimiz gibi hayvan deneylerinde ADC değerleri, boyut küçülmeden çok önce artmakta ve tedaviye yanıtın bir göstergesi olabilmektedir. Çalışmanın devamında hasta sayısında artış ile birlikte 1. kür kemoterapi sonrası ADC değerlerinin değerlendirilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Tedaviye yanıt değerlendirmede, tümörün gerçek boyutunun saptanmasında altın standart olan patoloji ile karşılaştırma uygun yöntemdir. Ancak hasta grubumuzun hiç biri 2. k r kemoterapi sonrası patolojik değerlendirmeye alınmamıştır. Bu nedenle ADC değerleri boyut ölçümleri ile karşılaştırılmıştır.

Bir diğer konu ADC değerlerinin özellikle premenstrüel dönemde meme dokusunda menstrüel sıklusa bağlı değişiklik göstermesidir. Bizim  alışmamızda bu faktör göz önüne alınmış ve MRG görüntüleme mümkün olan hastalarda bu etkinin en az olduğu sıklusun 2. ve 3. haftasında gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Ancak hastalara bağlı sebeplerden düzenli adet gören 2 hastada inceleme menstrüel sıklusun son haftasında gerçekleştirilmiştir. Yapılan  alışmalar menstrüel sıklusun son haftasında ADC değerlerinin yaklaşık %5 oranında yüksek ölçüldüğünü göstermektedir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

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. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme çok kısa sürede elde edilen özel bir sekans olup günümüzde rutin olarak inmenin tanısında, yardımcı olarak nöroradyolojide birçok hastalığın tanısında kullanılmaktadır.

Meme lezyonlarında manyetik rezonans görüntülemenin nispeten düşük olan özgüllüğünü artırmak amacıyla difüzyon ağırlıklı görüntülerin kullanımı yaygınlaşmış, başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Neoadjuvant tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde difüzyonun kullanımı son zamanlarda araştırma konusudur. Önemli avantajlarından biri ADC ölçümü yapılarak sayısal veriler elde edilebilmesidir. Çok kısa uygulanma süresi, kontrast kullanımı gerektirmemesi ve konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemeye göre ucuz bir inceleme olması üstünlüklerini oluşturmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemlerinden en önemli üstünlüğü, günümüz koşullarında tümör selüleritesi hakkında bilgi veren tek görüntüleme yöntemi olması nedeni ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde erken dönemde sayısal bilgiler sağlayabilmesidir.

Sonuç olarak, difüzyon ağırlıklı görüntüler neoadjuvant tedaviye erken dönem yanıtın değerlendirilmesinde başarılı sonuçlar vermektedir. Bizim çalışmamızda ADC değerleri, boyut ölçümleri ile korele olarak erken dönemde tedaviye yanıtı yüksek doğrulukta göstermiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin, yakın gelecekte görüntü kalitesini arttıracak teknik gelişmeler sayesinde, çok kısa sürede elde edilen, ucuz, hasta memnuniyetini artıracak bir görüntüleme yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

9. ÖZETLER

9.1.TÜRKÇE ÖZET

Giriş ve Amaç

Meme kanserli olgularda neoadjuvant kemoterapi sonrası hastanın difüzyon ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile incelenmesi ve ADC (Apparent Diffusion Coefficient= Görünür difüzyon katsayısı) değerlerinin saptanması, lezyonun kemoterapiye erken dönem yanıtının değerlendirilmesinde difüzyon ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme ve ADC değerlerinin katkısının araştırılması.

Gereç ve Yöntem

Yaşları 27–77 (ortalama: 50,5) arası değişen histopatolojik olarak meme kanseri tanısı almış 24 kadın hasta çalışmamıza alındı. Hastalara 1.5 Tesla manyetik alan gücünde MR cihazı ile memeye yönelik manyetik rezonans görüntüleme incelemesi yapıldı. Ardından her iki memeye sagittal planda spin eko “echo planar” görüntüleme sekansı ile difüzyon ağırlıklı görüntüler alındı. Çalışmada “b” değeri 0 ve 550 sn/mm² olarak belirlendi. Elde olunan görüntüler üzerinden, normal meme parankimine ait fibroglandüler dokuda ve meme lezyonlarında ADC değerleri hesaplandı.

