

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**MEME KANSERİ HASTALARINDA NEOADJUVAN
KEMOTERAPİYE YANITIN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE MEME MRG VE PET-CT
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aylin Fatma KARATAŞ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Gamze GÖKSEL ÖZTÜRK

Manisa, 2017

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin ciddiyetini ve zorluğunu öğrendiğim uzmanlık eğitim süresinin sonuna gelmiş olmakla birlikte mesleki eğitim sürecimin burada bitmediğinin farkında olarak;

Çalışmalarım sırasında öneri ve yardımlarıyla tezimin şekillenmesini ve oluşmasını sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım tez danışmanım değerli hocam Prof.Dr. Gamze Göksel Öztürk'e,

Tezimin hazırlanmasında, olgularımın görüntüleme bulgularının kaydedilmesinde desteğini esirgemeyen Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard.Doç.Dr. Feray Aras ve Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.İ.Şebnem Örgüç'e,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimimde çok büyük emekleri olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm değerli hocalarıma,

Zorlu mesai saatleri ve nöbet şartları dışında iyi kötü her anımızı paylaştığımız, birbirimize destek olup keyifle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Klinik hemşire ve personellerimize,

Hayatımın her anında yanımda olup bana güç veren canım aileme,

Yürekten teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Aylin Fatma KARATAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
TABLO LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
I.GİRİŞ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Memenin Embriyolojisi.....	3
2.2. Memenin Anatomisi	3
2.3. Memenin Kanlanması, İnervasyonu ve Lenfatikleri	5
2.3.1 Memenin Arterleri.....	5
2.3.2 Memenin Venleri	5
2.3.3 Memenin İnervasyonu	5
2.3.4 Memenin Lenfatikleri	5
2.3.4.1 Lenf Damarları	5
2.3.4.2 Lenf Düğümleri	6
2.4. Meme Kanseri	6
2.4.1 Epidemiyoloji	6
2.4.2 Risk Faktörleri	7
2.4.2.1 Yaş ve Cinsiyet.....	7
2.4.2.2 Aile Öyküsü.....	8
2.4.2.3 Genetik Mutasyonlar	8
2.4.2.4 Yaşam Koşulları ve Diyet.....	8
2.4.2.5 Hormonal Faktörler	9
2.4.2.6 Memeye Ait Durumlar	10

2.4.2.7 İyonize Radyasyon	10
2.5 Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması.....	10
2.5.1 Meme kanserinde WHO sınıflama sistemi	10
2.5.2 Duktal Karsinoma İnsitu	11
2.5.3 Lobüler Neoplazi	13
2.5.4 İnvaziv Duktal Karsinom (Spesifik Olmayan).....	13
2.5.5 İnvaziv Lobüler Karsinom	15
2.5.6 Tübüler Karsinom	16
2.5.7 Medüller Karsinom	18
2.5.8 Müsinöz Karsinom.....	19
2.5.9 İnvaziv Mikropapiller Karsinom.....	20
2.5.10 Metaplastik Karsinom	21
2.5.11 İnflamatuar Karsinom	22
2.6 Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	23
2.6.1 Tümöre Ait Özellikler	23
2.6.1.1 Tümör Boyutu	23
2.6.1.2 Aksiller Lenf Nodu.....	24
2.6.1.3 Tümörün Derecesi	24
2.6.1.4 Tümörün Histolojik Tipi	24
2.6.1.5 Hormon Reseptör Durumu.....	25
2.6.1.6 Onkogenler	25
2.6.1.7 Mikro damar yokluğu	26
2.6.1.8 Moleküler Faktörler	26
2.6.1.9 Lenfovasküler İnvazyon	26
2.6.2 Hastaya Ait Özellikler	27

2.6.2.1 Tanı anında yaş	27
2.6.2.2 Etnik köken	27
2.7 Meme Kanserinde Evreleme	27
2.8 Lokal İleri Meme Kanseri ve Neoadjuvan Kemoterapi Kavramı...	31
2.9 Meme Görüntüleme Yöntemleri	35
2.9.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme	35
2.9.2 PET/BT	41
III GEREÇ VE YÖNTEM	45
IV BULGULAR	48
4.1. PET-CT Bulguları	51
4.2. Meme MRG Bulguları	54
V TARTIŞMA	58
VI SONUÇ	63
VII ÖZET	64
VIII İNGİLİZCE ÖZET	66
IX KAYNAKÇA	68

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Meme Kanserinde TNM Evrelemesi 2003 (American Joint Committee on Cancer-AJCC).....	28
Tablo 2	Meme Kanserinde TNM Sınıflamasına Göre Evrelerin Gruplandırılması (2003)	31
Tablo 3	Lokal İleri Evre Meme Kanserlerinde Tedavi Modalitelerine Yaklaşım.....	33
Tablo 4	Olguların Prognostik Faktörleri	49
Tablo 5	Olguların Trucut Biyopsi Sonuçları	50
Tablo 6	Olguların operasyon sonrası patoloji sonuçları	50
Tablo 7	Olguların tedavi öncesi ve ara değerlendirmede çekilen PET/BT sonuçları.....	51
Tablo 8	Olguların ara değerlendirme ve tedavi bitiminde çekilen PET/BT sonuçları.....	52
Tablo 9	Olguların tedavi öncesi ve tedavi bitiminde çekilen PET/BT sonuçları.....	52
Tablo 10	Olguların tedavi öncesi ve ara değerlendirmede çekilen Meme MRG sonuçları	55
Tablo 11	Olguların ara değerlendirme ve tedavi sonrası çekilen Meme MRG sonuçları	55
Tablo 12	Olguların tedavi öncesi ve tedavi bitiminde çekilen Meme MRG sonuçları	56
Tablo 13	Operasyon sonrası PET/BT ile aksiller lenf nodu değerlendirme sonuçları	60
Tablo 14	Operasyon sonrası PET/BT ile cilt tutulumu değerlendirme sonuçları	60
Tablo 15	Operasyon sonrası Meme MRG ile aksiller lenf nodu değerlendirme sonuçları	61

KISALTMALAR

LİMK	Lokal İleri Evre Meme Kanseri
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
USG	Ultrasonografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
VKİ	Vücut Kitle Endeksi
DKİS	Duktal Karsinoma İn situ
LKİS	Lobüler Karsinoma İn situ
ALH	Atipik Lobüler Hiperplazi
ER	Östrojen Reseptörü
HER-2	Human Epidermal Growth Factor-2
PR	Progesteron Reseptörü
İDK	İnvaziv Duktal Karsinom
İLK	İnvaziv Lobüler Karsinom
FDG	Fluoro-deoksi glukoz
SUV	Standart Uptake Value
EGF	Epidermal Growth Factor
NAKT	Neoadjuvan Kemoterapi
ADKT	Adjuvan Kemoterapi
pTY	Patolojik Tam Yanıt
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
AJCC	American Joint Committee on Cancer
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

I.GİRİŞ

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Bir yılda ortaya çıkan 6.05 milyon kadın kanserinin %23 ü (1.38 milyon olgu) meme kanseridir. Yılda 3.35 milyon olarak hesaplanan kadın kanseri ölümlerinin %14 ünden (459 bin ölüm) sorumlu olduğu gösterilmiştir (1).

Meme kanseri; erken, ileri evre ve metastatik olmak üzere 3 grupta değerlendirilmektedir. Meme kanseri tedavisindeki sistemik tedavi şekilleri, erken evre meme kanserinde küratif amaçlı adjuvan kemoterapi, lokal ileri evre meme kanserinde tümör evresini düşürmeye yönelik neoadjuvan kemoterapi ve metastatik meme kanserinde palyatif amaçlı kemoterapi olarak sınıflandırılabilir.

Lokal ileri evre meme kanseri (LİMK), 5 cm den büyük tümörler, bölgesel yaygın lenf nodu tutulumu, deri veya göğüs duvarı invazyonu, metastazı bulunmayan ancak inoperable olarak değerlendirilen vakalar ve inflamatuvar meme kanseri gibi heterojen özellikteki hastaları içermektedir. Tanı anında hastaların %20-25 i lokal ileri evre meme kanseridir (1). LİMK de tedavi, cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi, ardından cerrahi ve postoperatif tedavi yaklaşımlarını kapsayan multidisipliner bir yaklaşımdır.

LİMK ek olarak neoadjuvan kemoterapi, meme koruyucu cerrahi yapılması planlanan operable hastalarda tümör boyutunu küçültmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (2).

Neoadjuvan kemoterapide (NAKT) amaç tümör evresini düşürmektir (downstaging). Tedaviye yanıt oranı prognoz ile yakından ilgilidir. Yanıtın doğru olarak değerlendirilmesi, etkin bir tedavinin uygulanabilmesi için önemlidir(1). Hastalık aktif kaldığı halde ya da tedaviye yanıtı olmasına rağmen kemoterapi almaya devam ediyor olabilir. Neoadjuvan kemoterapiye verilen yanıtın doğru olarak ortaya konması cerrahi planlamayı da etkilemektedir. Tam patolojik yanıt veren olguların, kısmi yanıt veren olgulara göre daha uzun hastalıksız yaşam sürelerinin olması beklenmektedir (3).

Tedaviye yanıtın değeriendirilmesinde sıklıkla kullanılan yöntemler fizik baki, mamografi ve ultrasonografidir (Usg). Çalışmalar her üç yöntemin de yetersiz kaldığını göstermiştir (4). Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) hem tedavi öncesi tümör boyut ve yayılımı, hem de tedaviye cevabı değeriendirmede üstünlüğü kanıtlanmış bir yöntemdir. Geleneksel olarak büyüklüğe dayanan kriterler kullanan anatomik görüntüleme ile cevabın değeriendirilmesinin kısıtlamaları vardır. Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) ile fonksiyonel ve anatomik görüntüleme bu kısıtlamaların pek çoğunun üstesinden gelir ve meme kanserinde cevabın değeriendirilmesinde giderek artan bir rol oynamaktadır (5).

Rutin uygulamada neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değeriendirilmesinde hangi yöntemin uygulanacağı belirsizdir. Ülkemizde de bu alanda ortak bir görüş bulunmamaktadır ve klinisyenlerce farklı tetkikler istenebilmektedir. Amacımız neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastaların takibinde PET/BT ve Meme MRG nin birbirine göre olası üstünlüklerini araştırmak ve bu hastaların takibine yönelik bir görüntüleme protokolü oluşturmaktır.

II.GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Embriyolojisi

Memenin kan damarları ve bağ dokusu mezodermden, hücresel elemanları ise ektodermden gelişir. İlk rudimenti intrauterin üçüncü ay civarında ortaya çıkar (6). İlk taslak vücudun ön yüzünde ekstremiteler arasında epiderminin sağda ve solda çizgi şeklinde kalınlaşması ile görülür. Sonra epitelyal tomurcuklanmalar meydana gelir ve bu epitel tomurcuklarından ductus lactiferi'ler ortaya çıkar. Son tomurcuklar da küçük kanalcıkları ve alveolleri yapar. Doğumdan sonra mezenkimal proliferasyonu ile meme kabarıklığı ortaya çıkar (7).

Süt çizgisinin 2/3 lük alt kısmının yetersiz silinmesi %2-6 aksesuar meme dokusunun gelişimine neden olur. Aksilla aksesuar meme dokusunun ek sık görüldüğü yerdir. Meme kanserinin gelişimi açısından bu dokuları görüntülemek önemlidir (1).

Kadınlarda meme gelişim ve diferansiasyonu iki fazlıdır. İlki fetal gelişimdir. Bunun sonucunda maternal orijinli sekretuar stimulusa cevap verebilen basit dallanmış duktuslardan oluşan rudimenter bir organ meydana gelir (8). Gelişimin ikinci evresi ise pubertede olur. Bu dönemde ise duktuslar uzar, bölünür ve terminal duktolobüler ünitleri oluştururlar (9).

Konjenital anomaliler politeli (meme başı sayısının normalden fazla olması), polimasti (meme sayısının normalden fazla olması) ve amastidir (meme glandının olmaması).

2.2. Memenin Anatomisi

Erişkin kadın memesi göğüs duvarına bağlarla tutunmuş, süt üreten bezlerden oluşan damla şeklinde bir çift organdır. Memenin kendisi kas dokusu içermez, pektoral fasyanın önünde lokalizedir ve normalde submammaryan bir alanla pektoral fasyadan ayrılmaktadır. Bu alanın varlığı, pektoral fasyanın altında bulunan pektoralis major, serratus anterior ve eksternal oblik kas grubuyla memenin rahat mobilitesini

sağlamaktadır. Meme laterale doğru sternum lateral kenarından orta koltuk altı çizgisine kadar ve yukarıdan aşağıya doğru 2.kottan 6.kota kadar uzanmaktadır (10).

Meme dokusu kadın üreme hormonlarındaki değişimlere cevap olarak her ay gelişir, şişer ve süt üretimine hazır hale gelir. Meme üstüne etkili 3 önemli hormon östrojen, progesteron ve prolaktindir. Bu hormonlar memenin ergenlik döneminde gelişiminden, üretken dönem boyunca aylık değişimlerinden ve gebelik sonrası süt üretiminden sorumludur. Her memede süt bezlerinden oluşan yuvarlak şekilli 15- 20 lob vardır. Lobların çevresini dolduran yağ dokusu memeye şeklini ve boyutunu verir. Her lobun içinde sayısız miktarda süt üretimi yapan birimler yani süt bezleri vardır. Küçük ve ampul şeklindeki bu bezler, hormonal uyarılara yanıt olarak süt üretirler. Süt bezlerinden çıkan süt kanalları birleşip daha büyük kanalları yapar ve meme içinde gövdesi meme başına açılan bir ağacın dalları şeklinde görünür. Meme başının çevresindeki koyu renkli yuvarlak bölgeye areola denir (10).

Göğüs ön duvarı üzerinde, medialde sternum ön kenarı, lateralde ön aksiller çizgi ile yukarıda 2., aşağıda 6. kotlar arasında bulunur. Kaidesi 10- 12 cm, yüksekliği 5-6 cm'dir. Yarım küre veya koni şeklinde olup, büyüklüğü ve şekli ırk, yaş ve fizyolojik durumlara göre değişiklik gösterir. Meme, Camper fasyası ile Skarpa fasyaları arasında yerleşim gösterir. Camper fasyası cilt altında, Skarpa fasyası musculus pectoralis major fasyası üzerinde bulunur. Cooper bağları, meme dokusunu, üzerindeki cilde bağlar. Bu bağlar, memenin kendine has dik duruşunu sağlar. Üst dış kadranda aksillaya doğru uzanan aksiller kuyruk vardır. Meme, birbirinden bağımsız meme başı çevresinde radial olarak sıralanmış 15-20 lobdan oluşur. Her bir lob'da meme başına açılan bir süt kanalı etrafında toplanmış 10 ile 100 arasında değişen lobüliden veya asiniden meydana gelir. Meme başının çevresi areola adı verilen koyu pigmente ve kasılmayı kolaylaştırıcı düz adele lifleri bulunan ciltle kaplıdır. Meme başları ve areola, midklavikuler hat üzerinde bulunur (1,10).

2.3. Memenin Kanlanması, İnervasyonu ve Lenfatikleri

2.3.1 Memenin Arterleri (11)

Lateralde; A.axillaris

A.thoracica superior

A.thoracoacromialis; A.thoracicalateralis

A.subscapularis

Medialde; A.thoracica internanın dalları

Arkada; II-IV interkostal arterlerden gelen perforan damarlar

2.3.2 Memenin Venleri

Arterlere paralel olarak, v. axillaris, vv. Thoracica interna vv. Intercostales anteriores'lere dökülür.

2.3.3 Memenin İnervasyonu

Genelde 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları ile olmaktadır ve 4. interkostal sinir dalları meme başını innerve etmektedir. Ayrıca 2. 3. ve 6. sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları ile C3 ve C4'ten gelen supraklaviküler sinirler memeyi innerve edebilirler (10).

2.3.4 Memenin Lenfatikleri

2.3.4.1 Lenf Damarları

Memenin lenf damarları ductus lactiferi çevresinde ve septum interlobulare de bulunan lenf ağından başlar. Bezin santral kısmından gelen damarlar areola mammaenin altında bulunan karışık bir lenf ağına gelirler. Bu lenf ağı aynı zamanda bezin santral kısmını örten deri, areola mammae ve papilla mammaeden de lenf damarları alır. Bunların efferentleri birleşerek iki ana kök oluştururlar. Bu kökler nodi pectorales e

açılır. Memenin lateral ve medial kısmını drene eden damarla göğüs duvarını delerek nodi parasternale e geçerler.

Memenin lenf damarlarının % 75'i aksiller lenf düğümlerine, kalanın büyük bölümü özellikle medialden gelenler nodü parasternales e açılır. Çoğu lenf damarları venleri izleyerek aksillaya gider. Ayrıca meme derisinden karın duvarına ve karşı memeye geçebilir (12)

2.3.4.2 Lenf Düğümleri

1. Nodi lymphatici humerales(laterales)
2. Nodi lymphatici pectorales(anteriores)
3. Nodi lymphatici subscapulares(posteriores)
4. Nodi lymphatici santrales(medial grup)
5. Nodi lymphatici apikales(subclaviculares)

Bekçi (sentinel) lenf bezi metastaz varlığında ilk tutulan lenf bezidir. Memedeki primer tümörün yerleşimine göre yeri değişir (1,12).

2.4. Meme Kanseri

2.4.1 Epidemiyoloji

Kanser dünyadaki ikinci sıklıkta ölüm nedenidir ve 2015 yılında dünyada kanser nedeniyle 8.8 milyon ölüm meydana gelmiştir. Akciğer, prostat, kolorektal, mide, karaciğer kanseri erkeklerdeki; meme, kolorektal, akciğer, serviks ve mide kanseri kadınlarda en yaygın görülen kanser türleridir (13).