İkinci aşamada, neoadjuvant kemoterapiye giden 13 hasta değerlendirmeye alındı. Tüm hastalardan 2. kür kemoterapi sonrası tetkikler tekrarlandı ve tedavi öncesi ADC değerleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrası santral ve periferik ölçümler kendi aralarında değerlendirildi. Tedaviye bağlı santral nekroz gösteren tümörler not edildi. Her lezyonun santralinde ve periferinde elde olunan ADC değerleri kendi aralarında ve karşı meme dokusu ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. Tedavi sonrası difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden elde olunan ADC haritalarından yapılan ölçümler ile tedavi öncesi ölçümler karşılaştırıldı ve RECIST ölçütleri ile saptanan yanıt ile uyumlu olup olmadığı değerlendirildi. Yine tümörlerin patolojik tiplerine göre tedavi öncesi ve sonrası ADC değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı incelendi. Son olarak, tedavi sonrası lezyon bulunmayan normal meme dokusuna ait ADC değerleri tedavi öncesi ADC değerleri ile karşılaştırılarak, kemoterapotik ajanların normal meme parankimi üzerine etkileri araştırıldı.

Bulgular

İncelemeye dahil edilen 24 hastadan tamamı histopatoloji ile kanıtlanmış meme kanseri tanısı aldı. Yapılan ölçümlerde malign lezyonlarda ADC değerleri ortalaması $1,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, eşik değer $1,48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak saptandı. Karşı meme glandüler dokuda ADC değerleri ortalaması $1,80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçüldü. Malign lezyonlara ait ADC değerleri normal glandüler doku ADC değerlerinden istatistiksel anlamlı düşük saptandı, (Mann Whitney U testi, $p < 0.001$).

Ardından neoadjuvant kemoterapi alan 13 hastada tedavi öncesi ve sonrası ADC değerleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi nekroz izlenen tümörlerde santralde ADC değerleri periferik göre yüksek izlendi. Tedavi sonrası nekroz gösteren tümör sayısında artış saptandı. Tedavi sonrası lezyon ADC değerleri ortalamasında ($1,38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), tedavi öncesi ADC değerlerine ($1,06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, $p = 0.003$). Tedaviye boyut değerlendirmede minimal yanıt veren tek vakada (invaziv lobüler karsinom), tedavi sonrası ADC değerlerinde artış izlenmedi.

Normal meme parankimine, kemoterapotik ajanların etkilerini değerlendirmek amacı ile yapılan istatistiksel değerlendirmede tedavi öncesi ve sonrası her iki memenin ADC değerleri arasında istatistiksel fark izlenmedi (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, $p = 0.658$ ve $p = 0.702$).

Sonuç

Meme kanserinde tedavi sonrası selüler dansitede azalma, hücre membran yapısında bozulma sonucu lezyonlarda difüzyon kısıtlaması azalmakta ve ADC değerleri artış göstermektedir. Buna bağlı olarak kemoterapi sonrası tedaviye yanıtın erken dönemde difüzyon ağırlıklı görüntüler ile değerlendirilebileceği gösterilmiştir.

9.2. İNGİLİZCE ÖZET

Introduction and Purpose

To analyse the patient with breast cancer, after the neoadjuvant chemotherapy using diffusion weighted magnetic resonance imaging (MRI) and to determine the values of ADC (apparent diffusion imaging), to evaluate the contribution of diffusion weighted magnetic resonance imaging and ADC, in evaluating the response of lesion to chemotherapy in early period.

Material and method

Twenty four woman patients, aged between 27–77 (average:50,5) who had histopathologically diagnosed as breast cancer were included in our study. Magnetic resonance imaging was done selective to breast, using a MR device with 1,5 tesla magnetic field power. After that diffusion weighted images were taken by spin echo 'echo planar imaging' sequence to both two breast. The 'b' value was determined as 0 and 550 mm²/sn in the study. From the images that were acquired, the ADC values determined in fibroglandular tissue, which belongs to the normal breast parenchyma, and in breast lesions.

In second phase, 13 patients who had neoadjuvant chemotherapy were included in evaluation. The examinations repeated after second cure of chemotherapy for all patients and compared with ADC values before treatment. Also, central and peripheric scales evaluated among themselves before the therapy and after the therapy. The tumors which denoted central necrotic areas because of therapy were noted. The ADC values, acquired from each lesion's central and peripheric areas, were compared among themselves and compared to contralateral breast. The scales which were measured from ADC maps acquired from diffusion weighted images after the treatment and the scales measured before the treatment were compared and evaluated if they are competible with the response determined by RECIST scales or not. According to the tumors pathological types, it was evaluated if there's a meaningful difference between before and after treatment ADC values or not. Finally, the ADC values determined after therapy which belongs to normal breast tissue that has no lesions, compared to the ADC values before the therapy

and the affects of chemothrapeutic agents to normal breast parenchyma were investigated.

Results

All of 24 patients included in the study had diagnosed histopathologically as breast cancer. In measurements made in malign lesions the ADC values mean average was found as $1,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, the treshold value was found as $1,48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$. In glandulary tissue of contralateral breast the ADC values mean average was found as $1,80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$. The ADC values of malign lesions were statistically meaningful lower then normal glandulary tissue ADC values (Mann Whitney U test, $p < 0.001$).

After, the ADC values before the treatment and after the treatment were compared in 13 patients who had neoadjuvant chemotherapy. In tumors which had necrotic area before the treatment, the ADC values were higher in central then periphery. The number of tumors which had necrotic area was increased after the treatment. The ADC values mean averages after treatment ($1,38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) were found statistically meaningful higher then the ADC values mean average before the treatment ($1,06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) (Wilcoxon test, $p = 0.003$). In only one case which had given minimal response to treatment (invasive lobulary carsinoma), no increase in ADC values after treatment were seen.

In statistical evolution made to value the affects of chemotherapeutics to normal breast parenchyma, there were no statistically difference between ADC values of two breasts before the treatment and the ADC values after the treatment. (Wilcoxon test, $p = 0.658$ and $p = 0.702$).

Conclusion

In breast cancer, the cellular density decreases, the diffusion limitation decreases as a result of degeneration in cellular membrane structure and the ADC values increase after the threatment. According to that, it was shown that the response to treatment after chemotherapy can be evaluated by diffusion weighted images in early period.

10. KAYNAKLAR

- 1- Denise R. A. Caroline C. Bruce J. H. et al. Imaging and cancer: Research strategy of the American College of Radiology Imaging Network. *Radiology* 2005; 235:741–751
- 2- Leung JWT. Screening mammography reduced morbidity of breast cancer treatment, *AJR* 2005; 184: 1508–1509
- 3- Mahesh M. Digital Mammography: An Overview, *Radiographics* 2004; 24: 1747–1760
- 4- Segel M, Paulus D, Hortobagyi G. Advanced primary breast cancer: assessment at mammography of response to induction chemotherapy. *Radiology* 1988; 169: 49–54.
- 5- 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
- 6- Rankin C. MRI of the breast. *The British Journal of Radiology*, 73 2000: 806–818
- 7- Lee CH. Problem Solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(5): 919–934.
- 8- Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol*. 1997; 24(2):94–108.
- 9- Morris EA. Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am*. 2002; 40(3):443–66.
- 10- 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.
- 11- Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, DeBruhl N, Bassett LW. In Vivo Diffusion-Weighted MRI of the Breast: Potential for Lesion Characterization. *J Magn Reson Imaging*. 2002 15: 693–704.
- 12- Provenzale J.M, Sorensen A.G. Diffusion-Weighted MR Imaging in Acute Stroke: Theoretic Considerations and Clinical Applications. *AJR* 1999; 173: 1459–1467.

- 13- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin M-L, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intra-voxel incoherent motion imaging. *Radiology* 1988; 168: 497–505.
- 14- Guo Y, Cai ZI, Cai YQ, et al. Elementary clinical estimation of DWI and ADC value in differentiating benign and malignant breast lesions [abstract]. In: *Proceedings of the Eighth Annual Meeting of ISMRM, Denver, 2000*:2158.
- 15- Hamstra DA, Lee KC, Tychevich JM, et al. Diffusion imaging for evaluation of tumor therapies in preclinical animal models. *Mol Ther*. 2004; 10(5):916–28.
- 16- Wasser K, Sinn HP, Fink C, Klein SK. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*. 2003; 13(6):1213–23.
- 17- Jacquillat C. Neoadjuvant chemotherapy in the conservative Management of breast cancer: a study of 252 patients. *Recent Results Cancer Res* 1989;115: 36.
- 18- Woodhams R. ADC mapping of Benign And Malignant Breast tumors. *Magnetic resonans in Medical sciences*. 2005; 4(1): 35–42.
- 19- Partridge SC, McKinnon GC, Henry RG, Hylton NM. Menstrual cycle variation of apparent diffusion coefficients measured in the normal breast using MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2001;14(4):433–8.
- 20- Richard S. Snell. *George Washington Üniversitesi; Tıp Fakültesi Öğrencileri için klinik anatomi, çeviri editörü Dr. Mehmet Yıldırım*, 5. baskı 2001: 383–384
- 21- Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy*. In: *Thorax: Breast*. Moore KL. 4th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999; 72–79.
- 22- April EW. *Clinically Anatomy*. In: *Introduction to Clinically Anatomy: Breast*. 3rd edition. Williams&Wilkins A Waverly Company, 1996; 12–14.
- 23- Heywang-Köbrunner S.H, Dershaw D.D, Schreer I. *Diagnostic Breast Imaging. Mammography, Sonography, Magnetic Resonans Imaging, and Interventionel Procedures*. Second edition, 2001; 252–310.
- 24- Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol* 2004;182:101–110.
- 25- Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. A meta analysis. *JAMA* 1995; 274: 381–382
- 26- Facius M, Renz DM, Neubauer H et al. Characteristics of ductal carcinoma in situ in magnetic resonance imaging. *Clin Imaging*. 2007; 31(6):394–400.