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, 45-55 yaş kadınlarda akciğer kanserinden sonra en sık ölüm nedenidir. Her yıl meme kanseri tanısıyla 1.7 milyon yeni vaka karşımıza çıkmakta ve 522 bin ölüm meydana gelmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde önemli bir sorun olan meme kanseri, düşük ve orta gelirli ülkelerde, yaşam beklentisinin artması, üreme kalıplarının değişmesi (ilk doğum sırasında

ileri yaşı ve daha az emzirme gibi) ve batı yaşam biçiminin benimsenmesi sonucu, risk faktörlerinin sıklığına bağlı toplumdan topluma değişmekte ve insidansı artmaktadır. İnsidansın en fazla olduğu ülkeler Kuzey Amerika, Avrupa Birliği'nin büyük bölümü, Avustralya, Yeni Zelanda, İsrail ve Latin Amerika'dır (14). Dünya genelinde ortalama insidans hızı yüz binde 38-40 iken, Türkiye'de yüz binde 40.7 olup, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri gibi batı ülkelerinden düşüktür (15).

2014 yılı verilerine göre ülkemizde 1 yıl içerisinde 16.646 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur. Meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'i 50-69 yaş arasında olduğu, %40,4 ünün ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir. Meme kanseri evreleri incelendiğinde veri tabanında yer alan invaziv vakaların %11,1'i uzak evrededir (15).

2.4.2 Risk Faktörleri

Meme kanseri için çeşitli risk faktörleri belirtilmekte birlikte erken menarş, nulliparite, ilk doğumun ileri yaşlarda gerçekleşmesi, kısa süreli emzirme, geç menapoz, obezite tanımlanmış risk faktörleri olup, meme kanserinin %25'inden sorumludur. Tanımlanmış aile öyküsü de değiştirilemeyen risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (16).

2.4.2.1 Yaş ve Cinsiyet

Meme kanseri kadınlarda erkeklere göre yüz kat daha fazla görülmektedir. Kadınlarda özellikle 45-50 yaşları arasında meme kanseri insidansının belirgin olarak arttığı ortaya konulmuştur. Bu artışın bu dönemdeki hormonal değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (17).

2.4.2.2 Aile Öyküsü

Yeni tanı alan meme kanserli hastaların yalnızca %10 unda aile hikayesi bulunmaktadır (18). Aile hikayesi olan hastalarda meme kanseri riskinin hastanın yaşına, birinci derece akrabalarda hasta sayısına ve bu hastaların tanı yaşlarına bağlı olduğu bilinmektedir. Bir metaanalizden elde edilen verilere göre meme kanseri riski etkilenen birinci derece akrabaların sayısı arttıkça artmaktadır. Etkilenen birinci derece akrabalarda hasta sayısı bir iken 1.8 kat, iki iken 2.9 kat artmaktadır (8). Bu risk hastanın yaşına göre adapte edilmektedir. 40 yaşından önce meme kanseri tanısı almış akrabası bulunan, kendisi de 40 yaşın altında bulunan kadınlarda risk 5 kattan fazla artmıştır (1). Buna karşın meme kanseri tanı almış akrabası ve kendisi 60 yaşın üzerinde olan bir kadın için risk 1.4 kat artmaktadır (1).

2.4.2.3 Genetik Mutasyonlar

Meme kanseri gelişiminin %5-10 undan genetik faktörler sorumludur. BRCA1 ve BRCA2 en sık çalışılan mutasyonlardır. Bunun yanında p53, ATM, PTEN, MLH1, MSH2 gibi pek çok farklı mutasyon bulunmaktadır. On bin kişinin analiz edildiği çalışmada BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarının oranının birinci ve ikinci derece akrabalarından birinde 50 yaşından küçük meme kanseri veya over kanseri hikayesi yok ise %2.9, var ise mutasyon prevelansının %81.3 olduğu gösterilmiştir (19).

2.4.2.4 Yaşam Koşulları ve Diyet

Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan kadınlarda meme kanseri sıklığı artmıştır. Vücut kitle endeksi (VKİ) premenapozal ve postmenapozal kadınlarda farklı etkiler göstermektedir. Yüksek VKİ ile meme kanseri sıklığında artış birçok çalışmada gösterilmiştir (20). Nurse Health Study’de yapılan çalışmada postmenapozal hormonal tedavi kullanmayanlarda, 10 kilo ve daha fazla kilo artışının meme kanseri riskini olmayanlara göre %18

artırdığı gösterilmiş. Premenapozal hastalarda obezite ve meme kanseri arasında ters bir ilişki olduğu ortaya çıkarılmıştır (21). Kilolu premenapozal kadınlarda düzensiz menstrual sikluslar ve anovulasyonun östrojen seviyesini düşürerek meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir.

Sigara içiminin premenapozal ve postmenapozal kadınlarda meme kanseri riskini artırdığı, risk artışının genetik yatkınlığı olan kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (1). Alkol kullanımı hormon reseptör pozitif meme kanseri gelişimini artırmaktadır (17).

2.4.2.5 Hormonal Faktörler

Geç menarş yaşı meme kanseri için koruyucudur. Bir çalışmada menarşın her iki yıl gecikmesinin meme kanseri riskini %10 azalttığı gösterilmiştir (22). Geç menapoz da meme kanseri riskini artırmaktadır.

Erken gebelik yaşının meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiş. 12 aylık emzirme periyodu için de meme kanseri riskinin %4.3 azaldığı gösterilmiştir (23).

Oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri riskinde artış gösterilmemiş ancak bir metaanalizde oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri riskinde küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (24).

Östrojen ve progesteron içeren kombine tedavi ortalama beş yıl alan hastalarda meme kanseri riskinin 1.26 kat arttığı gösterilmiş. Kısa dönem hormon replasman tedavisinin meme kanseri riskini artırdığı gösterilememiştir (25). Eksojen hormonal tedavinin meme kanseri riskini artırdığı gösterilse de tamoksifen meme kanseri gelişme riskini azaltmaktadır.

2.4.2.6 Memeye Ait Durumlar

Fibrokistik değişiklikler, fibroadenom gibi basit nonproliferatif lezyonlar meme kanseri riski oluşturmamakta; kompleks fibroadenom, intraduktal papillom gibi atipi içermeyen proliferatif lezyonlarda meme kanseri riski 2 katına çıkmaktadır. Buna karşın atipik lobüler hiperplazi, atipik duktal hiperplazi gibi atipi ve proliferasyon içeren lezyonlarda meme kanseri riski 4-6 katına çıkmaktadır.

Duktal karsinoma insitu (DKİS) ile kontrlateral memede 10 yılda %5 kanser gelişme riski vardır. Lobüler karsinoma insitu (LKİS) hem aynı hem karşı meme için bir risk faktörüdür. LKİS tanısı alan hastada aynı ya da karşı memede kanser gelişme riski her yıl için %1 dir (18).

2.4.2.7 İyonize Radyasyon

Genç yaşta toraksa yönelik iyonizan radyasyon maruziyeti meme kanseri gelişimini artırmaktadır. Hodgkin Lenfoma nedeniyle radyoterapi almış kişilerde ya da nükleer kazaya maruz kalanlarda meme kanseri gelişme riski artmıştır (26). Tomografi, direk grafiler gibi rutin diagnostik tetkikler ile meme kanserinde belirgin artış gözlenmemiştir.

2.5 Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması

2.5.1 Meme kanserinde WHO sınıflama sistemi (27)

a. Prekürsör Lezyonlar

Duktal Karsinoma İn Situ

Lobüler Neoplazi; Lobüler Karsinoma İnSitu

Atipik Lobüler Hiperplazi

b. Epitelyal Tümörler

İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv Lobüler Karsinom

Tübüler Karsinom
Kribriform Karsinom
Müsinöz Karsinom
Medüller Özellik Gösteren Karsinom
Apokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom
İnvaziv Mikropapiller Karsinom
Metaplastik karsinom

- c. Papiller Lezyonlar
- d. Metaplastik Tümörler
- e. Fibroepitelyal Tümörler
- f. Meme Başı Tümörleri
- g. Malign Lenfomalar
- h. Memeye Metastaz yapan tümörle

2.5.2 Duktal Karsinoma İnsitu

Diğer adı ile intraduktal karsinom , bazal membranı korunmuş, duktus ve lobüllere yayılmış malign epitelyal hücre proliferasyonu ile karakterize, patolojik ve biyolojik davranış özellikleri ile heterojen lezyon grubudur (28). DKİS invaziv meme karsinomunun direk prekürsörüdür ve lezyonların en az %30-50 sinin invaziv karsinoma ilerlediği düşünülmektedir.

Eski yıllarda DKİS tüm meme kanserlerinin %0.8-5 ini oluştururken, mamografik tarama ile bu oran %20 lere çıkmıştır. Mamografik olarak saptanan lezyonlardaki biyopsilerde DKİS oranı gençlerde daha sıktır. 40-49 yaş arası %40-50, 60-70 yaş arası ise oran %20-30 olarak bildirilmekte, yaşla birlikte bu düşüş invaziv kansere dönüştüğünü düşündürebilir (1). Günümüzde DKİS saptanan olguların büyük kısmı klinik olarak negatif olup mamografi ile ortaya konmaktadır. DKİS teşhisinde %90-95 oranında

mammografik mikrokalsifikasyon varken, %5-10 oranında memede kitle veya meme başı akıntısı ile tanı konulur (29).

DKİS epitel proliferasyonunun yapısal paternine göre komedo, solid, kribriform, mikropapiller, papiller ya da miks olarak alt tiplere ayrılır. Komedo karsinomlar daha agresif davranış gösterir (1). Günümüzde histolojik derecelendirmede College of American Patologist sistemi kullanılır ve DKİS histolojik yapısı, nekroz olup olmadığı ve nekroz tipi belirtilir (30).

DKİS %80 den fazla östrojen reseptörü (ER) pozitifliği bulunur ve sıklıkla Human Epidermal Growth Factor-2 (HER-2) aşırı temsili ile ilişkilidir. Lokal mikroinvazyon alanları bulunabilir ve yaklaşık %1 inde aksiller nod metastazı görülür. Kitlenin büyük olması, derecesinin yüksek olması, nekroz olması ve yetersiz cerrahi sınır gibi özellikleri yüksek tekrarlama riski ile ilişkilidir (31).

DKİS mamografide %80 in üzerinde mikrokalsifikasyon bulgusu olarak karşımıza çıkar. Mikrokalsifikasyon tek bulgu olarak görüldüğünde, tümörün daha lokalize olduğu ve infiltre olma olasılığının az olduğu anlamına gelir. Bening meme proliferasyonlarında da sık karşılaşılan bulgulardan birisi kalsifikasyonlardır. Yapılan biyopsilerin %60-80 inde bening lezyonlar ile karşılaşılmaktadır. DKİS olgularının bir kısmında mikrokalsifikasyondan başka fokal asimetrik opasite, küme nodüller, yapısal distorsiyon gibi bulgularla karşılaşılmaktadır. Bunun yanında bazen tamamen negatif mamografi bulguları ile de karşılaşılabılır ancak bu durum DKİS olasılığını dışlamaz. Kuşkulu kitle, kanlı meme başı akıntısı, Paget hastalığı gibi durumlarda ileri inceleme yapmak gereklidir (1).

Meme MRG nin invaziv kanserleri saptama oranı %100 e yaklaşırken DKİS sensitivitesi %40-100 arası değişmektedir (1). DKİS veya çok küçük karsinomların (<3mm) saptanmasında Meme MRG nin sensitivitesi mamografiden daha düşüktür; çünkü bu karsinomlar tarafından indüklenen neoanjiyogenez kontrastlı MRG ile saptanmayacak kadar hafiftir. Bu tümörler normal bir Meme MRG incelemesi ile

dışlanamaz (32). Bu nedenle mamografide saptanan kalsifikasyonların değerlendirilmesinde Meme MRG nin rutin kullanımı önerilmemektedir.

DKİS mastektomi ile %95 kür sağlanmaktadır. Meme koruyucu cerrahi sonrası lokal rekürrens tümörün derecesi, boyutu ve cerrahi sınırına göre değişiklik göstermektedir (28).

2.5.3 Lobüler Neoplazi

Atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve lobüler karsinoma insituyu içerir. Duktus ve lobüllerde sınırlı, hücre adezyonu olmayan, lobülleri dolduran ve genişleten neoplastik hücre proliferasyonlarıdır. Her iki memede invaziv lobüler veya invaziv duktal karsinom gelişimi için risk faktörüdür (29).

ALH ve LKİS belirgin bir radyolojik bulgusu bulunmamaktadır. Her iki memede de meme kanseri gelişme riskinin ALH 3-4 kat, LKİS 7-8 kat artmasına neden olur (33). Meme MRG nin taramada yeri yoktur. Erken tanı ve tarama için yılda bir mamografi ve klinik muayene önerilmektedir (34).

2.5.4 İnvaziv Duktal Karsinom (Spesifik Olmayan)

Terminal duktal lobüler üniteden köken alan memenin malign invaziv epitelyal tümörüdür. Meme karsinomlarının %70-80 ini oluşturur. Meme parankimi ve aksesuar meme dokusunun herhangi bir yerinde çıkar; en çok üst dış kadranda görülür. Farklı morfolojilere sahip olup geniş bir klinik seyir yelpazesi görülür. Küçük grade 1 tümörlü olgular cerrahi eksizyonla iyileşebilirken, diğerleri hızla metastaz yapıp bir kaç yıl içerisinde ölüme neden olabilmektedir (35). İnvaziv duktal karsinomlarda (İDK) 10 yıllık yaşam beklentisi %30-50 arasında değişir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar, aile öyküsü olmayan 20-30 yaş kişilerde nadir görülmektedir.

WHO 2012 kılavuzunda, invaziv duktal karsinom için NOS (not otherwise specied) tanımlaması NST (non special type) olarak

düzenlenmiştir. Dünya sağlık örgütü bir meme tümörüne invaziv duktal karsinom spesifiye edilemeyen tanısı koyabilmek için, spesifiye edilemeyen paternin tümör alanının %50 sinden fazla görülmesi gerektiğini belirtmektedir (1).

Grade, tümörün boyutu, lenf nodu tutulumu ve östrojen-progesteron reseptör durumu, cerbB-2, tümörün memedeki lokalizasyonu hastanın prognozunu önemli ölçüde etkilemektedir. Çoğunda ER pozitifliği, % 15-30 unda ise HER-2 pozitifliği saptanır (1). Bu tümörlerin mikroskopik özellikleri oldukça değişkenlik göstermektedir. İyi diferansiye tümörler, östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olup HER-2 overekspresyonu yapmazlar. Az diferansiye tümörler de hormon reseptörü daha az, HER-2 overekspresyonu fazladır. İnvaziv duktal karsinomların çoğu bu iki grup arasında kalan orta derece diferansiye formdur (36).

İnvaziv karsinomlarda sıklıkla tümöre eşlik eden DKİS alanları vardır ve in situ duktal karsinom komponenti oldukça değişkendir. Olguların çoğunda in situ ve invaziv komponentin gradeleri birbiri ile paralellik göstermektedir. Eğer tümör içinde veya çevresinde invaziv tümörün %25'inden fazlasını oluşturan in situ duktal karsinom var ise “yaygın in situ komponent içeren invaziv duktal karsinom” olarak isimlendirilmektedir. Bu durum özellikle meme koruyucu cerrahi uygulanmış olgularda lokal nüksler açısından önem taşımaktadır (36).

Bu tümörler palpe edilebilir bir kitle olarak sunulduğunda ortalama 20 mm boyutlarındadır. Bununla birlikte mamografi taraması ile %40 ı 10 mm veya daha azdır. Mamografide meme dokusuna göre daha yüksek dansitede spiküler, düzensiz sınırlı kitle şeklinde izlenir. Mikrokalsifikasyonlar önemli bulgularındandır ve yaklaşık %30 olguda görülür (1).

Magnetik Rezonans görüntülemenin invaziv duktal karsinomda duyarlılığı %95 olup, kitle formuyla ya da kitle dışı kontrastlanma paterni ile görülebilmektedir. Lezyonun sınırları ışınal veya belirsizdir. Heterojen iç yapı ve postkontrast periferik halkasal intensite artımı sık görülmekte olup,

bu özellikler malignite yönünden tanı koydurucudur. Kinetik değerlendirmede erken dönemde yoğun kontrastlanma ve geç dönemde eğride hızlı artış özelliği ve plato dikkat çeker (Tip 2 ve Tip 3 eğri) (1).

Primer invaziv meme kanserlerinin saptanmasında PET/BT'nin duyarlılığı %90, özgüllüğü %93 ve doğruluğu %92 olmakla birlikte, daha iyi diferansiye, yavaş gelişen ve noninvaziv meme kanserlerinde daha düşük duyarlılık bildirilmektedir (37). Bong Joo Kang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada invaziv duktal karsinomların invaziv lobüler karsinoma (İLK) göre daha yüksek duyarlılıkla PET/BT ile saptandığı gösterilmiştir (İDK %65.2 İLK %23.7) (38).

2.5.5 İnvaziv Lobüler Karsinom

Tüm invaziv meme karsinomlarının %5-15 ini oluşturmaktadır. İkinci en sık meme kanseridir. Ortalama görülme yaşı 54-67 dir, özellikle hormon replasman tedavisi alan kadınlarda sık görülmektedir. Bir meme karsinomuna invaziv lobüler karsinom diyebilmek için %90 dan fazlasının lobüler morfoloji göstermesi gerekmektedir (35).

Makroskobik olarak çoğu invaziv duktal karsinoma benzer, düzensiz sınırlı sert kıvamlı kitle şeklinde izlenirler (1). Bazen de belirgin bir kitle olmaksızın sınırları belirsiz bir endurasyon şeklinde görülebilirler (36). Mikroskobik olarak farklı alt tiplere ayrılır; Klasik tip % 45.6, tubulo-lobüler tip % 13.5, solid % 6.4, alveolar % 4.1 sıklığında görülür (35). Histolojik alt tipler prognozu belirlemektedir. Klasik ve tubulolobüler tip iyi, alveolar ve solid tip ise daha kötü prognoz göstermektedir (36).

Periton, retroperiton, kemik, leptomeninks, gastrointestinal sistem, over ve uteruse metastaz sıktır, akciğer ve plevra metastazları daha az görülmektedir. İnvaziv lobüler karsinomun %70-95 i östrojen, %60-70 i progesteron reseptörü (PR) pozitifdir, HER-2 genellikle negatiftir (36).