- 27- Ikeda DM, Birdwell RL, Daniel BL. Potential role of magnetic resonance imaging and other modalities in ductal carcinoma in situ detection. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2001; 9(2):345–56.
- 28- Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005; 17(1):55–60
- 29- Morris EA. Diagnostic breast MR imaging: current status and future directions. *Radiol Clin North Am*. 2007; 45(5): 863–80
- 30- Szabó BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 2003; 13: 2425–2435.
- 31- Schelfout K, Goethem MV, Kersschot E, et al. Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. *Eur Radiol* 2004; 14: 209–1216.
- 32- Davis PL, Staiger MJ, Haris KB, Ganott MA, Klementavicenne J, Mc Carty KS. Breast cancer managements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37(1):1–9.
- 33- Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, Hylton NM, Kinkel K. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol*. 2005; 40(6): 363–7.
- 34- Belli P, Costantini M, Romani M, Pastore G. Role of magnetic resonance imaging in inflammatory carcinoma of the breast. *Rays*. 2002; 27(4):299–305.
- 35- Davis PL, Staiger MJ, Haris KB, Ganott MA, Klementavicenne J, Mc Carty KS. Breast cancer managements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37(1):1–9.
- 36- Kacl GM. Detection of breast cancer with conventional mammography and contrast enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 1998; 8: 194–200.
- 37- Jackson VP. The current role of ultrasonography in breast imaging. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 1161–70.
- 38- Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol*. 1997;24(2):94–108.
- 39- Sardanelli F, Melani E, Ottonello C et al. Magnetic resonance imaging of the breast in characterizing positive or uncertain mammographic findings. *Cancer Detect Prev*. 1998; 22(1):39–42.

- 40- Yang WT, Lam WW, Cheung H et al. Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. *J Ultrasound Med.* 1997;16(12): 791–7.
- 41- Beriwal S, Schwartz GF, Komarnicky L. Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: long-term results. *Breast J.* 2006;12(2): 159–64.
- 42- Goscin CP, Berman CG, Clark RA. Magnetic resonance imaging of the breast. *Cancer Control.* 2001; 8(5):399–406
- 43- Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology* 1997; 203(1):145–9.
- 44- Edelman R. Zlatkin M.B. Hesseluk J.R. *Clinic Magnetic Resonance Imaging.* In: Principles of Diffusion and Perfusion MRI. Buxton R.B. Lawrence R.F. Pottumarthi V.P. 2nd edition. WB Saunders Company, Philadelphia, 1996: 233–249
- 45- Grant PE. Diffusion imaging in clinical practice. In: *Diagnostic radiology postgraduate course.* UCSF, San Francisco 1998: 102–145.
- 46- Buxton RB, Frank LR, Prasad V. Principles of diffusion and perfusion MRI. Edelman RR, Zlatkin MB, Hesselink JR. Ed. *Clinical Magnetic Resonance Imaging.* I, WB Saunders, Philadelphia;1996: 233–270.
- 47- T. Kinoshita, N.Yashiro, N.Ihara, et al. Diffusion-Weighted Half-Fourier Single-Shot Turbo Spin Echo Imaging in Breast Tumors: Differentiation of Invasive Ductal Carcinoma from Fibroadenoma. *Journal of Computer Assisted Tomography* 26(6):1042–1046
- 48- Patel MR, Siewert B, Warach S, Edelman RR. Diffusion and perfusion imaging techniques. *MRI Clin North Am* 1995; 3: 425–438.
- 49- Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201: 637–648.
- 50- Buxton RB, Frank LR, Prasad PV. Principles of diffusion and perfusion MRI. Edelman RR, Zlatkin MB, Hesselink JR. *Clinical Magnetic Resonance Imaging.* I, WB Saunders, Philadelphia;1996: 233–270
- 51- Schaefer P.W, Grant P.E, Gonzalez R.G. Diffusion weighted MR Imaging of the Brain. *Radiology* 2000; 217: 331–345.
- 52- Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, Okuda T, Liang L, Ge Y, Komohara Y, Ushio Y, Takahashi M. Usefulness of diffusion-weighted MRI

with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 53–60.

53- Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *Am J Roentgenol.* 1992; 159(3):591–9.

54- Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S et al. Focal liver masses characterization with diffusion-weighted. *Radiology* 1997; 204: 739–744.

55- Yamada I, Aung W, Himeno Y et al. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology.* 1998; 210: 617–623.

56- Chan JH, Tsui EY, Luk SH et al. MR diffusion-weighted imaging of kidney: differentiation between hydronephrosis and pyonephrosis. *Clin Imaging.* 2001; 25: 110–113.

57- Fukuda Y, Ohashi I, Hanafusa K et al. Anisotropic diffusion in kidney: apparent diffusion coefficient measurements for clinical use. *J Magn Reson Imaging.* 2000; 11: 156–160.

58- Colagrande S, Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *Radiol Med (Torino).* 2006;111(3): 392–419.

59- 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.

60- Drew PJ, Chatterjee S, Turnbull LW, Read J, Carleton PJ, Fox JN, Monson JR, Kerin MJ. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of the breast is superior to triple assessment for the pre-operative detection of multifocal breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6(6): 599–603.

61- Kaufmann M, von Minckwitz G, Rody A Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. *Breast.* 2005;14(6): 576–81.

62-Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(5): 1275–82.

63- Hamstra DA, Lee KC, Tychevich JM, Schepkin VD, Moffat BA, Chen M, Dornfeld KJ, Lawrence TS, Chenevert TL, Ross BD, Gelovani JT, Rehemtulla A. Diffusion imaging for evaluation of tumor therapies in preclinical animal models. *Mol Ther.* 2004;10(5): 916–28.

- 64- 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.* 2005; 31(10): 1129–34.
- 65- Kling KM. Breast conservation after induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Am Surg* 1997; 63(10): 861–4.
- 66- Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, Zuiani C. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2004;14(8):1371–9.
- 67- Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20: 3628–3636.
- 68- Gajdos C, Tarter PI, Estabrook A, Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol.* 2002; 80(1):4–11.
- 69- Jacquillat C. Neoadjuvant chemotherapy in the conservative Management of breast cancer: a study of 252 patients. *Recent Results Cancer Res* 1989;115: 36–42.
- 70- Kaufmann P, Dauphine CE, Vargas MP, Burla ML, Isaac NM, Gonzalez KD, Rosing D, Vargas HI. Success of neoadjuvant chemotherapy in conversion of mastectomy to breast conservation surgery. *Am Surg.* 2006;72(10): 935–8.
- 71- Park JO, Lee SI, Song SY, Kim K, Kim WS, Jung CW . Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol.* 2003; 33(10):533–7.
- 72- Drew PJ, Chatterjee S, Turnbull LW, Read J, Carleton PJ, Fox JN, Monson JR, Kerin MJ. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of the breast is superior to triple assessment for the pre-operative detection of multifocal breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6(6): 599–603.
- 73- Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, Gibbs P, Turnbull LW. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;91(1): 1–10.
- 74- Fornage BD, Toubas O, Morel M. Clinical, mammographic, and sonographic determination of preoperative breast cancer size. *Cancer.* 1987;60(4): 765–71.
- 75- Hwang SE, Kinkel K, Esserman LJ. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: value in diagnosis of residual disease, occult invasion and multicentricity. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 381–388.