İLK un mamografik tanısı İDK lara göre daha güçtür, hastalığın büyüme paterninden kaynaklanmaktadır. Özellikle belirgin kitle

oluşturmeyan infiltrasyon gösteren tipte mamografi ile saptamak oldukça güçtür. Mamografinin tüm invaziv karsinomlar için duyarlılığı %63-98 arasında değişmektedir. Le Gal M ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada mamografinin İLK için duyarlılığının %57 civarında olduğu gösterilmiştir (39).

Retrospektif yapılan çalışmalar MRG duyarlılığını %88-93 olarak vermektedir. Mamografinin düşük duyarlılığı MRG a olan ilgiyi artırmıştır. Mevcut bulgular MRG nin avantajlı olduğunu göstermektedir. Hastalığın yayılım paterni nedeniyle özellikle MKC planlanıyorsa tümörün boyutunun preoperatif olarak belirlenmesi zor olabilir. Bu nedenle her hastada olmasa da preop MRG önerilmektedir (40).

Yapılan çoğu araştırma PET-CT nin 1 cm den küçük lezyonları göstermedeki duyarlılığının düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca iyi diferansiye tümörleri tanımlamak için sınırlı kullanım alanı vardır. İLK saptamada İDK a göre daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir. Düşük tümör hücresi yoğunluğu ve diffüz infiltrasyon gibi invaziv lobüler karsinomun farklı büyüme kalıpları çevre dokunun düşük floro-deoksi glukoz (FDG) alımının açıklanmasına yardımcı olabilir (41).

2.5.6 Tübüler Karsinom

İnvaziv meme karsinomlarının %0.8-2.3 ünü oluşturmaktadır. Pür tübüler karsinom tanısı koyabilmek için tümörün %90 dan fazlasından net tübül oluşumunun izlenmesi gerekmektedir. Ortalama görülme yaşı 58-64 tür. %10- 56 sı aynı memede multifokal, %9-38 i bilateraldir (1,35,36).

Makroskobik olarak tümörlerin %48 inde boyut 11 mm ile 20 mm arasında değişmektedir. Kesit yüzü sıklıkla gri-beyaz renkli, nispeten iyi sınırlı ya da bazen yıldızsı görünümde olabilir (35, 36). Histopatolojik incelemede sellüler stroma içinde küçük, uniform hücrelerin oluşturduğu tübül yapıları görülür, sklerozan adenozis radial skar gibi bening lezyonlarla ayırıcı tanıda güçlük yaratabilir. Tübüler karsinomdaki tübüler

yapılar myoepitelyal hücre içermez ve immunhistokimyasal boyalar ile bu lezyonlardan ayrımı yapılabilir (36).

% 90 ında ER, % 75 inde PR pozitif, % 95 inden fazlasında HER-2 negatiftir. Tubüler karsinomda prognoz çok iyidir ve multifokal olgular dışında aksillar metastaz % 10 un altındadır (1,36). 5 yıllık sağkalım oranı % 88-94 arasında değişmektedir.

Olguların çoğunda tümör 1 cm in altındadır ve kalsifikasyon göstermeyebilir. Mamografide, küçük, düzensiz sınırlı, ışınal uzanımlar gösteren, nadiren de yuvarlak ve oval kitlelerdir. Amorf mikrokalsifikasyon vakaların % 10-15 inde mevcut olabilir (42). Mamografide görünüm IDK-NOS u taklit etmektedir.

MRG de genellikle küçük, heterojen iç yapıda, yavaş kontrastlanan Tip 1 sinyal eğrisi gösteren lezyonlardır. Geç kontrastlanması ile saptanması güçlük yaratabilir. Maksimum intensite % 100 den azdır. Tümör büyük boyutlara ulaştığında yoğun anjiogenezis nedeniyle Tip 3 eğri ve % 100 ün üzerinde maksimum intensite izlenebilir. 1.5 cm i aşan tümörlerde düzensiz veya mikrolobüler sınır ve iç yapıda tübül benzeri hiperintens alanlar (patlamış mısır yapısı) gösterebilmektedir. Radyolojik görünümü radyal skara benzemekle birlikte postmenapozal kadınlarda radyal skar zemininde tübüler karsinom geliştiği bilinmektedir. Bu tür olgularda MRG de ayırıcı tanıda yetersizdir ve kesin tanı için cerrahi eksizyon gerekmektedir (1).

Tubuler karsinom yavaş seyirli bir tümör olduğundan PET/BT nin tanıda sınırlı kullanım alanı vardır, yanlış negatiflik oranı yüksektir (41).

2.5.7 Medüller Karsinom

İnvaziv karsinomların % 1-7 sini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 52 olup, % 49 u 50 yaşın altında %11 i 35 yaş altında olup genç yaşta görülme eğiliminde olduğu söylenebilir. BRCA 1 geni olan kadınlarda görülme sıklığı belirgin artmıştır. Bilateral olma oranı % 3-18 arasında değişmektedir (1, 35).

Makroskobik olarak ortalama 25-29 mm boyutlarında, iyi sınırlı, homojen, gri-beyaz renkli yumuşak kıvamlı tümörlerdir. Kanama alanları ve nekroz odakları görülebilmektedir. Mikroskobik olarak tipik medüller karsinom tanısı koyabilmek için WHO son sınıflamasında 5 tipik histolojik özellik tanımlanmıştır. Bunlar;

1. Tümörün >%75 inde sinsityal büyüme paterninin olması,
2. Glandüler yapıların yokluğu,
3. Belirgin lenfoplazmositik hücre infiltrasyonunun bulunmaması,
4. Tümör hücrelerinde ikinci-üçüncü derece nükleer pleomorfizmin bulunması,
5. Histolojik olarak iyi sınırlı bir tümör olmasıdır (1, 35)

Lezyonun medüller tip olarak sınıflandırılabilmesi için bu özelliklerin hepsinin olması gerekmektedir. Sinsisyal büyüme paterni gösterip medüller karsinomun diğer histopatolojik özelliklerinin tümünü sergilemeyen tümörler atipik medüller karsinom olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamayı ortaya atan Ridolf ve arkadaşlarının çalışmasında tipik medüller karsinomların % 23 ünde bölgesel lenf nodu metastazları, bunların %14 ünde 1-3 pozitif aksiller lenf nodu, % 7 sinde 4 veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu saptanmıştır. Atipik medüller karsinom için rakamlar sırasıyla % 30, %24 ve % 6 olarak saptanmış (35,36).

Mamografide yuvarlak veya oval, lobulasyon gösterebilen, genelde iyi sınırlı nonkalsifiye kitle olarak bulgu verir. Kitle konturlarında mikrolobülasyon görülebilir veya belirsiz sınırlı olabilir. Sonografik olarak

genelde iyi sınırlı, lobüle konturlu heterojen yapıda akustik güçlenme gösteren hipoekoik kitle imajı verirler (1,43).

Klinik bakı, mamografi ve usg de olduğu gibi MRGde de fibroadenom benzeri, iyi sınırlı kitleler şeklinde izlenir. İç yapıda fibröz septaların yokluğu fibroadenom ayırıcı tanısında yardımcıdır. Su Jin Jeong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm medüller karsinomlar zaman sinyal eğrisinde erken güçlendirme ve plato veya washout kinetik patern gösterdi. Bu bulguların medüller karsinomu diğer benign lezyonlardan ayırmaya yardımcı olabileceği gösterildi (44).

PET/BT yüksek hücresel dansite ve belirgin lenfoplazmositik infiltrata rağmen yoğun FDG uptake gösterebilir (45).

2.5.8 Müsinöz Karsinom

Belirgin ekstrasellüler stromal müsin üretimi ile karakterizedir. Pür müsinöz karsinomlarda, tümörün % 90 dan fazlasında müsinöz morfoloji bulunmalıdır. Lezyonların % 50-90 ında müsinöz görünümünden oluşan olgular karışık duktal ve müsinöz karsinom (invaziv müsinöz karsinom) olarak adlandırılır. Genelde postmenapozal kadınlarda görülmekte olup memede palpable kitle ile başvuran hastaların sıklığı % 0.8-6 arasında değişmektedir. Başvuran hastaların yaş ortalaması 59-71 olup prognozları iyidir (1, 35, 36).

Ortalama 18-20 mm boyutlarındadır, iyi sınırlanmış ve keside jelatinöz görünüme sahip bir tümördür. Karakteristik histolojik özellikleri, yuvarlak, trabeküller, asini veya bazen hücre dışı müsin havuzlarında genellikle bazı lümen formasyonu bulunan epitel hücrelerinin tabakalanmasıdır. Hücreler çoğunlukla granüler eozinofilik ve hyalin sitoplazmaya sahiptir, tipik olarak düşük veya orta sitonükleer derecelidir. Saf müsinöz karsinomların % 42 sinde DKİS tespit edilmiştir ve % 17 sinde yaygın olarak bildirilmiştir. Müsinöz karsinomların % 73-95 inde ER pozitifliği, % 79-84 ünde PR pozitifliği görülmektedir, HER-2 aşırı ekspresyonu çok nadirdir (1, 35).

Lezyonların müsin içeriği yüksekse mamografide düzgün sınırlarla izlenir, daha d     dansitede oldukları bilinmektedir. Müsin içeriği az infiltratif lezyonlar ı ınsal özellik gösterir. Bu lezyonlarda nadiren mikrokalsifikasyon izlenmektedir (1).

Saf müsinöz karsinom MRG de lobüle, düzgün sınırlı lezyonlardır. Su ve müsin içeriğinin uzun T2 relaksasyon sürelerine sahip olması nedeniyle T2 ağırlıklı serilerde genellikle yüksek intensite gösterir. Dinamik inceleme sonrası müsin içerik ve dağılımına bağlı olarak 3 farklı sinyal artış tipi gösterebilir. Müsinöz karsinom PET/BT de, nispeten d     hücresel dansitesi nedeniyle göreceli olarak daha d     FDG alımı gösterir (1,45).

2.5.9 İnvaziv Mikropapiller Karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom, saf formda, invaziv meme karsinomlarının % 1.2-2.3  n  olu tırmaktadır. P r formda nadir görülmekte olup, genellikle invaziv duktal karsinom ile birlikte miks invaziv meme karsinomu şeklinde görülmektedir. Görülme ya  aralığı 28-92 olup, tanı anında ortalama ya  53-59 civarındadır. Karakteristik prognostik özelliği, yüksek oranda lenfovasküler invazyon ve daha sonra aksiller lenf nodu tutulumu olmasıdır. Bu nedenle bu tümörün k     bir bileşenin bile tanımlanması önemlidir (1,35).

Makroskobik olarak ortalama çapı 20-40 mm arasında olup, genellikle gri-beyaz, yıldızsı görünümde solid kitle şeklinde izlenir. Mikroskobik olarak karakteristik görünümleri, boşluklar içerisine yerle mi  izlenimi veren, eozinofilik küboidal ya da kolumnar şekilli hücrelerden oluşan, fibrovasküler çatı içermeyen solid/tübüler epitelyal hücre kümeleridir. Bu tümörlerin çoğu yüksek derecelidir ve aksiller nodal metastaz ve lenfovasküler invazyon oranı yüksektir (1,35).

İmmunohistokimyasal olarak %60-90 ında ER, %60-80 inde PR, % 40-50 sinde HER-2 pozitifliği saptanmıştır. Yüksek proliferasyon hızı ve

siklin D1 ekspresyonunun karakteristik olduğu bildirilmiştir. % 48-53 ünde p53 immunpozitif olarak saptanmıştır.

İnvaziv mikropapiller karsinom Beatriz Adrada ve arkadaşlarının 29 invaziv mikropapiller karsinomlu olgunun mamografi ve MRG ile görüntülemesi üzerine yaptıkları çalışmada en sık görülen bulgusu palpable kitle olarak izlenmiş. Hastaların % 39 unda kitleler tarama mamografisinde saptanmış. Sol memenin sağdan daha sık etkilendiği gözlenmiş. Sonuç olarak mamografide genellikle mikrokalsifikasyonlarla ilişkili, spiküle konturlu, yüksek dansiteli, düzensiz bir kitle olarak izlenmiş. MRG tümör boyutunu tanımlamak ve cerrahi planlamayı etkileyen multifokalizasyonu ortaya koymak için yararlı bulunmuş (46).

Se Un Yun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 16 invaziv mikropapiller karsinomlu hastanın tümünde FDG tutulumu görüldü. Yapılan birçok çalışmada yüksek standart uptake value (SUV) düzeyi ile histolojik nükleer derece, lenf nodu metastazı insidansı ve hormonal reseptör durumu arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada da aksilla metastazlı primer tümörlerin SUV max değeri, aksiller lenf nodu tutulumu ya da uzak metastazı olmayan tümörlere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Yüksek SUV max değerininvaziv mikropapiller karsinom için kötü prognostik değer olduğu gösterilmiştir (47).

2.5.10 Metaplastik Karsinom

İnvaziv karsinomların % 1 ini oluşturur. Adenokarsinom ile birlikte sarkoma benzer iğsi hücreli alanlar, skuamöz diferansiasyon, kondroid ve osseöz diferansiasyon alanları içeren tümör grubudur. Bazen pür skuamöz hücreli karsinom şeklinde de görülebilir. Nadir bir tümör olup prognozu kötüdür (36).

Genellikle 50 yaş üzeri kadınlarda ele gelen kitle kliniği ile ortaya çıkar. Bu lezyon aynı zamanda bir inflamatuvar karsinom olarak da ortaya çıkabilir. Olguların çoğunda ER, PR negatif olup, HER-2 overekspresyonu çok nadirdir. Bazı belirteçler sitokeratin 5/6 (%86), sitokeratin 14 (%82),

p63 (%80-90) ve EGFR (%57) pozitifliği bazal benzeri fenotip ile uyumludur. p53 pozitif olma eğilimindedir (1,35).

Mamografi ile teşhis anında genellikle büyük, palpe edilebilen, hızla büyüme gösteren lezyonlardır. Teşhis anında ortalama tümör çapı 4.2 cm dir. İyi sınırlı lezyon olarak görülmelerine karşın sıklıkla düzensiz sınırlı olarak karşımıza çıkarlar. Metaplastik komponentin baskın olduğu lezyonlar iyi sınırlı gözükürken, invaziv duktal komponentin baskın olduğu lezyonlar düzensiz sınırlarla izlenebilmektedir. Kalsifikasyon bu tümörlerde oldukça nadirdir (1,48).

Metaplastik karsinom için tanımlanmış MRG özellikleri sıklıkla T1 ağırlıklı görüntülemelerde artmış T2 sinyal yoğunluğu, izointense ya da hipointense orta derecede eklemlenmiş kenarları bulunan düzensiz bir kitledir (49). Valesco ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 12 hastanın 11 inde T2 hiperintensitede artış bildirmiş. T2 hiperintensitesi genellikle benign lezyonlarla ilişkili olmasına rağmen, kanserde nekroza ya da mukoid üretime sekonder olabilir. Metaplastik karsinom ile T2 hiperintensitesi, bol miktarda nekroz ve müsinöz karsinom bulunan invaziv duktal karsinom da dahil olmak üzere nekroza sekonder olarak bildirilmektedir (50).

2.5.11 İnflamatuar Karsinom

İnvaziv meme kanserlerinin nadir görülen bir formudur, % 1-4 ünü oluşturmaktadır. Yaygın dermal lenfatik invazyon sonucu lenfatik drenaj bozulur ve deride ödemle birlikte eritem, endurasyon, hassasiyet ve portakal kabuğu görünümü vardır. Mikroskopik olarak inflamatuvar tablo yoktur. En sık yüksek gradeli invaziv duktal karsinom ile birliktelik gösterir (1,36).

En sık görülme yaşı 45-54 tür. 5 yıllık sağkalım %25-50 arasındadır. Vakaların çoğunda aksilla metastazı bulunmaktadır ve prognozu olumsuz etkilemektedir. Tanıda klinik ve mamografi, usg, MRG ve PET/BT radyolojik yöntemlerinden yararlanılır. Kesin tanı patolojide cilt

lenfatiklerinin tutuluşu ile konulmaktadır. Doğru tanı konulabilmesi önemlidir, çünkü bu olgularda cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi uygulanabilmektedir (1).

İnflamatuar meme karsinomunda malign mikrokalsifikasyonlar içeren tümör kitlesi, daha spesifik olarak ciltte kalınlaşma, trabeküler kalınlaşmalar, artmış meme dansitesi mamogramda radyoloğu tanıya yönlendiren ipuçlarıdır (51). Bazı olgularda direk malignite bulguları olmaksızın, cilt ve meme içi lenfatiklerin tutuluşuna bağlı izole inflammatuar bulgular bulunabilir. Cilt kalınlığı en sık memenin alt kadrantlarında belirgindir (1).

İnflamatuar meme kanserinde büyümüş, ağrılı ve hassas meme yapısı nedeniyle mamografi yetersiz kalabilmektedir. Huong T. Le-Petros ve arkadaşlarının 80 inflammatuar meme karsinomu olgusunu aldıkları çalışmada, MRG ile klinik bulguları olan % 98, mamografi ile ortalama % 68 hastada primer meme lezyonu izlendi. MRG nin tedavi takibinde de yararlı olabileceği gösterilmiştir (52). Carkaci ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PET/BT ile inflammatuar meme karsinomu tanısı olan 41 hastadan 40 ında kanser tespit edildi. PET/BT nin uzak metastaz tespiti için duyarlılığı ve özgüllüğünün % 95, bölgesel nodal metastazları saptanamak için sensitivitesini % 97 duyarlılığının % 100 olduğu gösterilmiştir (53).

2.6 Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

2.6.1 Tümöre Ait Özellikler

2.6.1.1 Tümör Boyutu

Aksiller nod metastazı olmayan hastalık alt grubunda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici tümör büyüklüğüdür. Tümör boyutu arttıkça aksiller nod tutulumundan bağımsız nüks riski artar (54).

2.6.1.2 Aksiller Lenf Nodu

Meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu metastazı bilinen en güçlü prognostik faktördür. Tutulan aksiller lenf nodu ile uzak metastaz riski arasında direkt ilişki vardır (54). 5 yıllık sağkalımın lenf nodu negatif olanda % 82,9 iken, 1-3 pozitif lenf nodundan % 62, 4-9 lenf nodunda % 58, 10 ve üzeri pozitif lenf nodunda % 29 olduğu gösterilmiştir.

2.6.1.3 Tümörün Derecesi

Histolojik grade önemli bir prognostik değişkendir. En önemli sorun subjektif bir parametre olmasıdır. Derecelendirmede American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi tarafından Bloom-Scarff-Richardson'un Elston-Ellis modifikasyonu önerilmektedir. Bir tümörün 3 morfolojik özelliği değerlendirilerek grade i belirlenir (tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm, mitoz sayısı). Skor 3-5 grade 1 (iyi), 6-7 ise grade 2 (orta), 8-9 ise grade 3 (kötü) olarak tanımlanır (18,54). 10 yıllık sağkalım oranı grade 1 tümörler için yüzde 85, grade 2 için yüzde 60, grade 3 için yüzde 15'dir (36).

2.6.1.4 Tümörün Histolojik Tipi

Tübüler karsinom, invaziv kribriform karsinom, sekretuar karsinom ve invaziv lobüler karsinomun tübülobülobüler varyantı iyi prognozludur. Buna karşın metaplastik karsinom, invaziv lobüler karsinomun pleomorfik ve solid tipleri, invaziv mikropapiller karsinom ve inflamatuvar karsinom kötü prognozludur. Medüller karsinomun prognozu tartışmalı olmakla birlikte, invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoz gösterdiği birçok araştırıcı tarafından kabul edilmektedir (36,54).

2.6.1.5 Hormon Reseptör Durumu

ER, PR prognostik ve prediktif değeri olan faktörlerdir. ER ve PR reseptörleri hücre içinde nükleus ya da sitozolde lokalizedir. Immunohisokimyasal testlerle tespit edilmektedir. Hücrelerin % 5-10 unda hormon reseptör ile boyanma pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Meme kanserinde östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yapmaktadır. ER ve PR pozitif tümörler hormonal tedaviye yanıt verip daha iyi prognoz gösterirler. Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık % 45-60'ı PR pozitifdir. ER ve PR pozitifliği postmenopozal dönemde daha fazladır. ER pozitif tümörlerde, hormon sağaltımına % 55-60, ER negatif tümörlerde ise % 8 yanıt alınmaktadır. Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal sağaltıma yanıt % 75-80'e ulaşmaktadır (18, 10).

2.6.1.6 Onkogenler

c-erb-B-2 (Her-2/neu) onkogeni 185 kDa luk transmembran glukoproteini kodlar. Glukoproteinin intrasellüler tirozin kinaz aktivitesi vardır. Epidermal Growth Factor (EGF) ailesindendir. Epidermal ileti yollarının aktivasyonunda önemli rolü vardır; epitel hücrelerinin büyümesini ve diferansiyasyonunu kontrol ederler. HER-2/neu onkogeninin overekspresyonu invaziv meme kanserlerinin %30 unda mevcuttur, prognostik ve prediktif değeri vardır (50). HER 2 overekspresyonu yüksek tümör gradı, ER reseptör negatifliği, tümör proliferasyonunun yüksek düzeyleri ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Her-2 durumu Trastuzumab dan fayda için major prediktif faktördür (54).

p53 mutasyonu meme kanserlerinin % 20-50 sinde mevcuttur. Kötü prognoz göstergesidir (18).

2.6.1.7 Mikro damar yokluğu

Büyümek için yeni damar oluşturmalıdır. Bir tümörde daha fazla küçük damarların bulunması, kötü prognozla ilişkilidir. Bu durum bevacizumab gibi kan damarı hedefli tedavilerin önemini artırır (55).

2.6.1.8 Moleküler Faktörler

Gen ekspresyon profili ile 5 alt tip tanımlanmıştır:

Luminal A, Luminal B, Bazal tip, Her-2 pozitif tip, normal olarak ayrılır. Gruplar arasında klinik gidiş ve prognoz farklılıklar gösterir.

Luminal A: ER ve/veya PR pozitif, HER-2 negatif; düşük gradeli olma eğilimindedirler. En yüksek ER eksprese eden alt tiptir. En iyi prognoza sahiptir.

Luminal B: ER ve/veya PR pozitif, HER-2 pozitif.

HER 2: ER negatif, PR negatif, HER-2 pozitif. Kötü prognozludur.

Bazal benzeri (bazal veya triple negatif): ER negatif, PR negatif, HER-2 negatif ve/veya CK 5/6 pozitif ve/veya EGF reseptörü pozitif. Yüksek gradeli heterojen tümörlerdir. En kötü prognoza sahiptir.

2.6.1.9 Lenfovasküler İnvazyon

Peritümöral lenfatik damar ve vasküler invazyonun lokal ve uzak rekürrens riski açısından prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (56). Uluslararası Meme Kanseri Çalışma Grubu, nod negatif meme kanseri olan 1,275 kadını tek bir perioperatif kemoterapi döngüsü ile randomize etti veya sistemik adjuvan tedavisi almadığından bağımsız ve lenfovasküler invazyon varlığının, 5 yıllık rekürrenste % 15'lik bir artış ile ilişkili olduğunu gösterdi (57).

Prognozla ilgili diğer değişkenler; Tip IV kollajenaz, katepsin D, plazminojen aktivatör reseptörü ve metastaz supresör gen nm23 gibi invaziv durumla ilişkili proteinleri kapsar (55).

2.6.2 Hastaya Ait Özellikler

2.6.2.1 Tanı anında yaş

35 yaş ve altı meme kanseri tanısı alan kadınlar kötü prognoza sahiptir. Yaşlı hastalara göre daha yüksek dereceli, daha az sıklıkla ER/PR pozitif ve lenfovasküler invazyon yapma eğilimindedir (54).

2.6.2.2 Etnik köken

Siyah ırkta sağkalımın beyaz ırka göre daha kötü olduğu gösterilmiştir.

2.7 Meme Kanseri Evreleme

Tümör evreleme sistemleri kişinin kanserinin yayılımı ve ciddiyeti hakkında belli standartlara göre bilgi edinilmesini sağlar. TNM Evreleme Sistemi'nde tümörleri sınıflamak için kullanılan kriterler; tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarına yayılım (N) ve uzak bölgelere yayılımdır (M). Bu üç özellik belirlenip kombine edilerek tümör için son TNM Evresi hesaplanır. Tümör evresi meme kanserli hastalarda tedaviye yön veren önemli bir prognostik faktördür.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2003 yılında 1997 yılındaki evrelemeden farklı olarak, meme kanseri evrelemesine lenf nodlarına bölgesel metastazların boyutu, sayısı ve saptanma metodları ile ilişkili güncellemeler getirmiştir (58).

Tablo1: Meme Kanserinde TNM Evrelemesi 2003 (American Joint Committee on Cancer-AJCC)

Bölgesel Lenf Nodülleri (N)
NX Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır (örneğin daha önce çıkartılmış)
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)
N2 Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarında metastaz
N2a Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz
N2b Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz olduğunda
N3 Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammaryal lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nod(ları) metastazı
N3a ipsilateral infraklavikular lenf nod(lar)ında metastaz
N3b ipsilateral internal mammaryal lenf nod(lar)ında veya aksiller lenf nod(ları)nda metastaz
N3c ipsilateral supraklaviküler lenf nod(ları)nda metastaz
Patolojik Sınıflama (pN)
pNX Bölgesel lenf nodları saptanamamakta (örneğin patolojik inceleme için daha önce çıkartılmış veya çıkartılmamış)
pN0 Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı olmayan, izole tümör hücreler i(ITH) için ek inceleme yok
pN0 (i-) Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif immunohistokimya
pN0(i+) Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif immunohistokimya, 0.2 mm.den geniş IHK kümesi yok
pN0(mol -)Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)b
pN0(mol+)Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler

bulgular (RT-PCR)b

pN1 1-3 arası aksiller lenf nodlarında ve/veya internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil

pN1mi Mikrometastaz (0.2 mm.den genifl, 2.0 mm.den geniş değil)

pN1a 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz

pN1b Sentinel lenf nodu diseksiyonu ile internal mammaryal nodlarda mikroskopik hastalık olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil

pN1c pN1a+pN1b

pN2 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz, veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz

pN2a 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm den büyük en az bir tümör odağı)

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

pN3 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklaviküler lenf nodlarında veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz; veya internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastazla birlikte 3 ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

pN3a 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm den büyük en az bir tümör odağı) veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz

pN3b 1 veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı veya sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan fakat klinik olarak belirgin olmayan mikroskopik hastalıkla birlikte 3 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mammaryal lenf nodlarında metastaz.

pN3c ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

Uzak Metastaz (M)

MX Uzak metastaz bulunamıyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var (Tümörün olduğu tarafta supraklaviküler lenf nodları ve karşı memenin bölgesel lenf nodlarına metastazlar dahil)

Histopatolojik Grade(G):

Meduller karsinom dışındaki tüm invaziv meme kanserleri derecelendirilmelidir. Buna invaziv lobuler ve müsinöz karsinomlar da dahildir.

Gx: Değerlendirilemiyor

G1: İyi diferansiye

G2: Orta derecede diferansiye

G3: Kötü Diferansiye

G4: İndiferansiye

Rezidüel Tümör (R):

Hastada küratif amaçlı tedaviden sonra kalan tümör (örneğin kür için cerrahi rezeksiyon) R sınıflaması adı altında bir sistemle sınıflanır.

RX: Rezidü tümör varlığı gösterilememektedir

R0: Rezidü tümör yok

R1: Mikroskopik rezidü tümör

R2: Makroskopik rezidü tümör

Tablo 2 Meme Kanserinde TNM Sınıflamasına Göre Evrelerin Gruplandırılması (2003)

EVRE	TNM
Evre 0	Tis N0 M0
Evre I	T1N0 M0
Evre IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
Evre IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Evre IIIA	T0 N2 M0. T1N2 M0 T2 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Evre IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Evre IIIC	Herhangi T N3 M0
Evre IV	Herhangi T Herhangi N M1

2.8 Lokal İleri Meme Kanseri ve Neoadjuvan Kemoterapi Kavramı

Farklı prognostik özellikleri nedeniyle meme kanseri, erken evre, ileri evre ve metastatik olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (59). Lokal ileri evre meme kanseri esas olarak Evre 3 meme kanserini temsil eden heterojen bir grubu içerir (60). Tanı anında hastaların %20-25 i lokal ileri evre meme kanseridir (18). National Comprehensive Cancer Network

(NCCN) e göre uzak metastaz yokluğunda aşağıdaki kriterlerden birini yerine getiren meme kanseri grubudur (61)

1. Bölgesel lenfadenopati (N1-N3) ile 5 cm den büyük tümör
2. Bölgesel lenfadenopati ve tümör boyutuna bakılmaksızın, göğüs duvarına cildine ya da her ikisine birden yayılım gösteren tümör
3. Tümör evresi ne olursa olsun bölgesel lenfadenopati varlığı (fiks aksiller lenf nodu veya supraklavikular/internalmammarian lenf nodu)

Klinik olarak bakıldığında evre 3A, 3B, 3C hastalığı ve inflamatuvar meme kanserini (4d) içine almaktadır. Son yıllarda operable ancak memeye göre boyutu büyük evre 2 ve evre 2B tümörleri de kapsamaktadır. Evre 2B, T3N1M0 Evre 3A hastalar operable, T0-3N2M0 Evre 3A, Evre 3B, Evre 3C hastalar inoperable kabul edilmektedir.

Tedavide multidisipliner yaklaşımın gereği vurgulanmalıdır. Tek tedavi modalitesinin 5 yıllık sağ kalım sonuçlarının % 50 den az olduğu görülmüştür. Bu grup hastada ilk defa 1970 lerde kemoterapi algoritmaları eklenmiştir (62).

Neoadjuvan kemoterapi cerrahi öncesi uygulanan kemoterapi protokolü olup primer ya da indüksiyon tedavisi olarak da adlandırılmaktadır. Adjuvan ya da neoadjuvan tüm kemoterapi rejimlerinin amacı gizli kalmış sistemik metastazların eradike edilmesi ve hastalıksız yaşam süresinde artış sağlamaktır. Neoadjuvan çalışmalarında kemoterapi sonrasında öncelikle patolojik tam yanıt (pTY), daha sonra da hastalıksız sağ kalım ve tüm sağkalım üzerine değerlendirmeler yapılmıştır. Adjuvan kemoterapi ile karşılaştırıldığında çalışmalarda hastalıksız sağkalım ve tüm sağkalım oranları benzer bulunmuştur (63).

LİMK de neoadjuvan kemoterapinin eklenmesiyle 5 yıllık sağkalım % 63 lere yükselmiştir (64). Operable LİMK de amaç MKC ye hazırlamak, inoperable kanserde ise operable hale getirmektir. Günümüzde hem

operable hem inoperable LİMK de neoajuvan kemoterapi standart bir uygulama haline gelmiştir (60).

Neoadjuvan tedavinin avantajları; inoperable tümörü operable hale getirmesi, mikrometastazların temizlenmesi, tümörün tedaviye yanıtına izin verdiği için in vivo duyarlılık testi yerine geçmesi, tümörün vasküler yapısı bozulmadan tedavi uygulanabilmesi, prediktif markerları belirlemek, MKC ye olanak sağlamak, sağkalımı uzatabilmek olarak sayılabilir. Dezavantajı ise; MKC sonrası lokal nüks riskinin artması, prognostik bilgilerin kaybedilmesi, fazla tedavi, primer tümör yanıtıyla sistemik mikrometastazların yanıtının farklı olması, primer tümörün biyolojik özelliklerinde değişme ve lokal tedavinin gecikmesi olarak sıralanabilir (60).

Tablo 3 Lokal İleri Evre Meme Kanserlerinde Tedavi Modalitelerine Yaklaşım (60)

Operable
Neoadjuvan kemoterapi → cerrahi → radyoterapi ± endokrin terapi
Neoadjuvan kemoterapi → cerrahi → adjuvant kemoterapi → radyoterapi ± endokrin terapi neoadjuvant kemoterapi → radyoterapi → cerrahi ± endokrin terapi
Neoadjuvan kemoterapi → radyoterapi ± endokrin terapi
Neoadjuvan kemoterapi + radyoterapi → cerrahi → ± endokrin terapi total mastektomi → radyoterapi → adjuvant kemoterapi ± endokrin terapi
Inoperable
Neoadjuvan kemoterapi → cerrahi → radyoterapi ± endokrin terapi
Neoadjuvan kemoterapi → radyoterapi → cerrahi ± endokrin terapi
Neoadjuvan kemoterapi → ± endokrin terapi
Neoadjuvan kemoterapi → cerrahi → radyoterapi ± endokrin terapi
Neoadjuvan kemoterapi ± radyoterapi → cerrahi → ± endokrin terapi

NAKT de kullanılan ajanlar, adjuvan kemoterapide (ADKT) de kullanılan ajanları içermektedir. Antrasiklin ve taksan içeren şemalar üzerinde en çok durulan şemaları oluşturur. Standart antrasiklin içeren şemalar:

FAC : Fluorourasil, adriamisin, siklofosfamid

FEC : Fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid

AC : Adriamisin, siklofosfamid

Tedaviye taksan eklenmesi ya da antrasiklin sonrasında ardışık taksan kullanımı ile yanıt oranlarının arttığı görülmüştür (65). HER-2 pozitif hastalarda neoadjuvan tedaviye trastuzumab da eklenmektedir. Sistemik tedavide taksanlı şemaya eklenmelidir, çünkü antrasiklinlerle kombine edildiğinde kardiyotoksisitede artış bildirilmiştir (18). Doz yoğun şemalar genelde büyüme faktörü ile uygulanmakla birlikte yanıt oranlarının daha iyi olduğunu ve aksini gösteren çalışmalar mevcuttur (65).

Neoadjuvan tedavi süresi net olmamakla birlikte genelde 4-6 kür tedavi önerilmektedir.

LİMK de sistemik tedavinin başarısını etkileyen prognostik faktörler; Başlangıçtaki hastalık evresi, primer tümörde kemoterapi ile % 50 den fazla küçülme, tümör gradei, genç yaş, klinik olarak negatif aksilla, primer tümör ve aksiller lenf bezlerindeki patolojik yanıt olarak sayılabilir (60).

Günümüzde tedavi başarısını belirleyen en önemli prognostik faktör patolojik tam yanıt (pTY) olarak kabul edilmektedir. pTY'nin tanımı değişik kaynaklarda değişik olarak yapılmakta olup; NAKT sonrası meme ve/veya aksiller lenf bezinde tümör kalmaması olarak tanımlanmaktadır. En iyi sağkalım, NAKT sonrası meme ve aksiller lenf bezinde tümör negatif olan hastalarda görülmektedir. Klinik tam yanıt ise fizik muayene ile ele gelen palpable memede kitle ya da aksillada lenf bezi saptanmamasıdır (66). NAKT sonrası pTY yalnızca % 30 hastada görülmüştür. Bu nedenle NAKT

sonrası rezidü hastalık ve pTY değerlendirilmesi cerrahi planlama ve nihai sonuçların tahmini için önemlidir (67).

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan yöntemler fizik muayene, mamografi ve ultrasonografidir. Ancak çalışmalar her üç yöntemin de tanıda yetersiz kaldıklarını göstermektedir (1). Meme MG ve PET/BT bu amaçla kullanıma giren yöntemlerdir.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bazı kriterler geliştirilmiştir. WHO kriterlerinden sonra geliştirilen RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerinde cevap oranı tipik olarak tümörün çeşitli yöntemlerle ne sıklıkta ne kadar küçüldüğünü tanımlamaktadır. RECIST kriterlerine göre tedaviye cevap, tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık olarak sınıflandırılır.

Sitosidal e kıyasla daha sitostatik olabilen yeni geliştirilen tedavi ajanlarına yanıtı değerlendirmede tümörün tedavi ile boyutunda ilerleme olmaması stabil hastalık olarak değerlendirilebilir. Tümör boyutundaki değişiklikten ötürü progresyonu atlamamak için tümör yükünün düzenli ve sistematik olarak değerlendirilmesi gerekir (68). PET/BT nin bu konuda daha bilgilendirici olabileceği gösterilmiştir. PET/BT de tedavi yanıtı değerlendirmek amaçlı birçok kriter geliştirilmiş olup literatürde son olarak PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors) tanımlanmıştır (69).

Bunlarla birlikte yapılan çalışmalarda Meme MRG ve PET/BT ile neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde anlamlı fark saptanmadığı gösterilmiştir.

2.9 Meme Görüntüleme Yöntemleri

2.9.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme, hidrojen çekirdeği ve benzeri çekirdeklerin yüksek manyetik alan içerisinde uyarılmaları sonucu yaydıkları sinyalleri görüntüye dönüştürme temeline dayalı, yumuşak dokuların incelenmesini sağlayan bir tanı yöntemidir. Bu yöntemle birçok

durumda hastalıklı ve sağlıklı dokuları tanımak ve dışlamak mümkündür (70). Yüksek yumuşak doku kontrastı, çeşitli planlarda görüntü elde edebilme avantajı ve iyonize radyasyon içermemesi MRG i diğer yöntemlere göre üstün kılan özellikleridir.

Meme MRG meme kanserini görüntülemeye ve tedaviye verilen yanıtı izlemeye günümüzde diğer yöntemlere göre daha başarılıdır. Duyarlılığı % 90 ve üzeri, özgüllüğü % 37-100 arasında değişmektedir (71). Hastaların % 15-30 unda tedavi planını değiştirebilmektedir (72).

MRG nin meme kanserini görüntülemedeki başarısı, tümörlerdeki artmış vaskülarizasyona ve neoanjiogeneze dayanmaktadır. Tümörler artmış vaskülarizasyon nedeniyle normal dokuya göre daha hızlı ve yoğun kontrast madde ile boyanır. Kontrast tutuluş hızı damarlanma miktarı ve dağılımı ile direkt ilişkilidir. Malign neovaskülarizasyonda damarların zayıf endotelleri ve arteriovenöz bağlantılar nedeniyle kontrast madde yine damar dışına sızar (washout). Kontrast tutuluş paterni malign benign lezyonların ayırımında önemlidir. Damarlanma miktarı dışında, doku relaksasyon zamanı, damar yapısı, permeabilite ve intersitisyel basınç gradientleri gibi parametreler kontrast tutuluşu üzerine etkilidir. Bu nedenle MRG değerlendirilrilen morfolojik bulgular da göz önünde bulundurulmalıdır (1).

American College of Radiology (ACR) şu durumlarda meme MRG nin kullanılmasını önermektedir (1,71).

1. Tarama amaçlı

- Yüksek riskli kadınlar
- Meme kanseri tanısı konulan kadınlarda karşı memenin değerlendirilmesi
- Augmentasyon rekonstruksiyon sonrası

2. Tanısal amaçlı

- Tümör boyutunun belirlenmesi
- Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- Rezidüe ya da nüks meme kanseri
- Aksiller metastazı olan olguda primer odağın araştırılması
- Mamografi, Usg ya da fizik muayene bulgularında belirsizlik
- Rekonstruksiyon uygulanmış memeler

3. Girişimsel işlemlerde rehberlik

- MR eGşliğinde biyopsi ve işaretleme

Kontrendikasyon oluşturan durumlar; Gadoliniumlu kontrast maddeye karşı allerji, gebelik, GFR<30 olması gibi kontrendikasyon oluşturan durumlar, yatma eğilimi yetersiz, ileri kifoz/skolyozu olan hastalar, belirgin obezite, aşırı büyük meme dokusu, MRG ile uyumlu olmayan implant cihazlar, şiddetli klostrofobi olarak sıralanabilir (71).

Meme MRG da lezyonlar 3 ana kategoriye ayrılır: odak, kitle, kitlesel olmayan kontrast tutan lezyonlar. Odak; yer kaplayıcı bir lezyona uymayan, 5 mm den küçük nodüler kontrast tutulum alanlarıdır. Kitle; Memede yer kaplayan üç boyutlu bir lezyondur. T1A ve T2A kesitlerde karşılığı olan, fibroglandüler dokudan konturları ayırt edilebilen lezyonlardır. Kitlesel olmayan kontrast tutulumu; belirgin sınırları olmayan, kitle etkisi yaratmayan ve kontrastsız kesitlerde glandüler dokudan ayırt edilemeyen lezyonlardır (1,72).

MRG de görüntü yakalama 2 mm lik kesitlerle aksiyal bir düzlemde gerçekleşir. Sagital ve koronal kesitler alınır. Sagital görüntü yakalama genelde biyopsi prosedürleri için tercih edilir. T1 ve T2 sekansları elde edilir. Prekontrast T1, yağ içermeyen dizi, bir lezyonda yağ varlığını gösterebilir. T1 ağırlıklı görüntüde merkezi yüksek sinyal, intramammarian

lenf nodlarında veya yağlı nekrozda görülebilir. Yağ içeren meme lezyonları hızlı büyümediği sürece iyi huyludur, hızlı büyüme gösterdiği takdirde biyopsi alınmalıdır (71,72). T2 yağ baskılanmış görüntülerde su aranır. T2 üzerinde parlak olan lezyonlar arasında kistler, lenf bezleri ve yağ nekrozu bulunur. T2 yap bakıllı görüntülerde yüksek sinyal özelliğine sahip malign bir lezyon vardır: Malign kolloid karsinom. T2 yağ baskılanmış serilerde orta ve düşük sinyal yoğunlukları kansere bağlı olabilir.

Kinetik eğriler, diğer adıyla zaman sinyal intensite eğrileri, kontrast tutulumunun bir yansıması olarak dokuda zaman içinde oluşan sinyal intensite değişikliklerini gösterir (1). Önce ilk bir ila iki dakika boyunca eğrinin başlangıç eğimine bakılır. Bu, yavaş, orta veya hızlıdır. Ardından kontrast enjeksiyonundan sonra iki dakika veya daha fazla gecikmeli bölüm vardır. Eğrinin bu kısmı bir artış, plato veya yıkama gösterir. Kinetik analiz, yaklaşık altı dakika boyunca tekrarlanan taramayı alır ve üç eğriye yol açabilir (72). Tip 1 eğrileri yavaş yavaş artmakta olup, kademeli ve sürekli yükseltme yaklaşık 5 dakika boyunca gerçekleşmektedir. Malignite Tip 1 eğrisi bulunan lezyonların yaklaşık %6 sında görülür (71,72). Tip 2 eğrileri, daha sonraki bir plato evresi ile erken kuvvetli artmayı (1-2 dakikalık bir sürede artış) gösterir. Malignite, Tip 2 eğrisi bulunan lezyonların yaklaşık % 6-29'unda görülür (72). Tip 3 veya "washout" eğrileri, erken kuvvetli artmayı (1-2 dk üzerinde) gösterir ve daha sonra artma azalır. Bu, "kanseri köşesi" olarak adlandırılan karakteristik bir zirve üretir ve malignite ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir. Malignite, Tip 3 eğrisi bulunan lezyonların yaklaşık % 29-77'sinde görülür. Hem Tip 2 hem de Tip 3 eğrileri malignite açısından düşünüldüğünde düşünülmelidir.

Kuhl Ck ve arkadaşları yaptıkları çalışmada malign lezyonların %57 sinin Tip 3 , %34 ünde Tip 2, %9 unda da Tip 1 kontrast tutulumu olduğunu görmüşlerdir (73). Daha sonra yapılan çalışmalarda malign lezyonlarda en sık Tip 2 eğrilerin görüldüğü, Tip 1 kontrast tutulumu gösteren malign lezyonların da fazla olduğu gösterilmiştir.

Meme MRG de malignite açısından kuşku bulgular düzensiz/spiküle kontür, halkasal/periferik kontrast tutulumu, lineer/lineer dallanan veya segmental bir alanda düzensiz nodüller kontrast tutulumu ve kontrast kaybıdır (washout). Bu bulguların varlığı biyopsi endikasyonudur. Halkasal boyanma, erken dönemde yoğun kontrast tutulumu ve kontrast kaybı bulguları kötü prognoz göstergesidir.

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde 1970'li yıllardan başlayarak mastektomi yerine artık MKC uygulanmaktadır. Başarılı bir cerrahi öncesi doğru hasta seçimi önemlidir. Bu da hastalığın doğru evlenmesini gerektirir. Evrelemede görüntülemenin katkısı; öncelikle tümörün saptanması, odak sayısının (multifokal-multisentrik) ve karşı memenin değerlendirilmesi, tümör boyutunun belirlenmesi, tümörün pektoral kas-göğüs duvarı ilişkisinin ortaya konması, meme başı ve areola tutulumunun değerlendirilmesi ile olacaktır (74).

Tek merkezli çalışmaların sonuçlarına göre; MRG ile %12-32 olguda cerrahi yaklaşımda farklılaşma, eksizyonda genişletme, ipsilateral-kontralateral başka lezyonlar saptanması gibi olumlu değişiklikler gözlenmiştir. MRG sonucuna göre tedavide hatalı değişiklik ise %3-30 olguda saptanmıştır (75,76). Houssami ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde 19 çalışmanın verileri incelenmiş, preoperatif MRG yapılan olgularda doğrulukla %8,1 olguda geniş eksizyondan mastektomiye, %3 olguda ise re-eksizyon veya ek lezyon çıkarılmasına geçildiği görülmüştür. Olguların %1,1'inde hatalı olarak geniş eksizyondan mastektomiye geçilmiştir. Yine bu çalışmada %4,4 olguda hatalı olarak re-eksizyon veya ek lezyon çıkarılması işlemi yapılmıştır (77). Prospektif çok merkezli bir çalışma olan Comparative Effectiveness of MRI in Breast Cancer (COMICE) çalışmasında ise olguların MRG ile daha geniş eksizyondan çok mastektomiye gittiği (%1,2- %7,1) görülmektedir. Temiz cerrahi sınır için reoperasyon gereğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (%18,8-%19,3). Manyetik rezonans görüntülemenin pozitif öngörü değeri (PPD) %62, negatif öngörü değeri (NPD) %84 olarak bulunmuş, tedavi değişikliği %6 olguda gerekli görülmüştür. Manyetik rezonans

görüntülemenin %5 olguda doğrulukla ek lezyon saptadığı gözlenmiş, ancak ek cerrahi gereğinde fark saptanmamıştır (78).

Meme kanserlerinin %0.3-0.8 i ilk olarak primeri bilinmeyen aksiller metastaz şeklinde ortaya çıkmaktadır. Buna CUP (Carcinoma Unknown Primary) sendromu denilmektedir. Mamografi ve usg ile primer tümörün gösterilemediği olgularda MRG endikasyonu vardır. MRG %25-86 olguda tümörü gösterebilmektedir (1). Kuijs VJ ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalize MRG nin aksillar aksesuarı değerlendirmede diğer görüntüleme yöntemlerinden üstün olup %87 lik en yüksek sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (79).

Lokal ileri meme kanseri özel bir tümör grubu yeni tanının %5-10'unu oluşturur. Bu olgularda hem yerel hem de sistemik yineleme açısından risk yüksektir ve erken tedavi yapılması gereklidir. Bu nedenle tedavi multidisipliner yaklaşımla ve daha tanı sırasında planlanmalıdır. Kemoterapiye verilen yanıt da önemli bir prognostik gösterge olup, yapılacak izlem, verilen yanıtın değerlendirilmesiyle tedavinin değiştirilebilmesini sağlar. Yanıt durumuna göre bu olgulara mastektomi yerine koruyucu tedavi de uygulanabilir (1,74).

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan yöntemler fizik muayene, mamografi ve usg dir. Ancak çalışmalar bu üç yöntemin de yetersiz kaldığını göstermektedir (1). Kemoterapinin indüklediği fibrozis nedeniyle klinik bakıda tümör daha büyük ölçülmekte, mamografide yoğun doku değerlendirmeye engel olmaktadır. Ultrasonografi de tümörü genellikle normalden küçük ölçmektedir (74). MRG ile fibrozis ve canlı tümör ayırt edilebilir, zaman-sinyal eğrisi de az ve yavaş kontrastlanmanın belirteci olarak tedavide basılaşır ve sağa kayar (80).

Mc Guire KP ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada NAKT sonrası cerrahi uygulanan 592 hastanın 200 ünde NAKT öncesi ve sonrası Meme MRG ile görüntüleme yapıldı. MRG ile ortalama tümör boyutu NAKT öncesi ortalama 4 cm NAKT sonrası ortalama 1.2 cm olarak hesaplandı. Ortalama patoloji tümör boyutu 1.7 cm idi. MRG ile patolojik tümör boyutu

arasındaki fark, luminal, triple negatif ve HER-2 pozitif tümörlerde en yüksekti. MRG nin patolojik tam yanıt için iyi bir ayırt edici olduğu, ER negatif ve HER-2 pozitif tümörlerde luminal tümörlere göre prediktif değerin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (81).

Dinamik kontrastlı MRG NAKT sonrası kalıntı tümörü %90,5 duyarlılık, %100 özgüllük ve %91,3 doğrulukla gösterdiği ortaya konulmuştur (82). Eren Yeh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, patolojik sonuç ile karşılaştırıldığında, rezidüel tümörü klinik bakının %19, mamografinin %26, usg nin %35, MRG'nin ise %71 doğrulukla belirlediği ve MRG'nin %6 olguda daha küçük, %26 olguda olduğundan büyük boyut verdiği gösterilmiştir (83).

2.9.2 PET/BT

PET/BT birçok kanserin değerlendirilmesinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, tüm görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi gerekli olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

En yaygın kullanılan ve FDA onaylı PET radyotraseri 2-deoksi-2-(18F) floro-D-glukoz (FDG), glukoz metabolizmasına dayanmaktadır. FDG'nin glukozdan farkı glukozdaki ikinci karboksil grubundaki hidroksil iyonu yerine flor girmiştir. 18-F FDG glukoz gibi hücreye girerken heksokinaz enzimi tarafından tanınır. Hücre içine girdikten sonra yapısındaki değişiklik nedeni ile 2-FDG-6-fosfat olduktan sonra glikolizin ileri aşamalarına geçmez. Hücre içinde tutunmuş olur (82).

FDG-PET, onkolojide önemli bir role sahip olup meme kanseri hastalarının yönetimindeki rolü gelişmektedir. Kombine PET ve BT kullanımı çoğu nükleer tıp biriminde tek başına PET kullanımının yerini almıştır. PET/CT nin BT kısmı, PET sinyalinin doğru yorumu için yararlı anatomik bilgi sağlar. Ayrıca PET görüntülerinin zayıflama düzeltilmesi için kullanılan bir harita da sağlar. FDG PET/BT'nin performansının, onkolojide tek başına FDG PET'in performansından daha iyi olduğu kabul edilmektedir (84).

Standart alım değeri (SUV), Flourodeoxyglucose (FDG) görüntülemeye yaygın olarak kullanılan PET görüntülemeye aktiviteyi belirlemenin basit bir yoludur. Doz alma oranı (DUR) olarak da bilinir. Adından da anlaşılacağı üzere, C(T) zamanındaki bir noktadaki doku radyoaktivitesi konsantrasyonunun matematiksel olarak türetilmiş bir oranı ve hastanın vücut ağırlığının kilogramı başına enjekte edilen radyoaktivite dozudur.

$$SUV = C(T) / [enjeksiyon dozu (MBq) / hasta ağırlığı (kg)]$$

Benign ve malign lezyon / nodül arasındaki kesme SUV aralığı 2.0-2.5 arasındadır. Hassasiyet ve özgünlük, 7 mm'den küçük lezyonlarla azalır. Bu nedenle, devam eden takip önerilir. İnflamatuvar durumlarda, glukozun düzenli bir kullanıcısı olan beyin dokusunda ve FDG yi düzenli temizleyen böbreklerde SUV yüksek hesaplanır (85).

Primer invaziv meme kanserlerinin saptanmasında PET/BT'nin duyarlılığı %90, özgüllüğü %93 ve doğruluğu %92 olmakla birlikte, daha iyi diferansiye, yavaş gelişen ve noninvaziv meme kanserlerinde daha düşük duyarlılık bildirilmektedir (86). İnvaziv alt tipler arasında infiltratif duktal karsinomada daha yüksek FDG tutulumu olur ve bu nedenle infiltratif lobular karsinomadan daha yüksek duyarlılık ile saptanır (87). DKİS FDG tutulumu az ya da yoktur. FDG alımı ile tümör derecesi ve tümör proliferasyon indeksi arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. P53 durumu da artmış uptake ile ilişkilidir ancak cerbB2 overekspresyonu ile korelasyon gösterilememiştir (84). Primer meme kanseri olan 275 kadında FDG PET'i analiz eden yakın tarihli yayın, standart alım değeri (SUV) ile östrojen reseptör statüsü arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (89). 88 hasta içeren bir başka çalışma, triple negatif meme kanserinin daha agresif bir biyolojik statüyle FDG alımının artması (%100 duyarlılık) ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (90).

Aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde en doğru prosedür aksiller lenf nodu diseksiyonudur. Ancak maliyeti yüksektir ve lenf ödem, kol ve omuz hareketlerinde kısıtlanma gibi riskleri vardır. Sentinel lenf

nodu biyopsisi nodal evreleme için kabul edilen başlangıç metodu olmakla birlikte, invaziv prosedür olması, cerrahiye uzatması gibi dezavantajları vardır. Aksiller lenf nodu metastazlarının %40 ın üzerinde görüldüğü görüldüğü yüksek riskli grupta sentinel lenf nodunun masif metastatik invazyonu ve fagositoz yeteneğini kaybetmesi nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) %10 yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Yüksek riskli grupta, PET/BT nin noninvaziv olması nedeniyle aksiller nodal evrelemede ilk basamak test olması en mantıklı yaklaşımdır. Ancak aksillada PET/BT negatifse mikroskobik metastatik odakların değerlendirilmesi için SLNB önerilmektedir (87). Choi ve arkadaşları tarafından retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, PET/BT'nin mikrometastazları tespit etmediğini, MRG ve usg ye göre karşılaştırılabilir duyarlılığının olduğunu, ancak aksiller metastazları yüksek özgüllükle saptadığını göstermişlerdir (91).

PET/BT nin uzak metastazları saptamadı duyarlılığı %97-100 olarak bildirilmektedir. Meme kanserinin en sık metastaz yaptığı yer iskelet sistemidir (87). Nakai T ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PET/BT ve kemik sintigrafisi karşılaştırılmış, kemik sintigrafisinin sensitivite, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla % 78.2,% 82.4 ve% 79.8 iken, FDG-PET'in sensitivitesi % 80.0, özgüllüğü% 88.2 ve özgüllüğü% 83.1 saptanmış (92). Ancak osteoblastik metastazların saptanmasında PET/BT nin duyarlılığının düştüğü bildirilmiştir. Genel görüş birliği olarak, PET/BT nin kemik sintigrafisinden daha önce kemik metastazlarını saptaması ve aktif metastazları göstermesi nedeniyle eğer PET/BT yapılmış ise kemik sintigrafisinin yapılmasına gerek duyulmamaktadır (87).

Cilt metastazlarının tüm malignitelerde görülme sıklığı %0.7-10.4 arasında değişmektedir. Meme kanserine sekonder cilt bulguları dermatologların en yaygın gözlemlediği metastazlardır ve prevalansı %2.4-23.9 arasında değişmektedir. Kutanöz metastazlar genellikle hastalığın ileri evresinin bir bulgusudur ve tanınması tedavi planını önemli ölçüde değiştirir. Dave SR ve arkadaşları PET/BT nin meme kanserinin cilt tutulumunun gösterilmesinde başarılı olduğunu 3 vaka üzerinde göstermiş olup bu konuyla ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (93).

PET/BT nin neoadjuvan hastalıkta da tedavi yanıtının değerlendirilmesi için yararlı olduğu gösterilmiştir. Mevcut görüş şu şekildedir: (1) neoadjuvan tedavi sırasında FDG PET'in erken veya ara değerlendirmede duyarlı bir öngördürücüsüdür; (2) FDG PET'de zayıf yanıt, tedavi başarısızlığını oldukça öngörmektedir; Ve (3) FDG tutulumunun yokluğu, minimal rezidüel hastalık saptanamayacağından, histolojik tam cevap için duyarlı değildir. Buna ek olarak, FDG PET görüntülemesinde ilk uptake ve optimal yanıt kriterleri neoadjuvan kemoterapinin histolojik alt tipine ve tipine ve hatta dizilimine bağlıdır (88). Carolina Rousseau ve arkadaşlarının evre 2 3 meme kanserlerinde neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PET/BT yi kullanmışlar. Başlangıçtaki SUV cutoff değerini %60 olarak almışlar ve tüm vücut PET/BT nin yalnız 1 kür kemoterapiden sonra %61 sensitivite ve %96 spesifiteye sahip olduğunu göstermişler (94).

III GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Kasım 2012-Mart 2017 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde lokal ileri evre meme kanseri tanısı ile neoadjuvan kemoterapi alan ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacı ile PET/BT ve Meme MRG ile radyolojik görüntülemeleri yapılan 35 hastanın dosyaları ve arşiv görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Kemoterapi öncesi, ara değerlendirme ve tedavi bitiminde her iki yöntemle de (PET/BT ve Meme MRG) görüntülemeleri yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan 12 hastanın ara değerlendirme Meme MRG görüntülemeleri, 1 hastanın tedavi bitimi Meme MRG görüntülemesi, 7 hastanın ara değerlendirme PET/BT görüntülemeleri çeşitli nedenlerle yapılamamıştır.

Çalışmamızda olguların yaşı, medeni durumu, çocuk sayısı, menapoz durumu, VKİ, sigara öyküsü, ER PR reseptörleri, ki 67 p53 indeksleri, c-erb-B-2 pozitiflik durumu, CEA-15-3 düzeyi, kemik metastazı olan olguların ALP düzeyi ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Tüm olgulara 1.5 Tesla MR cihazı Signa HDx kullanarak konvansiyonel Meme MRG uygulandı; (General Electric, Milwaukee, WI, ABD). Rutin sekanslar aksiyel Kısa T1 Inversiyon İyileşmesi (STIR), sagittal Hızlı Sıkma Echo (FSE) Yağ Doymuş T2W, sagittal 3D Vibrant (Kontrast Sonucu Yağ Doymuş T1W) idi. MR incelemelerinin ardından post-proses uygulamaları uygulandı ve çıkarılmış görüntülerden dinamik eğriler elde edildi.

Meme MRG incelemelerinde, tümörün boyutu, zaman/intansite eğrileri, cilt ve aksilla tutulumları değerlendirilmiştir. Meme MRG ile değerlendirmede her 3 boyut da ölçülebilmekte olup en uzun çapa göre yanıt değerlendirmesi (RECIST) yapılmıştır. RECIST 1.1 kriterlerine göre tümörün en uzun çapındaki %30 ve üzerindeki azalma parsiyel yanıt, %20 ve üzerindeki artış progresif hastalık, %20 den az artış ve %30 dan az küçülme stabil hastalık, lezyonun tamamen ortadan kalkması ise komplet yanıt olarak sınıflandırılmaktadır (95).

Minimum 6 saatlik açlık periyodundan sonra hastalara 185 - 370 MBq (510 mCi) 18F-FDG) karşı brakial venlerinden IV yoldan enjekte edildi. Tüm hastaların serum glukoz seviyeleri 18F-FDG enjeksiyonundan önce kapiller kanda ölçüldü. 18F FDG enjeksiyonundan önce hasta hidrasyonu sağlandı. 18F-FDG enjeksiyonundan 60 dk. sonra PET/BT çekildi. Hastalar supine pozisyonda yatarken kollar kameraların görüş alanı dışında bırakıldı. Kafa tabanından üst femoral bölgeye kadar 8-9 yatak pozisyonunda görüntü alındı. PET/BT cihazı olarak 20 kesitli multidedektör spiral BT entegre edilmiş, LSO kristalli, TOFF ve HD özelliklerine sahip Philips Medical Systems Neverland B.V. kullanıldı.

Düşük dozda (120 keV, 10-90 mA), intravenöz kontrastsız tüm vücut BT görüntülemesinin hemen arkasından tüm vücut PET görüntülemesi (3D modunda, 3 dakika/yatak konumu ile) yapıldı. PET kamera sisteminin aksiyel spatial rezolüsyon değeri görüntüleme alanının (FOV) merkezinde 2,3 mm'dir. Kaydedilen BT görüntüleri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltmesi işlemi yapılmakta ve görüntüler işlenilerek üç ortogonal düzlemde (aksiyel, koronal ve sagittal) 3,75 mm kalınlığında kesitler oluşturulmaktadır. Vizüel olarak değerlendirilen her kesitte saptanan lezyonlardan ilgi alanı belirlenerek SUVmax ve SUVmean değerleri bilgisayar tarafından otomatik olarak hesaplandı. Meme dokusu ve aksiller bölgede çevre dokudan daha yüksek aktivite tutulumu izlenen alanların SUVmax ve SUVmean değerleri hesaplandı.

PET/BT incelemelerinde meme ve aksilladaki lezyonun SUVmax ve SUVmean değerleri hesaplandı, kemik metastazları ve cilt tutulumu değerlendirildi. PET/BT ile değerlendirmede yanıt değerlendirmesi PERCIST kriterlerine göre yapıldı. Bu kriterlere göre, metabolik olarak aktif tüm lezyonların kaybolması tam yanıt, tedaviden önce en yoğun lezyon ile tedaviden sonraki en yoğun lezyon arasında SUL da %30 üzerinde (0.8 unit) azalma parsiyel yanıt, SUL da %30 üzerinde artış yeni lezyon ortaya çıkması progresif hastalık, ne tam yanıt, ne kısmi yanıt ne de progresif hastalık kriterlerine uyum olmaması stabil hastalık olarak değerlendirilmektedir (96).

SUV FDG'nin biyodağılımını gösteren semi-kantitatif bir değerdir. SUV'un yağsız vücut kütlesi "lean body mass" ile normalizasyonu ile elde edilen SUL tavsiye edilen kantitatif parametredir (69). SUL'in kan glukoz düzeyi ile normalizasyonu da kullanılmaktadır (SULglu). Hastalarımıza yapılan çekimlerde yağsız vücut kitlesi değerlendirilmemiş olup ölçümlerimizde SUV değerleri kullanılmış ve PERCIST kriterlerine göre bu veriler üzerinden yanıt değerlendirmesi yapılmıştır.

PET/BT ve Meme MRG çekimleri ile elde edilen değerler patoloji raporları ile karşılaştırılmıştır. Patoloji sonucuna göre makroskopik tümör dokusu bulunması yanıt yok, lezyonun kaybolması tam yanıt, rezidü tümör dokusu bulunması parsiyel yanıt olarak sınıflandırıldı. MRG de lezyonda ölçülen en uzun çap için yüzde 20 nin üzerindeki artış progresif hastalık, yüzde 20 den fazla azalma parsiyel yanıt ve lezyonun ortadan kalkması tam yanıt; PET/BT de ölçülen SUV değerlerinde yüzde 30 dan fazla artış progresif hastalık, yüzde 30 dan fazla azalma parsiyel yanıt, lezyonun ortadan kalkması tam yanıt olarak sınıflandırılmış ve bu sonuçlar patolojik olarak sınıflandırılan yanıtlarla karşılaştırılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15.00 kullanıldı. Görüntüleme yöntemleri ile elde edilen veriler patolojik yanıtla, Kİ-Kare testi ve Regression Multinomial Logistic yöntemiyle karşılaştırıldı.

IV BULGULAR

Çalışmamızda lokal ileri evre meme kanseri tanısı olup neoadjuvan kemoterapi gören 35 olgunun kemoterapi öncesi ve sonrası radyolojik görüntülemeleri ve dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

35 olgunun ilk radyolojik görüntülemelerinde 15 inde PET/BT ve Meme MRG de sol meme, 13 ünde PET/BT ve Meme MRG de sağ meme, 1 inde PET/BT ve Meme MRG de sağ memede 2 odak, 1 inde PET/BT de sol memede 1 odak Meme MRG de bilateral odak, 1 inde PET/BT ve Meme MRG de bilateral odak, 1 inde PET/BT de bilateral Meme MRG de sağ memede odak saptanmıştır. 2 olguda memede görüntülemelerde odak saptanmamış olup sağ aksilladan alınan trucut biyopsi ile tanı almıştır.

35 olgudan 8 olguda çeşitli sebeplerle operasyon gerçekleştirilememiş. Opere olan diğer olgularda radyolojik görüntülemelerle elde edilen veriler patolojik raporda belirtilen tümör ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 4: Olguların Prognostik Faktörleri

Ortalama Yaş	45
Medeni Durum	Evli: 32 Bekar:2 Boşanmış:1
Çocuk Sayısı	21olgu:2 3 olgu:3 8 olgu:1
Ortalama Vücut Kitle İndeksi	28,3
Menapoz Durumu	Premenapozal: 16 Postmenapozal:19
Sigara Kullanım Öyküsü	Var: 6 Yok:29
P53 Pozitifliği	6 örnek
Ki67 Pozitifliği	25 örnek
Östrojen Reseptörü Pozitifliği	29 örnek
Progesteron Reseptörü	15 örnek
c-erb-B2	1+: 7 örnek 2+: 2 örnek 3+: 6 örnek
CEA-15-3 ortalaması	35
Tümör Grade	1: 1 örnek 2: 14 örnek 3: 5 örnek

Hastaların patoloji raporlarında yazılan veriler kullanılmış olup ek işlem uygulanmamıştır. İncelenen 40 malignitenin immunohistokimyasal olarak 27sinde p53 bakılmış olup %22 sinde pozitiflik saptanmış. 28 örnekte ki67 bakılmış; %90 ında pozitiflik saptanmış. ER 36 örnekte bakılmış olup %80 pozitif, PR 36 örnekte bakılmış olup %40 pozitiflik saptanmış. C-erb-B2 36 örnekte bakılmış, %40 pozitiflik saptanmıştır.

Tablo 5: Olguarın Trucut Biyopsi Sonuçları

	Olgu Sayısı
İnflamatuar Karsinom	1
İnvaziv Duktal Karsinom	27
İnvaziv Lobuler Karsinom	4
Meduller Özellik Gösteren İnvaziv Duktal Karsinom	1

35 olgudan 3 ü trucut biyopsi ile meme karsinomu tanısı almış olup tiplendirme yapılmamış. Bunlardan 1 tanesi opere olmuş operasyon sonrası invaziv duktal karsinom tanısı almış. Diğer 2 olguda çeşitli sebeplerle operasyon gerçekleştirilememiş.

Tablo 6: Olguların operasyon sonrası patoloji sonuçları

	Olgu Sayısı
İnvaziv Duktal Karsinom	19
İnvaziv Lobuler Karsinom	2
İnvaziv Duktal Karsinom+DKİS	2
İnvaziv Papiller Karsinom	1

Opere olan 28 olgudan 4 tanesinde tam yanıt mevcut olup odak saptanamadı. 24 olgudan 7 sinde parsiyel yanıt, 17 sinde makroskopik tümör dokusu izlendi. 1 olguda trucut biyopsi sonucuyla invaziv duktal karsinom tanısı almış olup operasyon sonrası patoloji sonucu invaziv papiller karsinom olarak raporlandı.

4.1. PET-CT Bulguları

Hastaların kemoterapi öncesi, ara değerlendirme ve tedavi bitimindeki PET-CT görüntülemeleri karşılaştırıldı.

Meme ve aksilladaki kitlenin SUVmax ve SUVmean değerleri hesaplandı. SUV değerlerindeki % 30 dan fazla artış progresif hastalık-yanıt yok, % 30 dan fazla azalma parsiyel yanıt, kitlenin kaybolması tam yanıt olarak kategorize edildi. Opere olan hastalarda tüm bu yanıtlar patoloji ile karşılaştırıldı.

İlk grupta kemoterapi öncesi ve ara değerlendirmede çekilen görüntülemeler değerlendirildi

Tablo 7: Olguların tedavi öncesi ve ara değerlendirmede çekilen PET/BT sonuçları

	Yanıt Yok	Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt
Sağ Meme SUVmax		3	10
Sol Meme SUVmax		7	8
Sağ Meme SUVmean		3	9
Sol Meme SUVmean	2	7	6

Sağ ve sol meme birlikte değerlendirildiğinde, ilk kür kemoterapi sonrası SUVmax değerlerine göre 10 kitlede tam yanıt, 18 kitlede parsiyel yanıt, SUVmean değerlerine göre 10 kitlede tam yanıt, 15 kitlede parsiyel yanıt izlenmiş, 2 kitlede de yanıt alınamamış.

İkinci grupta ara değerlendirmede çekilen görüntüleme ile son kür tedavi sonrası çekilen PET/BT görüntülemeleri değerlendirildi.

Tablo 8: Olguların ara değerlendirme ve tedavi bitiminde çekilen PET/BT sonuçları

	Yanıt Yok	Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt
Sağ Meme SUVmax	4	3	3
Sol Meme SUVmax	4	2	2
Sağ Meme SUVmean	2	3	4
Sol Meme SUVmean	5	2	1

Sağ ve sol meme birlikte değerlendirildiğinde bu grupta SUVmax değerlerine göre 5 kitlede parsiyel yanıt, 5 kitlede tam yanıt izlendi, 8 kitlede yanıt değişikliği izlenmedi. SUVmean değerlerine göre bakıldığında 5 kitlede parsiyel yanıt, 5 kitlede tam yanıt izlenirken, 7 kitlede yanıt değişikliği izlenmedi.

Son grupta olguların tedavi öncesi çekilen PET/BT görüntülemeleri ile tedavi bitiminde operasyon öncesi çekilen PET/BT görüntülemeleri değerlendirildi.

Tablo 9: Olguların tedavi öncesi ve tedavi bitiminde çekilen PET/BT sonuçları

	Yanıt Yok	Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt
Sağ Meme SUVmax	2	6	9
Sol Meme SUVmax	1	10	7
Sağ Meme SUVmean	4	6	6
Sol Meme SUVmean	2	10	6

Sağ ve sol meme birlikte değerlendirildiğinde, SUVmax değerlerine göre 16 kitlede parsiyel yanıt, 16 kitlede tam yanıt izlenirken, 3 kitlede değişiklik izlenmemiş. SUV mean değerlerine göre bakıldığında 12 kitlede parsiyel yanıt, 16 kitlede tam yanıt izlenirken 6 kitlede değişiklik izlenmemiş

Her 3 grupta elde edilen sonuçlar patolojik olarak elde edilen yanıtlarla (tam yanıt, yanıt yok, parsiyel yanıt) Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı.

1. grupta (tedavi öncesi ve ara değerlendirmede çekilen PET/BT ler) Suvmax değerleri hesaplanan toplam 28 kitle den 20 sinde, Suvmean değerleri hesaplanan 27 kitleden 19 unda operasyon gerçekleşmiş olup patolojik yanıt ile karşılaştırıldı. Her 2 grup karşılaştırıldığında korelasyon izlenmemiştir (Suvmax için p değeri 0,057, Suvmean için p değeri 0,155).

2.grupta (ara değerlendirme ve tedavi sonrası çekilen PET/BT ler) Suvmax değerleri hesaplanan 22 kitleden 14 ünde, Suvmean değerleri hesaplanan 17 kitleden 13 ünde operasyon gerçekleşmiş olup patolojik yanıt ile karşılaştırıldı. Suvmax için $p=0,012$, Suvmean için $p=0,04$ olarak hesaplanmış olup korelasyon izlendi.

3.grupta (tedavi öncesi ve tedavi bitiminde çekilen PET/BT ler) Suvmax değerleri hesaplanan 35 kitleden 26 sinda, Suvmean değerleri hesaplanan 34 kitleden 21 inde operasyon gerçekleşmiş olup patolojik yanıt ile karşılaştırıldı. Suvmax için $p=0,034$, Suvmean için $p=0,049$ olarak hesaplanmış olup korelasyon izlendi.

Tedavi öncesi yapılan görüntülemelerde 29 aksilla değerlendirilmiş olup, 29 unda lenf nodu pozitif saptanmış. Ara değerlendirmede lenf nodu saptananların 15 inde tam yanıt izlenmiş olup, 14 lenf nodu pozitif saptanmış. Tedavi bitiminde yapılan görüntülemelerde 9 aksillada lenf nodu izlenmeye devam edilmiş, 27 sinde lenf nodu izlenmemiştir.

Hastaların cilt tutulumlarına bakıldığında tedavi öncesi görüntülemelerde 14 memede cilt tutulumu izlenmiş olup 22 memede tutulum izlenmemiş. Ara değerlendirmede 6 memede tutulumun kaybolduğu gözlenmiş olup 8 memede cilt tutulumu izlenmiş. Tedavi bitiminde yapılan

değerlendirmede 7 memede cilt tutulumu izlenmiş olup 29 memede tutulum izlenmemiştir.

İlk görüntülemelerde 10 olguda kemik metastazı saptanmış olup 25 inde saptanmamış. Ara değerlendirmede 7 olguda kemik metastazının kaybolduğu gözenmiş, yalnızca 3 olguda kemik metastazı saptanmış. Son görüntülemelerde 2 olguda yeni ortaya çıkan kemik metastazı ile birlikte 5 olguda kemik metastazı izlenirken 30 olguda izlenmemiş. ALP normal değer aralığı erişkinlerde 32-92U/L olup hastanemizde belirlenen değer aralıkları 30-120U/L olarak belirlenmiştir. Bu ölçülerde bakıldığında ile ilk görüntülemelerde kemik metastazı saptanan olguların 1 tanesinde ALP değeri 139U/L 1 olguda da 99U/L saptanmış olup diğer 8 olguda belirtilen normal değer aralıkları içerisinde saptanmıştır.

4.2. Meme MRG Bulguları

Hastaların kemoterapi öncesi, ara değerlendirme ve tedavi bitimindeki Meme MRG görüntülemeleri karşılaştırıldı.

Memedeki kitlenin en uzun aksı hesaplandı, boyutunda % 20 den fazla artış progresif hastalık-yanıt yok, % 20 den fazla azalma parsiyel yanıt, kitlenin kaybolması tam yanıt olarak kategorize edildi.Aksillada tutulum olup olmaması değerlendirildi. Opere olan olgularda tüm bu sonuçlar patoloji ile karşılaştırıldı.

İlk grupta kemoterapi öncesi ve ara değerlendirmede çekilen görüntülemeler değerlendirildi.

Tablo 10: Olguların tedavi öncesi ve ara değerlendirmede çekilen Meme MRG sonuçları

	Yanıt Yok	Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt
Sağ Meme Kitle En uzun Aks	5	1	8
Sol Meme Kitle En Uzun Aks	5	1	4

Sağ ve sol meme birlikte değerlendirildiğinde, ilk kür tedavi sonrası 12 kitlede parsiyel yanıt, 2 kitlede tam yanıt izlenirken, 10 kitlede yanıt alınamadığı gözlenmiştir.

İkinci grupta ara değerlendirmede çekilen görüntüleme ile son kür tedavi sonrası çekilen Meme MR görüntülemeleri değerlendirildi.

Tablo 11: Olguların ara değerlendirme ve tedavi sonrası çekilen Meme MRG sonuçları

	Yanıt Yok	Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt
Sağ Meme Kitle En uzun Aks	2	5	5
Sol Meme Kitle En Uzun Aks	3	1	3

Sağ ve sol meme birlikte değerlendirildiğinde ikinci kür tedavi sonrası 8 kitlede parsiyel yanıt, 6 kitlede tam yanıt izlenirken, 5 kitlede yanıt izlenmemiş.

Üçüncü grupta tedavi öncesi çekilen Meme MRG görüntüleme ile tedavi bitiminde çekilen Meme MRG bulguları değerlendirildi.

Tablo 12: Olguların tedavi öncesi ve tedavi bitiminde çekilen Meme MRG sonuçları

	Yanıt Yok	Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt
Sağ Meme Kitle En uzun Aks	5	6	7
Sol Meme Kitle En Uzun Aks	5	6	4

Sağ ve sol meme birlikte değerlendirildiğinde tedavi bitiminde 11 kitlede parsiyel yanıt, 12 kitlede tam yanıt izlenirken, 10 kitlede yanıt izlenmediği gözlemlendi.

Her 3 grupta elde edilen sonuçlar patolojik olarak elde edilen yanıtla (tam yanıt, yanıt yok, parsiyel yanıt) Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı.

1. grupta (tedavi öncesi ve ara değerlendirmede çekilen Meme MRG ler) memedeki kitlenin en uzun aksı ölçülen toplam 24 kitleden 18 sinde operasyon gerçekleşmiş olup patolojik yanıt ile karşılaştırıldı. Her 2 grup karşılaştırıldığında korelasyon izlenmemiştir ($p=0,590$).

2.grupta (ara değerlendirme ve tedavi sonrası çekilen Meme MRG ler) memedeki kitlenin en uzun aksı ölçülen toplam 19 kitleden 15 inde operasyon gerçekleşmiş olup patolojik yanıt ile karşılaştırıldı. Her iki grup arasında korelasyon izlendi ($p=0,028$).

3.grupta (tedavi öncesi ve tedavi bitiminde çekilen Meme MRG ler) memedeki kitlenin en uzun aksı ölçülen toplam 33 kitleden 25 inde operasyon gerçekleşmiş olup patolojik yanıt ile karşılaştırıldı. Her iki grupta korelasyon izlendi ($p=0,004$.)

Tedavi öncesi yapılan görüntülemelerde 36 aksilla değerlendirilmiş olup, 32 sinde lenf nodu pozitif saptanmış. Ara değerlendirmede lenf nodu saptananların 14 ünde tam yanıt izlenmiş olup, 18 lenf nodu pozitif saptanmış. Tedavi bitiminde yapılan görüntülemelerde 17 aksillada lenf nodu izlenmeye devam edilmiş, 18 inde lenf nodu izlenmemiştir.

Hastaların cilt tutulumlarına bakıldığında tedavi öncesi görüntülemelerde 8 memede cilt tutulumu izlenmiş olup 28 memede tutulum izlenmemiş. Ara değerlendirmede 12 hastanın ara değerlendirme Meme MRG görüntülemelerinin yapılamamış olması nedeniyle 24 olgu değerlendirilmiş, 5 memede cilt tutulumu izlenmiş olup 19 memede tutulum izlenmemiş. Tedavi bitiminde yapılan değerlendirmede 1 olguya son değerlendirme Meme MR görüntüleme yapılamamış olup, 35 olgudan 7 inde cilt tutulumu izlenmiş olup 28 memede tutulum izlenmemiştir.



V TARTIŞMA

Neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri meme kanseri olan hastalar için standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Günümüzde NAKT, meme kanserinin erken evrelerinde, tümörün boyutunu küçülterek meme koruyucu ameliyatı sağlamak için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Meme kanseri için NAKT'nin, hastalıksız ve genel sağkalım açısından adjuvan kemoterapiyle eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir (97). Patolojik bir tam cevap (pTY) veya minimal kalıntı hastalığın olması, olumlu bir uzun dönem sonuç için en iyi belirleyicidir. Bununla birlikte, bir pTY yalnızca NAKT'nin tamamlanmasından sonra azınlık bir hastada (% 30'a kadar) başarılıdır (98). NAKT sonrası kalıntı hastalık bulunması ve pTY'nin güvenilir değerlendirmesi, karar verme, cerrahi planlama ve nihai sonuçların tahmini için önemlidir.

Neoadjuvan kemoterapiye yanıt geleneksel olarak fizik muayene, meme usg ve mamografi ile yapılmakta olup, günümüzde Meme MRG ve PET/BT kullanıma girmiştir. Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde literatürde yapılmış benzer çalışmalar olup Yeong Yi An ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CAD analizi kullanan DCE-MR'nin diğer tekniklerden üstün olduğu ve operasyon öncesi yanıt tahmin edebileceği ortaya konulmuş. PET/BT'nin parametrelerinin kombine kullanımının özgüllüğü artırma potansiyeline sahip olduğu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir rolü olduğu gösterilmiştir (99).

Çalışmamıza katılan 35 olgudan 28 inde operasyon gerçekleştire olup, patoloji raporuna göre 4 olguda tam yanıt gözlenmiştir. 7 olguda milimetrik mikrodaklar halinde rezidü doku izlenmiş olup parsiyel yanıt olarak değerlendirilmiştir. Kalan 17 olguda makroskobik invaziv tümör odağı izlenmiştir. Sonuç olarak çalışmamıza katılan olguların %16 sında tam yanıt, %25 inde parsiyel yanıt izlenmiştir.

Çekilen görüntülemeler 3 gruba ayrıldı. 1. Grup tedavi öncesi ve ara değerlendirmede çekilen görüntülemeler karşılaştırıldı. 2 grupta ara değerlendirme ve tedavi bitimindeki görüntülemeler karşılaştırıldı. 3.

Grupta tedavi öncesi ve tedavi bitimindeki PET/BT ve Meme MRG görüntülemeleri karşılaştırıldı. Tam yanıt, yanıt yok ve parsiyel yanıt olarak 3 grupta kategorize edildi. Patolojik sonuçlar yine makroskopik tümör odağı olanlar yanıt yok, milimetrik rezidü tümör dokusu kalanlar parsiyel yanıt ve tümörün ortadan kalktığı olgular tam yanıt olarak gruplandırıldı. Görüntülemelerle elde edilen sonuçlar patolojik yanıtlarla Ki-Kare karşılaştırıldı.

PET/BT ile Suvmax ve Suvman değerleri için elde edilen sonuçlar patolojik yanıt ile Ki-kare testi ile karşılaştırıldığında, 1 grupta korelasyon sağlanamazken 2. ve 3. Grupta Suvmax ve Suvmean değerleri için korelasyon sağlandığı gözlemlendi.

Hangi grup tedavinin daha etkili olduğunu belirlemek amacıyla 1. Ve 2. Grupta elde edilen sonuçlar patoloji ile Multinomial Logistic kullanılarak karşılaştırıldı. Suvmax değerleri için bakıldığında, 1. Grupta patoloji ile kıyaslandığında elde edilen psödo-R-square 0,259, 2. Grupta 0,387 saptandı. 2. Grup tedavinin patolojik yanıtta daha yakın sonuç verdiği gösterildi. Suvmean değerleri için bakıldığında 1. Grupta patoloji ile karşılaştırıldığında psödo-R-square 0,308, 2. Grupta 0,520 saptanmış olup yine 2. Grupta tedavi etkinliğinin daha fazla olduğu gösterildi.

Tedavi bitiminde 36 aksilla PET/BT ile değerlendirilip 9 unda metastatik lenf nodu izlenmeye devam edildiği gösterilmişti. PET/BT ile değerlendirilen lenf nodlarından 8 tanesinde operasyon gerçekleştirilmemiştir. Patoloji ile kıyaslandığında elde edilen sonuçlar tabloda özetlenmiş olup örneklem azlığı nedeniyle korelasyon izlenemediği gözlemlenmiştir ($p=0,815$).

Tablo 13: Operasyon sonrası PET/BT ile aksiller lenf nodu değerlendirme sonuçları

	Operasyon Sonrası Lenf Nodu Var	Operasyon Sonrası Lenf Nodu Yok	Total
PET/BT malign lenf nodu var	5	2	7
PET/BT malign lenf nodu yok	14	7	21
Total	19	9	28

Tedavi bitiminde PET/BT ile yapılan değerlendirmede 7 memede cilt tutulumu izlenmiş olup 29 memede tutulum izlenmemiştir. PET/BT ile değerlendirilen 8 memede operasyon gerçekleştirilememiş olup patoloji ile kıyaslandığında korelasyon izlenmiştir ($p=0,000$). Elde edilen sonuçlar tabloda özetlenmiştir.

Tablo 14: Operasyon sonrası PET/BT ile cilt tutulumu değerlendirme sonuçları

	Operasyon Sonrası Cilt Tutulumu Var	Operasyon Sonrası Cilt Tutulumu Yok	Total
PET/BT cilt tutulumu var	3	2	5
PET/BT cilt tutulumu yok	0	23	23
Total	3	25	28

Meme MRG ve PET/BT ile elde edilen sonuçlar patolojik yanıt ile Ki-kare testi ile karşılaştırıldığında, 1 grupta korelasyon sağlanamazken 2. ve 3. Grupta korelasyon sağlandığı gözlemlendi.

Hangi grup tedavinin daha etkili olduğunu belirlemek amacıyla 1. Ve 2. Grupta elde edilen sonuçlar patoloji ile Multinomial Logistic kullanılarak karşılaştırıldı. 1. Grupta patoloji ile kıyaslandığında elde edilen psödo-R-square 0,171, 2. Grupta 0,562 saptandı. 2. Grup tedavinin patolojik yanıtı daha yakın sonuç verdiği gösterildi.

Tedavi bitiminde 35 aksilla Meme MRG ile değerlendirilip 17 sinde metastatik lenf nodu izlenmeye devam edildiği gösterilmişti. Meme MRG ile değerlendirilen lenf nodlarından 8 tanesinde operasyon gerçekleşmemiştir. Patoloji ile kıyaslandığında elde edilen sonuçlar tabloda özetlenmiş olup örneklem azlığı nedeniyle korelasyon izlenemediği gözlemlenmiştir.($p=0,05$)

Tablo 15: Operasyon sonrası Meme MRG ile aksiller lenf nodu değerlendirme sonuçları

	Operasyon Sonrası Lenf Nodu Var	Operasyon Sonrası Lenf Nodu Yok	Total
Meme MRG malign lenf nodu var	11	2	13
Meme MRG malign lenf nodu yok	7	7	21
Total	18	9	27

3.grupta elde edilen PET/BT ve Meme MRG sonuçları Regression Multinomial Logistic ile karşılaştırıldı. Meme MRG ile elde edilen psödo-R-square 0,534, PET/BT ile elde edilen Suvmax için 0,376 Suvmean için 0,444 olarak hesaplandı. Çalışmamıza göre patolojik yanıtı en yakın

sonuç veren yöntem Meme MRG, sonrasında Suvmean değerlerinin hesaplandığı PET/BT olduğu gözlemlendi.

Aksilla tutulumu açısından PET/BT ve Meme MRG karşılaştırıldığında, psödo-R-square PET/BT için 0,002, Meme MRG için 0,131 olarak hesaplanmış olup, iki yöntem arasında belirgin fark olmamakla birlikte aksiller metastazı değerlendirmede Meme MRG nin daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Cilt tutulumu açısından PET/BT ve Meme MRG karşılaştırıldığında, psödo-R-square Meme MR için 0,366, PET-CT için 0,361 saptanmış olup 2 yöntem arasında belirgin fark olmamakla birlikte Meme MRG nin daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.

VI SONUÇ

Neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri evre meme kanserinin tedavisinde standart haline gelmiştir. Günümüzde erken evde meme kanserinde tümör boyutunun küçültülüp meme koruyucu cerrahiye hazırlanması amacıyla da kullanılmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmekte olup tedaviye yanıtın erken ve doğru tespiti önemlidir. Bunun yanında rezidü tümör boyutunu ve uzanımlarını saptayarak cerrahi planlamanın doğru yapılması amaçlanmaktadır. Bu amaçla günümüzde kullanılmaya başlanan Meme MRG ve PET/BT yöntemleri arasında başlangıçtaki memede ve aksilladaki tümör varlığı ve cilt tutulumları tedaviye verdikleri yanıtlar ile karşılaştırmış, bu iki yöntem birbiri ile korele edilmiştir.

Elde ettiğimiz sonuçlar:

- Her iki yöntemle de ilk kür tedavi bitiminde yeterli yanıt sağlanamamakla birlikte, 2. Kür tedavinin bitiminde patolojik yanıt ile korele, yeterli yanıt elde edildiği görüldü,
- Aksilla ve cilt tutulumunun değerlendirilmesinde, iki yöntem arasında belirgin fark olmamakla birlikte Meme MRG nin daha duyarlı olduğu görüldü,
- Tedavi bitiminde verilen yanıt patolojik yanıt ile karşılaştırıldığında, Meme MRG nin PET/BT ye göre pTY ı saptamada daha duyarlı olduğu gösterildi.

Çalışmamızda çıkan sonuçlarla birlikte, ilk kür tedavi bitiminde her iki yöntemle de patoloji ile korelasyon sağlanamamış olması, 35 olgudan 28 inde operasyon gerçekleşmiş olması, hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PET-CT ve Meme MR ı kıyaslamada daha çok ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

VII ÖZET

MEME KANSERİ HASTALARINDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE MEME MRG VE PET-CT YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş-Amaç : Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarında tedaviye yanıt değerlendirmede PET/BT ve Meme MRG nin patolojik yanıt bazında karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2012-Mart 2017 tarihleri arasında lokal ileri evre meme kanseri tanısı ile neoadjuvan kemoterapi alan ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacı ile PET/BT ve Meme MRG ile radyolojik görüntülemeleri yapılan 28 hastanın dosyaları ve arşiv görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Memedeki kitle, aksilla, cilt metastazları ile ilgili klinik durumları kaydedildi. Patoloji sonucuna göre makroskopik tümör dokusu bulunması yanıt yok (YY), lezyonun kaybolması tam yanıt (TY), rezidü tümör dokusu bulunması parsiyel yanıt (PY) olarak sınıflandırıldı. MR da lezyonda ölçülen en uzun çap için yüzde 20 nin üzerindeki artış progresif hastalık, yüzde 20 den fazla azalma parsiyel yanıt ve lezyonun ortadan kalkması tam yanıt; PET/BT de ölçülen SUV (SUVmax ve SUVmean) değerlerinde yüzde 30 dan fazla artış progresif hastalık, yüzde 30 dan fazla azalma parsiyel yanıt, lezyonun ortadan kalkması tam yanıt olarak sınıflandırılmıştır. Bu sonuçlar patolojik olarak sınıflandırılan yanıtlarla SPSS 15.00 kullanılarak Ki-kare testi ve Multinomial Logistic yöntemiyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Tedavi öncesi ve sonrası elde edilen PET/BT ve Meme MRG sonuçları Multinomial Logistic ile karşılaştırıldı. Meme MR ile elde edilen psödo-R-square 0,534, PET/BT ile elde edilen Suvmax için 0,376 Suvmean için 0,444 olarak hesaplandı. Çalışmamıza göre patolojik yanıtı en yakın sonuç veren yöntem Meme MRG, sonrasında Suvmean değerlerinin hesaplandığı PET/BT olduğu gözlemlendi. Aksilla tutulumu

açısından PET/BT ve Meme MRG karşılaştırıldığında, psödo-R-square PET/BT için 0,002, Meme MRG için 0,131 olarak hesaplanmış olup, iki yöntem arasında belirgin fark olmamakla birlikte aksiller metastazı değerlendirmede Meme MRG ın daha üstün olduğu gösterilmiştir. Cilt tutulumu açısından PET/BT ve Meme MRG karşılaştırıldığında, psödo-R-square Meme MRG için 0,366, PET/BT için 0,361 saptanmış olup 2 yöntem arasında belirgin fark olmamakla birlikte Meme MRG nin daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.

Sonuç: Tedavi bitiminde Meme MRG nin PET/BT ye göre patolojik yanıtı saptamada, cilt ve aksiilla tutulumunu değerlendirmede Meme MRG nin daha duyarlı olduğu gözlemlendi. Sonuçta, hasta sayısının az olması nedeniyle daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte neoadjuvan meme kanseri hastalarının tedaviye yanıtını izlemek için Meme MRG PET/BT ye üstün görünmektedir.

VIII İNGİLİZCE ÖZET

COMPARISON OF BREAST MRI AND PET-CT METHODS IN EVALUATION OF NEOADJUVAN CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS

Introduction: Comparison of PET / CT and Mammary MRI on pathologic response based on treatment response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy.

Material and Method: Files and archive images of 28 patients with neoadjuvant chemotherapy and chemotherapy for local advanced breast cancer between November 2012 and March 2017 were evaluated retrospectively. PET/CT and Mammography MR imaging were performed. The breast mass, the axilla, the clinical status of the skin metastases were recorded. According to the pathologic result, there was no response (NR), no lesion complete response (LCR), partial tumor response (PTR) with presence of macroscopic tumor tissue. A progressive disease with an increase of 20 per cent for the longest diameter measured in the lesion on MR, a 20 per cent reduction in partial response and a complete response in the middle of the lesion; The SUV (SUVmax and SUVmean) values measured in PET-CT were classified as progressive disease, a partial response of more than 30 percent reduction, and complete response as lesion disappearance. These results were compared with pathologically classified responses using SPSS 15.00 using Chi-square test and Multinomial Logistic method.

Findings: Results of PET-CT and breast MR before and after treatment were compared with Multinomial Logistic. The pseudo-R-square obtained by the breast MR was 0.534, 0.376 for Suvmax obtained by PET-CT, and 0.444 for Suvmean. According to the study, the most prominent

pathologic result was the breast MR, followed by the PET-CT with Suvmean values calculated. Compared with PET-CT and breast MR, pseudo-R-square PET-CT was found to be 0.002 and breast MR was 0,131 in terms of axillary involvement, and there was no significant difference between the two methods, but breast MR-in was superior to axillary metastases in evaluating axillary involvement. Compared with PET-CT and Breast MR in terms of skin involvement, 0.366 for pseudo-R-square Breast MR and 0.361 for PET-CT were found, with no significant difference between the two methods but breast MR was shown to be more sensitive.

Conclusion: At the end of treatment, it was observed that Breast MR was more susceptible to detecting pathological response compared to PET-CT, and to evaluate skin and axilla involvement. As a result, breast MR seems to outperform PET CT in order to monitor the treatment response of neoadjuvant breast cancer patients with the need for more extensive studies due to the small number of patients.

IX KAYNAKÇA

1. Oktay A, Meme Hastalıkları Görüntüleme Yöntemleri, Ziraat Grup Matbaacılık, 2014
2. Ikeada DM, Hylton NM, Kinkel K et al. Development, Standardization, and Testing of a Lexicon for Reporting Contrast-Enhanced Breast Magnetic Resonance Imaging Studies. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2001; 13:889–895
3. Newman LA, Kuerer HM, Smith TL et al. Clinical Course of Breast Cancer Patients With Complete Pathologic Primary Tumor and Axillary Lymph Node Response to Doxorubicin-Based Neoadjuvant Chemotherapy. Journal of Clinical Oncology, Vol 17, No 2 (February), 1999:pp 460-469
4. Rauch GM, Adrada BE, Kuerer HM et al. Multimodality Imaging for Evaluating Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. American Journal of Roentgenology. 2017;208: 290-299.
5. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU et al. Pathological Assessment of Response to Induction Chemotherapy in Breast Cancer. Cancer Research 46. 1986;46:2578-2581. 578-2581
6. Üstün EE. Meme Radyolojisi. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 1992
7. Petorak İ, Medikal Embriyoloji, Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. İstanbul, 1986 s. 275.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. 2001 Oct 27;358(9291):1389-99
9. Monaghan P, Perusinghe NP, Cowen P et al. Peripubertal human breast development. Anat Rec 1990; 226:501-508
10. Girgin S. Meme Hastalıkları ve Tedavileri Dicle Üniversitesi Ders Notları. <http://www.dicle.edu.tr/Contents/ebfe7385-9a82-4461-adfdb131be04bf9f.pdf>. 20.03.2017

11. Tarhan Ö. Meme Anatomisi. 21.03.2017 tarihindeki güncellemelerle <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-anatomisi/>.
12. Güven G, Özden H. Meme Lenfatiklerinin Anatomik Yapısı ve Klinik Önemi. Dirim - Tıp Gazetesi 2008; sayı: 82 (7-12)
13. World Health Organization. <http://www.who.int/cancer/en/> 2017 güncel veriler.
14. Autier P, Boniol M. et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. BMJ 2010; 341
15. Hacıkamiloğlu E., Gültekin M. ve ark. Türkiye Halk Sağlığı Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara 2017
16. Atak N, Yılmaz MS, Meme kanseri riskinin beslenme ile ilişkili faktörler açısından değerlendirilmesi. Turkish Journal of Public Health 12(1):51 · April 2014
17. Artaç M. Meme Kanseri Risk Faktörleri ve Kemoprevensiyon. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2012;5(2)1-4
18. Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA. MD Anderson Tıbbi Onkoloji. Nobel Tıp Kitabevleri. 2014; s 635-747
19. Thomas S. Frank, Amie M. et al. Clinical Characteristics of Individuals With Germline Mutations in BRCA1 and BRCA2 : Analysis of 10,000 Individuals. Journal of Clinical Oncology. Vol 20, No 6 (March 15), 2002: pp 1480-1490
20. Van Den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. American Journal of Epidemiology. 2000 Sep 15;152(6):514-27.
21. Eliassen A.H., Colditz G.A. Adult Weight Change and Risk of Postmenopausal Breast Cancer. 2006 Jul 12;296(2):193-201.
22. Hsieh CC., Trichopoulos D., Katsouyanni K. et al. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer associations and interactions in an international case-control study. International Journal of Cancer. 1990 Nov 15;46(5):796-800.

- 23.** Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer .Breast cancer and breastfeeding collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. 2002 Jul 20;360(9328):187-95.
- 24.** Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer .Breast cancer and hormonal contraceptives collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. 1996 Jun 22;347(9017):1713-27
- 25.** Rossouw JE., Anderson GL., Prentice RL et al. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal WomenPrincipal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
- 26.** Pukkala E., Kesminiene A., Poilakov S et al. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. International Journal of Cancer. 2006 Aug 1;119(3):651-8.
- 27.** Lakhani SR. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. Lyon International Agency for Research on Cancer; 2012
- 28.** Peştereli HE, Meme Patolojisiinde Yenilikler ve Meme Kanseriinde Moleküler Patoloji. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2012;5(2)11-9
- 29.** Boughey JC, Ricardo J, Bonner E et al. Current treatment and clinical trial developments for ductal carcinoma in situ of the breast. 2007 Nov;12(11):1276-87.
- 30.** Lester SC, Bose S, Chen YY et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. 2009 Oct;133(10):1515-38
- 31.** Pollock RE, Doroshow JH, Khayat D et al. UICC Klinik Onkoloji. Türk Kanseri ve Savaş Kurumu. 2007; s 505-537

32. Friedrich M. MRI of the breast state of the art. European Radiology. 1998;8(5):707-25.
33. Collins LC, Baer HJ et al. Magnitude and Laterality of Breast Cancer Risk According to Histologic Type of Atypical Hyperplasi. Cancer. 2007 Jan 15;109(2):180-7.
34. Güllüoğlu BM. Selim Proliferatif Meme Lezyonlarına Yaklaşım. The Journal of Breast Health 2009 Vol: 5 No: 4 Meme Sağlığı Dergisi 2009 Cilt: 5 Sayı: 4
35. O Malley FP, Pinder SE, Mulligan AM. Breast Pathology. Second Edition. <https://expertconsult.inkling.com/read/omalley-breast-pathology-3nd/breast-pathology/cover>
36. İhsan Ş., Meme Karsinomu Patolojisi. Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No: 54 Aralık 2006; s. 65-71
37. Young Sun, Young Jin Choi, Young-Jin Song . Prediction of Axillary Nodal Status according to the Axillary Lymph Node to Primary Breast Tumor Maximum Standardized Uptake Value Ratio on 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/ Computed Tomography. Journal of Breast Disease 2016; 4(2): 92-99
38. Kang BJ, Lee JH. Clinical Significance of Incidental Finding of Focal Activity in the Breast at 18F-FDG PET/CT. AJR. 2011 Aug;197(2):341-7
39. Le Gal M, Ollivier L, Asselain B et al. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. Radiology. 1992 Dec;185(3):705-8.
40. Karen J, Deba S, E Shelley H . Lobuler Breast Cancer Series. Breast Cancer Res. 2015; 17(1): 94
41. Lim HS, Yoon W, Chung TW et al. FDG PET/CT for the Detection and Evaluation of Breast Diseases: Usefulness and Limitations. Radiographics. 2007 Oct;27 Suppl 1:S197-213
42. Radswiki et al. Tubuler Carcinoma of Breast. <https://radiopaedia.org/articles/tubular-carcinoma-of-the-breast>.
43. Kopans DB. Breasts Imaging. N Engl J Med 1984; 310:960-967

44. Su Jin Jeong, Hyo Soon Lim et al. Medullary Carcinoma of the Breast: MRI Findings. AJR:198, May 2012
45. Dong A, Wang Y, Lu J, Zuo C. Spectrum of the Breast Lesions With Increased 18F-FDG Uptake on PET/CT. Clinical Nuclear Medicine. 2016;41(7):543-557.
46. Adrada B, Arribas E et al. Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast: Mammographic, Sonographic, and MRI Features. AJR. 2009 Jul;193(1):W58-63
47. Yun SU, Choi BB, Shu KS, et al. Imaging Findings of Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast. Journal of Breast Cancer. 2012;15(1):57-64. doi:10.4048/jbc.2012.15.1.57.
48. Knipe H, Kruger G et al. Metaplastic Breast Carcinoma. <https://radiopaedia.org/articles/metaplastic-breast-carcinoma>
49. Leddy R, Irshad A, Rumboldt T, Cluver A, Campbell A, Ackerman S. Review of Metaplastic Carcinoma of the Breast: Imaging Findings and Pathologic Features. Journal of Clinical Imaging Science. 2012;2:21. doi:10.4103/2156-7514.95435.
50. Velasco M, Santamaria G, Ganau S et al. MRI of Metaplastic Carcinoma of Breast. American Journal of Roentgenology. 2005;184: 1274-1278
51. Radswiki et al. Inflammatory Carcinoma of Breast. <https://radiopaedia.org/articles/inflammatory-carcinoma-of-the-breast>
52. Le-Petross HT, Cristofanilli, Carkacı S et al. MRI Features of Inflammatory Breast Cancer. American Journal of Roentgenology. 2011;197: W769-W776
53. Hardy K. Inflammatory Breast Cancer PET/CT Takes on a Tough Challenge. Radiology Today. 2008; Vol. 9 No. 1 P. 14
54. Koçer M. Meme Kanserinde Evreleme, Prognostik ve Prediktif Faktörler. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2012;5(2)20-7
55. Fauci, Braunwald, Hauser, Jameson, Kasper, Longo, Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine. 2013; s 563-570

56. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. The Oncologist. 2004;9(6):606-16
57. A.M. Neville, R. Bettelheim, RD Gelber et al. Factors Predicting Treatment Responsiveness and Prognosis in Node-Negative Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 1992 May;10(5):696-705
58. Ferahman M, Meme Kanserinde Güncel TNM Evrelemesi Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No: 54 • Aralık 2006; s. 87 – 91
59. Çerçel A. Lokal İleri Meme Kanseri . Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri- Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No: 54 .Aralık 2006; s. 121 – 125
60. Güler N, Karabulut B ve ark. Lokal İleri Meme Kanseri 2010 İstanbul Meme Kanseri Konsensus Toplantısı. The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 No: 2 Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 Sayı: 2
61. National Comprehensive Cancer Network (nccn). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Ver. 2.2015. Fort Washington, PA: nccn; 2015. [Current version available online at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (free registration required); cited 12 April 2012]
62. Grohn P, Heinonen E, Klefström P et al. Adjuvant Postoperative Radiotherapy, Chemotherapy, and Immunotherapy in Stage III Breast Cancer. 1984; Cancer 54:670-474.
63. Utkan G. Meme Kanserinde NeoadjuvanKemoterapi. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2012;5 (2):66-9
64. Kaufmann M, Hortobagyi GN et al. Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2006 Apr 20;24(12):1940-9.
65. Rastogi P, Ander on SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26(5):778-85.
66. Diocésio Alves Pinto de Andrade, Gustavo Zucca-Matthes et al. Neoadjuvant chemotherapy and pathologic response: a retrospective

cohort Quimioterapia neoadjuvante e resposta patológica: coorte retrospectiva. *einstein*. 2013;11(4):446-50

67. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Advances in experimental medicine and biology* . 2007;608:1-22.
68. Mark J. Ratain. Phase II Studies of Modern Drugs Directed Against New Targets: If You Are Fazed, Too, Then Resist RECIST. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;p 4442-4445
69. Richard L. Wahl, Heather Jacene et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med* 2009; 50:122S–150S
70. Ege Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Öğrencisi Gelişim Dosyası. <http://radyoloji.med.ege.edu.tr/mr.html>
71. Dhillon GS, Bell N, Ginat DT, Levit A, Destounis S, O'Connell A. Breast MR Imaging: What the Radiologist Needs to Know. *Journal of Clinical Imaging Science*. 2011;1:48.
72. Glassman L, Hazewinkel M. Breast MRI. <http://www.radiologyassistant.nl/en/p47a585a7401a9/breast-mri.html>
73. Kuhl CK, Mielcareck P et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?. *Radiology*. 1999 Apr;211(1):101-10.
74. Balcı P. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Endikasyonları ve Yorumu Zor Olan Bulgular. *Türk Radyoloji Derneği- Trd Sem* 2014; 2: 252-267
75. Taneja S, Jena A, Zaidi SMS, Khurana A. MRI evaluation of the contralateral breast in patients with recently diagnosed breast cancer. *The Indian Journal of Radiology & Imaging*. 2012;22(1):69-73.
76. Liberman L, Morris EA et al. MR Imaging Findings in the Contralateral Breast of Women with Recently Diagnosed Breast Cancer. *AJR*. 2003;180:333–341
77. Houssami N, Ciatto S et al. Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and

Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3248-3258

78. Lindsay Turnbull, Sarah Brown. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 563–71
79. Kuijs VJL, Moosdorff M et al. The role of MRI in axillary lymph node imaging in breast cancer patients: a systematic review. *Insights Imaging*. 2015; 6:203–215
80. Pickles MD, Lowry M et al. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2005; Volume 91, pp 1–10
81. Kandace PM, Toro-Burguete J et al. MRI Staging After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Does Tumor Biology Affect Accuracy. *Annals of Surgical Oncology*. 2011; 18(11):3149-54
82. Belli P, Costantini M et al. MRI accuracy in residual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clinical Radiology*. 2006 Nov;61(11):946-53.
83. Yeh E, Slanets P et al. Prospective Comparison of Mammography, Sonography, and MRI in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Palpable Breast Cancer. *AJR* 2005;184:868–877
84. Groheux D, Giacchetti S, Rubello D, et al. The evolving role of PET/CT in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2010;31(4):271–273.
85. Goel A, Yap K et al. Standard uptake value. <https://radiopaedia.org/articles/standard-uptake-value>
86. Quon A, Gambhir SS. FDG-PET and Beyond: Molecular Breast Cancer Imaging -*J Clin Oncol* 23:1664-1673. 2005 by American Society of Clinical Oncology
87. Günalp B, İnce S. Meme Kanserlerinde 18F-FDG-PET/BT Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2012;5(2) 28-35

88. C. Hegarty and C.D. Collins,. PET/CT and breast cancer. *Cancer Imaging* (2010) 10, S59-S62
89. Gil-Rendo A, Martinez-Regueira F et al. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer. *The British Journal of Surgery*. 2009 Feb;96(2):166-70
90. Basu S, Chen W, Tchou J, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/ HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer* 2008; 112: 995-1000. doi:10.1002/cncr.23226. PMID:18098228.
91. Choi YJ, Shin YD, Kang YH, et al. The Effects of Preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT in Breast Cancer Patients in Comparison to the Conventional Imaging Study. *Journal of Breast Cancer*. 2012;15(4):441-448
92. Nakai T, Okuyama C et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2005 Nov;32(11):1253-8.
93. Dave SR, Samuel TA, Pucar D et al. FDG PET/CT in evaluation of unusual cutaneous manifestations of breast cancer. *Clinical Nuclear Medicine*. 2014 . doi: 10.1097/RLU.0000000000000553
94. Rousseau C, Devillers A et al. Monitoring of Early Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Stage II and III Breast Cancer by [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol*. 2006; 24:5366-5372.
95. E.A.Eisenhauer, P. Therasse et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990) 45(2):228-47 · December 2008

- 96.** Yıldırım A. Akciğer Kanserinde Tedavi Sonrası Değerlendirme: Radyolog Neleri Söylemeli? .Türk Radyoloji Derneği- Trd Sem 2014; 2: 385-398.
- 97.** Mauri D, Pavlidis , Ioannidis JP. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. Journal of the Cancer Institute. 005 Feb 2;97(3):188-94.
- 98.** Gonzalez Angulo AM, Moraler-VasquezF,Hotobagyi GN Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. Advances in experimental medicine and biology. 2007;608:1-22.
- 99.** An YY, Kim SH, Kang BJ, Lee AW. Treatment Response Evaluation of Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy and Usefulness of the Imaging Parameters of MRI and PET/CT. Journal of Korean Medical Science. 2015; 30(6):808-815. doi: 10.3346/ jkms. 2015. 30.6.808.