- 76- Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233(3):830–49.
- 77- Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. 2005;184(3): 868–77.
- 78- Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet, Chauvel C, Largiller R. Imaging in evaluation of response to Neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72(2): 145–52.
- 79- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin M-L, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intra-voxel incoherent motion imaging. *Radiology* 1988; 168: 497–505.
- 80- Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of Breast cancer: sonography versus MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179: 1493–1501.
- 81- Cheung YC, Chen SC, Su MY, See LC Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;78(1):51–8.
- 82- Lee KC, Moffat BA, Schott AF, Layman R, Ellingworth S, Juliar R, Khan AP, Helvie M, Meyer CR, Chenevert TL, Rehemtulla A, Ross BD. Prospective early response imaging biomarker for neoadjuvant breast cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 1): 443–50.
- 83- Montemurro F, Russo F, Martincich L, Cirillo S, Gatti M, Aglietta M, Regge D. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in monitoring bone metastases in breast cancer patients receiving bisphosphonates and endocrine therapy *Acta Radiol.* 2004; 45(1): 71–4.
- 84- Tsuboi N, Ogawa Y, Inomata T, Yoshida D, Yoshida S, Moriki T. Changes in the findings of dynamic MRI by preoperative CAF chemotherapy for patients with breast cancer of stage II and III: pathologic correlation. *Oncol Rep.* 1999; 6(4): 727–32.
- 85- El Khoury C, Servois V, Thibault F, Tardivon A, Ollivier L, Meunier M, Allonier C, Neuenschwander S. 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.

- 86- Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, Murakami K, Hayashi T, Sekiguchi R, Nawano S. Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. *Magn Reson Med Sci*. 2004;3(2): 79–85.
- 87- Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, Kan S, Hata H, Kuranami M, Watanabe M, Hayakawa K. Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr*. 2005; 29(5): 644–9.
- 88- Moffat BA, Hall DE, Stojanovska J, McConville PJ, Moody JB, Chenevert TL, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion imaging for evaluation of tumor therapies in preclinical animal models. *MAGMA*. 2004;17(3–6): 249–59.

11. EK- 1



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
Tarih ve Sayı: 29.06.2006/160

Etik Kurul Üyeleri

Prof.Dr.Taner ÇAMSARI
Prof.Dr.Cem Şeref BEDİZ
Prof.Dr.Uğur MÜNGAN
Prof.Dr.Hüseyin İŞLEKEL
Prof.Dr.Özgül SAĞOL
Prof.Dr.Görsev YENER
Doç. Dr. Arzu SAYINER
Doç. Dr. Mustafa SEÇİL
Yard. Doç. Dr. Cenk ERDAL
Yunus KARSLI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Etik Kurulumuzun 29 Haziran 2006 tarih ve 15/13/06 no.lu toplantısında 92 Protokol Numaralı; Radyodiagnostik Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr. Pınar BALCI'nın sorumlu olduğu, "Meme Kanseri Olgularında Neoadjuvant Kemoterapiye Yanıtın Değerlendirilmesinde Difüzyon Ağırlıklı MR'ın Katkısı" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.
Oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof.Dr.Taner ÇAMSARI
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları
Etik Kurulu Başkanı

Etik Kurul Sekreteri
Hatice İGCI

Tel: 0232 412 22 54

12. EK- 2.

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Meme kitlelerini saptamada ve özelliklerini belirlemede, tedavi döneminde yanıtı değerlendirmede halen rutin klinik uygulamada mamografi ve ultrasonografi kullanılmaktadır. Ancak Mamografi ve ultrasonografi bazı durumlarda yetersiz kalmakta ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemine başvurulması gerekebilmektedir. Yapmayı amaçladığımız çalışmada uygulanmakta olan rutin manyetik rezonans incelemenin tanı koyma yeteneğinin artırılması hedeflenmektedir. Bu amaçla klinik hekimi tarafından zaten istenmiş olan rutin meme manyetik rezonans görüntülemenin bünyesinde yaklaşık 2 dakika süren diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans sekansı alınacaktır. Bu incelemenin mevcut bilgilerimiz ışığında sizin sağlığınıza zarar verici bir etkisi bulunmamaktadır. Size rutin meme manyetik rezonans görüntülemenin gerektirdiği kontrast maddeler dışında herhangi başka bir ilaç uygulanmayacaktır.

Elde edilen görüntüler tarafımızca değerlendirilecektir. Elde edilen bilgilerin, kişisel bilgileriniz saklı kalmak koşuluyla, bilimsel çalışmalarda kullanılması amaçlanmıştır. İncelemeleriniz sorumlu araştırma görevlisi eşliğinde gerçekleştirilecektir

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın;

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma Yapan Araştırmacının

Adı: Abdülkerim

Soyadı: Serim

**Tel:02322790832
05323663263**

Tarih:

İmza: