



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

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

**Dr. Hasan Hüsnü YÜKSEK
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meltem NASS DUCE**

MERSİN-2018



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

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

**Dr. Hasan Hüsnü YÜKSEK
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meltem NASS DUCE**

MERSİN-2018

TEŐEKKÖR

Tıp bir olasılıklar ve belirsizlikler bilimidir.

İyi hekim olasılıkları bilerek hareket eden ve belirsizliği en aza indirme becerisi göstererek karar veren hekimdir.

Bunu yaparken en uygun kanıtları toplamalı, en az zarar veren, en az zaman kaybettiren ve en düşük maliyetli işlemlerle belirsizlik azaltmalıdır.

Eğitimim boyunca beni tüm olasılıkları düşünmeye sevk eden, belirsizlikleri giderme kabiliyeti kazandıran hocalarıma, hayatımın en güzel yaşlarını geçirdiğim ve bu süreçte beni olgunlaştıran kalbimdeki tüm insanlara,

Sonsuz sevgi ve saygılarımla.

Dr. Hasan Hüsnü YÜKSEK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
GİRİŞ VE AMAÇ	9
GENEL BİLGİLER	11
GEREÇ VE YÖNTEM	79
BULGULAR	83
TARTIŞMA	100
SONUÇ VE ÖNERİLER	108
KAYNAKLAR	109
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	130
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	132
TABLolar DİZİNİ	133

ÖZET

Çalışmamızın amacı invaziv meme kanserlerinin dinamik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) morfolojik ve kinetik özellikleri ile klasik histopatolojik ve moleküler prognostik faktörler ve moleküler alt gruplar arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Çalışmamızda, Ocak 2013-Ocak 2018 tarihleri arasında, cerrahi olarak invaziv meme kanseri tanısı alan 90 olguya ait 93 meme tümörünün MRG bulguları retrospektif değerlendirilmiş ve bulgular prognostik faktörler ile karşılaştırılmıştır. Tümörlerin dinamik meme MRG'deki karakterizasyonu 2013 "Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi" (Breast Imaging Reporting and Data System - BIRADS) MRG terminolojisine göre yapılmıştır. Tümörün patolojik çapı, aksiller lenf nodu ve lenfovasküler invazyon durumu ve histolojik grade klasik histopatolojik; östrojen ve progesteron reseptör durumu, cerb-B2 ve ki-67 düzeyleri ise moleküler prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Tümörler ayrıca tedavide önem arz eden dört ana moleküler alt gruba göre de sınıflandırılmış, tümörlerin histopatolojik tipleri kaydedilmiştir. İstatistiksel analizde Ki Kare ve Shapiro-Wilk testi, Pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı ve One-Way ANOVA kullanılmıştır.

93 lezyonun 77'sinde kitlesel, 16'sında kitlesel olmayan kontrastlanma izlenmiştir. En sık izlenen moleküler alt grup luminal A, histopatolojik tip invaziv duktal karsinom olarak saptanmıştır. Kitlesel olmayan lezyonların kitlesel lezyonlara göre daha sık 50 mm'den büyük oldukları saptanmış, ki-67'nin kitlesel lezyonlarda sıklıkla pozitif, kitlesel olmayan lezyonlarda ise sıklıkla negatif olduğu izlenmiştir. Triple negatif tümörlerin MRG'de daha büyük boyutlarda izlendiği, HER2'den zengin tümörlerin patolojik olarak daha büyük boyutlara ulaştığı tespit edilmiştir. Multifokal lezyonların sıklıkla cerb-B2 pozitif, unifokal lezyonların ise sıklıkla cerb-B2 negatif olduğu saptanmıştır. Triple negatif tümörler en sık metaplastik karsinom olarak izlenmiş, metaplastik ve medüller karsinomların en sık triple negatif grubunda olduğu saptanmıştır. Lezyonun bazı özelliklerinin (kitlesel olup olmaması, morfolojik özellikleri) alt grup ayırımının yapılmasında güvenilir kriterler olmadığı gözlenmiştir.

İnvaziv meme kanserlerinin karakterizasyonu ve sınıflandırılmasında dinamik meme MRG yararlı bilgiler sunmakta, cerrahiye ve klinisyene yol göstermektedir.

Anahtar kelimeler: BIRADS, meme kanseri, MRG, prognostik faktörler



ABSTRACT

Evaluation of Relationship Between Magnetic Resonance Imaging Findings and Histopathologic Prognostic Factors in Breast Cancer

The aim of our study is to evaluate the morphologic and kinetic features of invasive breast cancers in magnetic resonance imaging (MRI) and to relate them with classic histopathologic and molecular prognostic factors and molecular subtypes.

In this study, between January 2013 and January 2018 the MRI findings of 93 surgically confirmed invasive breast cancers of 90 women were reviewed retrospectively and compared with the prognostic factors. Characterization of tumors in dynamic breast MRI was performed according to 2013 BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) MRG terminology. Pathological tumor diameter, axillary lymph node status and histological grade were evaluated as classical prognostic factors and estrogen and progesterone receptor status, *cerb-B2* and *ki-67* were evaluated as molecular prognostic factors. Tumors were classified into four molecular subtypes, which had importance in treatment, and their histopathological types were recorded. For statistical analysis, Chi-Square and Shapiro-Wilk tests, Pearson coefficient correlation moment and One-Way ANOVA were used.

Of the 93 lesions, 77 were mass lesions, 16 were non-mass enhancement. The most common molecular subtype was luminal A and histopathologic type was invasive ductal carcinoma. Non-mass lesions were larger than 50 mm compared with mass lesions and *ki-67* positivity is common in mass lesions, whereas negativity of *ki-67* is common in non-mass lesions. It was noted that triple negative tumours had larger dimensions in MRI, whereas HER2-enriched tumors had larger pathological tumor diameters. Multifocal lesions were more frequently *cerb-B2* positive, unifocal lesions were more frequently *cerb-B2* negative. The most common triple negative tumor was metaplastic carcinoma. Metaplastic and medullary carcinomas were significantly associated with triple negative subtype. Imaging features, like mass or non-mass lesion or the morphological properties, are not reliable in differentiating the subgroups of breast cancer.

Dynamic breast MRI provides useful information in the characterization and classification of invasive breast cancers and also in the selection of the most appropriate surgical technique and medical treatment.

Key words: BIRADS, breast cancer, MRI, prognostic factors



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri ülkemizde kadınlarda en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra en çok ölümlü sonuçlanan kanser tipidir. Meme kanseri kadınların önemli sağlık sorunlarından biri olup erken tanısı önemlidir¹. Ülkemizde ve dünyada meme kanseri için halen en sık kullanılan tarama yöntemi mamografidir (MM). Meme lezyonlarının taranması ve saptanmasında MM %69-90 duyarlılık ile temel yöntem olma özelliğini korumakta olup yoğun meme parankiminde duyarlılık oranı %48'e düşmektedir². MM taraması ile mortalite %25-40 oranında azaltılmaktadır. Ancak MM ve ultrasonografi (USG) gibi konvansiyonel yöntemler ile meme lezyonları her zaman gösterilemeyebilir. Yoğun meme dokusu olan genç hastaların ya da implant komşuluğundaki meme dokusunun değerlendirilmesi, cerrahi geçirmiş ve radyoterapi görmüş memenin değerlendirilmesi konusunda konvansiyonel yöntemler yetersiz kalabilmekte ve bazı problemler yaşanabilmektedir. MRG bu gibi durumlarda meme lezyonlarını değerlendirmede giderek artan sıklıkta tercih edilen radyolojik yöntem olmaktadır³.

Manyetik rezonans görüntüleme, primer ya da rekürren meme kanserinin saptanmasında mamografi ve meme ultrasonografi incelemesine ek olarak kabul görmüş bir görüntüleme yöntemidir⁴. Dinamik meme MRG incelemesinin invaziv kanser tanısındaki duyarlılığı oldukça yüksek olmakla birlikte özgüllüğü çok değişken bir aralıktadır⁵. Dinamik meme MRG incelemesi lezyonların dinamik incelemedeki kontrastlanma paternleri ve morfolojik değişikliklerinin saptanması esasına dayanır⁶. Dinamik meme MRG incelemesinin özgüllüğü artırabilmek amacıyla son yıllarda konvansiyonel ve dinamik sekanslara ek olarak difüzyon ağırlıklı görüntülerin (DAG) eklenmesiyle yeni çalışmalar yapılmaktadır.

Son 20 yılda gösterdiği hızlı gelişme ile MRG iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik incelemeye olanak sağlaması, yüksek kontrast çözünürlüğüne sahip olması ve multiplanar görüntü alabilme yeteneği ile avantajlı bir yöntem olarak ön plana çıkmakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Dinamik meme MRG özellikle diğer görüntüleme yöntemleri ile karar verilemeyen lezyonların kinetik özelliklerinin değerlendirilmesinde, meme koruyucu cerrahi planlanan kanser tanısı almış olgularda multisentrisiteyi

araştırmada, nüks-rezidü lezyon değerlendirmede ve yağ nekrozu, skar dokusu, granülasyon dokusu gibi lezyonların ayırımında kullanılmaktadır⁷. Geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalar, kontrastlı MRG'nin primer veya nüks meme kanserlerini saptamada yüksek duyarlılık gösterdiğini ortaya koymuřtur⁸. Dinamik meme MRG'nin malinite saptamada duyarlılığı değişkendir çünkü fibroadenom veya fibrokistik değişiklikler gibi benin lezyonlar da benzer kontrast tutulumu gösterebilir⁹. Ayrıca dinamik meme MRG'de normal fibroglandüler doku hormonal siklustaki değişikliklere bağlı fokal odaklar şeklinde kontrast tutabilir^{10,11}.

Meme kanseri prognozunu tahmin etmek amacıyla çok sayıda prognostik faktör tanımlanmıştır. Klasik prognostik faktörler (lenf nodu durumu, tümör çapı, histopatolojik grade) hastalıksız sağ kalımla önemli derecede korele olmaktadır. Öte yandan tedaviyi öngörmek açısından öneme sahip olan östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu ile cerb-B2 pozitifliğinin de prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir^{12,13}. Son dönemlerde steroid reseptörler haricinde prognozu değerlendirmede tümör hücrelerinin diferensiyasyon, invazivite ve metastaz kapasitesi ile korele olduğu düşünölen p53, ki-67 gibi moleküler biyobelirteçlerin önemi de giderek artmaktadır^{14,15}. Ayrıca meme kanserinde tümörün vasköler özelliğini yansıtan mikrodamar dansitenin prognostik öneme sahip olduğu bilinmektedir^{16,17}. Mikrodamar dansite ile MRG'deki kontrastlanma paterni arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma vardır¹⁸⁻²⁰.

Bu çalışmada amacımız, meme kanserlerinin dinamik MRG'deki morfolojik ve kinetik özellikleri ile tümör çapı, aksiller lenf nodu durumu, histolojik grade gibi klasik patolojik faktörlerin yanı sıra östrojen ve progesteron reseptör durumu ile Cerb-B2 ve ki-67 gibi moleküler prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Embriyoloji Anatomi ve Histolojisi

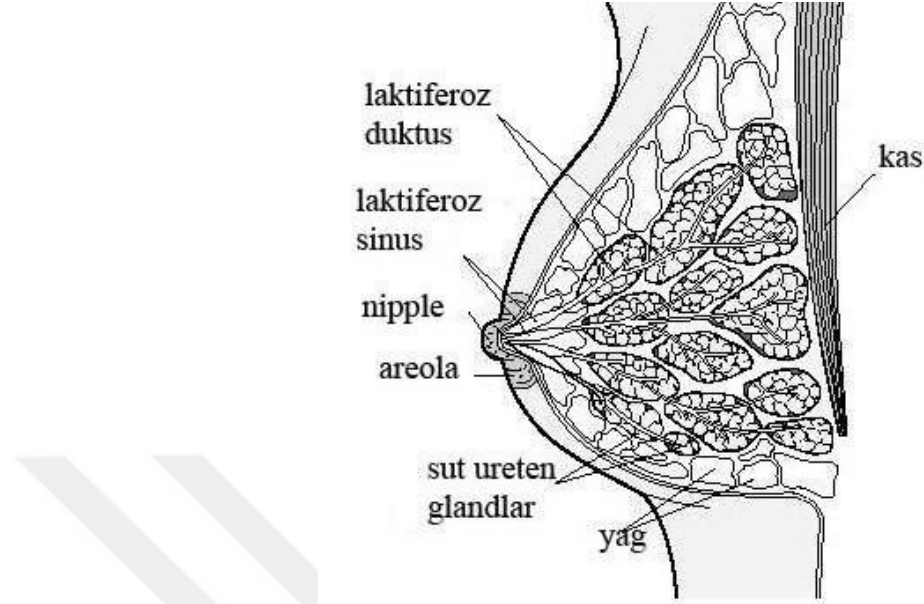
Embriyonal hayatın 6. haftasında gövdenin anterolateralindeki ektodermden epidermisin altındaki mezenşime penetrasyon ile apokrin bir bez olan meme gelişimi başlar. Meme bezleri epidermisin bant şeklinde kalınlaşması ile meme çizgisi şeklinde gelişir. Bu çizgi yedi haftalık bir embriyoda, gövdenin her iki yanında üst ekstremite tabanından alt ekstremite ve gövde birleşim bölgesine dek süt çizgisi olarak da bilinen ektodermal katlantı olarak uzanır²¹. Bu oluşumdan kısa bir süre sonra, meme çizgisini oluşturan epidermis katlantılarının büyük çoğunluğu kaybolur. Ancak, küçük bir kısmı torasik bölgede sebat eder ve bir alt katman olan mezenşimal doku içerisine invajine olur. Süt çizgisinin yetersiz silinmesi %2-6 oranında aksesuar meme dokusunun gelişimine neden olmaktadır. Aksiller bölge, aksesuar meme dokusunun en sık yerleştiği bölgedir. Beşinci aydan itibaren 15-20 adet solid kordon, dermisin bağ dokusunu aralayarak içeriye doğru tomurcuklanarak büyür. Primitif süt kanalları tüm fetal yaşam boyunca büyümeye ve dallanmaya devam eder. Üçüncü trimester döneminde maternal cinsiyet hormonları fetal dolaşıma girer, memedeki epitelyum dallanmalarının kanalizasyonuna yol açar. Böylece doğumda sayıları 15-20'yi bulan meme duktusları gelişmiş olur. Prenatal yaşamın sonunda, bu epitelyal filizler kanalize olarak laktiferöz duktusları oluştururken, solid tomurcuklanmalar da bezlerin küçük duktuslarını ve alveolusları meydana getirir. Laktiferöz duktuslar hayatın başlangıcında küçük bir epitelyal çukura açılırlar. Doğumdan hemen sonra, bu çöküntü alttaki mezenkimin proliferasyonu ile meme başını oluşturur²². Fetüs gelişiminin 32-40. haftalarında meme dokusunda lobüloalveolar yapılar, areolar kompleks gelişir ve pigmente olur. Başlangıçta kabarık olan primordiyum yassılaşır ve keratinleşir, ardından duktusların açıldığı çöküntü gelişir. Daha sonra bu çökük bölge kabararak meme başını oluşturur^{23,24}.

Erişkin kadın memesi üstte, ikinci kosta ya da üçüncü kostonun üst sınırından başlar. Altta, altıncı kosta hizasında biter. İç sınırı sternumun kenarında, dış sınırı orta veya ön aksiller hattadır^{25,26}. Meme üst dış kadranda, pektoralis major kasının alt kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır (Spence'in aksiller kuyruğu). Bu uzantı bazen ele gelen, hatta gözle görülebilen

bir kitle oluşturabilir. Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst dış kadranda yerleşmiştir²⁶⁻²⁸. Derin planda, memenin yaklaşık dörtte üçü pektoralis majör kasının üzerinde bulunur. Dışta serratus anterior kasının, altta kısmen serratus anterior kasının ve eksternal oblik kasın, içte de rektus kılıfının üst kısmını örter^{25,29}. Meme göğüs ön duvarında yüzeyel fasya içerisinde yer alır. Yüzeyel fasyanın yüzeyel veya subkutan tabakası hemen dermisin altındadır. Bu tabakadan başlayan fibröz lifler deriye ve meme başına uzanır. Bunlar memenin üst kısmında daha fazla gelişmiş olup Cooper ligamentlerini oluşturur. Cooper ligamentleri cilt ile yüzeyel fasyanın yüzeyel tabakası arasında uzanan ve meme parankimini saran, yönleri cilde dik olan ve meme dokusunu septalara ayıran fibröz bantlardır. Bunların uzanımlarına “Duret Crestleri” denir. Cooper ligamentlerinin malin tümörlerle infiltre olması sonucu ya da herhangi bir nedenle gelişen fibrozis nedeniyle kısalması deride karakteristik içeri çekilmeye neden olur (portakal kabuğu görünümü-peau d’orange). Kanserin sekonder işaretlerinden olan ciltte retraksiyonun nedeni budur. Kansere yanıt olarak gelişen bu desmoplastik reaksiyon komşu duktusların duvarlarını da kalınlaştırır. Bunların mamogramlarda belirginleşmesine, kısaltmalarıyla da meme başı çekintisi oluşmasına neden olur. MM’lerde Cooper ligamentleri ve arterlere ait kalsifikasyonların meme kanserlerinde görülen spiküllerle karıştırılmamaları önemlidir. Meme dokusu normalde bilateral ve simetrik bir paterndedir. Simetrinin bozulması meme kanserinin işareti olabilir^{25,26,30}.

Meme dokusu, 6-10 ana duktus sisteminin dallanması ve bunların her birinin lobüllere ayrılmasından oluşan tübüloalveoler bez yapısındadır. Arada fibröz bağ dokusu, yağ dokusu, kan ve lenf damarları, periferik sinirler ve üzerinde deri, meme başı bulunur. Meme 10-20 lob içerir. Her bir lob, ana duktus ile meme ucuna açılır³¹. Meme ucundan sırası ile ana laktiferöz duktus, laktiferöz sinüs, laktiferöz segmental duktus, subsegmental duktus, terminal duktus ve onun lobül içi dallarından oluşur (Şekil 1). Ana laktiferöz duktuslar, meme başının deri yüzeyine açılır, duktus orifisi ve duktusun küçük bir bölümü çok katlı yassı epitel ile döşelidir, daha sonraki bölümü, laktiferöz sinüs iki tabakalı küboidal epitel ile devam eder. Tüm duktal sistemde, döşeyici epitelin bitişiğinde, miyofilament içeren kontraktıl, yassılaştırmış miyoepitelyal hücreler bulunur, en dışta bazal membran vardır. Ekstralobüler duktusların çevresinde

elastik lifler bulunur, buna karşın intralobüler terminal duktus ve asinüslerin çevresinde bulunmaz³¹.



Şekil 1. Sagittal kesitte normal memenin glandüler ve duktal anatomisi.

Meme lobülü, her bir terminal duktusun küçük bir bölümü ve onun tomurcuklanması ile oluşan asinüslerden (duktüller) oluşur ve bu bölüm terminal duktüler lobüler ünite adını alır ve patolojik lezyonların çoğunun geliştiği bölgedir. Meme lobüllerinin boyutu ve lobül içindeki asinüslerin sayısı oldukça değişkendir. Asinüsler gebelik ve laktasyon dışında afonksiyoneldir. Endometriyumda olduğu gibi, her menstrüel siklуста memede az da olsa değişiklikler görülür. Foliküler fazda, lobüller rölatif olarak sakindir. Ovulasyondan sonra, progesteron düzeyindeki artışa bağlı olarak hücre proliferasyonu ve her bir lobüldeki asinüs sayısı artar, sitoplazmada vakuolizasyon gelişir. Lobül stromasında ödem belirginleşir, lenfositler artar, genelde memede premenstrüel dönemde hissedilir büyümeye neden olur. Menstrüasyonda, östrojen ve progesteron düzeyinin düşmesini epitel hücre ölümü (apoptoz) izler, stromal ödem, lenfositik infiltrasyon kaybolur, lobülün boyutu küçülür³¹. Gebelikte, hem morfolojik hem de fonksiyonel aktivite birliktedir. İlk 20 haftasında proliferatif aktivite, 2. yarısında ise sekretuar ve laktasyonel değişiklikler artar, hücrelerde lipid ve sekretuar materyal belirir, miyoepitelyal hücreler azalır. Gebeliğin sonunda, meme dokusunun hemen

hemen tümü, ince bağ dokusu stroma ile birbirinden ayrılmış lobüllerden oluşur. Doğumdan hemen sonra prolaktin hormonunun etkisi ile süt sekresyonu başlar. Asinüslerin epiteli içinde ve lümende sekresyon birikir. Laktasyonun bitiminden sonra, meme lobüllerinde geri dönüş (involüsyon) başlar, lobüller atrofiye olur³¹. Meme dokusunda üçüncü dekattan sonra başlayan, menapozdan sonra daha da artan atrofi gelişir, lobüldeki asinüslerin epitel ve miyoepitel hücreleri azalır, lümen daralır, bazal membran kalınlaşır, çevresinde kalın sklerotik, hiyalinize bağ dokusu bulunur, daha sonra lobül içi stroma hiyalinize nodüle dönüşür, memede yağ dokusu artar³¹. Areola çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Epidermiste saydam hücreler bulunur, bu hücreler Paget hücreleri ile karıştırılmamalıdır. Areolada çok sayıda sebace bezler (Montgomery bezleri) vardır ve bunlar laktiferöz duktuslar ile ilişkilidir, gebelikte daha belirgin olmaya başlar, Montgomery tüberkülleri adı verilen kabarıntılar yapar, meme başının yağlı olmasını sağlar. Meme başında ayrıca duktuslar çevresinde düz kaslar, sinir uçları, Meissner korpüskülleri, bazen meme asinüsleri bulunur³¹.

2.2. Memenin Hastalıkları (Parankim/Stromal)

Memenin parankimal hastalıkları Tablo 1'de özetlenmiştir³².

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü meme kanseri histopatolojik sınıflaması – 2012

Epitelyal Tümörler	Mikroinvaziv karsinom
İnvaziv Meme Karsinomu	İnvaziv karsinom, NST-Spesifiye edilememiş - Pleomorfik karsinom - Osteoklastik dev hücreli karsinom - Koryokarsinomatöz özellikler içeren karsinom - Melanotik özellikler içeren karsinom İnvaziv lobüler karsinom - Klasik lobüler karsinom - Solid lobüler karsinom - Alveolar lobüler karsinom - Pleomorfik lobüler karsinom - Tübülobüler karsinom - Mikst lobüler karsinom Tübüler karsinom Kribriform karsinom Müsinöz karsinom Medüller özellikler içeren karsinom - Medüller karsinom - Atipik medüller karsinom - Medüller özellikler içeren invaziv karsinom NST Apokrin farklılaşma gösteren karsinom Taşlı yüzük hücreli farklılaşma gösteren karsinom İnvaziv mikropapiller karsinom Metaplastik karsinom, NST - Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom - Fibromatozis-benzeri metaplastik karsinom

	- Skuamöz hücreli karsinom - İğsi hücreli karsinom - Mezenkimal farklılaşma gösteren metaplastik karsinom - Kondroid farklılaşma - Osseöz farklılaşma - Mezenkimal farklılaşmanın diğer tipleri Mikst metaplastik karsinom Miyoepitelyal karsinom Nadir tipler - Nöroendokrin özellikler içeren karsinom - Nöroendokrin tümör, iyi farklılaşmış - Nöroendokrin karsinom, kötü farklılaşmış (küçük hücreli karsinom) - Nöroendokrin farklılaşma gösteren karsinom Sekretuar karsinom İnvaziv papiller karsinom Asinik hücreli karsinom Mukoepidermoid karsinom Polimorf karsinom Onkositik karsinom Lipidden zengin karsinom Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom Sebase karsinom Tükrük bezi/deri adneksial tip tümörler - Silindroma ve - Berrak hücreli hidradenom
Epitelyal – Miyoepitelyal Tümörler	Pleomorfik adenom Adenomyoepitelyoma - Karsinom içeren adenomyoepitelyoma Adenoid kistik karsinom
Prekürsör Lezyonlar	Duktal karsinoma in situ Lobüler neoplazi - Lobüler karsinoma in situ - Klasik lobüler karsinoma in situ - Pleomorfik lobüler karsinoma in situ - Atipik lobüler hiperplazi
İntraduktal Proliferatif Lezyonlar	Olağan duktal hiperplazi Flat epitelyal atipi içeren kolumnar hücreli lezyonlar Atipik duktal hiperplazi
Papiller Lezyonlar	İntraduktal papillom - Atipik hiperplazi izlenen intraduktal papillom - Duktal karsinoma in situ izlenen intraduktal papillom - Lobüler karsinoma in situ izlenen intraduktal papillom İntraduktal papiller karsinom Enkapsüle papiller karsinom - İnvazyon izlenen enkapsüle papiller karsinom Solid papiller karsinom - İn situ - İnvaziv

Benin Epitelyal Proliferasyonlar	Sklerozan adenozis Apokrin adenozis Mikroglandüler adenozis Radial skar/kompleks sklerozan lezyon Adenomlar - Tübüler adenom - Laktasyon adenomu - Apokrin adenom - Duktal adenom
Mezenkimal Tümörler	Nodüler fasiit Myofibroblastom Desmoid tip fibromatozis İnflamatuvar myofibroblastik tümör Benin vasküler lezyonlar - Hemanjiom - Anjiomatozis - Atipik vasküler lezyonlar Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi Granüler hücreli tümör Benin periferik sinir kılıfı tümörleri - Nörofibrom - Schwannom Lipoma - Anjiolipom Liposarkom Anjiosarkom Rabdomiyosarkom Osteosarkom Leiomyom Leiomyosarkom
Fibroepitelyal Tümörler	Fibroadenom Filloides Tümör - Benin - Borderline - Malin - Periduktal stromal tümör, düşük dereceli Hamartom
Meme Başı Tümörleri	Meme başı adenomu Siringomatöz Tümör Meme başının Paget Hastalığı
Malin Lenfoma	Diffüz büyük B hücreli lenfoma Burkitt lenfoma T hücreli lenfoma - Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif Extranodal marjinal zon B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma
Metastatik Tümörler	
Erkek Memesinin Tümörleri	Jinekomasti Karsinom - İnvaziv karsinom - İn situ karsinom
Klinik Paternler	İnflamatuvar karsinom Bilateral meme karsinomu

2.2.1. Memenin Benin Lezyonları

2.2.1.1.Fibrokistik Hastalık

En sık görülen meme hastalığıdır. Klinik spektrumu oldukça geniş olan bu patoloji kadınların büyük bir kısmında puberteden sonra gelişen parankimal bir değişikliktir. Olgular asemptomatik olabileceği gibi meme bölgesinde ağrı, hassasiyet veya değişik boyutlarda kitle şikayeti ile gelebilir. Fibrokistik hastalıkta fibröz bağ dokusunda aşırı bir proliferasyon, duktus epitelinde ve lobüllerde hiperplazi gibi değişiklikler görülebilir. Bunlar ayrı ayrı veya hepsi bir arada bulunabilir³³. Kistlerin ön planda olduğu formlarda; kistler radyolojik olarak düzgün, yuvarlak, ovoid şekilli ve keskin konturludur. Multiloküle kistler ise lobüle konturludur. Çok sayıda küçük kist, epitelial ve fibröz proliferasyonla birlikte olduğu zaman mamografilerde nodüler bir pattern oluştururlar. Kistlerin duvarında yarım ay biçiminde kalsifikasyonlar izlenebilir. USG' de basit kistler, keskin konturlu, tümüyle anekoik, ince duvarlı, internal eko veya septa içermeyen lezyonlardır³³. Meme kistleri kompresyonla şekil değişikliği gösterebilir. Kistlerde posterior akustik şiddetlenme izlenir. Kist içinde eko partiküllerin görülmesi komplike kist olduğunu düşündüren bir bulgudur. Bu görünüm proteinöz materyale, enfeksiyona veya kanamaya bağlı olabilir. Kist içerisinde solid komponent olması intrakistik papillom, papiller karsinom veya hemorajik kisti düşündürür. Böyle lezyonlarda ince iğne aspirasyon biopsisi veya trucut biyopsi endikasyonu vardır³⁴⁻³⁶. Meme kistleri 35- 50 yaş arasında perimenapozal dönemde oldukça sık görülen lezyonlardır. Meme kistleri meme lobüllerinden kaynaklanan içi sıvı dolu lezyonlardır. Fibrokistik hastalığın en sık komponenti olduğu gibi soliter kistler de görülür³³. Fibröz değişikliklerin ön planda olduğu şekillerde meme parankimi homojen ve yoğun izlenir. Epitelyal hiperplazinin belirgin olduğu şekillerde (terminal duktal hiperplazi ve lobüler hiperplazi) sklerozan adenozis denilen ileri aşamasında memede diffüz nodüler yoğunluk artışının eşlik ettiği dağınık küçük kalsifikasyonlar mevcuttur. Bu form daha az sıklıkta görülür. Çoğunlukla bilateral ve simetrik olmasına rağmen lokalize formu da vardır ve malniteyi taklit edebilir³³.

2.2.1.2. Fibroadenom

Genç kadınlarda en sık görülen benin meme kitlesidir. Fibroadenomlar puberteden sonra ve genellikle 25-30 yaşından önce östrojen aktivitesine bağlı olarak yavaş büyüyen benin tümörlerdir. Lezyonların %10-20'si multipl olmakla

birlikte bilateral de görülebilir. Gebelik ve laktasyon sırasında boyutları artarken, menepozdan sonra geriler³⁷⁻³⁹. Fibroadenomlarda dejenerasyon sonucu kaba kalsifikasyonlar görülmektedir. Yumuşak doku komponenti kaybolunca geriye dejenere fibroadenomlar için tipik olan “patlamış mısır” tipi amorf ve kaba kalsifikasyonlar kalır^{40,41}.

2.2.1.3. Jüvenil Fibroadenom

Puberteden sonra görülen ve çok hızlı büyüyen dev fibroadenomlardır. Histolojik ve radyolojik özellikleri diğer fibroadenomlara benzer. Bazen dev boyutlara ulaşabilirler. Hızlı büyüme göstermelerine karşın malin potansiyel taşımazlar³⁹⁻⁴².

2.2.1.4. Sistosarkoma Filloides

Genellikle soliter ve unilateraldir. Malin potansiyel taşıyan, büyük, lobüle, keskin sınırlı, homojen-heterojen eko yapısında solid bir kitledir. Fibroadenomdan farkı boyut ve hücre sayısıdır. Sistosarkoma filloides büyük kavernoöz yapılar şeklinde kistik alanlar, dejenerasyon ve kanama odakları içerir. Çoğu benin karakterde olup %5’den az oranda malin transformasyon gelişebilir. Sistosarkom, küçük boyutlarda olduğu zaman kliniği ve radyolojisi fibroadenom gibidir. Ayırıcı tanıda boyut dışında belirgin bir radyolojik kriter yoktur. Fibroadenoma benzer bir tümörün boyutu 6-8 cm’yi aşıyorsa sistosarkoma filloides düşünülmelidir^{37,39-41}.

2.2.1.5. İntraduktal Papillom

Çoğunlukla meme başına yakın laktiferöz duktuslar içerisinde, subareolar bölgede gelişir. Duktal epitelin hiperplastik proliferasyonu olup duktal sistem içinde her yerde ve çok sayıda görülebilirler. En sık görülen benin papiller meme neoplazmı papillomdur. Soliter intraduktal papillom sıklıkla meme başı akıntısıyla ortaya çıkar. Seröz ya da kanlı meme başı akıntısının en sık nedenidir. Malin papiller lezyonlar ise papiller duktal karsinoma in situ ve invaziv papiller karsinomdur. İntraduktal papillom her yaşta görülebilmesine rağmen en sık geç reproduktif ve postmenapozal dönemde görülür^{37,39,40,41,43}.

2.2.1.6. Lipom

Asemptomatik, yavaş büyüyen, düzgün konturlu, mobil kitlelerdir. Lipomlarda kalsifikasyon çok nadir izlenir^{38,40,41}.

2.2.1.7. Fibroadenolipom (Hamartom)

Lipomun nadir bir varyantıdır. Lipomatö dokunun içerisinde fibröz ve adenomatöz doku proliferasyonları mevcuttur. Lezyon ince bir kapsülle çevrilidir^{40,41}.

2.2.1.8. Memenin Yağ Nekrozu

Memede yağ nekrozu genellikle travmaya sekonder gelişir. Biyopsi veya operasyon geçirmiş memelerde sıklıkla görülür. Böyle durumlarda hücrelerden lipidin salınımına sekonder gelişen yağ içeren bir kavite ve etrafında fibröz doku oluşur. Meme stromasının lezyonudur. Yağ nekrozunun mamografik görünümü çeşitlilik gösterir. Düzgün konturlu yağ kistinden düzensiz konturlu kitleye kadar değişiklik gösteren formları vardır. Yağ kistlerinin kapsülü yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyonlar içerir. Yağ nekrozunun neden olduğu düzensiz konturlu lezyon ciltte kalınlaşma, retraksiyon ve parankimal distorsiyona sebebiyet vererek meme kanserini taklit edebilir. Yağ nekrozu USG'de düzensiz sınırlı posterior akustik gölge ve şiddetlenme gösteren, heterojen yapıda, yağ ile eş ekojenitede küçük fokal lezyon şeklinde görülür³³.

2.2.1.9. Hematom

Hematomlar en sık memeye yapılan cerrahi müdahale veya biyopsilerden sonra görülür. Mamografide düzensiz konturlu bir kitle ile çevresindeki stromal dokuda yoğunluk artışı izlenir. Daha ileri aşamalarında ise düzgün konturlu kitleye veya hemorajik kiste dönüşür. Beraberinde cilt kalınlaşması, trabeküler paternde kabalaşma da görülebilir. Hematomlar genellikle birkaç hafta içinde yerinde skar dokusu veya distorsiyon bırakarak kaybolurlar. Hematomlar veya kalan skar dokusu nadiren kalsifiye olur. USG'de görünüm hematomun evresine göre değişir. Erken dönemde belirgin kontur çizmeyen hiperekojen alandır. Geç dönemde ise düzgün konturlu posterior akustik şiddetlenme gösteren eko yapısı homojen olan ve seviyelenme gösteren anekoik bir lezyona dönüşür^{44,45}.

2.2.1.10. Mastit ve Abse

Akut mastit genellikle laktasyonda görülen memenin enfeksiyonudur. Abse ve diğer kronik hastalıklarla da ilişkilidir. Radyolojik görünümü inflamatuvar karsinomu taklit eder. Yaygın parankimal yoğunluk artışı, cilt kalınlaşması ve aksiller lenfadenopati bulguları saptanır. Akut abse antibiyotik tedavisine hızlı bir şekilde yanıt verir. Mamografik olarak abse düzensiz konturlu kitle,

çevresinde distorsiyon ve cilt kalınlaşması şeklinde görülür³³. USG'de abse düzensiz konturlu, solid ve kistik komponentler içeren posterior akustik gölgelenme veren, heterojen yapıda, ekojen ve anekojen alanlar içeren bir lezyondur³³. Kronik mastit, yaşlı kadınlarda görülen memenin aseptik inflamatuvar bir lezyonudur. Bu hastalığa plazma hücreli mastit adı verilir. Bu patoloji duktuslar içerisindeki sekresyonun, periduktal bağ dokusuna sızması sonrası ortaya çıkar. Radyolojik olarak tipik kaba, lineer, yuvarlak ve oval kalsifikasyonlar görülür. Aynı zamanda subareolar bölgede yoğunluk artışı vardır³³. Granülomatöz mastit (granülomatöz lobülit) etyolojisi bilinmeyen, klinik olarak meme kanserini taklit eden, memenin nadir görülen inflamatuvar bir hastalıdır. Çoğunlukla genç kadınlarda ve hamilelikten sonra altı yıl içerisinde görülür. Mamografik olarak meme kanserini taklit eden hastalığın USG görüntüsü (multipl gruplar halinde tübüler hipoekoik lezyonlar, bazen de geniş hipoekoik kitleler) tanıyı düşündürür^{33,36,40,45,46}. Meme absesi de genellikle laktasyondaki hastalarda oluşur, çoğunlukla retroareoler yerleşimlidir. USG'de düzensiz sınırlı, mikst ekopaternde ya da nisbeten düzgün konturlu, düşük ekolu ve posterior akustik güçlenmesi bulunan kitle şeklinde izlenir⁴⁵.

2.2.1.11. Adenozis

Memenin glandüler elemanlarını ilgilendiren bir lezyonu tarif eder. MM'de benin karakterde kalsifikasyonlar izlenir. Sklerozan adenozis ve mikroglandüler adenozis olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır³³.

2.2.1.12. Galaktosel

İçerisi süt dolu meme kistleridir. Süt veren veya hamile kadınlarda ele gelen kitle izlenir, laktasyondan sonra yıllarca görülebilir. Multipl, uni ya da bilateral olabilirler. Tanı aspirasyon ile konur. MM'de değişik dansitede düzgün yuvarlak kitleler şeklinde izlenir. USG'de iyi sınırlı anekoik kist görünümündedir. Posteriorunda akustik kuvvetlenme ve gölgelenme vardır³³.

2.2.1.13. Fibrom ve Leiomyom

Fibrom memenin benin patolojilerinden olup, düzgün konturludur ve memenin glandüler dokusunda yer alırlar. Leiomyom memenin nadir görülen nonepitelyal tümörlerinden biridir. Meme başında gelişen nipple leiomyomların damar çeperindeki (vasküler leiomyom) ya da derideki düz kaslardan (yüzeyseleli leiomyom) geliştiği düşünülmektedir³³. Meme parankiminde leiomyom çok nadir görülür^{36,45}.

2.2.1.14. Duktal Ektazi (Plazma Hücreli Mastit)

Memenin subareoler bölgesindeki toplayıcı kanallarının dilatasyonu ve etraflarında iltihabi reaksiyon ve fibrozis ile karakterizedir. İlk şikayet meme başı akıntısıdır. Koyu ve renkli bir akıntı oluşur. Hastalık ilerledikçe periduktal fibrozis ve iltihabi lenfosit infiltrasyonu oluşur. Genişleyen duktuslar palpasyon ile hissedilebilir. İleri dönemlerde gelişen fibroze bağlı olarak meme başı retraksiyonu görülebilir. USG’de dilate subareoler duktuslar ve hiperekoik periduktal fibrozis izlenir³³.

2.2.1.15. Hemanjiom

Memenin stromal vasküler lezyonudur. Mamografide iyi sınırlı, makrolobüle kitle ile beraberinde punktat kalsifikasyonlar izlenir ve %1,2-11 oranında görülür³³.

2.2.1.16. Radyal Skar (Benin Sklerozan Duktal Lezyon) ve Kompleks Sklerozan Lezyonlar

Radyal skarın sklerozan adenozisin bir varyantı olduğu düşünülmektedir. Santral skleroz ve değişen derecelerde epitelyal proliferasyon, apokrin metaplazi ve papillom formasyonu ile karakterizedir. Radyal skarlar bir cm üzeri büyüklükte ise kompleks sklerozan lezyon adını alır. Sklerotik bir merkeze uzanan tübüler çizgisel yapılardan oluşur. Lezyonun periferindeki duktuslar fibrokistik değişiklikler gösterirler³³. Radyal skarın önemi radyolojik olarak tübüler meme kanserine çok benzemesinden kaynaklanır. Bazı yayınlarda bu iki patolojinin beraber olduğunu ve radyal skarların mutlaka çıkarılması gerektiğini savunmaktadır. Radyal skarın diğer spiküle malin lezyonlardan ayırıcı özellikleri santral radyolüsent alan içermesi, cilt ve meme başı retraksiyonu yapmamasıdır. Ancak bunlar malinite yönünden klinik şüphe varlığında biyopsi gereğini ortadan kaldırmaz³³.

2.2.1.17. Fokal Meme Fibrozisi

Memenin fokal fibrozisi skarlar veya diyabet mastopatisi ile ilgilidir. Memeye yönelik girişimsel işlemlerden sonra oluşabilir. Fibrozis sıklıkla MM ve USG’de nonkalsifiye lezyon şeklinde görülür⁴⁷.

2.2.1.18. Lenfatik Filariasis

Lenfatik filariasis bir nematod parazit olan Wuchereria Bancrofti tarafından meydana gelir. Memede çok nadir görülmektedir. Ancak meme alışılan tutulum yeri değildir⁴⁸.

2.2.2. Memenin Malin Lezyonları (Karsinoma İn Situ)

2.2.2.1. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

Duktal karsinoma in situ (DKİS), bir diğer tanımlama ile intraduktal karsinom, meme duktusunda sınırlı, bazal membrana invazyon olmaksızın malin epitelyal hücre proliferasyonu ile karakterize, patolojik ve biyolojik davranış özellikleri ile heterojen lezyon grubudur⁴⁹. Mamografik taramalarda meme kanserlerinin %15-20'sini oluşturur⁵⁰⁻⁵². Klinik bulguları, memedeki dağılımı, patolojik özellikleri ve biyolojik davranışı açısından geniş bir spektrum gösterir. DKİS invaziv meme karsinomunun direkt öncüsüdür ve bir kısım olguların doğal seyrinde invaziv karsinoma progresyon gösterdiği bilinmektedir. Lezyonların en az %30-50'sinin invaziv karsinoma ilerlediği düşünülmektedir. DKİS'in erken saptanması ve uygun tedavisi ile invaziv tümör insidansı ve sonuçta mortalitede azalma beklenir. Tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur⁵². DKİS zaman zaman bir kitle şeklinde ortaya çıkabilmesine rağmen sıklıkla asemptomatiktir ve MM'de saptanan kalsifikasyonlarla kendini gösterir. Tarama MM'lerinin özellikle son birkaç dekatta yaygın kullanımı ile meme kanserinin daha erken evrelerde yakalanması mümkün olmuş ve beraberinde DKİS tanısı daha fazla oranda saptanmıştır. Tarama programlarında saptanan malinitelerin yaklaşık %30'unu in situ lezyonlar oluşturmaktadır. Bu nedenle günümüzde DKİS'in saptanmasında radyoloğun büyük sorumluluğu olduğu söylenebilir⁴⁹. Mamografik olarak saptanan lezyonlardaki malin biyopsilerde DKİS oranı genç hasta grubunda daha sıktır. En sık olarak 40-60 yaşlar arasında izlenir. DKİS mamografik taramalar sayesinde daha erken evrede ve daha sık saptanır hale gelmiştir. Günümüzde DKİS saptanan olguların büyük bölümü klinik olarak negatif olup, mamografik taramayla ortaya çıkmaktadır. Daha az oranda olgular kitle ya da meme başı akıntısı kliniği ile başvurabilirler. Bazen lezyona eşlik eden periduktal inflamatuvar reaksiyon ele gelen lezyona yol açabilir, bunlar MM'de dens lezyon olarak görülebilirler.

DKİS'in bir başka ortaya çıkış şekli memenin Paget hastalığıdır. Paget hastalığında intraduktal ya da invaziv duktal karsinom meme başı cildine ulaşır ve klinik olarak meme başında kronik eritem, ülserasyon, kaşıntı ve kanama gibi semptomlara yol açar.

DKİS makroskopik olarak ayırt edilemeyebileceği gibi, bazı olgularda duktusların çevresinde kalın fibröz doku artışı ya da duktus lümenlerinde çökelti

niteliğinde nekrotik materyal varlığı ile kendini gösterebilir. Nadiren, özellikle papiller DKİS, kitle lezyonu oluşturabilir⁴⁹. Histopatolojik olarak mikroskopik yapılarına göre komedo ve non-komedo olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılırlar. Komedo tip en malin tip olup, daha çok solid komponentten oluşur ve belirgin nekroz, kalsifikasyon alanları gösterir. İnvaziv tümör gibi anjiyogenezi uyarmaktadır. Non-komedo DKİS kendi arasında solid, kribiform, mikropapiller ve papiller olmak üzere gruplara ayrılmaktadır^{53,54}. DKİS derecelendirme sistemi, tümörün boyutu, cerrahi sınıra uzaklığı, patolojik özelliği (nükleer derecesi ile birlikte komedo nekroz içerip içermemesi) ve hastanın yaşı olmak üzere 4 temel parametreyi değerlendirir. Bu sistem, lokal rekürrens gelişim riski açısından hastaları 3 risk grubuna ayırarak tedavilerine yön verebilmektedir. DKİS bir ya da birden fazla meme lobülünde multipl odakları tutabilir. Tümör boyutu arttıkça multisentrik görülme oranı artar. DKİS invaziv karsinomla birlikte de görülebilir. Belirgin intraduktal komponenti olan tümörlerde, noninvaziv komponentin yeterli cerrahi eksizyonu önemlidir. Diğer bir sorun, belirgin DKİS hastalığında mikroinvazyonun eşlik edebilmesidir. DKİS’de invaziv hastalığın varlığı DKİS’in yaygınlığına ve derecesine bağlıdır. Lagios 2,5 cm’nin altındaki lezyonlarda invazyon insidansını %0, 2,5 cm üzerinde ise %46 göstermiştir. DKİS’de hastalık derecesine bağlı olarak da mikroinvazyon görülme riski değişir, yüksek dereceli lezyonlarda görülme oranı daha yüksektir⁴⁹.

Noninvaziv karsinomun özel bir tipi papiller karsinomdur. İnaduktal ya da intrakistik papiller projeksiyon şeklinde büyüme gösterir. Bazal membran bozulursa invaziv hale gelir. MM’de DKİS farklı bulgularla karşımıza çıkabilir. En önemli gösterge, mikrokalsifikasyon varlığıdır (%80). Ancak bazı olgularda mamografide mikrokalsifikasyon olmaksızın DKİS varlığı da izlenebilir. Nadiren düzgün, irregüler ya da spiküle konturlu lezyonlar saptanabilir. Mamografik incelemelerde saptanan her mikrokalsifikasyon DKİS anlamına gelmez ve “v” veya “y” şeklinde, bir duktus boyunca uzanan ve dallanma gösteren ince lineer mikrokalsifikasyonlar ile birliktelik gösterme olasılığı oldukça yüksektir (%50-72). Mikrokalsifikasyonlar intraduktal hücrelerin nekrozuna sekonder oluşmuş kalsifikasyonlardır^{49,54,55}. DKİS olgularının bir kısmında mikrokalsifikasyon dışında fokal asimetrik opasite, küme nodüller, tübüler dansiteler ya da yapısal distorsiyon gibi başka bulgular görülür. Fibroadenom içinde de in situ karsinom gelişimi nadir olarak bildirilmektedir. Bu olgularda ise radyolojik olarak benin

kitleye ait sınırlı opasite izlenir. DKİS'da radyolojik bulgular subtipi göre değişiklik gösterebilir. Nekroz göstermeyen DKİS olgularında negatif mamografi görülme oranı komedo tipe göre daha fazladır. MM'de patolojik bulgu saptandığında ise, nekroz varlığına göre de kalsifikasyon görülme oranı ve kalsifikasyon tipi değişmektedir^{49,53,54,56}. Yüksek dereceli DKİS'da belirgin nekroz kalsifikasyonları MM'de pleomorfik, lineer ve dallanan tipte görülür. Dağılımı küme, duktal ya da segmental olabilir. Tersine daha amorf, belirsiz, bazen daha noktasal kalsifikasyonlar nonkomedo tiplerde görülebilir^{49,56}. USG ile solid lezyon varsa ortaya konabilir, yüksek frekanslı prob kullanıldığında mikrokalsifikasyonlar gösterilebilir^{54,55}. DKİS'da MRG'nin rolünü araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarında MRG'nin duyarlılığı %40-100 arasında değişmektedir. Yalnızca MM'de kuşkulu kalsifikasyon saptanan olgulara yönelik yapılan çalışmalarda MRG'nin sensitivitesi düşüktür. Bu nedenle MM'de saptanan kalsifikasyonların değerlendirilmesinde MRG'nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Kuşkulu kalsifikasyonlarda altta yatan patolojiyi tanımlamak için standart yaklaşım olarak biyopsi ile tanıya gidilmelidir. DKİS'in intraduktal yayılımına bağlı olarak MRG'de lineer veya dallanan kontrastlanma paterni göstermesi beklenir, bulgular invaziv tümörlerden farklıdır. MRG'de saptanan DKİS lezyonları dinamik kontrastlı görüntülerde daha çok kitlesel olmayan lineer, segmental ya da bölgesel dağılımda, heterojen, kümelenmiş nodüler (clumped) kontrastlanma paternleri gösterirler. Daha az oranda kitlesel kontrastlanma ve odak tarzında kontrastlanma olabilir ya da kontrast tutulumu hiç görülmeyebilir. Kinetik bulgular invaziv kanserlerle karşılaştırıldığında daha değişkendir; her 3 tip (persistan, plato ya da washout) kontrast eğri paterni görülebilir. Bu nedenle kinetik eğri analizi DKİS tanısında tek başına güvenilir değildir. Değerlendirme ve sonuç önerilerinde morfoloji ön planda dikkate alınmalıdır. Yüksek rezolüsyonlu, uygun teknikle elde olunan MRG incelemede DKİS boyut ve uzanımı MM'den daha iyi gösterilir^{49,57-60}. Kuhl ve arkadaşlarının MRG ve MM'nin DKİS'de tanısal doğruluğunu araştıran prospektif kohort bir çalışmada, pür DKİS saptamada MRG'nin duyarlılığı %92, MM'ninkini ise %56 bulunmuştur. Aynı çalışmada ve Rosen'in çalışmasında, MRG duyarlılığının özellikle yüksek dereceli DKİS tiplerinde yüksek olduğu gösterilmiştir^{62,63}.

2.2.2.2. Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS)

Lobüler karsinoma in situ (LKİS), meme maliniteleri içinde gruplandırılan DKİS'dan farklı olarak yüksek riskli lezyon olarak sınıflandırılır. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından karsinom yerine neoplazi tanımı kullanılmaktadır. Klinik bulgu vermeyen ve genellikle başka nedenlerle eksize edilen meme dokusunda insidental olarak saptanan lezyonlardır. Sıklıkla multifokal ve bilateral olarak ortaya çıkarlar. %80-90'ı premenapozal kadınlardır. Olguların %80 kadarında multisentrik, %30-40 kadarında bilateraldir. Genellikle mamografik anormallik yoktur. Lobüllerdeki kalsifikasyon odakları tek anormallik olabilir. Lobüler karsinoma in situ tanısı alan hastaların %25-35 kadarında invaziv karsinom gelişecektir^{49,64}.

LKİS tanısı koyabilmek için neoplastik hücrelerin lobüler ünit içindeki asinüslerin en az %50-75'ini doldurup genişletiyor olması gerekir. LKİS'in en önemli varyantı pleomorfik LKİS'tir. Adındaki "karsinom" ifadesine karşın gerçek kanser değildirler. Ancak kadının yaşamının bir döneminde invaziv karsinomla karşılaşma riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. İnvaziv kanser gelişme riski her yıl için %0,5-1 oranındadır ve risk her iki meme için söz konusudur. Bir lobüler karsinoma in situ tanısından sonra gelişen invaziv karsinomların lobüler karsinom olma riski 3 kat fazladır. Ancak, karsinomların çoğu invaziv duktal karsinomdur^{49,64}. Tanı alan olguların çoğunluğu 40-50 yaş arası premenapozal olgulardır. Klinik ve görüntülemeye bulgusuz olduğundan, rastlantısal olarak başka bir nedenle yapılan eksizyonel biyopside tanı alırlar. LKİS sıklıkla multifokal olup, olguların 1/3'ünde karşı meme de tutulmuştur. Bu olgularda tanı sonrası yakın klinik ve yıllık radyolojik izlem gerekir. Aile öyküsü gibi riski daha da arttıran faktörler mevcut ise izleme meme MRG de eklenmelidir⁴⁹.

2.2.3. Memenin Malin Lezyonları (İnvaziv Meme Kanseri)

2.2.3.1. İnvaziv Duktal Karsinom (İDK)

Terminal duktal lobüler üniteden köken alan, memenin malin invaziv epitelyal tümörüdür. En sık izlenen invaziv meme karsinomu alt grubu olup tüm meme kanseri olgularının yaklaşık %60-80'inini oluşturur. Makroskopik olarak bu tümörler nispeten düzgün sınırlı ve nodüler görünümde olabileceği gibi, büyük çoğunluğu irregüler konturlu nodüler lezyon ya da spiküle konturlu kitle lezyonu olarak izlenir⁶⁵.

Tümör hücreleri morfolojik olarak genellikle trabeküller, tabaka benzeri yapılar, asiner yapılar ya da kümeler şeklinde dizilim gösterir. İyi diferansiye karsinomlarda belirgin tübül oluşumları, küçük yuvarlak nükleuslu tümör hücreleri, nadir mitoz izlenir. Orta derece diferansiye karsinomlar tübül yapıları yanı sıra solid kümeler ya da tek tek infiltratif tümör hücreleri de içerir. Bu tümörlerde nükleer pleomorfizm derecesi ve mitoz daha fazladır. Az diferansiye karsinomlar ise düzensiz solid kümeler oluşturmuş, belirgin pleomorfik nükleuslu hücrelerden oluşur. Artmış sayıda, bir kısmı atipik mitozlar ve yanı sıra nekroz alanları izlenir. Sıklıkla invaziv tümöre eşlik eden orta ya da yüksek dereceli DKİS alanları vardır. İnvaziv duktal karsinomların çoğunda ER pozitifliği, %15-30'unda ise cerb-B2 pozitifliği bulunur⁶⁶.

MM'de İDK sıklıkla spiküle veya nodüler büyüme paternine sahip düzensiz sınırlı kitleler şeklinde bulgu verirler. Medüller, müsinöz ve papiller karsinomların tersine nadiren düzgün konturlu, yuvarlak şekilli lezyonlar olarak izlenebilirler. En sık yüksek dansiteli spiküler, düzensiz sınırlı kitle şeklinde izlenir, mikrokalsifikasyonlar yaklaşık %30 olguda görülür. Yapısal distorsiyon ve meme dokusunda asimetri eşlik edebilir. Cilt kalınlaşması, ciltte veya meme başında çekinti ya da aksiller büyümüş lenf bezleri gibi sekonder bulgular da görülebilir^{65,66}. USG'de çevresinde desmoplastik reaksiyona bağlı hiperekojen halo izlenebilir. Hipoekoik ve heterojen iç yapıda izlenirler. Yapısal distorsiyon bulguları MM'de olduğu gibi USG'de de ayırt edilebilir. Göğüs duvarına dik yani vertikal yerleşim gösterirler. Klinik bakı bulgularına paralel olarak USG probu altında hareketli ve elastik olmayan lezyonlardır⁶⁶. Diffüz büyüme paterni gösteren duktal karsinomların görüntüleme yöntemleri ile saptanması güçtür ve mamografik olarak mikrokalsifikasyonun eşlik etme olasılığı düşüktür. Bu zeminde lokalize kitle lezyonu oluşmadığı sürece MM ya da USG ile malinite varlığı saptanamaz ve bu olguların tanısında MRG inceleme önem taşır^{55,65}. MRG ile invaziv duktal karsinomlar sıklıkla spiküle ya da düzensiz konturlu, fokal kontrast tutan kitle olarak izlenirler. Ancak, özellikle küçük lezyonlarda yanıltıcı olarak daha düzgün sınır izlenimi alınabilmektedir. Nadiren lobüle veya oval şekildedirler. Heterojen iç yapı ve postkontrast periferik halkasal kontrastlanma sık görülmekte olup, bu özellikler malinite lehinedir. Kinetik değerlendirmede erken dönemde yoğun kontrastlanma ve geç dönemde hızlı yıkanma özelliği veya plato dikkati çeker⁶⁵⁻⁶⁷.

2.2.3.2. İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK)

İkinci en sık tip invaziv kanser tipidir, tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %5-15'ini oluşturur. Olguların yaklaşık %25'inde tümör meme dokusunu diffüz olarak infiltre edip çok az desmoplazi oluşturduğu için, mikroskopik olarak ayırt etmek zor olabilir^{66,67}.

Mikroskopik olarak, en sık tek sıra dizilimler oluşturmuş ya da gevşek kümeler veya tabakalar halinde dizilim gösteren diskoheziv infiltratif tümör hücrelerinin varlığıdır. Tübül formasyonu izlenmez. Alveoler ya da solid büyüme paterni gösteren tümörler daha nadirdir. Sitolojik özelliklerine göre taşlı yüzük hücreli, histiositoid ve pleomorfik invaziv lobüler karsinom olmak üzere temelde üç grup vardır. Histiositoid invaziv lobüler karsinomda tümör hücreleri geniş eozinofilik, köpüksü sitoplazmalı olup, histiyositlere oldukça benzerlik gösterir. İyi ya da orta derece diferansiye tümörler genellikle ER pozitif olup, çok nadiren cerb-B2 pozitifliği gösterirler. Az diferansiye lobüler karsinomlar ise genellikle hormon reseptörleri negatif, cerb-B2 pozitif tümörlerdir⁶⁶. İnvaziv lobüler karsinomun klinik ve mamografik tanısı duktal tip karsinoma göre daha güçtür. Bu da hastalığın büyüme paterninden kaynaklanır. İnvaziv lobüler karsinomda olguların yaklaşık üçte birinde kitlesel formda lezyon saptanabilmektedir, düzensiz sınırlı ya da konturları örtülen kitle olarak karşımıza çıkabilir. Ancak, bu histolojik tipteki pek çok lezyon sıklıkla yaygın infiltratif büyüme paterni nedeniyle MM'de silik bulgular gösterir. Bazen tek bulgu olarak dokusal bozulma, yapısal distorsiyon izlenebilir. Mamografide saptaması en güç invaziv karsinomdur. Dansitesi meme dokusuna eş veya daha düşük olduğundan ve histopatolojik özellikleri nedeniyle (tek sıra gevşek dizilim ve desmoplastik reaksiyonun azlığı) MM'de kolaylıkla gözden kaçabilir^{66,68}. MM'nin duyarlılığı Berg ve arkadaşlarının çalışmasında %34, Munot'un sonuçlarında ise %50 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle USG ve MRG lezyonların saptanmasında önemli katkı sağlar⁶⁹.

İnvaziv lobüler karsinomda mikrokalsifikasyon çok beklenmez. Saptanan kalsifikasyonlar sıklıkla eşlik eden lezyonlara aittir. Bazı olgularda meme karsinomunun indirekt bulguları görülebilir. MM ve USG bu lezyonun boyutlarını genellikle olduğundan daha küçük olarak değerlendirmektedir. Hastalığın bilateral ve multisentrik olma olasılığı da yüksek olup, %6-8 arasında bildirilmektedir. Tanı anında sık saptanan lenf bezi tutulumu da kötü prognozun

göstergesidir⁶⁶. USG, MM'de gizli kalan lezyonları açığa çıkarabilmektedir. İLK'lı olguların %60'ı USG'de tipik olarak hipoekoik, heterojen iç yapıda, düzensiz sınırlı, posterior akustik gölgelenme gösteren lezyonlardır. Hiperekoik iç yapı görülme oranı İLK'da İDK'dan fazladır⁶⁶.

İLK için duyarlılığı en yüksek olan görüntüleme yöntemi MRG'dir (%88-93). MRG'de şekilsiz, ışınsal sınırlı lezyonlar olarak görülebilir. Kitle dışı kontrastlanma ile ortaya çıkma oranları daha yüksektir. Kitle dışı kontrastlanma bölgesel, duktal, lineer veya diffüz olabilir. Yine halkasal kontrastlanma ve çevresel ödem de daha seyrek. T2 ağırlıklı serilerde glandüler doku ile izointens veya hipointenstir. Dinamik inceleme sonrası yapılan kinetik incelemede pik intensitenin İDK'ya göre daha geç olduğu ve hızlı yıkanma bulgusunun daha seyrek görüldüğü dikkati çekmektedir^{66,70}.

2.2.3.3. Tübüler Karsinom

Tüm invaziv meme karsinomlarının %0,8-2,3'ünü oluşturur. Tümör dokusunun %75'ini tübüler yapıların oluşturduğu invaziv duktal karsinomdur. Mikroskopik olarak bu tümörler, tek sıralı epitelyal hücreler ile döşeli tübül yapılarının düzensiz infiltratif proliferasyonu ile karakterizedir. Tübüllerin çoğu açılanma yapan kontur gösterir ve lümenleri açıktır. Tümör hücreleri tipik olarak düşük derecelidir, mitoz nadir görülür. Lenfovasküler invazyon oldukça nadirdir. Tübüler karsinoma eşlik eden DKİS tipik olarak düşük derecelidir. Ayrıca tübüler karsinoma eşlik eden lezyonlar içinde, sıklıkla radyal skar, kolumnar hücre değişiklikleri, yassı epitelyal atipi, atipik lobüler hiperplazi ve LKİS yer almaktadır. Tübüler karsinomlarda hormon reseptörleri genellikle pozitif olup, cerb-B2 aşırı ekspresyonu veya gen amplifikasyonu çok nadir olarak izlenir. Ki-67 proliferasyon indeksi sıklıkla %10'un altındadır⁶⁶. Prognoz oldukça iyidir. Genellikle yavaş büyür ve metastazları diğer invaziv kanser formlarından daha az sıklıktadır. Uzun spikülasyonlar ve mikrokalsifikasyonlar içeren küçük tümörlerdir. Bu tümörlerde boyut ortalaması yaklaşık bir cm bulunmuştur^{57,66,71}. Genelde iyi diferansiye ve iyi prognozlu olan bu lezyonlar mamografik taramada bir cm altında boyutta saptanan, küçük düzensiz sınırlı, konturunda ışınsal uzanımlar gösteren, nadiren de yuvarlak veya oval kitlelerdir. Yapısal bozulma, asimetrik dansite ve mikrokalsifikasyon ile de karşımıza çıkabilirler^{57,66,71}. Lezyonlar USG'de genellikle güçlkle belirlenen küçük hipoekoik lezyonlardır. Işınsal uzanımları olan spiküle kontur ve posterior akustik gölgelenme

gösterirler. Lezyonlar diğer yöntemlerde de olduğu gibi, MRG'de uzun ışınsal uzanımlar şeklinde izlenirler. Genellikle küçük, heterojen iç yapıda, yavaş kontrastlanan tip 1 eğrisi gösteren lezyonlardır. Geç kontrastlanması ile saptanmaları güçlük yaratabilir. Ancak, nadiren büyük boyutlara ulaştığında yoğun anjiogenezis nedeniyle tip 3 eğri gözlenebilir. Bir buçuk cm üzerine ulaştığında düzensiz veya mikrobüler sınır ve iç yapıda tübül benzeri hiperintens alanlar (patlamış mısır yapısı) gösterebildiği bildirilmektedir. Radyolojik görünümünün radyal skara benzemesi yanında, özellikle postmenapozal kadınlarda radyal skar zemininde tübüler karsinom birlikteliği de görülebilmektedir. Bu nedenle cerrahi eksizyon gerektirirler^{66,72}.

2.2.3.4. İnvaziv Kribriform Karsinom

Tübüler karsinom ile yakın ilişkisi olan, seyrek görülen bir invaziv karsinom türüdür. Mikroskopik olarak, fenestre görünüm oluşturan kribriform adaların düzensiz infiltrasyonu ile karakterizedir. Morfolojik olarak kribriform tür DKİS'a benzemekle birlikte, kribriform karsinomda miyoepitelyal hücreler bulunmaz. Sıklıkla tümör hücrelerinin çevresinde desmoplastik stromal yanıt izlenir. Sitolojik özellikleri ve immunhistokimyasal profili tübüler karsinoma benzer. Gen ekspresyon profili, hem tübüler hem de invaziv kribriform karsinomun luminal A grup meme karsinomları içinde yer aldığını göstermektedir. Görüntüleme bulguları invaziv duktal karsinom ile benzer özelliktedir⁶⁶.

2.2.3.5. Medüller Karsinom

Medüller karsinom memenin ender, iyi prognozu ile klinik yönden önem kazanan bir türüdür. Serilerde görülme oranı %5'in altında bildirilmektedir. Ortalama görülme yaşı 50 olup 20-70 yaşları arasında ortaya çıkabilir. Otuzbeş yaşından genç kadınlarda görülen meme tümörlerinin %11'i medüller kanserdir. Bilateral olma oranı %3-18 olarak bildirilmektedir^{56,73}.

Mikroskopik olarak tipik medüller karsinom tanısı verebilmek için gerekli histolojik bulgulara ilişkin literatürde farklı bilgiler yer almaktadır. WHO'nun son sınıflamasında bu tümörün 5 tipik histolojik özelliği tanımlamıştır. Bunlar; tümörün >% 75'inde sinsityal büyüme paterni olması, glandüler yapıların bulunmaması, diffüz orta derecede ya da belirgin lenfoplazmositik hücre infiltrasyonunun bulunması, tümör hücrelerinde nükleer pleomorfizmin derece 2-3 düzeyinde olması ve histolojik olarak iyi sınırlı bir tümör olmasıdır.

İmmunhistokimyasal olarak medüller karsinomların hemen tümü ER, PR ve cerb-B2 negatiftir. Gen ekspresyon profiline göre bazal-benzeri meme karsinomları içersinde yer alırlar. Bazal benzeri karsinomların çoğu kötü prognozlu olmakla birlikte, tanısal kriterlere kesin olarak uyan bir medüller karsinom olgusunun prognozu, spesifiye edilemeyen invaziv duktal karsinoma göre daha iyidir⁶⁶.

Medüller karsinomlar MM'de yuvarlak veya oval, lobülasyon gösterebilen, genellikle iyi sınırlı nonkalsifiye kitle olarak izlenirler. Bu özellikleri ile malin ve benin birçok lezyonla karışabilirler. İnce lobülasyonlar spikülasyona benzer görünüm oluşturabilir. Lezyonların bazıları düzgün sınır birlikteliğinde parsiyel halo bulgusu da gösterebilirler. Tüm malin lezyonlar gibi MM'de orta veya yüksek dansite göstermektedirler. Kalsifikasyon göstermemesi ayırıcı tanıda kullanılabilecek başlıca özelliklerindendir. Sonografik olarak medüller tip karsinomların ekojenitesi, bazı olgularda kistler ile karışacak şekilde oldukça hipoekoik olabilir. Fibroadenom benzeri görüntü vererek ayırıcı tanı güçlüğüne de yol açabilirler^{66,73}. Klinik bakı, MM ve USG'de olduğu gibi MRG'de de fibroadenom benzeri iyi sınırlı, lobüler kitleler şeklinde izlenir. Çevreye doğru büyümesi infiltrasyondan çok çevre dokuyu itme şeklindedir. T2A serilerde hiperintens olmakla birlikte intensitesi müsinöz karsinomdan daha düşüktür. Santral enfarkt veya kistik dejenerason varlığına bağlı heterojen, nodüler bir iç yapı özelliği gösterebilir. İnternal septaları yoktur. Dinamik incelemede tip 2 ve 3 eğri paternleri görülür^{66,74,75}.

2.2.3.6. Müsinöz Karsinom

Müsin üreten bezlerle karakterize invaziv meme kanseri alt tipidir. Kolloid karsinom, mukoid veya jelatinöz karsinom olarak da bilinir. Belirgin ekstrasellüler stromal müsin üretimi ile karakterize tümörlerdir. Mikroskopik olarak pür müsinöz karsinomda, tümör hacminin en az üçte biri ekstrasellüler stromal müsin gölcüklerinden oluşur. Müsin gölcükleri arasında ince fibröz septalar izlenebilir. Genellikle düşük dereceli nükleusları bulunan neoplastik epitelyal hücre kümeleri, müsin gölcükleri içinde yüzer adalar tarzında dizilim gösterirler. Müsinöz karsinomlar, tip A hiposellüler ve tip B hipersellüler olmak üzere iki grupta incelenebilir. İmmunhistokimyasal olarak, hormon reseptörleri büyük oranda pozitiftir. Cerb-B2 aşırı ekspresyonu çok nadirdir. Müsinöz karsinomda, özellikle jel oluşturan sekretuar müsinlerin (MUC2 ve MUC6)

ekspresyonu yüksektir^{65,66,72,75,76}. MM'de sıklıkla iyi sınırlı, yüksek dansiteli kitleler olarak görülürler. Lezyonun kontur özellikleri mikrobülasyon gösterebilir. Mikrokalsifikasyon gelişimi oldukça nadirdir. Atipik müsinöz karsinomlar müsin içeriği az olup ışınsal sınır gösterebilirler, bu tür lezyonlar müsin içeren invaziv duktal karsinom olarak kabul edilirler. Müsin içeriği yüksek lezyonların daha düşük dansitede oldukları bilinmektedir^{65,66,75,76}. USG'de bulguları tipik olmayıp hipoekoik, posterior akustik güçlenme veren kitlelerdir. Çevre dokudan çok az farklılaşırlar, fibroadenomlarla karışabilirler⁷⁵. Saf müsinöz karsinomlar MRG'de lobüle, oval veya yuvarlak, düzgün sınırlı lezyonlardır. Nadiren düzensiz sınırlı da olabilmektedirler. T2A serilerde genellikle kistik lezyon benzeri yüksek intensite gösterirler. Nedeni hem su hem de müsin içeriğine sahip olmasıdır. T1A serilerde izo veya hipointens olabilirler. Dinamik inceleme sonrası ise müsin içeriğine ve dağılımına bağlı olarak üç farklı sinyal artış tipi gösterebilir. Müsin içeriği yüksek olgularda minimal sinyal artışı görülebilir. Tümör alanları müsin içeriğinde adacıklar tarzında görülebilirler ve heterojen iç yapı izlenebilir. Tümör periferik yerleşimli ise halkasal intensite artımı saptanabilir. Sinyal intensite eğrisi ise sıklıkla tip 1 progresif eğridir^{66,72,77}.

2.2.3.7. İnvaziv Papiller Karsinom

İnvaziv duktal karsinomun diğer tiplerine göre daha nadir bir alt tipidir. Tüm invaziv meme karsinomlarının %2'den azını oluşturur. Her yaş grubunda görülebilir. Tipik olarak fibrovasküler çatı içeren papillalardan oluşan tümörlerdir. "Papiller karsinom" terimi, invaziv papiller karsinom, enkapsüle papiller karsinom, solid papiller karsinom, papiller karsinoma insitu ve papillomu tutan DKİS'i içerir. Mikroskopik olarak papiller yapılar, ince bir fibrovasküler çatı çevresinde proliferen olan genellikle kolumnar şekilli monomorfik neoplastik hücre proliferasyonundan oluşur. Papillalarda miyoepitelyal hücreler bulunmaz. Tümör hücrelerinin nükleer derecesi genellikle düşük ya da orta dereceli olup, mitoz sık değildir. Olguların çoğunda immunhistokimyasal olarak ER, PR pozitif olup, cerb-B2 aşırı ekspresyonu çok nadirdir^{66,78}. Mamografik incelemede medüller ve müsinöz tip karsinoma benzer şekilde düzgün sınırlı yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenirler. Görüntüleme bulguları lezyonun intraduktal, invaziv ya intrakistik oluşuna göre değişkendir. İntraduktal lezyonlar in situ duktal karsinomların bir formu olup, küçük düzensiz sınırlı kitleler oluşturabilirler veya bulgu vermeyebilirler. Oval, lobüler bazen de şekilsiz kitlelerdir. Lezyon

intrakistik gelişim gösterdiği takdirde düzgün sınırlıdır^{66,78}. Kalsifikasyon nadir de olsa görülür. Bu kalsifikasyonlar lezyon içi küçük kavitelerde oluşan ince, granüler kalsifikasyonlardır. USG'de oval, lobüler bazen de şekilsiz olabilen bu kitleler, kist içinde yer alırlarsa iyi sınırlı kapsüle lezyonlar olarak izlenir. İntrakistik solid komponent içerirler ve posterior akustik güçlenme oluşturacak şekilde ultrasonografik görüntü verirler. İnvaziv olanları akustik gölgelenme oluşturan düzensiz formlarda görülebilirler. İntrakistik olanları invazyon bulgusu olmadıkça intraduktal papillomlarla karışabilir^{66,78}. MRG'de intraduktal papiller formu diğer in situ duktal karsinomlara benzer şekilde odaksal, lineer, segmental veya bölgesel dağılımda küme yapmış nodüller şeklinde (kaldırım taşı benzeri) sinyal intensite artışları gösterir. İntrakistik form lümene projekte nodüler lezyon içeren kistik kitlelerdir. Sıvının iç özelliğine göre intensitesi farklılık gösterebilir. Kontrast enjeksiyonu ardından kontrastlanan mural nodül görülür. Solid komponentin hakim olduğu durumda bulgular nonspesifik olabilir. İnvaziv formda genellikle agresif infiltrasyon beklenmez ve ışınal sınır bu nedenle enderdir. Homojen diffüz kontrastlanan lezyonlardır. Papiller karsinomlar tip 3 kinetik eğri gösterirler^{66,72}.

2.2.3.8. İnvaziv Mikropapiller Karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom pür olarak nadir görülmekte olup, genellikle invaziv duktal karsinom ile birlikte mikst invaziv meme karsinomu şeklinde karşımıza çıkar. En önemli prognostik özelliği, yüksek oranda lenfatik damar ve aksiller lenf bezi invazyonu yapma eğilimidir. Mikroskopik olarak bu tümörlerin karakteristik histolojik görünümü, boşluklar içine yerleşmiş izlenimi veren, eozinofilik küboidal ya da kolumnar şekilli hücrelerden oluşan, fibrovasküler çatı içermeyen solid/tübüler epitelyal hücre kümeleridir. Bu tümörlerin çoğu yüksek derecelidir ve lenfovasküler invazyon gösterir^{66,76}. İmmunhistokimyasal olarak olguların %60-90'ında ER, %60-70'inde ise PR pozitifliği izlenir. Cerb-B2 pozitifliği yaklaşık %40-50 olguda bildirilmiştir. Klinik olarak sert, hareketsiz lezyonlar şeklinde kendini gösteren, son yıllarda tanımlanmış olan bu tür olgular mamografide yuvarlak veya şekilsiz, düzensiz ve bazen spiküle konturlu yüksek dansiteli kitlelerdir. Mikrokalsifikasyon da bulunabilir, ancak koşul değildir. USG'de genellikle homojen iç yapıda, hipoekoik, düzensiz veya mikrolobüle kenarlı kitlelerdir. Aksiller lenf bezleri özellikle büyük kitlelerde sıklıkla tutulmuştur^{66,76}.

2.2.3.9. Metaplastik Karsinom

Metaplastik karsinomlar genellikle 50 yaş üzeri kadınlarda ele gelen kitle kliniği ile ortaya çıkarlar. WHO sınıflamasına göre metaplastik karsinom, baskın olarak içsi hücreli, skuamöz ve/veya mezenkimal farklılaşma gösteren alanlar ile birlikte, adenokarsinom alanlarının bir arada izlendiği heterojen bir grup neoplazm şeklinde tanımlanmaktadır. Ancak, adenokarsinom komponentinin eşlik etmediği pür içsi hücreli ya da skuamöz hücreli metaplastik karsinomların da mevcut olduğu belirtilmiştir. Temelde metaplastik karsinomlar 3 ana grupta incelenebilir^{66,79,80}.

1. Skuamöz ve/veya içsi hücreler içeren karsinomlar

- a) Skuamöz hücreli karsinom
- b) İçsi hücreli karsinom
- c) Adenoskuamöz karsinom
- d) Fibromatozis-benzeri stroma içeren düşük dereceli karsinom

2. Matriks-üreten karsinomlar

3. Malin mezenkimal komponent içeren karsinomlar

İmmunhistokimyasal olarak olguların çoğunda ER, PR negatif olup, cerb-B2 aşırı ekspresyonu çok nadirdir. Bu tümörlerin gen ekspresyon profili, bazal-benzeri meme karsinomlarına yakınlık göstermekle birlikte, yeni tanımlanan “claudin-low” grubu karsinomlara daha çok benzerlik göstermektedir⁶⁶.

MM’de sıklıkla düzensiz sınırlı olarak izlenirler ancak iyi sınırlı lezyon şeklinde de ortaya çıkabilirler. Metaplastik komponentin baskın olduğu lezyonlar iyi sınırlanan lobüler kitleler tarzında görülür, invaziv duktal komponentin belirgin olduğu lezyonlar düzensiz sınırlarla izlenmektedirler. Genellikle orta derecede veya yüksek dansitede lezyonlardır. Osseöz farklılaşma gösteren lezyonlar kalsifiye de olabilmektedirler. USG’de literatürde karma iç ekojenite gösteren kompleks lezyonlar olarak bildirilmektedirler. Solid ve kistik alanların oluşturduğu bu heterojenitenin hemorajik ve kistik nekroza bağlı olduğu bildirilmiştir. Genelde düzensiz sınırlar gösterirler^{66,79,80}. MRG’de metaplastik karsinomlar T2A serilerde düzgün sınırlı ve yüksek intensitede yapılar şeklinde ya da düzensiz sınırlı lezyonlar olarak görülebilir. Dinamik serilerde sinyal intensite artımı diğer invaziv meme tümörleri ile benzemektedir^{66,81}.

2.2.3.10. İnflamatuvar Karsinom

Memenin inflamatuvar karsinomu invaziv meme kanserinin az görülen bir formudur. Sıklığı %1-4 oranlarında bildirilmektedir. Patolojik olarak meme cilt lenfatiklerinin tutuluşu ile karakterizedir ve malin lezyon herhangi bir histolojik alt tipte olabilir. En sık İDK ile birlikte. Klinik olarak, memede diffüz ödem bulguları, buna bağlı portakal kabuğu görünümü (peau d'orange), ağrı ve eşlik eden eritem, ısı artışı klasik bulgularıdır. Bu bulgular bazı olgularda memenin yangısal patolojilerini taklit edebilir. Olguların büyük çoğunluğunda aksiller lenf bezi tutulumu mevcuttur ve prognozu olumsuz etkiler. En sık görülme yaşı 45-54 olarak bildirilmektedir. Kesin tanı patolojide cilt lenfatiklerinin tutulumu ile konur. Tedavide cerrahi öncesi standart neoadjuvan kemoterapi uygulanmaktadır^{66,82}. MM'de en önemli bulgular, ödem paternini yansıtan cilt kalınlaşması, parankimde trabeküler kalınlaşmalar ve diffüz artmış meme dansitesidir. Ödem tümör kitlesi ve/veya mikrokalsifikasyonlarla birlikte görülebilir. Ancak bazı olgularda malinitenin direkt bulguları olmaksızın cilt ve meme içi lenfatiklerin tutuluşuna bağlı izole inflamatuvar bulgular olabilir. Cilt kalınlığı memenin alt kadrantlarında daha belirgindir⁸². İnflamatuvar karsinomda ödem nedeniyle dansitesi artmış ve trabeküler kabalaşma gösteren memede, MM'de parankim içinde gizlenebilecek malin lezyon US ile ortaya konabilir. Ayrıca aksilla ve cilt tutulumunu göstermede de yardımcıdır^{66,82}. İnflamatuvar meme karsinomunda büyümüş ağırlı ve hassas meme yapısı nedeniyle MM tetkiki sınırlı kalabilmektedir. MRG meme içindeki lezyonu ve eşlik eden bulguları göstermede tercih edilir. İnflamatuvar meme karsinomunda en sık karşılaşılan bulgular ciltte kalınlaşma, memede ödem bulguları ve meme büyümesidir. Memedeki malin lezyon kitle ya da kitlesel olmayan morfolojide, heterojen iç yapıda kontrast tutabilir, bazen belirgin multisentrik hastalık görülebilir. Sınırlı kitlesel lezyonun olmadığı ve tek başına lenfatik tutuluşla ortaya çıkan lezyonlarda, bulgular malinite dışı inflamatuvar ya da enfeksiyöz patolojilerle karışabilir^{66,82}.

2.2.3.11. Filloides Tümör

Memenin filloid tümörü tüm primer meme neoplazmlarının %0,5'ini, tüm fibroepitelyal tümörlerin %2'sini oluşturan, periduktal stromadan kaynaklanan nadir görülen meme tümörüdür. Filloid tümörleri genelde 35-55 yaş arası kadınlarda görülür. WHO'nun sınıflandırmasında boyut, sellülarite, nekroz ve

mitoz oranına göre 3 tip filloid tümörü vardır: Benin, borderline ve malin. Yüksek dereceli malin filloidler, tüm filloideslerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Hastalar sıklıkla uzun süredir var olan bir kitlenin aniden büyümeye başlaması yakınmasıyla başvururlar. Filloid tümörlerde %23-50 arasında değişen sıklıklarda malin transformasyon görüldüğü bildirilmiştir. Neredeyse tüm malin filloid tümörlere yüksek dereceli sellüler atipi, artmış stromal sellülarite eşlik eder ve filloid tümörlerin malinite potansiyelinin büyük oranda stromal karakteristiklerine bağlı olduğu kabul edilir. İmmunhistokimyasal olarak ki-67 proliferasyon indeksi %10-50 arasında saptanır^{66,83,84}. MM'de filloid tümörler, keskin sınırlı yuvarlak ya da lobüle şekilli bazen çevresinde halo gösteren kitle opasite şeklinde izlenirler. Kalsifikasyon nadirdir. Filloid tümörler ortalama 4-5 cm arasında büyüklüğe sahiptir. Büyük boyut malinite potansiyelini artırır. Yapısal distorsiyon, ciltte kalınlaşma veya meme başında retraksiyon genellikle izlenmez. Aksiller lenfadenopati görülmesi nadirdir^{66,83-85}. USG'de lezyonlar yuvarlak, oval ya da makrolobüle şekilli ve düzgün konturludur. Hipoekoik, posterior akustik güçlenme veren, kistik alanlar bulunduran oldukça büyük boyutlara ulaşabilen solid kitlelerdir. Büyük boyut ve belirgin kistik alanlar maliniteyi düşündürür. Malin filloid tümörler sonografide benin formlarına göre daha az keskin konturlara sahip, posterior akustik gölge vermeyen, inhomojen internal ekojeniteler içeren mikst kitleler şeklinde izlenebilir^{66,83,85}.

MRG'de T2A görüntülerde, kistik alanlar içeren, heterojen sinyal intensitesinde, septasyonlu kitleler borderline veya malin filloid tümörleri düşündürür. T1A görüntülerde solid alanlar hipointens izlenirler. T2A sekanslarda, santralde hiperintens sıvı dolu ince boşlukların bulunması filloid tümör için tanısaldır. Çevresel perifokal ödem mevcuttur. Büyük tümörlerde solid papiller çıkıntıların kistik alanlara doğru oluşturduğu tipik "*yapraksı*" patern görülebilir. Dinamik kontrastlı görüntülemelerde anjiogeneze bağlı erken ve hızlı kontrastlanma izlenir. Kinetik incelemede tip 2 ya da tip 3 eğri paterni görülebilir. Malin tümörlerde sellülaritenin yüksek olması sonucunda, DAG'de kısıtlanmış difüzyonla birlikte Apparent Diffusion Coefficient (Görünüştteki Difüzyon Katsayısı) (ADC) değerleri düşük olarak izlenir^{66,86}.

2.2.4. Meme Kanseri

Dünya’da en çok tanı konulan kanserler akciğer (%13,0), meme (%11,9) ve kolon (%9,7) iken kanserden ölümlerin ise en çok akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mideden (%8,8) gerçekleştiği belirtilmiştir. Meme kanseri kadın kanserleri içinde en fazla görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir. Dünya genelinde yılda bir milyondan fazla kadına meme kanseri tanısı konmakta, kanser olan her 4 kadından birinin meme kanseri olduğu belirtilmektedir. Her 8-9 kadından birinde yaşamları boyunca meme kanseri gelişmekte ve bu kadınların üçte biri saptanan hastalığa bağlı kaybedilmektedir. Amerika’da yılda yaklaşık 182.460 kadın meme kanseri tanısı almakta ve bunların 40.480’i meme kanserinden ölmektedir⁸⁷⁻⁹⁰.

Uluslararası Kanser Ajansı özellikle meme kanserindeki artışa dikkat çekmiştir. Kadınlarda meme kanser insidansının bir önceki tahminlere göre %20, meme kanserinden ölümlerin ise %14 arttığını belirtmiştir. Uluslararası Kanser Ajansı Başkanı Dr. Wild meme kanserinin özellikle yaşam koşullarındaki değişimden kaynaklandığını ifade etmiştir. Meme kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek, meme kanserinden ölüm ise gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha düşüktür. Dr. Wild, bu durumun az gelişmiş ülkelerde yaşayan kadınların meme kanseri teşhis, tarama ve tedavi hizmetlerine ulaşmaktaki sınırdan kaynaklandığını belirtmiştir. Bu yüzden, özellikle az gelişmiş ülkelerde meme kanserinin erken teşhis, tarama ve tedavisine yönelik çabaların artırılması gerekliliği üzerinde durmuştur⁸⁷.

T.C. Sağlık Bakanlığı’nın son verilerine göre kadınlarda meme kanserinin %38,6’lık oran ile kadınlarda en sık görülen kanser türleri arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir⁹¹. İzmir’de kanser kayıtlarını tutan ve Türkiye’de ilk ve tek nüfus tabanlı kayıt merkezi olan İzmir Kanser İzlem ve Denetim Merkezi 1996-2000 yılları arasında kadınlarda en sık görülen beş kanser türünü araştırmış, ilk sırada meme kanseri saptanmıştır⁹⁰. Ege Üniversitesi Hastanesi’nde yapılan bir çalışmada meme kanserinin kadınlarda en çok 45-54 yaşları arasında görüldüğü ve meme kanseri sıklığının %30,2 olduğu belirtilmektedir⁹⁰. Meme kanseri çocukluk dönemi hariç, herhangi bir yaş grubunda görülse de, bazı ailesel olgular dışında 25 yaşın altında nadiren ortaya çıkar. İnsidans yaşla birlikte artış gösterir ve dördüncü dekatta 1/231 iken, yedinci dekatta 1/29 olur⁹². Meme kanserleri üzerine yapılan çalışmalar sonucu iki gende meydana

gelebilecek mutasyonların ailesel meme kanserlerinin 2/3'ü veya bütün vakaların kabaca %5'inden sorumlu olduğu bulunmuştur⁹³. Bunlar kromozom 17q21.31 üzerinde lokalize BRCA1 ve kromozom 13q13.1 üzerinde lokalize BRCA2'dir⁹⁴. BRCA1 geninde oluşan mutasyonlar over ve tuba uterina kansinomlarına predispozisyon oluşturabilir⁹⁴. BRCA1 mutasyonu sonucu meme kanseri gelişme riski çeşitli çalışmalarda %56-90 arasında değişirken, BRCA2 mutasyonu için risk %37-84 olarak bildirilmektedir⁹⁵. BRCA1 mutasyonu gösteren meme kanserli vakaların analizinde tümörler yüksek oranda medüller özellik göstermektedir. Örneğin; tümörler yüksek dereceli olma eğilimindedir, mitotik indeksi yüksektir, nekroz eşlik eder ve östrojen reseptörleri negatiftir⁹⁶.

Meme kanserlerinin büyük kısmı kazanılan mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanserlerinde de mutasyonlar onkogen ekspresyonunu arttırmakta ve tümör süpresör genlerin fonksiyonlarında kayıplara yol açmaktadır. Bunlar arasında en karakteristik olanlarından biri; cerb-B2 geninin artmış ekspresyonudur. Bu gen epidermal büyüme faktör reseptör ailesindendir. Meme kanser patogeneğinde özellikle erken evrede ve progresyonunda önemli roller üstlendiği saptanmıştır. Aynı genin aşırı ekspresyonunun lenf nodu pozitif meme kanserlerinde kötü prognozu simgelediği belirtilmektedir. Bunun yanı sıra, lokal rekürrensi belirlediğine ve tedaviyi yönlendirebileceğine ilişkin çalışmalar vardır. Aynı şekilde bazı meme kanserlerinde c-ras ve c-myc genlerinin amplifikasyonu gösterilmiştir⁹². Birden çok sayıda meme kanserine yakalanan bireyler içeren aileler, meme kanserine erken yaşta yakalanan hastalar, bilateral meme kanserli kişiler, over ve meme kanseri birlikteliği gösteren hastalar, meme, over, endometrium ve kolon kanserlerinin ya da değişik sarkomların görüldüğü aileler genetik geçiş olasılığını yansıtan klinik özelliklerdir. İnsan meme kanserlerinde en çok değişikliğe uğrayan p53'tür. Aslında bu gen siklin bağımlı kinazların inhibitörlerini aktive ederek hücre siklus progresyonunu inhibe eder. Buna karşın mutant şekilleri meme kanserlerinin genelinde, özellikle geç evrede önemli roller üstlenmiştir⁹². BRCA ilişkili meme kanserlerinin BRCA ilişkisiz meme kanserlerinden daha yüksek histolojik grade, östrojen ve progesteron reseptör negatifiği, cerb-B2 negatifiği ve yüksek proliferasyon indeksi gibi olumsuz özelliklere sahip oldukları saptanmıştır⁹⁷.

2.2.5. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

İnvaziv meme kanseri olan hastalarda diğer memede karsinom görülme riski genel popülasyona oranla 5 kat daha fazladır, özellikle ailesel öyküsü olanlarda risk daha da yüksektir⁹⁸. Lobüler karsinomlu vakalarda bu risk % 25-50'ye yükselmektedir.

Radyasyon DNA hasarına neden olarak karsinogenezisin erken evrelerinde etkili olur. Radyasyona maruz kalma sonucu ortaya çıkan meme kanserlerinde 10-15 yıl gibi uzun bir latent dönem gerekir. Yaşın genç olması ve daha yüksek radyasyon riski artırır⁸⁸.

Meme kanseri beyaz kadınlarda, Latin Amerika ve Afrikalı kadınlardan daha sık görülmektedir. Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avusturalya'da erken tanı ve gelişmiş tedaviler sonucu meme karsinomu mortalitesi azalmıştır⁹⁹. Ancak Japonya, Kosta Rika ve Singapur'da mortalite artış göstermeye devam etmektedir¹⁰⁰.

Birinci derece akrabasında (anne, kız kardeş ve kız) meme kanseri olan kadınların meme kanseri riski artmaktadır¹⁰¹. İki veya daha fazla birinci derece akrabasında meme kanseri varsa bu risk çok daha fazla artar. Akrabalarında meme kanseri ne kadar erken ortaya çıkmış ise o kişide risk o kadar artar. Birinci derece akrabasında bilateral meme kanseri olması da riski artırır. Meme kanserinin genç yaşta ortaya çıkması genetik yatkınlığın en önemli göstergesidir¹⁰¹.

Menarş yaşının 12'nin altında olması meme kanseri riskini artırmaktadır. Genel olarak menarşın her bir yıl gecikmesi ile meme kanseri riskinin %20 azaldığı kabul edilmektedir. Fakat meme kanseri riski yönünden menstruasyon başlama yaşı yanında ilk düzenli menstruasyon yaşı da önemlidir. Menarşı takiben düzenli menstruasyonların bir yıl içinde başlaması, düzenli menstruasyonları bir yıldan geç başlayanlara göre riski iki katına çıkarmaktadır. Menarşı erken başlayan (12 yaş ve öncesi) ve kısa sürede düzenli menstrüal dönemlere geçen kişilerde kanser riskinin menarşı geç başlayan (13 yaş veya üzerinde) ve uzun süre düzensiz menstrüal dönemleri olan kişilere göre 4 kat fazla olduğu kabul edilmektedir¹⁰².

Geç yaşta çocuk sahibi olanlarda meme kanseri olma olasılığı daha fazladır. İlk doğumunu 30 yaşından sonra yapan bir kadında kanser riski, ilk doğumunu 20 yaşından önce yapan bir kadına göre 4 kat daha fazladır. Hiç

doğum yapmamış kadınlarda ise 20 yaşından önce doğum yapanlara göre riskin 2 kat fazla olması paradoks bir şekilde; evli fakat geç doğum yapan kadınlarda meme kanseri riskinin hiç doğum yapmamış kadınlara göre daha fazla olduğunu ortaya çıkarmaktadır¹⁰³. İlk gebeliğin, yıllarca prolaktin düzeyinin düşük kalmasını sağladığı; doğum yapmış kadınlarda prolaktin düzeyinin, doğum yapmamış kadınlara göre daha düşük değerde olduğu ve düşük prolaktin düzeyinin de koruyucu bir etki meydana getirdiği belirtilmekte; bunun sonucu olarak da erken yaşta ilk doğumun koruyucu etkisi kısmen açıklanmaktadır¹⁰³.

Meme kanseri riski ile menopoz yaşı arasında da bir ilişki mevcuttur. Menopoza 45 yaşından önce giren kadınlarda meme kanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza giren kadınların yarısı kadardır. Yani aktif mensturasyon dönemi 40 yıl veya daha fazla süren kadınlarda risk aynı dönemi 30 yıl veya daha az olan kadınların iki katıdır¹⁰³. Erken menarş, çocuk sahibi olmama, ilk doğumun 30 yaşından sonra olması ve geç menopoz riski artırmaktadır¹⁰⁴.

Anovulatuvar siklusu ve siklusun geç döneminde düşük progesteron seviyelerine sahip 40 yaş altı şişman kadınlarda düşük risk vardır. Postmenapozal şişman kadınlarda ise risk artmıştır bundan yağ depolarındaki östrojen sentezi sorumlu tutulmaktadır⁹².

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda hormon replasman tedavisinin meme karsinomunda, özellikle de lobüler tip karsinomda risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁰⁵. 2002 Aralık ayında Ulusal Toksikoloji Programı (National Toxicology Program) tarafından östrojen hormonu bilinen insan karsinojenlerinden biri olarak bildirmiştir.

Et kaynaklı yağ ve kafeinin şiddetli atipi ve in situ kanser riskini arttırdığı bildirilmektedir^{88,106}. Diyetin lifden zengin olması ile de memede epitelyal proliferasyon arasında ters ilişki olduğu savunulmaktadır. Bunun mekanizması tam bilinmemekle beraber intestinal östrojen metabolizması ya da fitoöstrojenlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir^{88,106}.

Meme kanserlerinin gelişiminde hormonlar önemli bir role sahiptir. Endojen östrojen fazlalığı meme kanser gelişiminde üzerinde durulan konulardan biridir. Doğurganlık döneminin uzun sürmesi, hiç doğum yapmama, ilk çocuğun geç yaşlarda doğması, menstrüel siklus sırasında östrojen piklerine maruz kalmayı artıran özelliklerdir. Ayrıca östrojen salgılayan over tümörlerinin,

postmenopozal kadınların meme kanserleriyle birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak, meme kanseri oluşumu ile ilgili bilinen hormonal risk faktörlerinin, memenin östrojen ve muhtemelen progestinlere kümülatif maruz kalması ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Normal meme epiteli östrojen ve progesteron reseptörlerine sahiptir, ayrıca meme kanserlerinin bir bölümünde de aynı reseptörler bulunmaktadır. Büyüme promotorları (transforme edici büyüme faktörü-a/epidermal büyüme faktörü, trombositin derive büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü) ve büyüme faktörü inhibitörleri (transforme edici büyüme faktörü-beta) insan meme kanser hücreleri tarafından salgılanır ve de yapılan pek çok çalışma bunların tümör progresyonunun otokrin mekanizmasında görev aldığını düşündürmektedir. Bu büyüme faktörlerinin oluşumu östrojene bağımlıdır ve de dolaşan hormonlar, kanser hücreleri tarafından oluşturulan otokrin büyüme faktörleri arasındaki interaksiyonların meme kanser progresyonunda görev aldığını düşündürmektedir⁹².

Meme kanseri progresyonunda ortaya çıkan spesifik hücresel değişikliklere ilişkin oldukça fazla bilgi mevcuttur ve hatta bu bilgilerden bir kısmı kanser progresyonunun güncel yaklaşımlarına temel teşkil eder niteliktedir. İlk belirlenen değişikliklerden birisi, meme dokusunda epitelyal hiperplazi ya da sklerozan adenozis ile sonuçlanan hücre sayısının normal regülasyonunun kaybıdır. Bunu histolojik olarak atipik hiperplazi ile sonuçlanan hücrelerin klonal popülasyonunda ortaya çıkan genetik instabilite izler. Karsinomun progresyonundan sonra, çok sayıda sellüler değişiklikler ortaya çıkabilir ve bu sellüler değişiklikler içerisinde onkogen ekspresyonunda artma (örneğin cerb-B2 [Her2/neu], INT2, c-ras, c-myc), tümör süpresör genlerinin fonksiyonları ya da ekspresyonunda kayıp (örneğin NM23, p53, RB), hücre yapısındaki değişiklikler (örneğin vimentin ekspresyonunda artma, fodrin ekspresyonunda azalma), hücre adezyon kaybı (örneğin lobüler karsinomlarda izlenen E-kadherin kaybı, az diferansiye karsinomlarda görülen integrinlerdeki kayıp), hücre siklus proteinlerinin ekspresyonundaki artma (örneğin siklinler, ki-67, proliferasyon sağlayan hücre nükleer antijeni), anjiyogenetik faktörlerin ekspresyonunda artma (örneğin vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü) ve proteaz ekspresyonunda artma (örneğin katepsin D, stromelisinler) vardır. Tüm meme kanserlerinde olmasa da bazılarında ortaya

çıkan bu değişikliklerin tümü, malin fenotipin multipl değişikliklerinin bir birikime bağlı olduğunu düşündürmektedir⁹².

2.2.6. Meme Kanseri Evrelemesi

Meme kanserinde evreleme yalnızca hastaya hangi tedavinin seçileceği ve prognoz nasıl olacağı konusunda bilgi vermekle kalmaz, aynı zamanda farklı tedavi tiplerinin kıyaslanmasına da imkan sağlar. Hastalığın anatomik yayılımını esas alarak fizik muayene, çeşitli laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemlerine göre belirlenen klinik evreleme hastalarda prognoz hakkında her zaman en doğru bilgiyi vermemektedir. Zira klinik evreleme tümörün hormon reseptör durumu, grade'i ve büyüme hızı göstergeleri gibi önemli prognoz ölçütlerini içermemektedir. Oysa cerrahi olarak çıkartılan materyalin incelenmesi ile yapılan patolojik evreleme gerçekte prognoz tayininde daha değerlidir.

Başlangıçta meme kanserinin evrelemesi çok daha basit bir yöntemle; lokalize hastalık, bölgesel lenf düğümü tutulumu, uzak metastaz şeklinde yapılmaktaydı. Günümüzde bile cerrahlar arasında bu tarzda bir ayırımı gidilebilmektedir. Bugünkü kriterlerimize uygun ilk klinik evrelemeyi Steintal 1905'te tanımlamış ve meme kanserini bölgesel anatomik yayılımına göre üç gruba ayırmıştır. Fakat tamamen klinik değerlendirmeye dayalı bu sınıflama invaziv ve noninvaziv tümörleri ayıramaması ve erken evre kanserlerde tümör büyüklüğünün prognostik değerini gözardı ettiği için eleştirilmiştir. Bu nedenle 1960'lardan itibaren hem çeşitli merkezlerin farklı tedavi yöntemlerinin kıyaslanması hem de standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için TNM sistemi kullanıma girmiştir. 1977 ve 1992'de bazı değişiklikler yapılan ve bugün dünyada oldukça yaygın kullanılan TNM sisteminde T harfi primer tümör boyutunu, N bölgesel lenf düğümlerini, M ise uzak metastazı temsil etmektedir (Tablo 2)¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

2.2.7. TNM Sistemi

2.2.7.1. Tümör Boyutu (T)

Primer tümör değerlendirilmesi fizik muayene, MM ve USG ile yapılabilir. Fizik muayenede aşıkır tümör saptansa da, MM yapılmalı ve hem aynı hem de karşı memede gizli başka kanser varlığı araştırılmalıdır. Fizik muayenede saptanan tümör çapı ile patolojik incelemede belirlenen gerçek tümör çapının

aynı olma oranı %54 iken görüntüleme yöntemleri kıyaslandığında bu oran %59'dur¹¹⁰.

Bölgesel lenf düğümü metastaz olasılığının ve nüks ve ölüm oranlarının tümör çapı ile doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Özellikle lenf düğümü tutulumu negatif olan olgularda hayatta kalımda primer tümörün çapı çok önemli bir prognostik belirleyici haline gelmektedir. T1a tümörlerde aksiller lenf düğümü metastazı riski %8 iken T1b tümörlerde bu risk %12'ye çıkmaktadır¹¹⁰.

Tümör boyutunun lenf düğümü tutulumundan bağımsız olarak prognoz üzerinde etkili olduğu gözlenmektedir. Tümör çapı 1 cm'nin altında olan lenf düğümü tutulumu negatif hastalarda 10 yıllık sağkalım oranları %90 veya daha yüksektir. Oysa çapı 2-4 cm arasındaki tümörlerde bu oran yaklaşık %55'tir¹¹⁰.



Tablo 2. Meme Kanseri TNM Sınıflandırması, AJCC Kanseri Sınıflama Dokümanı

Sınıflama	Tanım
Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör görüntülenemiyor
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DKİS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (LKİS)	Lobüler karsinoma in situ
Tis (Paget)	Paget hastalığı (tümör eşlik etmeyen) (Paget hastalığı ve eşlik eden tümör var ise tümörün boyutuna göre sınıflandırılır)
T1	Tümör 2 cm'den küçük ise
T1mic	Mikroinvazyon 0,1'cm den küçük ise
T1a	Tümörün en geniş çapı 0,1 cm ile 0,5 cm arasında
T1b	Tümörün en geniş çapı 0,5 cm ile 1 cm arasında
T1c	Tümörün en geniş çapı 1,0 cm ile 2 cm arasında
T2	Tümörün en geniş çapı 2 cm ile 5 cm arasında
T3	Tümörün en geniş çapı 5 cm'den büyüktür
T4	Tümör çapı ne olursa olsun göğüs duvarı, cilt invazyonu veya aşağıdakilerden herhangi biri var ise
T4a	Pektoral kası içermeyen göğüs duvarı invazyonu
T4b	Ödem (portakal kabuğu görünümü) veya meme cildinde ülserasyon veya aynı memede satelit deri nodüllerinin olması
T4c	T4a ve T4b'nin bir arada olması
T4d	Inflamatuvar kanser
Bölgesel lenf nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Sadece ipsilateral mobil aksiller lenf nodlarına metastaz
N2	İpsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mammarian nod metastazı
N2a	İpsilateral aksiller lenf nodu metastazı
N2b	Aksiller nod metastazı olmadan, klinik olarak belirgin olan ipsilateral internal mammarian nod metastazı
N3	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı, veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı ve eşlik eden aksiller lenf nodu metastazı; veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı ve/veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı ve aksiller lenf nodları
N3b	İpsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı ve aksiller lenf nodları
N3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
Uzak metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

EVRELER	TÜMÖR BOYUTU	NOD DURUMU	METASTAZ
EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE 1A	T1	N0	M0
EVRE 1B	T0, T1	N1mi, N1mi	M0, M0
EVRE 2A	T0, T1, T2	N1, N1, N0	M0, M0, M0
EVRE 2B	T2, T3	N1, N0	M0, M0
EVRE 3A	T0, T1, T2, T3, T3	N2, N2, N2, N1, N2	M0, M0, M0, M0, M0
EVRE 3B	T4, T4, T4	N0, N1, N2	M0 ,M0, M0
EVRE 3C	T (HERHANGİ)	N3	M0
EVRE 4	T (HERHANGİ)	N (HERHANGİ)	M1

2.2.7.2. Bölgesel Lenf Nodları (N)

Evrelendirme için bölgesel lenf düğümlerinin değerlendirilmesi yalnızca fizik muayene ile yapılır. İnvaziv kanserli hastalarda tutulan aksiller lenf düğümü sayısı hayatta kalımdaki en önemli prognostik belirleyicidir. On yıllık sağkalım oranı aksiller lenf düğümü tutulumu negatif olgularda %65 iken 4 ya da daha fazla lenf düğümü tutulumu olan olgularda bu oran %15'tir. Ayrıca level 3'te çapı 2 cm'den daha büyük metastatik lenf düğümünün olması prognozu daha kötü hale getirmektedir. Eskiden komplet aksiller diseksiyon amacıyla level 1, 2 ve 3 lenf düğümlerinin tamamı çıkarılmaya çalışılırken günümüzde artık bunun gereksiz olduğu ve toplam on adet lenf düğümünün çıkarılmasının yeterli olduğu düşünülmektedir. Günümüzde aksiller mikrometastazların belirlenmesinde geleneksel hemotoksilen eozin boyama tekniklerinin yanı sıra sitokeratin gibi immünohistokimyasal teknikler ve polimeraz zincir reaksiyonuna bakılması gibi yöntemlere de başvurulmaktadır¹¹¹.

Son yıllarda baştan komplet aksiller diseksiyon yapmak yerine vital mavi boya ya da gama kamera kullanılarak yapılan sentinel lenf düğümü haritalaması ve buna göre komplet aksiller diseksiyon yapıp yapmama kararının alınması bu

girişimin yaratabileceği morbiditeden hastayı sakınmak açısından da giderek klinik kullanıma girmektedir.

Meme kanseri saptanan her olguda aksiller lenf düğümlerinin ve memenin iç kadranslarında yerleşen tümörlerde mamaria interna grubunun USG ile değerlendirilme önerisi kabul görmemiştir. Zira tüm operabl meme kanserlerinde nasıl olsa aksiller diseksiyon yapılmaktadır ve bu sayede de patolojik değerlendirme ile lenf düğümü tutulumu hiç yanılmadan saptanabilmektedir¹¹².

Klinik evrelemede dikkate alınacak bazı özel durumlar şunlardır:

- Makroskopik incelemede rezeksiyon sınırında tümör saptanırsa primer tümörün genişliği değerlendirilemediğinden bu durum Tx olarak kabul edilir.
- Mamografi ile saptanmış nonpalpabl tümörlerde mamogram üzerinde kitlenin en büyük çapı ölçülmeli ve biyopsi sonrasında uygun bir T kategorisi belirlenmelidir.
- Multipl, ipsilateral, invaziv simultane kanserler olduğu zaman T boyutu için en büyük çaplı tümör esas alınmalıdır.
- Simultane bilateral kanserler ayrı ayrı evrelendirilmelidir.
- Tümörün deriye doğrudan yayılımı dışında meme başı çekintisi ve derinin içe doğru çökmesi gibi faktörler T evrelemesini değiştirmez. T evresini değiştirerek T4b düzeyine getiren cilt değişiklikleri ise portakal kabuğu şeklindeki ödem, ülserasyon, derinin fiksasyonu ya da derideki satellit lezyonlardır.
- İnflamatuvar karsinomda altta palpabl kitle bulunsun ya da bulunmasın deride ortaya çıkan endurasyon ve erimatöz değişiklikler T4d bulgusu olarak kabul edilmektedir.
- Kitle ya da invaziv kanser olmadığında meme başının Paget hastalığı Tis olarak kabul edilir. Kitle olduğunda ise evreleme bu tümörün boyutuna göre yapılır.
- Göğüs duvarı tutulumu ile kastedilen pektoral kasların tutulumu değil, kostaların, interkostal kasların ve anterior serratus kaslarının tutulumudur.

2.2.7.3. Metastaz (M)

Meme kanseri saptanan hastalarda klinik evrelemenin bir parçası olarak uzak metastaz aranmasının nasıl yapılacağına dair sorulara klinik pratikte farklı yanıtlar verilmektedir. Görüş birliği olan bir nokta invaziv olmayan tümörlerde uzak metastaz aranmasına gerek olmadığıdır. Meme kanserleri en sık kemik

metastazı yapar. Ancak erken evre meme kanserlerinde kemik metastazı oranı son derece düşüktür. Ayrıca, sintigrafi kemik metastazlarının en erken saptanabileceği oldukça duyarlı ama özgün olmayan bir yöntemdir. Şayet sintigrafide aktivite farklılığı yaratan kemik lezyonları varsa o zaman direkt radyografi, tomografi ya da MRG'ye başvurulabilir. Meme kanserinin akciğer ve plevra metastazları sıklıkla asemptomatikken akciğer radyografisinde parankimal dansite artışı veya plevral efüzyon biçiminde saptanırlar. Meme kanserinde karaciğer metastazı klinikte az görülen ama otopside sık rastlanılan bir bulgudur. Metastazların saptanmasında enzim düzeyi ölçümünün değeri yoktur. Rutin klinik uygulamada invaziv meme kanserlerinde metastaz olasılığı çok yüksek olmasa da akciğer radyografisi, üst abdomen USG'si ve kemik sintigrafisi yapılmaktadır. Bunun amacı yalnızca klinik evrelemeyi mutlak bir doğrulukla yapmak değil, aynı zamanda tedavi sonrası ortaya çıkabilecek patolojilerin karşılaştırılabilmesidir. Daha seyrek görülen olası metastaz alanları ise ancak klinik varsa taranmaktadır. Örneğin nörolojik belirtileri olan hastalarda nöroloji ve beyin cerrahisi incelemesi ve gerektiğinde ileri tetkiki uygundur.

2.2.8. Meme Kanserinde Tedavi

2.2.8.1. Meme Koruyucu Cerrahi

Meme kanserinin meme koruyucu cerrahi (MKC) ile tedavisi çok eski tarihlere dayanmaktadır. Başlangıçta tek başına parsiyel mastektomi veya lokal eksizyon ile tedavi edilen hastalarda lokal nüks oranları genellikle %25 dolayında ve hatta %33-37'lerde gerçekleşmiş, ancak zamanla geriye kalan memenin ışınlanması da gerekli olduğunun anlaşılmasıyla MKC geniş bir uygulama alanına kavuşabilmiştir¹¹³.

MKC, Londra'daki Guy's hastanesinde 1961 yılında başlayan ve 10 yıllık bir takip süresinden sonra 1972 yılında yayınlanan bu konudaki ilk randomize klinik çalışma ile bilimsel temellere oturmaya başlamıştır¹¹⁴. Bu çalışmada "T1, T2" ve "N0, N1" meme tümörleri olan 50 yaş ve üstü kadınlar radikal mastektomi ve lumpektomi olmak üzere iki gruba ayrılmış ve her iki gruba da postoperatif radyoterapi uygulanmıştır. On yıl sonundaki sağkalım istatistikleri, Evre 1 kanserlerde iki grup arasında hiçbir fark olmadığını göstermiştir. Evre 2 kanserlerde ise radikal mastektomi grubunda sağkalımın daha uzun olduğu anlaşılmıştır. Sonradan yapılan değerlendirmeler ile lumpektomi grubundaki yüksek lokorejyonel nüks oranı ve sağkalımdaki fark, radyoterapi dozlarının

düşük olmasına bağlanmıştır. Bu çalışma, planlanmasında ve yürütülmesindeki bazı eksikliklere rağmen, MKC'nin gerçek değerini bilimsel olarak kanıtlayan altı tane güvenilir randomize çalışmanın başlamasına yaptığı katkı nedeniyle günümüzde de değerini korumaktadır.

MKC'nin modifiye radikal mastektomi (MRM) kadar iyi sonuçlar verdiğini kanıtlayan ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yürütülen bir çalışma 1995'te yayınlanmıştır¹¹⁵. Bu ve buna benzer diğer çalışmalar MKC'nin toplam ve hastalıksız sağkalım açısından MRM kadar iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir¹¹⁶. Lokal nüks gelişimi her iki teknikte de istatistiksel olarak farklı değildir. Bu çalışmaların açıklamakta yetersiz kaldığı önemli bir nokta "sağkalımı artırmak için lokal tümör kontrolünü iyileştirmeye yönelik yeni çalışmaların ve çabaların gerekli olup olmadığıdır"¹¹⁷.

Meme koruyucu cerrahi Evre 0, 1, 2 ve 3A meme kanserinde endike olup, invaziv duktal kanserli hastalarda MKC kararı verilirken göz önünde bulundurulması gereken faktörler şu şekilde özetlenebilir: Hastanın tercihi, tıbbi nedenler, kozmetik sonuçlar, hastanın yaşı, tümörün boyutu ve sayısı, aksiller lenf nodlarının durumu, histopatolojik bulgular, mamografik bulgular, postoperatif radyoterapi, adjuvan kemoterapi ve hormonoterapi uygulanıp uygulanamayacağının bilinmesi.

Meme koruyucu cerrahi tedavisinin kontrendikasyonları ise şunlardır¹¹⁸: Daha önceden meme veya toraks duvarına orta veya yüksek dozda radyoterapi uygulanmış olması, gebelik, MM'de yaygın malinite yönünden kuşkulu mikrokalsifikasyon varlığı, tatmin edici kozmetik sonuç sağlayıcı tek bir insizyon yoluyla lokal eksizyonla çıkarılamayan yaygın hastalık, histopatolojik olarak cerrahi sınır pozitifliğidir. Rölatif kontrendikasyonlar arasında deriyi kapsayan aktif bağ dokusu hastalığı (özellikle lupus ve skleroderma), 5 cm'den büyük tümörler, fokal cerrahi sınır pozitifliği, BRCA 1/2 mutasyonu olan 35 yaşın altında veya premenopozal kadınlar bulunmaktadır.

MKC tedavi sonrası ipsilateral rekürrens ya da kontralateral meme kanseri riskinde artış olabilir. Riski azaltmak için profilaktik bilateral mastektomi düşünülebilir.

2.2.8.2. Mastektomi

Mastektomi (radikal veya modifiye), geçtiğimiz yüzyılda meme kanserinin tedavisinde kullanılan dominant cerrahi prosedür olmuştur. Ancak günümüzde MKC çoğu hekim tarafından meme kanserinde standart tedavi şekli olarak kabul görmektedir¹¹⁹. Meme kanserinin yararlı biçimde cerrahi tedavisinin yapılabilmesi için klinik olarak çok ilerlememiş olması gerekmektedir. Eğer hastalarda; kol ödemi (meme kanserine bağlı), inflamatuvar karsinom, uzak metastaz, parasternal bölgede tümöre ait kitleler, supraklavikular ganglionlar, meme derisinde satellit tümörler, meme derisinde karsinoma bağlı ülserasyonlar, meme derisinde yaygın ödem, aksillada 2,5 cm'den daha büyük, çevre dokulara fikse lenf nodülleri saptanırsa hastalık inoperabl kabul edilir.

Meme kanseri tedavisinde uygulanmış ve uygulanmakta olan mastektomiler şu şekilde sıralanabilir: Radikal mastektomi, genişletilmiş veya süper radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi, total (basit) mastektomi, kurtarma (salvage) mastektomi, subkutanöz mastektomi.

Radikal mastektomi: Tarihsel önemi dışında uygulama alanı olan bir tedavi yöntemi değildir. Radikal mastektomi lokal ve bölgesel kontrolde etkili olmasına karşın ciddi biçimde fiziksel bozukluklara sebep olmaktadır. Girişim, tüm meme dokusu, pektoralis majör-minör kası ve aksiller dokunun çıkarılması esasına dayanır¹²⁰.

Modifiye Radikal Mastektomi: Tüm meme dokusu, pektoralis majör kasının fasyası, pektoralis minor kası ve aksiller lenf dokusu çıkarılır¹²⁰. Endikasyonları şunlardır¹¹³: Evre 1-2 tümörler, evre 3 tümörler (ancak pektoralis majör kasına fikse olmayan ve kitlesel aksiller metastazı olmayan hastalar), konservatif tedavi ile emniyetli sınır sağlanamayan lezyonlar, tümörün meme hacmine oranının büyük olması, hastanın tercihi, gebelik (1. veya 2. trimesterde), gerek tümör büyüklüğü, gerekse lokalizasyon bakımından, tümör çıkarıldıktan sonra kozmetik yönden uygun şeklin sağlanamaması, tümörün yaygın intraduktal komponenti olması, postoperatif dönemde hastayı takip etme zorluğunun olması, radyoterapiye kontrendike bir durumun olması (hamilelik, ileri evre akciğer hastalığı), tümörün 5 cm'den büyük olması, memeye daha önceden radyoterapi yapılmış olması, aktif bağ dokusu hastalığının varlığı, multifokal, multisentrik lezyonların olması ve mamografide difüz mikrokalsifikasyonların bulunması.

Total Mastektomi: Bu girişimle, meme başı, areola, meme cildinin büyük bir kesimi, tüm meme dokusu ve pektoralis major kasının fasiası çıkarılır. Ayrıca meme kuyruğunun diseksiyonu sırasında birkaç tane düzey 1 seviyesinde lenf bezi de çıkartılabilir. Total mastektomi endikasyonları şunlardır¹²¹: Erken veya operabl meme kanserlerinde primer tedavi olarak, meme koruyucu tedavi yapılanlarda gelişen nüksler veya yeni oluşan karsinomlarda, ülser olmuş veya olma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini arttırmak için (tuvalet mastektomisi), yaşlılarda veya ameliyat riski olan, aksillası negatif genç hastalarda ve bazı olgularda profilaktik amaçla yapılabilir.

Profilaktik Mastektomi: Cerrahi endikasyonları şunlardır¹²²: Birinci derecede akrabalarının 2 veya daha fazlasının premenopozal dönemde meme kanseri tanısı almış olması, birinci derecede akrabasında premenopozal dönemde bilateral meme kanseri varlığı, biyopsi ile kanıtlanmış atipik duktal veya lobüler hiperplazi tanısı, biyopsi sonucu duktal veya lobüler karsinoma in situ tanısı, histopatolojik olarak lobüler ve multifokal kanser tanısı (Bu özelliklere sahip olanlarda karsinom gelişme riski normale göre beş kat daha fazladır).

Kurtarma (Salvage) Mastektomisi: Kurtarma mastektomisi daha önce koruyucu tedavi yapılmış hastalarda nüks veya aynı memede yeni kanser geliştiği zaman yapılır. Eğer, ilk tedavide aksiller küraj veya aksillaya radyoterapi uygulanmış ise girişim total mastektomi ile sınırlı kalır. Radyoterapi yapılmış hastalarda girişim yapıldığı zaman genelde yara iyileşmesi ciddi bir sorun oluşturmamaktadır¹²³.

Mastektomi sonrası gözlenebilen komplikasyonlar arasında erken dönemde; pnömotoraks, enfeksiyon, cilt nekrozu, seroma (lenfösel), sinir kesilmesi, geç dönemde; lenfödem, postmastektomi ağrı sendromu bulunmaktadır¹²¹.

2.2.8.3. Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu

Aksiller lenf nodu diseksiyonu, koltuk altı yağ dokusu ve gözenekli doku ile birlikte lenf bezlerinin çıkartılmasıdır¹²⁴. Aksilla anatomik olarak üstte aksiller ven, lateralde latissimus dorsi kası, medialde serratus anterior kası ve iç-ön kesimde pektoral kasın kenarı ile sınırlıdır. Aksilladaki lenf bezi sayısı 20-35 arasında değişmekte olup üç düzeyde incelenmektedir¹²⁵.

Düzey 1: M. pektoralis minörün yan ve alt kesimindeki

Düzey 2: M. pektoralis minörün arkasındaki

Düzey 3: M. pektoralis minörün medialindeki lenf bezleridir.

Aksiller diseksiyonun amacı lokal kontrolü sağlamak, hastalığın evresini belirlemek, kemoterapi ve radyoterapi gibi yapılması düşünülen ek tedavi yöntemleri hakkında karar vermek, prognostik bilgiler sağlamaktır. Günümüzde sentinel lenf nodu biyopsisi meme kanserinin bölgesel lenf nodlarına yayılımını araştırmak için uygun bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Doğruluğu yapılan pek çok çalışma ile gösterilen sentinel lenf nodu biyopsisi için adaylar; klinik olarak aksiller lenf nodu palpe edilmeyen, T1 ve/veya T2 primer tümörü olan ve neoadjuvan kemoterapi uygulanmamış hastalardır. Ayrıca hastanın yaşı ve genel sağlık durumu sistemik adjuvan tedaviye elverişli olmalı, perioperatif lenfosintigrafide intramammar lenf noduna drenaj gösterilmelidir¹¹⁹.

2.2.8.4. Radyoterapi

Radyoterapi meme kanseri tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Evre 1 veya evre 2 invaziv meme kanseri ve DKİS patolojisindeki tümörlerde meme koruyucu cerrahi sonrası sıklıkla uygulanmaktadır. Mastektomiye takiben evre 1 ve evre 2 hastalığı olan olgularda adjuvan tedavideki rolü iyi bilinmekte olup, evre 3 hastalığa kombine tedavi yaklaşımının değişmez bir parçasıdır. Kemik ve beyin metastazı gibi durumlarda radyoterapi önemli bir palyatif tedavi modalitesi olup mastektomi sonrası göğüs duvarı ve bölgesel lenf nodlarındaki rekürren hastalığın tedavisinde tek başına veya cerrahi ile kombine kullanılabilir¹²⁶. Lumpektomi ya da reeksizyonla cerrahi sınırları negatif, sınırlı hastalığı olan DKİS'li olgularda lokal rekürrens riskini azaltmak için radyoterapi uygulanmaktadır. Çok küçük boyutlu (<0.5 cm) ve düşük dereceli solid, kribriiform ve papiller subtiplerinde tek başına eksizyon tedavi için yeterli olabilmektedir¹²⁷. Amerikan Radyoloji Derneği, Amerikan Cerrahi Derneği, Amerikan Patoloji Derneği ve Cerrahi Onkoloji Derneği DKİS'li olgularda değerlendirme ve tedavi standartları belirlemiştir. Buna göre patolojik olarak tespit edilmiş tümör odağı 4 cm'den küçük olan DKİS'li olgular, multifokal ya da multisentrik hastalığı olmayanlar, eksizyonel biyopsi sonrası cerrahi sınır pozitifliği bulunmayan olgular MKC ve radyoterapi için aday olarak görülmektedirler¹²⁶⁻¹²⁹.

2.2.8.5.Kemoterapi

'The National Surgical Adjuvant Breast Project (B18)' (NSABP) isimli çalışma ile operabl meme kanserli olgularda neoadjuvan tedavinin rolü ortaya konmuştur. Bu çalışmaya kemoterapi sonrası cerrahi veya cerrahi sonrası primer kemoterapi uygulanan olgular randomize şekilde dahil edilmiş ve 5 yıllık takip sonunda, her iki grup arasında hastalıksız sağ kalım süresinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada, lumpektomi için tümör yükü büyük olgularda ilk olarak neoadjuvan kemoterapi uygulanması gerektiği vurgulanmıştır¹¹⁹. Günümüzde operabl evre 3a meme kanserli olgularda, lumpektomi ve aksiller diseksiyon öncesinde doksorubisin içeren neoadjuvan kemoterapi şemasını öneren çalışmalar mevcuttur. Aynı çalışmalarda cerrahi sonrası mümkünse adjuvan radyoterapi ve ek adjuvan kemoterapi de önerilmektedir¹³⁰. Adjuvan sistemik tedavi primer cerrahi tedaviden sonra kemoterapi veya diğer potansiyel sitotoksik ajanların uygulanması olarak tanımlanmaktadır. Sistemik tedavinin amacı rezidü kalması muhtemel, potansiyel mikroskobik tümör odaklarını yok etmektir. Klinisyen bu durumda hangi hastaların okült hastalık için risk taşıdığına ve kemoterapi uygulanması gerektiğine karar vermek durumundadır. Genel olarak adjuvant tedavi 10 yılda %10'dan fazla relaps riski olan olgulara uygulanmaktadır¹¹⁹. Nod pozitif ve nod negatif hastalıkta adjuvan tedavi olarak kemoterapi ve hormon reseptör durumuna göre tamoksifen tedavisi uygulanmaktadır.

2.3. Memede Görüntüleme Yöntemleri

2.3.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, magnet adı verilen cihazlarla oluşturulan ana manyetik alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanmaktadır. MRG yumuşak doku kontrastı en yüksek görüntüleme yöntemidir. İyonizan radyasyon içermemesi ve multiplanar kesitlerin elde olunabilmesi, yeni görüntüleme teknikleri ile anatomik, fizyopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin gösterilmesi MRG'yi en önemli görüntüleme yöntemlerinden birisi yapmaktadır. MRG ilk kez 1946 yılında Blach ve Purcell isimli fizikçiler tarafından tanımlanmıştır. MRG'nin insan vücudundaki kullanımı ise ilk kez 1973 yılında Paul Lauterbur tarafından gerçekleştirilmiştir. 1980 yılında Hawkens, MRG'nin multiplanar görüntüleme

özelliğini ortaya çıkarmış ve bu yöntemle ilk lezyonu saptamıştır. Meme lezyonları üzerinde ilk kullanımı 1979 yılında Peter Monsfield ve arkadaşlarının çalışmaları ile in vitro görüntüleme ile yapılmıştır¹³¹. Ülkemizdeki ilk MRG ünitesi 1989 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı bünyesinde açılmıştır.

MRG sinyal oluşum mekanizmasının temelinde atom çekirdeğinin temel yapısında olan proton ve nötronlar rol oynamaktadır. Bir atom çekirdeğindeki proton ve nötron toplamına nükleon denilmektedir. Proton ve nötronların kendi etraflarında sürekli olarak yaptığı spin hareketi sonucunda elektriksel yük ve çevrelerinde doğal bir manyetik alan oluşmaktadır. MRG incelemesinde sinyal nükleon sayısı tek olan yapılardan alınmaktadır. Çekirdekte tek sayıda nükleonu bulunan bu elementlerden (hidrojen, karbon, fosfor, sodyum) dokuda en fazla miktarda bulunan ve en güçlü manyetik dipol hareketlerine sahip olan hidrojen (H^+) MRG'de sinyal oluşmasında kullanılan temel elementtir. Magnet içerisine yerleştirilmiş dokuda protonlar paralel ve antiparalel olarak dizilmekte olup paralel olarak dizilen vektör sayısı her zaman daha fazladır. Bu nedenle dokunun net manyetik vektörü magnetin oluşturduğu ana manyetik alan vektörüne paralel olmaktadır. Ayrıca manyetik alandaki protonlar, spin hareketlerinin yanısıra manyetik alan gücü ile orantılı olarak değişen topaç hareketine benzeyen presesyon hareketi (salınım) yapmaktadır. Salınım hareketinin frekansı, yani protonun birim sürede kendi etrafındaki dönüş sayısı Larmor frekansı ile tanımlanmaktadır. Formülize edilen bu değer hidrojen atomu için 1,5 T gücünde cihazda 42,6 MHz/T, 0,6 T gücünde cihazda ise 25,54 MHz/T'dir. Atomun Larmor frekansını belirleyen faktör cihazın Tesla gücüdür. Larmor frekansı arttıkça dış ortama verilen sinyal artmaktadır.

MR cihazında istenmeyen sinyallerin (noise-gürültü) oluşumunu önlemek için, dış ortamdan gelebilecek radyo dalgalarını izole eden ve Faraday kafesi adı verilen özel bir yalıtım sistemi mevcuttur. Güçlü manyetik alan oluşturmak için süper iletken magnetler kullanılmaktadır. MRG aygıtında, manyetizasyonu sağlayan ana magnet dışında, görüntü oluşturmak için shim sargıları, gradient sargıları, radyofrekans (RF) sargılar ve transmit (iletici) sargılar kullanılmaktadır. MRG'de ana manyetik vektöre paralel net longitudinal manyetizasyonun yönü RF darbesi uygulanarak değiştirilmektedir. RF darbesi kesilir kesilmez, protonlar hızla ilk, kararlı hallerine dönmeye başlamakta ve RF darbesi sonrası ana

magnete dik düzlemde “in phase” hale gelerek transvers manyetizasyonu oluşturan protonlar (aynı anda presesyon frekansı yapan), inhomojen ortam nedeniyle hızla “out of phase” olarak transvers manyetizasyonun vektörel değerinin azalmasına neden olmaktadır. Transvers manyetizasyonun süresi bu nedenle çok kısadır. Genellikle dokuların T2 süresi, T1 süresinden kısadır.

Longitudinal relaksasyon, protonların longitudinal manyetizasyonlarını tekrar kazanmasıdır, ana manyetik alanın gücüne, dokuların iç yapı özelliklerine göre değişir. Transvers relaksasyon, protonların transvers manyetizasyonlarını kaybetmesidir.

T1 relaksasyon zamanı, başlangıç longitudinal relaksasyon miktarının %63'ünün tekrar kazanılması için geçen süre, T2 relaksasyon zamanı, ise transvers manyetizasyonun en yüksek değerinin %63'ünü kaybetme süresidir. Time of repetition (TR), RF darbelerinin yeniden uygulanması için geçen süredir. Time of echo (TE), RF darbesi sonrasında eko toplama zamanına kadarki süredir.

Uygulanan 90^0 RF darbesi ile dokunun longitudinal manyetizasyonu yok edilmektedir. Longitudinal manyetizasyonun tekrar kazanılması için geçen süre T1 sinyalinin belirlediği için TR kısa tutularak dokuların longitudinal manyetizasyonunu tekrar kazanması önlenmektedir. Sık aralıklarla tekrarlayan RF darbeleri ve TR süresinin kısa tutulması ile T1 ağırlıklı görüntüler oluşturulmaktadır. T2 ağırlıklı görüntü elde edilmesi için longitudinal manyetizasyonun 90^0 yatırılmasıyla elde edilen transvers manyetizasyon kullanılmaktadır. Transvers manyetizasyon vektörünün boyutu arttıkça elde edilen sinyalin şiddeti de artmaktadır. Bu nedenle en büyük değerde transvers manyetizasyon elde edilebilmesi için RF darbesi öncesi dokuda en büyük boyutta longitudinal relaksasyon bulunmalıdır. Longitudinal relaksasyonun ilk başlangıçtaki değerini alması için RF darbeleri arasında uzun bir bekleme yapılmalıdır. Yani TR değeri uzun tutulmalıdır. Uzun TR değerlerinin seçilmesi ile dokudaki longitudinal manyetizasyon farkları yok edilerek görüntünün T2 ağırlıklı olması sağlanmaktadır. Spin eko (SE) ağırlıklı görüntülerde 90^0 RF darbesi sonrası longitudinal manyetizasyon manyetik alana dik düzleme yatırılmakta ve oluşan transvers manyetizasyon en büyük boyutuna ulaşmaktadır. Gradient eko (GRE) ağırlıklı sekanslarda RF darbesi 0^0 - 90^0 arası varış açısında yollanarak longitudinal manyetizasyonda yapılan azalma ve

transvers manyetizasyon değeri değiştirilebilmektedir. Inversion recovery sekanslarda ise 180° RF darbe uygulanarak dokunun net longitudinal manyetizasyonu tam tersi yöne dönmektedir. Sonrasında gönderilen 90° ve 180° RF darbe dizileri ile görüntüler elde olunmaktadır. Bunların dışında TR, TE ve RF darbesi zamanlaması, uygulama süresi gibi bazı parametreler değiştirilerek STIR (“Short Tau Inversion Recovery”), SPIR (“Spectral Saturation Inversion Recovery”), TSE (FSE, “Turbo Spin Echo”), GRE, EPI (“Echoplanar Imaging”) gibi birçok yeni görüntüleme teknikleri geliştirilmektedir. TSE tetkik süresini kısaltmak için geliştirilmiş hızlı bir görüntüleme tekniğidir. STIR ve SPIR teknikleri yağ baskılama teknikleri olup yağlı dokuların sinyal vermesini önleyerek sıvılardan ve ödemli dokudan gelen sinyallerin belirginleşmesini sağlamaktadır. STIR’da yağ dokusu ile aynı null pointe sahip gadolinyum bileşiklerinin baskılanması nedeniyle kontrast madde kullanılmamaktadır. Kontrastlı yağ baskılı incelemeler SPIR sekansı ile yapılmaktadır. Sıklıkla gadolinyum bileşiklerinden oluşan kontrast maddeler kullanılmakta ve dokularının T1 ve T2 sürelerini kısaltarak etki göstermektedir. T1 süresi kısalması dokuda parlama, postkontrast T2 görüntülerde ise T2 kısalmasına bağlı doku parlamasında azalma izlenmektedir¹³¹.

2.3.1.1. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme

Meme lezyonlarının taramasında kullanılan ucuz ve kolay ulaşılabilir bir tarama yöntemi olan MM, USG gibi yardımcı görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanılsa da benin ve malin lezyonların ayırımında sınırlılıkları mevcuttur¹³². Meme MRG, memenin malin lezyonlarını saptamada ve evrelemede duyarlılığı oldukça yüksek bir görüntüleme yöntemidir^{133,134}. Ancak, meme MRG hiçbir zaman MM ve USG’den ayrı düşünülmemelidir. Kontrastlı meme MRG incelemesinin %71-100 gibi yüksek özgüllüğünden bahseden yayınlar mevcuttur. Ancak bazen benin ve malin lezyonların kontrastlanma paternleri birbirine benzeyebilmektedir. Bu durumda morfolojik özellikler ve kontrastlanma paterni bir arada değerlendirilmelidir. Bununla birlikte spektroskopi ya da difüzyon gibi özel sekanslar eklenerek özgüllük yükseltilebilmektedir^{135,136}. 1,5 T cihazda eklenen difüzyon görüntüler ile özgüllüğün arttığı bilinmektedir^{137,138}. MM ile benzer olarak meme MRG değerlendirmede standardizasyonu sağlamak için ACR (American College of Radiology; Amerikan Radyoloji Koleji)’nin önderliğinde toplanan Uluslararası Meme MRG Çalışma Grubu’nun

(International Working Group on Breast MRI) çalışmaları sonucunda, teknik ve raporlama ile ilgili kullanılacak terminoloji belirlenerek BIRADS sınıflama sistemi geliştirilmiştir¹³⁹.

2.3.1.2. Meme MRG Endikasyonları

MM'de zaman zaman, ek çekimlere ve USG incelemeye rağmen çözümlenemeyen şüpheli bulgular saptanabilmektedir. Bunlar çoğunlukla tek projeksiyonda izlenen şüpheli parankimal distorsiyonlar veya asimetrik fokal yoğunluklardır. Benzer şekilde US incelemelerde de mamografik karşılığı olmayan şüpheli hipoekoik alanlar izlenebilmektedir. Bulgular bazen belirsiz olabilmekte ve BIRADS 1 ile BIRADS 4 arasında geniş bir yelpazede yorumlanabilmektedir¹³⁶. Böyle durumlarda gerçekten bir lezyon olup olmadığının ortaya konması amacıyla meme MRG gerçekleştirilebilmektedir. MRG'nin problem çözücü olarak kullanımına diğer örnekler, MM'de sadece tek projeksiyonda izlenebilen lezyonların lokalizasyonlarının belirlenmesi ve geçirilmiş operasyona sekonder oluşan skarların tümörden ayırt edilebilmesidir. Ayrıca fizik muayenede kuşku bulguları veya hemorajik meme başı akıntısı şikayeti olan ancak konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde herhangi bir lezyon izlenmeyen olgularda MRG yararlıdır^{136,140}.

MRG cerrahi öncesi tümör boyutu, multifokal-multisentrik odak varlığını göstererek uygulanacak cerrahi yöntemin seçiminde MM, USG ve fizik muayeneye üstünlük sağlamaktadır. Geniş olgu serileri ile yapılan çalışmalarda, MRG ile olguların yaklaşık üçte birinde konvansiyonel yöntemlerde izlenmeyen ek tümör odakları gösterilmektedir. Geniş tümör boyutu ve multisentrik odakların varlığı MKC için kontrendikasyon kabul edilmektedir. Böyle olgularda mastektomi tercih edilmektedir. Bir çalışmada preoperatuar MRG incelemelerin, olguların %30'unda tedavi planında değişikliğe yol açtığı gösterilmektedir^{141,142}. MRG incelemenin konvansiyonel yöntemlere diğer bir üstünlüğü pektoral kas ve göğüs duvarı invazyonunu gösterebilmesidir. Ayrıca evreleme amaçlı yapılan bilateral meme MRG incelemelerde karşı memede yaklaşık %3-5 oranında rastlantısal senkron tümör saptandığı bildirilmektedir¹⁴³. Tüm bu katkı ve üstünlüklerine rağmen meme MRG yöntemin oldukça pahalı ve zor erişilir olması nedeniyle, gerçekten katkı sağlayacağı düşünülen olgularda tercih edilmelidir. MRG'ye özellikle yoğun meme parankimi, silikon implantlar veya daha önce geçirilmiş operasyonlar gibi nedenlerle memenin mamografik olarak

değerlendirilmesinin güçleştiği olgularda veya pektoral kas ve göğüs duvarı invazyonu kuşkusu varsa başvurulmalıdır. Bunlara ek olarak biyopside invaziv lobüler karsinom saptanmışsa veya yaygın intraduktal komponent olasılığı varsa preoperatuar meme MRG önerilmektedir. Bu tür tümörlerde konvansiyonel yöntemlerin tümör boyutunu belirlemede özellikle yetersiz kaldığı bildirilmektedir^{136,144,145}.

Eksizyonel biyopsi sonrası patolojik incelemede cerrahi sınır pozitifliği saptanan olgularda bir üst basamak cerrahi tedaviyi belirlemede rezidüel tümör olup olmadığının gösterilmesi, eğer varsa yerinin ve boyutunun saptanması gerekmektedir. MRG konvansiyonel yöntemlerde rezidü izlenmeyen olgularda, memedeki tümör yükünü göstermede oldukça başarılıdır¹⁴⁶. Postoperatuar erken dönemde gerçekleştirilen MRG’de, operasyon lojunda seroma kavitesi izlenmektedir. Kavitenin çevresel kontrast tutması normaldir. Bu kavitenin duvarı 5 mm’den ince ve düzgün olmalıdır. İrregüler, nodüler veya 5 mm’den kalın çevresel kontrast tutulumu rezidüel tümör düşündürmektedir. Postoperatuar dönemde gerçekleştirilecek MRG postop yalancı pozitif sonuçlara yol açabileceğinden en erken operasyondan 14-28 gün sonra yapılmalıdır¹⁴⁷.

Meme kanserlerinin %0,3-0,8’i ilk olarak primeri bilinmeyen aksiler lenf nodu metastazı şeklinde ortaya çıkmaktadır¹⁴⁷. MM ve USG ile primer tümörün gösterilemediği olgularda meme MRG endikasyonu vardır. MRG’nin böyle olguların %75-86’sında tümörü gösterebildiği bildirilmektedir^{148,149}. Olson ve arkadaşları primer tümörün araştırıldığı hastaların yarısında MRG bulgularının tedavi planının değiştirilmesine yol açtığını bildirmektedir¹⁵⁰.

TNM sınıflamasına göre T3-T4 tümörü, çok sayıda lenf nodu metastazı veya her ikisi birden olan evre 3B olgularda, mikrometastazlar olabileceği düşünülerek hem surveyi iyileştirmek hem de tümör yükünü azaltarak meme koruyucu girişimlere olanak sağlamak amacı ile neoadjuvan kemoterapi uygulanmaktadır¹⁴⁷. Yaygın tümörü bulunan olgularda MM’de tümör sınırlarını fibroglandüler dokudan ve tedavi sonrasında canlı tümör dokusunu fibrozisten ayırt etmek oldukça zordur. Seçilmiş olgularda neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında en başarılı sonuçlar MRG ile elde edilmektedir^{151,152}.

BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu olan kişilerde ailesel meme ve over kanseri sıklığıdır. BRCA1 mutasyonlu olguların hayat boyu meme kanserine yakalanma riski %80 olup, kanser normal popülasyona göre daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır¹⁵³. Bu nedenle taramanın MRG ile yapılması önerilmektedir. Tarama amaçlı çekilen MRG'lerde sadece MRG ile gösterilebilen kanser saptama oranı %1-4 olarak bildirilmektedir¹⁵⁴. Literatürde yüksek riskli olgularda meme MRG'nin rolünü araştıran çalışmalarda hasta popülasyonları ve inceleme tekniğinde farklılıklar bulunmaktadır. BRCA gen mutasyonlarının yanı sıra özgeçmişinde meme kanseri, biyopsi ile ispatlanmış atipik duktal hiperplazi veya in situ lobüler kanser öyküsü, en az bir yakın akrabada meme kanseri öyküsü veya meme kanseri riskinin arttığı düşünülen Li-Fraumeni sendromu, Cowden sendromu, Peutz-Jeghers sendromu gibi hastalıkları olan kişiler yüksek riskli kabul edilmektedir¹³⁶.

MKC ve radyoterapi uygulanan hastalarda, parankimal distorsiyon ve ödem nedeniyle MM ve USG ile değerlendirme güçleşmektedir. Tedavi görmüş kişilerde MM'nin duyarlılığı genel popülasyona göre son derece düşüktür. MM'nin ancak nükslerin %25-45'ini gösterebildiği bildirilmektedir^{135,136}. MKC ve radyoterapi sonrası skarın nüksten ayırt edilmesi ve nüks tümörün erken dönemde saptanması meme MRG'nin esas endikasyonlarından biridir. Tedavi sonrası erken dönemde, radyoterapi gören meme ve skar dokusu genellikle diffüz ve yoğun, bazen yamalı tarzda kontrast tutulumu göstermektedir. Bu durum ilk 12 ay içinde çok belirgindir. Bu süre içinde MRG inceleme önerilmemektedir. 12-18. aylar arasında bazı olgularda meme yine diffüz ancak daha yavaş kontrast tutulumu gösterebilmektedir. Bu süreden sonra kontrast tutulumuna ancak olgu bazında rastlanmaktadır. Bu dönemde, radyoterapinin fibrozis etkisine bağlı olarak normal parankimin de kontrast tutulumu baskılandığından MR incelemenin duyarlılığı normal popülasyona göre artmaktadır. Bu nedenle MRG nükslerin saptanmasında son derece başarılıdır¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Yanlış pozitif sonuçları önlemek için, MRG incelemenin benin cerrahi girişimlerden 6 ay sonra, MKC ve radyoterapiden sonra ise 18 ay sonra planlanması önerilmektedir¹⁵⁷.

Meme MRG endikasyonları içinde kontrast maddeye tek ihtiyaç duyulmayan endikasyon meme implantlarının değerlendirilmesidir. MM ve USG implant rüptürlerinin gösterilmesinde oldukça yetersizdir. Su, yağ ve silikonun

sinyal özelliklerinin farklı olması, rüptür tanısında MRG'yi diğer tüm yöntemlerden daha başarılı kılmaktadır¹⁵⁸.

2.3.1.3. Görüntüleme Tekniği

Meme MRG'de günümüzde kabul gören temel yaklaşım hem morfolojik hem de kinetik incelemeye olanak tanıyan kombine yaklaşımdır. Schnall ve arkadaşları ortak parametreler ile başarılı sonuçlar bildirmektedir¹⁵⁹. ACR Uluslararası Meme MRG Çalışma Grubunun verilerine göre meme MRG incelemelerde ortak bir dil kullanmak için teknik gereklilikler şu şekildedir;

Meme MRG İncelemenin Zamanlaması: Meme MRG incelemesi hormonal değişikliklerin yanlış pozitif sonuçlara yol açmaması için siklusun 7. ve 17. günleri arasında programlanmalı ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda tedaviye 6 hafta ara verildikten sonra çekimin gerçekleştirilmesi gerekmektedir¹³⁶⁻¹⁴⁰.

Manyetik Alan Gücü: Meme MRG'de yağ baskılama tekniklerinin kullanımına izin vermesi, sinyal gürültü oranının yüksek olması ve gereklilik halinde spektroskopi ya da difüzyon gibi özel sekansların kullanımına olanak sağlaması nedeniyle 1,5 T MRG cihazı tercih edilmelidir¹⁵⁵.

Hastanın Pozisyonu ve Koil Seçimi: İnceleme pron pozisyonunda, tercihen her iki memenin içine girdiği, bazılarında kompresyonun da uygulanabildiği özel meme koilleri ile gerçekleştirilmektedir. Kompresyon, solunuma bağlı hareket artefaktlarının azaltılması ve meme kalınlığının düşürülmesi nedeniyle yararlıdır. Ancak, lezyonların kontrast tutulumunu azaltabileceğinden aşırı kompresyondan kaçınılmalıdır. Her iki memeyi incelemek ve buna uygun koil seçiminde bulunmak, karşılaştırmalı değerlendirmeye olanak tanınması ve karşı memenin de %3-5 oranında malinite riski taşıması nedeniyle önemli bir üstünlük sağlamaktadır¹⁴³.

Görüntüleme Planı: MM ile korelasyonun kolay olması açısından aksiyel ya da sagittal planda görüntüler alınmaktadır. Kardiyak ve respiratuar hareketlere bağlı artefaktların görüntüyü engellememesi için faz kodlama yönünün uygun şekilde seçilmesi gerekmektedir (sagittal için superior-inferior yönde, aksiyel için soldan-sağa)^{136,153}.

Sekanslar: İlk olarak incelemeye T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler alınarak başlanmaktadır. Kist, ödem, intramamarian lenf nodları ve bazı fibroadenomlar T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde hiperintens sinyal özellikleri göstermektedir¹⁶⁰.

T2A incelemede fast spin echo (FSE), turbo spin echo (TSE) veya rapid acquisition with relaxation enhancement (RARE) gibi hızlı sekanslar tercih edilmektedir. Lezyonların saptanmasında ve karakterizasyonunda asıl önemi olan T1 ağırlıklı (T1A) kontrastlı görüntüler, dinamik fazlı olarak elde olunmalıdır. Üç boyutlu serilerin (FLASH, SPGR, T1-FFE gibi) avantajı ardışık ince kesitlerle yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilebilmesi ve multiplanar rekonstrüksiyon yapılabilmesidir. Yağ doku ve kontrastlanan lezyonlar parlar, bu nedenle kontrastlı-kontrastsız serilerin birbirinden çıkarıldığı fibroglandüler dokunun da sinyalini silen substraksiyon görüntüler ya da selektif yağ baskılama uygulanmaktadır. Bu sayede çok küçük lezyonların saptanabilirliği artmaktadır. Bu nedenle yağ baskılamalı sekansların ve substraksiyonun birlikte kullanımının daha yararlı olduğu belirtilmektedir. Kesit kalınlığının en fazla 3 mm, tercihen 2 mm olması önerilmektedir^{155,161}.

Yüksek Uzaysal ve Temporal Rezolüsyon. Meme MRG incelemelerinde hem temporal hem de uzaysal çözünürlüğün yüksek olması gerekmektedir. Yüksek temporal çözünürlük kontrast tutulum paterninin değerlendirilmesine, yüksek uzaysal çözünürlük ise morfolojik özelliklerin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ancak, ikisini birden sağlamak oldukça zor olup zaman alan işlemlerdir. Önerilen yaklaşım her iki yönden de biraz taviz verilerek ortak bir noktada buluşulmasıdır^{140,161}.

2.3.1.4. Kontrendikasyonlar

Tüm MRG incelemelerinde olduğu gibi, vücutlarında kardiyak pacemaker, metalik oküler fragmanlar, ferromanyetik vasküler klipsler, metalik implant bulunan kişilere meme MRG kontrendikedir. Meme koruyucu operasyonlarda yerleştirilen metalik klipsler kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Ancak klipslerin oluşturduğu sinyal void artefaktlara bağlı operasyon bölgesinde kontrast tutan küçük lezyonlar gözden kaçabilmektedir¹⁴⁷.

2.3.1.5. Meme MRG Raporlama ve BIRADS Sınıflaması

ACR Uluslararası Meme MRG Çalışma Grubu'nun hazırladığı ACR BIRADS MRG Atlası'nın en güncel hali 5. baskısı olup 2014 yılında yayımlanmıştır (Tablo 3)¹⁶³. Bu terminoloji meme lezyonlarını esas olarak morfolojilerine ve dinamik kontrastlanma paternlerine göre sınıflamaktadır.

Tablo 3. ACR BIRADS Atlası 5. baskı, MRG Terminolojisi.

Odak (Foküs)	Yer kaplayıcı lezyona uymayan 5 mm'den küçük nodüler kontrast tutulumu	
Kitle	Şekil	Oval Yuvarlak Düzensiz
	Kenar	Düzgün Düzensiz Spiküle
	İnternal Kontrast Tutulumu	Homojen Heterojen Halkasal kontrastlanma Koyu internal septasyonlar
Kitlesel Olmayan Kontrast Tutulumu (Kitle olmaksızın memede bir bölgenin, çevre dokudan farklı paternde kontrast tutulumu göstermesi)	Dağılım	Fokal Lineer Segmental Bölgesel Multiple bölgesel Diffüz
	İnternal Kontrast Tutulum Paternleri	Homojen Heterojen Ardışık nodüler (clumped) Kümeleşen halkasal (clustered ring)
İlişkili Bulgular	Meme başı çekintisi Meme başı invazyonu Ciltte çekinti Cilt kalınlaşması Cilt invazyonu - Direkt invazyon/İnflamatuvar kanser Aksiller adenopati Pektoral kas invazyonu Göğüs duvarı invazyonu Yapısal distorsiyon	

Morfolojik kriterler: Meme MRG'de kontrast tutan alan yer kaplayan lezyona uymayan, 5 mm'den küçük noktasal bir odak şeklinde ise foküs olarak adlandırılmaktadır. Bu odaklar sıklıkla hormonal değişikliklere bağlı olarak oluşmakta ve eşlik eden başka bulgu yoksa ileri tetkik ve takip gerekmemektedir¹⁶². Uygun olmayan siklus döneminde ya da hormon replasman tedavisi alan olgularda bu odaklara sıklıkla rastlanmaktadır. Foküsler genellikle düşük intensiteli, bilateral, dağınık ve çok sayıdadır. Ancak bilinen meme kanseri varlığı halinde bu odakların öncelikle DKİS açısından anlamlı olduğu bildirilmektedir^{147,159}. Bununla birlikte meme başı retraksiyonu, ciltte kalınlaşma ya da ödem, lenfadenopati, pektoral kas invazyonu, hematoma ya da

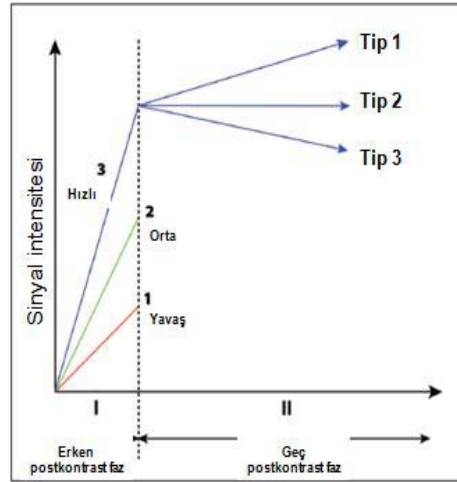
kist varlığı da BIRADS sınıflama sistemine göre morfolojik kriterler arasında raporda belirtilmelidir¹⁶¹.

Kitle, MRG incelemede T1A ve T2A serilerde sınır özellikleri ile çevre dokudan net olarak ayrılan lezyonlardır. Kitlenin şekli, konturları, kontrast madde tutuş paterni ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Erken dönemde halkasal kontrast tutulumu, lezyon içi kontrastlanan septasyon varlığı malinite bulgusudur. Kitle içinde kontrast tutmayan septaların varlığı ise fibroadenom için tipik bir bulgu olarak bildirilmekte ve varlığında lezyonun kesin benin olarak değerlendirilmesi gerektiği savunan yayınlar bulunmaktadır¹³⁹.

Kitlesel olmayan kontrast tutulumu, belirgin sınırları olmayan, kitle etkisi yaratmayan ve kontrastsız serilerde glandüler dokulardan ayırt edilemeyen lezyonlar için kullanılan bir terimdir. Kitlesel olmayan kontrast tutulumları şekillerine göre fokal, lineer, duktal, segmental, bölgesel, diffüz olarak tanımlanabilmektedir. Dallanan bir duktusa uyan şekilde veya segmental alanda kaldırım taşına benzeyen 5 mm'den küçük multipl nodüller şeklinde (clumped) kontrast tutulumu in situ duktal karsinom için oldukça anlamlı bir bulgudur^{139,147}.

Kontrast Maddenin Dinamiği ile İlgili Kriterler: Kontrast madde enjeksiyonu, meme MRG'nin duyarlılık ve özgüllüğünü artırmaktadır¹⁶⁴. Malin lezyonların büyük çoğunluğu kontrast madde ile yoğun boyanma göstermektedir. Malin lezyonlardaki anormal tümoral anjiogenez nedeniyle malin lezyonlar benin lezyonlara kıyasla daha hızlı kontrast ile boyanma göstermektedir. Bu nedenle kontrastlanma kinetiğini gösteren zaman-sinyal intensite eğrileri lezyonların karakterizasyonunda kullanılan önemli parametrelerden biridir (Şekil 2). Bu eğriler kontrast tutulumunun bir yansıması olarak dokuda zaman içinde oluşan sinyal intensite değişikliklerini göstermektedir. Post-processing işlemlere izin veren iş istasyonlarında tanımlanan lezyon üzerinde birden fazla alana standart ölçüm alanı (region of interest: ROI) adı verilen örnekleme penceresi yerleştirilerek ölçüm yapılmaktadır. Kinetik eğriler iki aşamada değerlendirilmektedir: Bolus enjeksiyon sonrası erken dönemde (ilk 2-3 dakika) sinyal artış hızı ve geç dönemde sinyal intensitesinde görülen değişiklikler şeklindedir. Erken dönemde sinyal artışı yavaş, orta hızda ve hızlı olabilmektedir. Geç dönemde ise sinyal intensitesi artmaya devam edebilmekte (persistan: Tip 1), aynı seviyede

kalabilmekte (plato: Tip 2) veya azalabilmektedir (wash-out: Tip 3). Malin lezyonlarda sinyal intensitesi çoğunlukla 90-120 saniye içerisinde başlangıç seviyesinin iki katına (%100) veya daha yukarı çıkmakta ve 3-5 dakika sonra kontrast kaybı olmaktadır¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Dinamik kontrast tutuş eğrilerinin incelenmesi meme MRG'nin seçiciliğini belirgin olarak arttırmaktadır. Ancak yine de malin ve benin lezyonlar benzer özellikler gösterebilmektedir. Yanlış negatif sonuçlar in situ duktal, invaziv lobüler, desmoplastik reaksiyonu yüksek invaziv duktal ve bazı tübüler karsinomlarda ve yakın tarihli veya halen devam eden kemoterapi öyküsü olan olgularda görülebilmektedir. Bu lezyonlar benin tipte ve düşük yoğunluklu kontrast tutabileceği gibi hiç kontrast tutulumu da göstermeyebilmektedir. Buna karşın fibroadenom, proliferatif tipte fibrokistik değişiklikler, yakın tarihli operasyon veya radyoterapi öyküsü, yağ nekrozu, hormonal değişiklikler, mastit, duktal atipi, papillom, sklerozan adenozis, radyal skar, lobüler neoplazi ve intramamarian lenf nodu gibi bazı lezyonlar yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir^{140,153,155}.



Şekil 2. Zaman-sinyal intensite eğri tipleri.

2.3.1.6. Difüzyon MRG

Difüzyon, moleküllerin intrinsek kinetik enerjileri sonucu gelişen moleküler hareketleri ile oluşmaktadır. Bu hareket dokunun ısısına bağlı olarak gerçekleşir ve su dolu bir bardağa damlatılan mürekkep damlasının oluşturduğu davranışa benzer şekilde; başlangıçtaki lokal yüksek konsantrasyonlu bölgeden, çevredeki düşük konsantrasyonlu bölgeye doğru gerçekleşmektedir.

MRG suyun bu hareketini değerlendirebilmek için ideal bir görüntüleme yöntemidir, çünkü difüzyonel hareketi etkilemeden H^+ atomu nükleuslarının manyetizasyonu manipule edilebilmektedir. Difüzyon etkilerinin MRG sinyali üzerinde oluşturduğu değişiklik ilk kez spin eko sekanslar aracılığı ile Hahn tarafından tanımlanmıştır¹⁶⁷. Normal şartlarda difüzyon her yöne doğru gerçekleşebilmektedir (serbest difüzyon), ancak biyolojik dokularda su moleküllerinin difüzyonu serbest değildir. Dokulardaki hücre içi ve hücreler arası yapılarca (örneğin makromoleküller, membranlar, organeller, myelinize dokularda myelin liflerin şekilleri, sıklığı) sınırlandırılmaktadır (kısıtlanmış difüzyon). Canlı dokularda hücre membranları arasında taşınan maddenin büyüklüğü difüzyon katsayısı (*diffusion coefficient*) ile ifade edilmektedir. Biyolojik sistemlerdeki difüzyonun sürekliliği, dokuların difüzyon değerlerini karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle biyolojik dokularda difüzyon için görünen (*apparent*) difüzyon, ve difüzyon katsayısı için de ADC terimi kullanılmaktadır¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, beyin-omurilik sıvısı (BOS) akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere de bağlıdır. Dokular içerisinde difüzyon iki şekilde gerçekleşmektedir: İzotropik difüzyon, moleküllerin hareketlerinin her yöne doğru olduğu difüzyon şeklidir. İzotropik difüzyon mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketlerine düzenli engeller göstermeyen yapılarda örneğin homojen sıvılar içerisinde (memede basit kist gibi) gerçekleşmektedir. Hücre içinde mikroyapıları belli bir düzende yerleşmiş olan dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olabilmektedir. Bu difüzyona ise anizotropik difüzyon adı verilmektedir (örneğin aksonlar çevresinde)¹⁷⁰. Günümüzde difüzyon görüntüleme lezyonların karakterizasyonunda, kistik ve ödematöz değişikliklerin ayrımında, tedaviye yanıtın belirlenmesi amacı ile tümör çalışmalarında, hiperakut dönemde inme tanısını koymada kullanılmaktadır. Beyaz cevherde miyelinizasyonun belirlenmesi, dismiyelinizan ve demiyelinizan hastalıkların değerlendirilmesinde anizotropik difüzyon ve difüzyon tensor incelemenin yeri araştırılmaktadır¹⁶⁷.

Difüzyon fiziği temelinde moleküllerin randomize hareketi vardır. Randomize termal hareket, su moleküllerinin sıvı ortamda birbirlerine çarpmaları sonucu oluşan defleksiyon ve rotasyon hareketleri ile her çarpma su molekülünün pozisyon değiştirmesi esasına dayanmaktadır. Bir konsantrasyon

gradienti yönünde partikül hareketi ile oluşan difüzyonel hareket Fick's kuralı ile tanımlanmaktadır. Bu kurala göre suyun difüzyonel hareketi kısa mesafelerde daha etkin olup, MRG ile ölçülebilir sinyal değişikliğine yol açmaktadır¹³⁹. Difüzyonun MRG'de oluşturduğu sinyal değişikliğini anlamada bu fizik prensiplerin bilinmesi önemlidir, bununla birlikte Fick's kuralı konsantrasyon gradienti bulunan ortamlardaki difüzyonel hareket için geçerlidir. Su molekülleri konsantrasyon gradientini aşmaz, bu nedenle Fick's kuralı geçersiz kalmaktadır.

Her spin kendi eksenini etrafında dönerken lokal manyetik alan ve buna bağlı küçük bir sinyal oluşturmaktadır. Net sinyal ise tüm spinlerin toplam etkilerinin ortak sonucudur. Ana manyetik alan homojen değilse, bazı spinlerin presesyon frekansı daha hızlı olmakta ve faz kayması olmaktadır. Faz kayması oluşan net sinyali azaltmakta, zamanla faz kayması artarken oluşan sinyal buna bağlı olarak daha da azalmaktadır. Difüzyon hareketlerini MRG'de görüntüleyebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler gereklidir. Güçlü manyetik gradientleri belli yönlerde (x, y, z eksenlerinde) harekete geçirerek "su difüzyonu" baskın kontrast mekanizması haline getirilmekte ve bu da direkt olarak görüntülenebilmektedir. Difüzyon ağırlıklı ilk sekans 1965 yılında Stejskal ve Tanner tarafından tanımlanmıştır^{167,170}. Bu araştırmacılar T2 ağırlıklı spin eko sekansına ek olarak eşit ve zıt yönde iki gradient pulsu kullanmıştır. Moleküller 180° RF pulsuna simetrik yerleştirilmiş bir çift gradient pulsu ile manyetize edilmektedir. Su molekülleri manyetik alan gradienti yönünde hareket ettikçe, ne kadar uzağa hareket ettiklerine bağlı olarak sabit moleküllere oranla transvers manyetizasyonda faz kayması oluşturmaktadır. Bu faz kayması, spin eko sinyalinin yoğunluğu ile direkt olarak ilişkilidir. Bu fenomen temelde faz kontrast MR anjiyografi tekniğiyle analogtur. Fakat difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde faz kayması o kadar büyüktür ki, sonuçta sinyal kaybı oluşmaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) kontrast, sinyal yoğunluğunun düşmesiyle oluşmaktadır. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şiddeti "b" değeri ile ifade edilmektedir. "b" değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artmaktadır. Pratik olarak DAG'de difüzyonun kısıtlandığı alan, çevre normal dokuya göre daha yavaş sinyal kaybına yol açtığı için hiperintens olarak görülecektir. "b" değeri gradientin gücü

ve süresini yansıtan saniye/mm² birimine sahip bir parametredir. Elde edilecek görüntünün difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradientin gücü; yani “b” değeri ve süresi belirlediğinden görüntünün difüzyon bilgisi arttırılmak isteniyorsa “b” değeri arttırılmalıdır. Klinik uygulamada genel olarak düşük (b=0 sn/mm²) ve maksimum (b=800-1200, genellikle 1000 sn/mm²) iki adet “b” değeri kullanılması önerilmektedir. “B=0” değerli difüzyon görüntüsü sadece T2A bilgi sağlarken, “b=1000” x, y, z eksenlerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır. Bir başka şekilde ifade edilirse; yüksek “b” değeri uygulanarak elde edilen kaynak görüntüler difüzyon ağırlıklı görüntüler olarak adlandırılmaktadır. Bu değer seçilerek elde edilen difüzyon görüntüleri tanısalları yorumlamalar için çoğunlukla yeterli olmaktadır¹³⁹. Difüzyon katsayısının ölçülebilmesi veya doğru olarak isimlendirilirse dokudaki ADC değerinin ölçülebilmesi için en az iki farklı “b” değeri olmalıdır. Her bir “b” değeri ile bu “b” değerine karşılık gelen sinyal intensitesinin doğal logaritması arasında lineer bir grafik elde edilmektedir. Bu grafiğin negatif eğimi ADC değerini vermektedir. ADC ölçümlerinin doğruluğu “b” değerinin hem büyüklüğü hem de sayısı ile ilgilidir. Beyaz cevher gibi fibrilli yapılar difüzyon gradientine dik olarak uzanmakta olup normal difüzyonel hareket kısıtlanmış olarak izlenmektedir. Bu durum bazen akut iskemiye taklit edebilmektedir. Bu nedenle üç ya da daha fazla eksenlerdeki anizotropik difüzyon bilgisinin ortalaması “trace” ağırlıklı görüntüleme olarak şekillendirilmekte ve anizotropik etkiden göreceli olarak bağımsız kabul edilmektedir¹⁷¹⁻¹⁷³. ADC haritası ise doku difüzyonundaki göreceli farka dayanmaktadır ve ADC değerinin ölçümüne olanak tanımaktadır. ADC haritası sinyali oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür; bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini göstermektedir. ADC haritasında DAG’dekinin tam tersi sinyal izlenmektedir. DAG’deki sinyal yoğunluğu sadece doku içindeki suyun difüzyonuna değil T2 relaksasyon zamanına da bağlıdır. Bu olaya T2 parlama etkisi (“T2 shine-through”) denilmektedir. Yani T2A’da hiperintens olan lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG’de yüksek sinyalli görülmekte ve kısıtlanmış difüzyonu taklit etmektedir. T2 parlama etkisinden kurtulmanın en kolay ve güvenilir yolu ADC haritasının değerlendirilmesidir. ADC haritası T2 etkisinden arındırılmıştır, difüzyon kısıtlanması ile T2 parlama etkisini ayırt etmektedir. Bu etki daha yüksek “b” değeri kullanılarak yani görüntünün

difüzyon ağırlığı artırılarak azaltılabilmektedir. Uzun TE değeri kullanıldığında gradient kullanım süresi uzamakta ve T2 etkisi belirginleşmektedir. T2 etkisini azaltmak için TE süresi kısaltılmalıdır. Bu da gradient gücü artırılarak sağlanabilmektedir. Yine eksponansiyel imajlar da bu artefaktan kurtulmanın bir başka yoludur. Eksponansiyel imajlar difüzyon ağırlıklı imajların “b=0” olan T2 imajlara bölünmesi ile elde edilmektedir¹⁶⁷. DAG, 1,5 Tesla ve daha fazla magnet gücünde “ekoplanar” görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilmektedir. Difüzyon MRG SE, TSE, SSFP gibi puls sekansları ile uygulanabilirse de günümüzde en yaygın olarak Single Shot EPI sekansı kullanılmaktadır. Güçlü gradientler sayesinde inceleme süresi oldukça kısalmaktadır. Ekoplanar görüntülemede, hızlı açılıp kapanan gradientlerin neden olduğu spatial distorsiyon ve manyetik duyarlılık (susceptibility) artefaktı görülmektedir. Tüm hareket artefaktları ADC değerlerinde yalancı yüksekliğe neden olabilmektedir. Hasta hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan, hayalet (ghosting) artefaktları oluşturmaktadır. Nedeni faz kodlama basamakları arasında olan hareket nedeni ile faz kontaminasyonu olmasıdır. Bu artefaktan kurtulmanın yolu faz kodlamanın rekonstrüksiyonudur. Navigator ekolar da hareket artefaktlarını düzeltmek için kullanılabilmektedir. Ancak bu teknikte difüzyon gradientleri faz kodlama yönünde uygulanırsa daha etkili yarar sağlanabilmektedir^{167,173}.

Malin meme tümörleri yüksek sellülerite ve düşük ADC değerleri göstermektedir. Hücre zarı yapısı, hücre zarındaki aktif transport ve malin hücredeki sıvı akımının patolojiye doğru olması ADC değeri ve tümör sellüleritesi ilişkisinde etkili olmaktadır^{135,174,175}.

2.3.2. Mamografi

Meme kanseri tanısında radyolojik olarak MM sıklıkla kullanılmaktadır¹⁷⁶. Mamografik tarama ile sağlanan erken tanı mortaliteyi %20-70 oranında azaltmaktadır¹⁷⁷. Bu nedenle MM meme kanserinin tanısında altın standart olarak kabul edilir. Tarama amaçlı MM'nin 40-49 yaşlar arasında 1-2 yılda bir, daha sonra yılda bir uygulanması önerilir¹⁷⁷. MM'nin kullanım alanları iki ana grup altında özetlenebilir:

1) Tarama MM'si: Asemptomatik kadınlarda klinik olarak gizli olan meme kanserinin tanınabilmesi amacıyla kullanılır. Bu amaçla kabul görmüş tek modalitedir¹⁷⁸. Meme kanseri mortalitesinin azaltılmasında, özellikle 50 yaş

üzerindeki kadınlarda, tarama MM'si etkinliği randomize klinik çalışmalarda ispatlanmıştır¹⁷⁹. Son yıllarda yaş sınırını 40-49 yaşa indirmenin, bu yaş grubunda da mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir¹⁸⁰.

2) Tanısal MM: Meme ile ilişkili klinik şikayetleri (palpabl kitle, lokalize ağrı, meme başı akıntısı) bulunan hastalarda, çok genç (30 yaşın altında) hastalar hariç, ilk kullanılması gereken modalitedir.

MM'nin duyarlılık ve özgüllüğünü belirleyebilmek güçtür. Çünkü, görüntü kalitesi ve değerlendirmeyi yapan kişinin deneyiminin yanı sıra değerlendirilen hasta grubu ve radyoloğun tanısal eşik değerleri gibi birçok faktöre bağlıdır. Malinite tanısında MM'nin duyarlılığı, özellikle lipomatö meme paterninde, %90'lara ulaşmaktadır. Ayrıca, mikrokalsifikasyonların saptanmasında da yüksek duyarlılık bildirilmiştir. Ancak, MM'nin spesifitesi düşük olup sadece belirli bazı olgularda yüksek özgüllük mevcuttur¹⁷⁸. Tarama MM'lerinde sık rastlanan bulgulardan birisi mikrokalsifikasyonlardır. Mikrokalsifikasyonlar benin klinik durumlarla birlikte izlenebilecekleri gibi malinitenin erken veya ileri dönem bulgusu olarak da karşımıza çıkabilirler. Radyolojik açıdan mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde kullanılan ana modalite MM olmakla birlikte birçok olguda kararsız kalılabilmekte ve yardımcı modalitelere ihtiyaç duyulmaktadır. Mikrokalsifikasyonların varlığı meme kanseri tanısı için çok önemli olmakla birlikte her mikrokalsifikasyon meme karsinomu anlamını taşımamaktadır. Eksizyonu yapılan mikrokalsifikasyonların %80'ine yakın bir kısmı benin sonuç almaktadır. Bu sebeble benin ve malin mikrokalsifikasyonların birbirlerinden ayırt edilmesi önemlidir. Şekil 3'te MM'de tipik benin olarak kabul edilen kalsifikasyonlar izlenmektedir.



Şekil 3. Mamografide tipik benin kalsifikasyonlar.

Meme patolojilerinde karşılaşılan mamografik bulgular arasında; kitle, yapısal distorsiyon, asimetrik dansite, kalsifikasyon, deri, meme başı ve trabekülasyonda izlenen değişiklikler, aksiller lenf nodu patolojileri yer almaktadır¹⁷⁷. Mamografide en sık saptanan iyi sınırlı kitle lezyonları kist ve fibroadenomdur. Kistler genellikle kırk yaşından sonra görülür ve menopozla birlikte gerileme gösterebilir. Mamografik olarak oval ya da yuvarlak, iyi sınırlı lezyonlardır. Sıklıkla bilateral ve multipl olup boyutları değişkendir. Kistlerde yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyon izlenebilir. Memenin en sık karşılaşılan solid benin tümörü olan fibroadenomda, menopoz sonrasında dejenerasyona bağlı olarak patlamış mısır tarzında kaba kalsifikasyonlar saptanabilir¹⁷⁷. MM'de lezyon kenarından çevreye ışınal tarzda uzanan ince opasitelerle karakterize olan spiküler lezyonlar, meme karsinomu yanında postoperatif skar, yağ nekrozu gibi benin patolojilerde de izlenebilir. Memede kalsifikasyonlar sıkça saptanır. Deri kalsifikasyonları, vasküler kalsifikasyonlar, fibroadenomlarda görülen kaba kalsifikasyonlar, yağ nekrozu ya da kistlerde görülebilen çevresel kalsifikasyonlar benin tiptedir. Enflamasyonlar, travma gibi benin nedenlerle de kalsifikasyon oluşabilir. Erken dönem kanseri haber veren küme yapmış kalsifikasyonlar araştırılmalıdır. Kitle görülmeksizin meme dokusunda küçük bir bölgeyi (1 cm) kaplayan, irregüler, heterojen morfoloji gösteren, genellikle 0,5 mm'nin altındaki, sayıca dörtten fazla, küme yapmış kalsifikasyonlar kuşku uyandırmalıdır¹⁷⁷.

2.3.2.1. Mamografik Raporlama ve BIRADS Sınıflaması

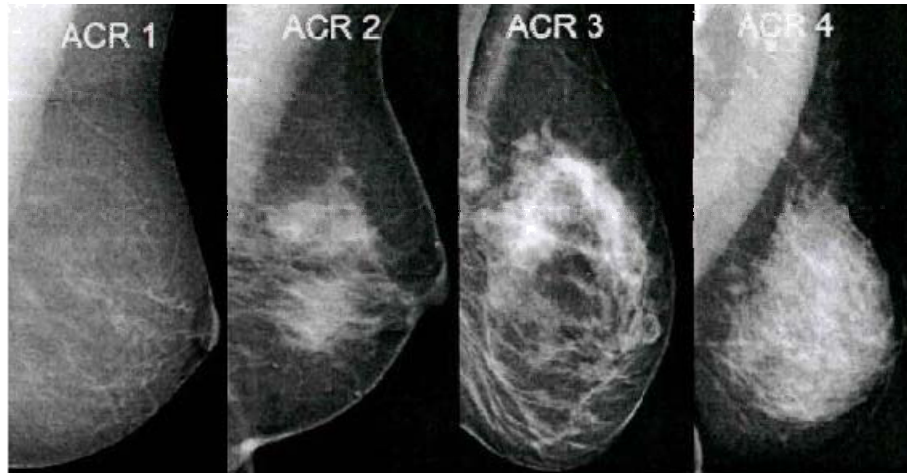
Meme MRG ve USG'de olduğu gibi, MM'de de BIRADS raporlarda standardizasyonu sağlamak, bulguların yorumlanmasında karışıklığı önlemek ve sonuçların takibini kolaylaştırmak için kullanılan ACR tarafından hazırlanmış bir kalite kontrol aracıdır. Geliştirilen bu sistem sayesinde klinisyenlerle daha iyi iletişim sağlanması, meme kanserinin erken dönemde saptanmasına yönelik araştırmaların kolaylaştırılması, gereksiz biyopsi oranlarının düşürülmesi ve farklı hasta popülasyonlarına sahip merkezlerin performans değerlendirilmesine olanak sağlanması amaçlanmıştır¹⁸¹.

BIRADS terimler sözlüğü, meme görüntülemeye meydana gelen teknolojik gelişmelere, meme kanseri tanı ve tedavisindeki farklı yaklaşımlara, kullanıcıların ihtiyaç ve önerilerine paralel olarak sürekli geliştirilen, yeniliklere açık dinamik bir sistemdir¹⁸¹.

MM, asemptomatik kadınlarda meme kanserinin erken tanınmasını sağlayarak, meme kanserine bağlı ölümleri azalttığı kanıtlanan tek tarama testidir. MM bulgularını yorumlarken amaç meme kanserini mümkün olan en erken evrede saptamanın yanısıra, gereksiz biyopsileri en aza indirmektedir. BIRADS'ın önerdiği rapor organizasyonunda öncelikle meme yapısı, tama yakın yağ replasmanı, dağınık fibroglandüler dansiteler, heterojen dens ve dens olarak dört gruptan birine ayrılır (Şekil 4)¹⁸².

MM raporlarında meme yapısının belirtilmesi, mamografiden beklenmesi gereken duyarlılık hakkında klinisyene bilgi vermek açısından oldukça önem taşımaktadır. Meme parankim dansitesinin, MM'nin duyarlılığı üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, kategori 1 (tama yakın yağ replasmanı) olan memede duyarlılık %80 iken, kategori 4 (dens) memede duyarlılığın %30'a kadar düştüğü gösterilmiştir¹⁸³.

BIRADS sınıflamasında meme yapısı tanımlandıktan sonra, varsa kalsifikasyonlar boyut, morfoloji ve dağılımlarına göre ve yumuşak doku lezyonları şekillerine, kenar özelliklerine ve dansitelerine göre değerlendirilir (Şekil 5)¹⁸². Kitle, MM'de iki farklı projeksiyonda yer kaplayan lezyon olarak tanımlanır. Bir lezyon sadece tek bir projeksiyonda görülebiliyorsa, dansite ya da asimetri olarak tanımlanmalıdır.



Şekil 4. BIRADS terminolojisine göre meme parankim yapısı. ACR 1, tama yakın yağ replasmanı; ACR 2, dağınık fibroglandüler dansiteler; ACR 3, heterojen dens; ACR 4, dens meme.

BIRADS değerlendirme kategorileri: MM raporunda, BIRADS terimler sözlüğünde belirtilen terminoloji kullanılarak tanımlanan bulgular, BIRADS değerlendirme kategorilerine göre sınıflandırılarak, sonraki aşamada yapılması gerekenler hakkında klinisyene uygun olan öneride bulunulur.

BIRADS Kategori 0: Ek inceleme ya da daha önceki filmler gerekli.

BIRADS Kategori 1: Negatif MM. Yıllık MM takibi önerilir.

BIRADS Kategori 2: Benin bulgular (Örneğin: Meme içi lenf nodları, stabil kitleler, implantlar, benin kalsifikasyonlar). Yıllık MM takibi önerilir.

BIRADS Kategori 3: Büyük olasılıkla benin bulgular (Örneğin: Ele gelmeyen keskin sınırlı yuvarlak kitleler, spot kompresyonla büyük oranda kaybolan fokal asimetri, küme yapan punktat kalsifikasyonlar). Kısa aralarla izlem önerilir. Bu gruba dahil edilen lezyonların malinite riski %2'den azdır.

BIRADS Kategori 4: Şüpheli anormallik, biyopsi düşünülmeli. Bu gruba dahil edilen lezyonların malin olma riski %2-3 ile %94 arasında değişmektedir. Verilen risk aralığı oldukça geniş olduğundan, bu kategori alt gruplara ayrılmıştır.

4a: Malinite şüphesi düşük lezyonlar (Örneğin: Fibroadenomlar gibi ele gelen kitleler, komplike kistler). Biyopsi benin gelirse beklenen ile uyumlu olarak kabul edilir ve kısa aralıkla takip ya da rutin tarama önerilir.

4b: Arada şüpheli lezyonlar (Örneğin, sınırları kısmi belirsiz kitleler). Bu gruptaki lezyonlarda biyopsi sonucu benin gelirse takip ya da eksizyonel biyopsi kararı radyolojik-patolojik karşılaştırma doğrultusunda verilmelidir.

4c: Orta derecede şüpheli lezyonlar (Örneğin, sınırları belirsiz solid kitle, küme yapan şüpheli kalsifikasyonlar). Biyopsi sonucunun malin olma olasılığı yüksek. Sonuç benin gelirse biyopsi tekrarı ya da eksizyonel biyopsi düşünülmelidir.

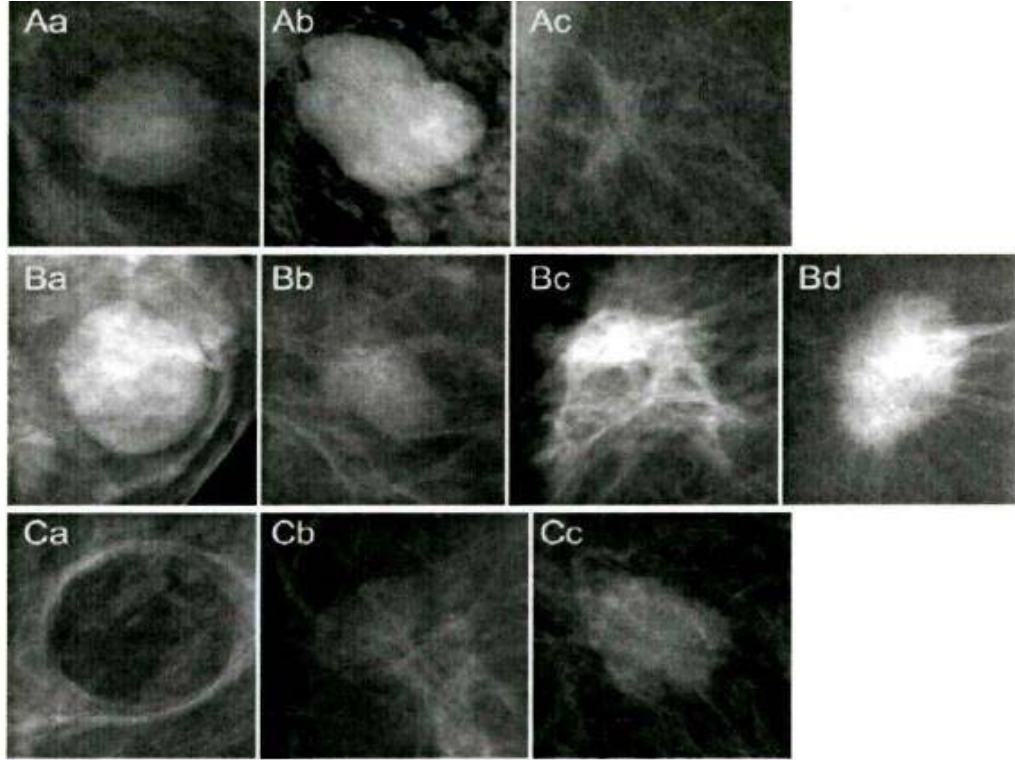
BIRADS Kategori 5: Büyük olasılıkla malin lezyonlar (Örneğin, spiküler kitleler, çizgisel dağılım gösteren pleomorfik kalsifikasyonlar). Bu kategoriye dahil edilen lezyonların malin olma riski %95'ten fazladır. Cerrahi öncesi perkutan biyopsi ile tanı kesinleştirilmelidir.

BIRADS Kategori 6: Biyopsi ile kesin tanı almış malin patoloji. Kesin olarak tedavi edilmiş (Örneğin, segmental ya da modifiye radikal mastektomi) kanser vakaları normal değerlendirme kategorilerine dahil edilmelidir.

Tarama MM'lerinin büyük bir kısmı BIRADS 1 ve 2 kategorilerine girerken, %5 ile %9 oranında (%7'ye varan oranda BIRADS 3, %2 BIRADS 4 ve 5) takip ya da biyopsi gerekmektedir¹⁸⁴⁻¹⁸⁶.

BIRADS sınıflaması hangi mamografik özelliğin, hangi değerlendirme kategorisine dahil edilmesi gerektiğini açık olarak belirtmemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda kitleler için en yüksek pozitif öngörü değeri (PÖD)'nin spiküler kenar ve şekilsiz biçim, kalsifikasyonlar için ise ince, çizgisel morfoloji ve segmental ya da çizgisel dağılım olduğu gösterilmiştir¹⁸⁷.

BIRADS skorlaması kullanılmaya başladığından beri yapılan çeşitli çalışmalarda MM'de saptanan lezyonların BIRADS'a göre sınıflandırılmasının malin patoloji varlığını öngörmede yardımcı olduğu belirtilmiştir¹⁸⁸.



Şekil 5. BIRADS terminolojisine göre kitlelerin şekil, kenar ve dansite özellikleri. *Şekil özellikleri:* Aa yuvarlak/oval, Ab lobüler, Ac şekilsiz. *Kenar özellikleri:* Ba keskin sınırlı, Bb sınırları belirsiz, Bc çevre doku tarafından gizlenmiş, Bd spiküler *Dansite:* Ca yağ dansitesi, Cb izodens, Cc hiperdens.

2.3.3. Ultrasonografi

Son yıllarda birçok merkezde meme incelemesinde MM'ye ek olarak sonografik değerlendirme de rutin olarak uygulanmaktadır. Bilindiği gibi USG'de

yumuşak doku ve parankimal organların incelenmesinde ses dalgalarından yararlanılır. USG’de kullanılan ses duyulabilir sese göre çok yüksek frekanslardadır. Yüksek frekanslı ses yüksek voltaj ile ses oluşturan kuartz ve benzer özellikte transdüser eleman maddeler tarafından meydana getirilir. Bu olaya piezoelektrik olay denir. Transdüser eleman maddeler, yansıyıp gelen sesi tekrar elektrik sinyallerine dönüştürebilecek özelliktedir. Yansıyan sesin elektrik sinyallerine dönüştürölüp işlenmesiyle de görüntüler oluşur. Değişik derinlikte alanlar incelenirken değişik frekanslarda ses kullanılır, frekans artışı rezolüsyonun artışına neden olur, ancak bu da penetrasyonu engeller. Bu nedenle meme ve diğer yüzeysel dokularda inceleme yapılırken, penetrasyon abdomen incelemesine göre daha az önemli olduğundan, rezolüsyonu mümkün olduğunca desteklemek için, yüksek frekanslı, lineer diziliimli transdüserler kullanılır. Meme USG incelemesinde kullanılan bu yüksek rezolüsyonlu transdüserler 7,5 - 13 MHz frekanslarında olabilir.

Memenin USG incelemesinin bir takım zorlukları vardır. Transdüserin yer değiştirmesi ile meme pozisyonunda değişiklikler olabilir ve buna bağılı olarak dokuların akustik özellikleri, lezyonların lokalizasyonları değişebilir. Bunu önlemek için inceleme teknikleri geliştirilmiştir. En pratik ve sık kullanılan teknikte her iki kol baş hizasına kaldırılır. İncelemeye sol aksilladan başlanır, daha sonra sırası ile sol meme, sağ aksilla ve sağ meme incelenir. İnceleme periferden meme ucuna doğru saat yönünde radyal şekilde yapılır. En sonunda tespit edilen lezyonlar tekrar incelenir. Palpasyon ve USG inceleme aynı anda, palpasyon yapan el önde transdüser arkada olacak şekilde yapılır.

Günümüzde USG, MM’ye ek, tamamlayıcı bir standart görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. USG’nin duyarlılığı özellikle premenapozal hastalarda mamografiden daha yüksek bulunmuş olup¹⁸⁹⁻¹⁹¹, MM’de ve fizik muayenede saptanan lezyonların değerlendirilmesinde ve malin kitlelerin benin kitlelerden ayırımında yardımcı bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır¹⁹²⁻¹⁹⁴. Kolb ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MM tek başına dens meme paternine sahip hastalarda kanserlerin %48’ini saptarken, MM ve USG birlikteliğinde kanserlerin %97’sinin saptandığı gösterilmiştir. MM ve USG’nin negatif olduğu durumlarda kanser olma olasılığının %3’ten az olduğu saptanmıştır¹⁹⁵. USG ayrıca invaziv karsinomların, özellikle MM’de yanlış negatif sonuçların en sık nedenlerinden olan invaziv lobüler karsinomların saptanmasında MM’den daha duyarlı

bulunmuştur¹⁹⁶⁻¹⁹⁹. Meme USG'sinin büyük oranda uygulayıcıya ve kullanılan cihaza bağlı olması, mikrokalsifikasyonların saptanmasında duyarlılığının düşük olması, yalancı pozitiflik oranının yüksek olması ve lezyon tanımlanmasında yorumcular arasında farklılık bulunması gibi sınırlılıkları bulunmaktadır. Gelişen teknoloji ile birlikte USG'nin benin ve malin kitle ayırımında kullanılması ve böylelikle gereksiz biyopsi oranlarının düşürülmesine yönelik ilgi giderek artmaktadır^{192,193,200}.

USG'nin MM'ye ek olarak kullanılmasının yaygınlaşmasıyla, meme USG'sinin klinik etkinliğinin artırılması, lezyon tanımlanması ve raporlamada kullanılan terminolojinin standardizasyonunu sağlamak amacıyla ACR tarafından MM için olduğu gibi USG için de BIRADS terimler sözlüğü geliştirilmiş ve en güncel hali olan 5. baskı 2013 yılında yayımlanmıştır. BIRADS terimler sözlüğünde, USG'de izlenen lezyonlar şekil, oryantasyon, kenar ve sınır özellikleri, eko paternleri, posterior akustik özellikleri ve çevre dokuda yol açtıkları değişikliklere göre standart bir terminoloji kullanarak tanımlanır ve mevcut şüphe derecesine göre MM'de olduğu gibi 1'den 5'e kadar değerlendirme kategorilerine ayrılır. BIRADS terimler sözlüğünde yer alan tanımlayıcıların PÖD'si hakkında yapılan çalışmalar sonucunda bunların MM ve USG'de saptanan lezyonların benin-malin ayırımında yardımcı olduğu saptanmıştır^{192,193,200-202}.

Yapılan bazı araştırmalarda ultrasonografide kullanılan BIRADS tanımlayıcılarından spiküle kenar, şekilsiz biçim ve paralel olmayan oryantasyon malinite için yüksek PÖD'ye sahipken, iyi sınır, oval şekil ve paralel oryantasyonun beninite için yüksek PÖD'ye sahip olduğu bulunmuştur²⁰³. Costantini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, BIRADS'ın meme USG'sinde getirdiği kriterlerin raporda tam olarak uygulanması durumunda, benin lezyonlara yapılan biyopsilerin azaltılabileceği vurgulanmıştır²⁰⁴. Son dönemde ultrasonografik BIRADS sözlüğünün kullanılmasında gözlemciler arasındaki değişkenliği değerlendiren çalışmalarda farklı radyologlar arasındaki uyumun iyi düzeyde olduğu ve BIRADS'ın meme USG'sinde kullanımının, lezyonların doğru ve tutarlı olarak tanımlanmasında, benin ve malin ayırımının yapılmasında ve böylelikle biyopsi endikasyonlarının daha net bir şekilde belirlenmesinde yardımcı olduğu saptanmıştır²⁰⁵.

2.4. Meme Kanserinde Patolojik Prognostik Faktörler

Lenf nodlarının durumu, tümör çapı, histolojik tip ve histolojik grade meme kanseri için bilinen en önemli prognostik parametrelerdir. Bunun yanı sıra steroid hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörü), onkogenler (cerb-B2), tümör süpresör genler (p53), proliferasyon belirleyicileri (ki-67), angiogenez ve proteazlar da meme kanseri prognozu üzerine etkilidir.

2.4.1. Lenf Nodu Metastazı

En önemli prognostik parametredir²⁰⁶. Aksiller lenf nodları negatif hastalarda 10 yıllık yaşam %75 iken, nod pozitif hastalarda bu oran %25-30'a düşmektedir. Metastatik lenf nodlarının seviyesi, sayısı ve büyüklüğü, perinodal yağ dokusuna invazyon durumu da prognoz açısından önemlidir. Lenf nodundaki metastaz alanının boyutu 0,2-2 mm ise "mikrometastaz", daha küçük boyutta ise "izole tümör hücreleri-submikrometastaz" olarak değerlendirilmektedir. Lenf nodundaki mikrometastazların klinik önemi tartışmalı olmakla birlikte, hastalıksız ve toplam sağkalımda az da olsa anlamlı bir azalmaya neden olduklarını gösteren çalışmalar mevcuttur. Etkilenen lenf nodu sayısı da önemlidir, 4'ten az sayıda etkilenmiş lenf nodu sayısı olması durumunda prognoz daha iyi seyirli iken, etkilenen lenf nodu sayısının 4'ten fazla olması halinde prognoz kötüleşmektedir²⁰⁷.

2.4.2. Tümör Boyutu

Bağımsız bir prognostik parametredir. Tümör boyutu meme kanserinde tümör davranışını ön görmekte önemli yere sahiptir. Tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu metastazı artmakta ve sağkalım oranı düşmektedir. Bir cm'den küçük tümörlü hastalarda nodal metastaz oranı %10-20 iken, nod negatif hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı %90 civarındadır²⁰⁸. Evrelemede patolog tarafından ölçülen tümör çapı göz önüne alınmalıdır. Yaygın in situ komponent içeren tümörlerde, ayrı olarak seçilebiliyor ise, mikroskopik olarak lam üzerinde yapılacak ölçüm ile invaziv tümör alanının çapının ayrı olarak verilmesi ve evrelemenin invaziv alanın çapına göre yapılması gereklidir.

2.4.3. Tümörün Histolojik Tipi

Tübüler karsinom, invaziv kribriform karsinom, sekretuar karsinom ve invaziv lobüler karsinomun tübülolobüler varyantının prognozu iyidir. Buna karşın metaplastik karsinom, invaziv lobuler karsinomun pleomorfik ve solid tiplerinin, invaziv mikropapiller karsinomun ve inflamatuvar karsinomun prognozu

kötüdür. Medüller karsinomun prognozu tartışmalı olmakla birlikte, invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoz gösterdiği birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir.

2.4.4. Histolojik Grade

Günümüzde morfolojik tipine bakılmaksızın invaziv karsinomların tümünün gradelenmesi önerilmektedir ve en çok kullanılan gradeleme sistemi modifiye Scarff Bloom Richardson sistemidir (Tablo 4) ²⁰⁹. Bu gradeleme sisteminde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdıkları tübül yapılarının oranı ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlanarak elde edilen toplam skora göre grade belirlenmektedir. 10 yıllık sağkalım oranı grade 1 tümörler için %85, grade 2 için %60, grade 3 için %15' dir.

Tablo 4. Nottingham (Elston-Ellis) / Modifiye Scarff Bloom Richardson Gradelemesi (Meme kanserinde histolojik grade'i belirlemede semi-kantitatif metod).

Özellik	Skor		
Tübül ve gland formasyonu			
Tümörün büyük çoğunluğu (>%75)	1		
Orta derecede (%10-75)	2		
Az veya hiç (<%10)	3		
Nükleer pleomorfizm			
Küçük, regüler üniform hücreler	1		
Orta derecede boyut artışı ve değişkenlik	2		
Belirgin değişkenlik	3		
Mitotik sayı			
Mikroskop sahası alanına bağlıdır	1-3		
Üç değişik alan yüzölçümünde mitotik sayım örnekleri			
Alan çapı (mm)	0,44	0.59	0.63
Alan yüzölçümü (mm ²)	0,152	0,274	0,312
Mitotik sayım			
1 puan	0-5	0-9	0-11
2 puan	6-10	10-19	12-22
3 puan	>11	>20	>23

Toplam skor: 3-5 puan Grade 1, İyi diferansiye
6-7 puan Grade 2, Orta diferansiye
8-9 puan Grade 3, Az diferansiye

2.4.5. Lenfovasküler İnvazyon

Tümör çevresindeki lenfatik ve kan damarlarının lümeninde tümör hücrelerinin görülmesi durumunda lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenf

nodu metastazı görülme de lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognostik parametredir.

2.4.6. Östrojen ve Progesteron Reseptörleri (ER ve PR)

Östrojen etkisini hücrede bulunan ER alfa ve ER beta reseptörleri üzerinden yürütür, bunlar intrasellüler reseptörlerdir ve hormon bağımlı transkripsiyonel regülatörlerdir. ER meme kanseri patofizyolojisinde önemli rol oynar. ER alfa'nın fazla ekspresyonu meme kanserinde bilinen iyi bir prediktif faktördür. ER beta'nın prognostik önemi bilinmemektedir. PR'nin fazla ekspresyonu fonksiyonel durumu gösterir ve tümör ER negatif olsa dahi ER yolunun intakt olduğunun göstergesidir. Klinikte biyokimyasal ligand-binding assay'de cytosol proteinin 10 fmol/mg konsantrasyon veya fazlası olması genel olarak tümörün ER pozitif ve PR pozitif olduğunu gösterir. ER ve PR durumu immunhistokimya (İHK) kullanılarak ölçülebilir. İHK'nın sonucu biyokimyasal ligand-bağlanma assay ile yakından koreledir ve endokrin tedaviye klinik cevap ile de korelasyon göstermektedir²¹⁰. İHK kimyasal assay'den farklı olarak dokudaki ER dağılımını gösterdiği için doku spesmen yıkımı gerektirmez ve bu nedenle ER/PR durumunu göstermek için tercih edilen metot haline gelmiştir. İHK'nın doğruluğunu geliştirmek amacıyla bilgisayar destekli imaj analizi yöntemleri geliştirilmiştir. ER durumu bağımsız bir prognostik değişkendir ve diğer iyi prognostik faktörler ile ilişki göstermektedir. Bunlar ileri yaş, düşük histolojik grade, iyi nükleer grade, düşük S-faz fraksiyon, normal DNA komplemanı, düşük proliferatif indeks ve düşük timidin indekstir²¹¹. Ayrıca ER pozitif hastalar adjuvan ve palyatif hormonoterapiden yarar görmektedir. Bazı çalışmalar sadece hormonoterapi alan ER pozitif hastalarda hastalıksız sağ kalım oranının yüksek olduğunu göstermiştir. Primer ve metastatik meme kanserlerinde %45-65 oranında ER pozitifliği vardır²¹². Reseptör pozitif tümörler hormonal tedaviye daha iyi cevap vermekte ve daha iyi prognoz göstermektedir²¹³. Ancak uzun süreli izlemde nüks ve metastaz açısından reseptör pozitifliğinin öneminin olmadığı gösterilmiştir.

2.4.7. Cerb-B2 (HER-2/neu)

Meme kanserinde en sık rol oynayan reseptör ve büyüme faktörleri, epidermal büyüme faktör reseptör ve tirozin kinaz reseptör ailesindendir. Epidermal büyüme faktör reseptörü dışında; Tip 1 subfamilyada HER 2, HER 3 ve HER 4 yer alır^{214,215}. Bu reseptörler ortak moleküler yapıdadır. Cerb-B2

(HER-2/neu) 185 kDa tirozin kinaz glikoproteinini kodlayan proto-onkogendir. Cerb-B2 gen amplifikasyonu meme kanseri patogenezinde önemli rol oynar^{216,217}. Cerb-B2 proteini %60 duktal karsinoma in sitularda ve %20 infiltratif meme kanserinde normalden fazla eksprese olmaktadır. Tümörlerde Cerb-B2 durumu İHK veya floresan in situ hibridizasyon ile gösterilebilir. Cerb-B2 onkogen amplifikasyonu ve/veya overekspresyonu nod pozitif hastalarda düşük hastalıksız sağkalım oranı ile ilişkilidir^{217,218}. Cerb-B2 overekspresyonunda doksorubisin bazlı kemoterapitik ajanlara yanıtta artış görülmektedir^{219,220}. Ancak taksan bazlı kemoterapiye yanıt ile cerb-B2 overekspresyonu arasında bağlantı görülmemektedir²²¹. Klinikte cerb-B2 ölçümünün ana nedeni transtuzumab monoklonal antikoru (Herceptine) verilecek hastaları belirlemektir. Cerb-B2 ekspresyonu 0, 1+, 2+ ve 3+ şeklinde skorlanır ve membran boyanması gösteren hücre sayısına ve boyanma yoğunluğuna bağlıdır. Eğer tümör 0 veya 1+ ise cerb-B2 negatif kabul edilir. 3+ boyanmada cerb-B2 pozitif kabul edilir, 2+ ise in situ hibridizasyon analizi yapılır, 17. kromozomdaki HER2 geni amplifikasyonu normal değer 2.2 katından fazla ise cerb-B2 pozitif kabul edilir ve hasta transtuzumab tedavisi alabilir. Ayrıca cerb-B2 overekspresyonu kötü prognostik parametredir ve genellikle histolojik grade'i yüksek, lenf nodu metastazı olan ve hormon reseptörleri negatif tümörlerde görülmektedir.

2.4.8. Ki-67

Ki-67 nükleer bir antijendir ve hücre döngüsünde proliferatif fazda (G1 faz, G2 faz, S faz ve M faz) olan hücrelerde bulunur, ancak dinlenme halinde olan (G0 faz) hücrelerde bulunmaz. Ki-67 boyanan hücrelerde nükleer grade, yaş ve mitotik sayı ile korelasyon varlığı bilinmektedir^{222,223}. %50'den fazla hücrede Ki-67 ekspresyonunun olması rekürren hastalık gelişiminde yüksek risk olduğunu göstermektedir²²³. Ayrıca Ki-67 nükleer antijen gibi diğer proliferatif işaretler ile koreledir.

2.4.9. Mitoz Figür Sayısı

Mitotik indeks tümör alanındaki mitotik figürlerin sayısıdır ve Nottingham histolojik grade'in bir parçasıdır²²⁴. Mitotik figür sayısı tümörün hücre proliferasyonunu tahmin etmekte yardımcıdır. Yüksek mitotik oranlar kötü klinik seyir ile korelasyon göstermektedir.

2.4.10. p53

Bu tümör supresor gen mutasyonu meme kanserlerinin üçte birinde görülür ve yüksek histolojik grade ve kötü klinik ile ilişkilidir²²⁵⁻²²⁷. BRCA1 ve p53 gen mutasyonunun kalıtsal meme kanserleri ile ilişkilendiği gösterilmiştir²²⁸. P53 nod negatif meme kanserli hastalarda prognostik işaret olarak kullanılabilir. Kemoterapi ve radyoterapiye yanıt konusunda yardımcı olabilir^{225,229}.

2.4.11. Plazminojen Aktivatörleri ve İnhibitörleri

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

2.4.12. Angiogenez-İlişkili Prognostik Markerlar

Solid tümörler 1 cm³'ün üzerinde büyüme gösterebilmeleri için vasküler ağ oluşturmaları gerekir ve bunun için yeni kan damarları oluşturmaları gerekir, buna angiogenez adı verilir. Angiogenez aktif bir olaydır ve çok sayıda pro-angiogenetik ve antiangiogenetik moleküller içerir²¹⁶. Bu angiogenetik moleküller içerisinde en önemli yeri vasküler endoteliyal büyüme faktörü oynamaktadır. Bu tür hücre ölümü meme kanser dokusunda sık olarak görülür. Ancak, bu apoptotik indeksin prognostik önemi iyi tanımlanmamıştır. Wu ve arkadaşları²³⁰ düşük apoptotik indeks ile azalmış hasta surveyi arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. Ancak, diğer çalışmalar prognoz ile apoptotik indeks arasında korelasyon bulamamışlardır²³¹. Bcl-2 mitokondrial bir proteindir ve kemoterapi / radyoterapi ile oluşan apoptozisi inhibe eder. Apoptozisin az olması malin hücre birikimini artırır ve hastalığın daha agresif klinik ile seyredeceğini gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Ocak 2013 - Ocak 2018 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hastanesi'nde invaziv meme kanseri tanısı ile dinamik meme MRG tetkiki yapıldıktan sonra ameliyat edilen, daha önce meme kanseri nedeniyle cerrahi veya/veya medikal tedavi öyküsü bulunmayan 90 olguya ait toplam 93 primer invaziv meme kitlesi dahil edildi. Bu olguların ameliyat sonrası patoloji raporları ve dinamik meme MRG bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışma öncesi, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan 25/01/2018 tarih ve 2018/45 sayılı kurul kararı ile onay alındı.

3.2. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

Olgular iki farklı 1,5 Tesla MR cihazında incelendi. İncelemeler pron pozisyonunda standart meme koili kullanılarak gerçekleştirildi.

Seksen iki olgunun meme MRG incelemesinin gerçekleştirildiği cihazda (GE Optima 360 Bamboo; General Electric, Milwaukee, WI, USA) konvansiyonel meme MRG protokolünde, kontrast öncesi 3 plan lokalizer ve kalibrasyon görüntülerinden sonra aksiyel yağ baskılı T2A (Görüntüleme alanı [Field of view - FOV] 35 cm; kesit kalınlığı/aralığı 4,5 mm/1 mm; TR/TE 8555/32 ms; matriks 192 x 256; süre 1 dk, 34 sn), aksiyel T1A FSE (FOV 34 cm; kesit kalınlığı/aralığı 4,5 mm/1 mm; TR/TE 851/6.4 ms; matriks 192 x 288; süre 1 dk, 39 sn), aksiyel DWI STIR (FOV 34 cm; kesit kalınlığı/aralığı 4,5 mm/1 mm; TR/TE 8980/88.8 ms; matriks 128 x 92; süre 1 dk, 30 sn) sekansları elde olundu.

Dinamik meme MRG protokolünde, olgulara gadolinyum içeren kontrast maddenin intravenöz olarak 0,1-0,2 mmol/kg dozda otomatik enjektör yardımı ile enjeksiyonu sonrası aksiyel T1A yağ baskılı 3D VIBRANT sekansı (FOV 34 cm; kesit kalınlığı/aralığı 2,6 mm/0 mm; flip angle 10⁰; matriks 288 x 288) 48 saniye aralıklarla 7 kez tekrarlanarak kontrastlı görüntüler elde olundu.

Sekiz olgunun meme MRG incelemesinin gerçekleştirildiği cihazda (Siemens Magnetom Aera; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) konvansiyonel meme MRG protokolünde, kontrast öncesi 3 plan lokalizer ve kalibrasyon görüntülerinden sonra aksiyel yağ baskılı T2A (FOV 34 cm; kesit

kalınlığı/aralığı 4 mm/1 mm; TR/TE 4900/71 ms; matriks 336 x 448; süre 2 dk, 33 sn), aksiyel T1A TSE (FOV 34 cm; kesit kalınlığı/aralığı 4 mm/1 mm; TR/TE 450/9,9 ms; matriks 420 x 448; süre 2 dk, 32 sn), aksiyel DWI STIR (FOV 34 cm; kesit kalınlığı/aralığı 4 mm/1 mm; TR/TE 4900/70 ms; matriks 108 x 80; b: 50-800, süre 2 dk, 52 sn) sekansları elde olundu.

Dinamik meme MRG protokolünde, olgulara gadolinyum içeren kontrast maddenin intravenöz olarak 0,1-0,2 mmol/kg dozda otomatik enjektör yardımı ile enjeksiyonu sonrası aksiyel T1A yağ baskılı 3D SPAIR sekansı (FOV 34 cm; kesit kalınlığı/aralığı 1,6 mm/0 mm; flip angle 10°; matriks 294 x 448) 1 dakika 31 saniye aralıklarla 7 kez tekrarlanarak kontrastlı görüntüler elde olundu.

Her iki cihazda mevcut standart çıkarma programı kullanıldı. Böylece otomatik olarak piksel bazında kontrast sonrası görüntülerden kontrast öncesi görüntüler çıkarılarak kontrastlanma paterninin ortaya konmasına yardımcı olan çıkarma serileri elde olundu.

MRG incelemesi premenapozal ve düzenli adet gören tüm olgularda menstrüasyon siklus göz önünde bulundurularak gerçekleştirildi.

3.3. Görüntülerin Analizi

Tüm radyolojik değerlendirmeler tek radyolog tarafından yapıldı, şüphe durumunda ikinci bir radyoloğun görüşü alınarak ortak karara varıldı.

Kitlelerin şekil, kenar, internal kontrastlanma karakteristikleri, kinetik eğri tipi gibi yapısal özelliklerini içeren MRG bulguları, ACR'nin BIRADS 2013 MRG veri sözlüğü kullanılarak değerlendirildi. Buna göre anormal kontrastlanma, kitlesel ve kitlesel olmayan kontrastlanma olarak sınıflandırıldı. Kitlesel lezyonların şekli oval, yuvarlak ve düzensiz olarak; kenar özelliği düzgün, düzensiz ve spiküle olarak; internal kontrastlanma karakteristiği homojen, heterojen, periferik ve kontrast tutmayan septalar olarak tanımlandı. Kitlesel olmayan kontrastlanmalar dağılımlarına göre fokal, lineer, segmental, bölgesel, multipl bölgesel ve diffüz olarak; internal kontrastlanma karakteristiklerine göre homojen, heterojen, ardışık nodüler (clumped) ve kümeleşen halkasal (clustered ring) olarak değerlendirildi.

Kontrast tutulumunun bir yansıması olarak zamanla lezyon içinde oluşan sinyal intensite değişiklikleri gösteren kinetik eğriler kullanıcı bağımlı ROI (region of interest) kullanılarak elde olundu. Kontrast sonrası alınan görüntülerde, kitlesel ve kitlesel olmayan lezyonlarda olası en küçük (4 piksel)

ROI kullanılarak en fazla kontrast tutan en az 3 farklı lokalizasyondan ölçüm yapıldı. Her ROI'den dinamik veriler kullanılarak kontrastlanma ve yıkanma oranları elde edildi. Buna göre ilk kontrastlı seriler sonrasındaki geç kontrastlı serilerde %10'dan daha fazla olacak şekilde kontrastlanmaya devam eden lezyonlar persistan (Tip 1), %10'dan daha fazla değişiklik göstermeyen lezyonlar plato (Tip 2), %10'dan daha fazla azalma gösteren lezyonlar yıkanma (Tip 3) zaman-sinyal intensite karakteristiği gösteren lezyonlar olarak sınıflandırıldı.

3.4. Histopatolojik Analiz

Olguların klinikopatolojik verilerinin değerlendirilmesinde hastanın yaşı ve tümörün histopatolojik tipi göz önünde bulunduruldu. Hastalık tipi lezyonların meme içerisindeki yerleşimlerine göre unifokal (tek lezyon), multifokal (memenin aynı kadranında birden fazla lezyon) veya multisentrik (memenin farklı kadranslarında birden fazla lezyon) olarak tanımlandı.

Tümör çapı, aksiller lenf nodu durumu, histolojik grade ve lenfovasküler invazyon klasik histopatolojik prognostik faktörler olarak belirlendi. Tümörün en uzun boyutu dikkate alındı. Tümörün histolojik gradelemesinde Nottingham (Elston-Ellis) / Modifiye Scarff Bloom Richardson Gradelemesi kullanıldı.

Tümördeki ER, PR ve cerb-B2 ekspresyonu ve ki-67 moleküler prognostik faktörler olarak belirlendi. ER ve PR için tümör hücrelerinde preparatın bütün alanları incelendi. Çekirdekler ile sınırlı boyanma pozitif kabul edildi. Değerlendirmede kuvvetli boyanma, orta kuvvette boyanma, zayıf boyanma ve boyanmayan hücre çekirdekleri sayıldı. Kuvvetli boyanan hücre yüzdesi 3, orta boyanan 2, zayıf boyanan 1 ile çarpıldı ve 300 puan üzerinden toplam skor belirlendi. Skoru 30'dan küçük olanlar negatif olarak değerlendirildi. C-erbB2 için karakteristik membranöz (Chicken-Wire) boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma yok veya %10'dan az hücrede zayıf boyanma 0 (negatif), %10'dan çok hücrede zayıf boyanma 1+ (negatif), %10'dan çok hücrede zayıf-orta boyanma 2+ (belirsiz), %30'dan az hücrede orta-kuvvetli boyanma 2+ (belirsiz) ve %30'dan çok hücrede orta-kuvvetli boyanma 3+ (kuvvetli pozitif) kabul edildi. C-erbB2, 2+ olduğunda c-erbB2 gen amplifikasyonu Florasan Insitu Hibridizasyon (FISH) analizi ile gösterilirse c-erbB2 pozitif olarak değerlendirildi. Ki-67 pozitif boyanan hücre yüzdesine göre $\geq$ %20 ise pozitif, $<$ %20 ise negatif kabul edildi.

Olgular klinik tedavide önem arz eden 4 moleküler alt gruba ayrıldı:

1. Luminal A: ER(+)/PR(+) ve c-erbB2(-)
2. Luminal B: ER(+)/PR(+) ve c-erbB2(+)
3. HER2'den zengin: ER(-)/PR(-) ve c-erbB2(+)
4. Triple negatif: ER(-)/PR(-) ve c-erbB2(-)

3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sayımla elde edilen veriler için frekans (yüzde), ölçümle elde edilen veriler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Ölçümle elde edilen değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Pearson Momentler Çarpımı korelasyon katsayısı kullanıldı. Ölçümle elde edilen değişkenler arasındaki farkların tespitinde One-Way ANOVA kullanıldı.

Tüm testlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hepsi kadın olan 90 olguda görülen 93 primer invaziv meme lezyonu analiz edildi. Olguların yaş ortalaması 52.23 ± 12.5 idi. Lezyonların 49'u (%53) sağ, 44'ü (%47) sol meme yerleşimliydi. Kitlesel lezyonların MRG boyutu ortalama 22.49 ± 8.5 mm ve tüm lezyonların histopatolojik tümör çapı ortalama 25.9 ± 17.2 mm olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Betimleyici İstatistikler

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	90	29	80	52,23	12,562
Boyut (MR)	77	5,0	44,5	22,492	8,5794
Tümör Çapı	93	2,0	110,0	25,935	17,2739

Doksan üç lezyonun MRG bulguları değerlendirildiğinde 77 (%83) lezyonun kitlesel, 16 lezyonun (%17) kitlesel olmayan kontrastlanma karakteristiği gösterdiği izlendi. Yetmiş yedi kitlesel lezyonun şekil özellikleri incelendiğinde 27 (%35) lezyonun oval, 9 (%12) lezyonun yuvarlak, 41 (%53) lezyonun düzensiz şekilli olduğu; kenar özellikleri incelendiğinde 4 (%5) lezyonun düzgün, 51(%66) lezyonun düzensiz, 22 (%29) lezyonun spiküle kenarlı olduğu; internal kontrastlanma karakteristikleri incelendiğinde 7 (%9) lezyonun homojen, 33 (%43) lezyonun heterojen, 20 (%26) lezyonun periferik, 17 (%22) lezyonun kontrast tutmayan septalar şeklinde kontrastlandığı gözlemlendi. On altı kitlesel olmayan lezyonun dağılım özellikleri incelendiğinde 1 (%6) lezyonun fokal, 9 (%56) lezyonun segmental, 6 (%38) lezyonun bölgesel kontrastlanma gösterdiği; internal kontrastlanma paterni incelendiğinde 1 (%6) lezyonun homojen, 6 (%38) lezyonun heterojen, 7 (%44) lezyonun ardışık nodüler (clumped), 2 (%12) lezyonun kümeleşen halkasal (clustered ring) kontrastlanma paterni gösterdiği saptandı (Tablo 6).

Lezyonların klasik histopatolojik prognostik faktörleri değerlendirildiğinde aksiller lenf nodu 49 (%53) olguda pozitif, 44 (%47) olguda negatif; histolojik grade 10 (%11) olguda grade 1, 54 (%58) olguda grade 2, 29 (%31) olguda grade 3; lenfovasküler invazyon 43 (%46) olguda pozitif, 50 (%54) olguda negatif saptandı (Tablo 7).

Tablo 6. Lezyonların MRG’de izlenen morfolojik özelliklerinin dağılımı

Kitle	Niteliksel Karakter	N	%
Şekil	Oval	27	35
	Yuvarlak	9	12
	Düzensiz	41	53
Kenar Özelliği	Düzgün	4	5
	Düzensiz	51	66
	Spiküle	22	29
İnternal Kontrastlanma Karakteristiği	Homojen	7	9
	Heterojen	33	43
	Periferik	20	26
	Kontrast Tutmayan Septalar	17	17
Kitlesel olmayan			
Dağılım	Fokal	1	6
	Lineer	0	0
	Segmental	9	56
	Bölgesel	6	38
	Multiple Bölgesel	0	0
	Diffüz	0	0
İnternal Kontrastlanma Paterni	Homojen	1	6
	Heterojen	6	38
	Ardışık Nodüler (Clumped)	7	44
	Kümeleşen Halkasal (Clustered Ring)	2	12

Tablo 7. Lezyonların klasik histopatolojik prognostik faktörlerinin dağılımı

Histopatolojik Özellik	Niteliksel Karakter	N	%
Aksiller Lenf Nodu	Pozitif	49	53
	Negatif	44	47
Histolojik Grade	Grade 1	10	11
	Grade 2	54	58
	Grade 3	29	31
Lenfovasküler İnvazyon	Pozitif	43	46
	Negatif	50	54

Lezyonların zaman sinyal intensite karakteristikleri değerlendirildiğinde 2 lezyonun tip 1 (%2), 52 lezyonun tip 2 (%56), 39 (%42) lezyonun tip 3 eğri ile karakterize kontrastlanma gösterdiği izlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Lezyonların zaman - sinyal intensite eğri karakteristikleri

Eğri Tipleri	N	%
Tip 1	2	2
Tip 2	52	56
Tip 3	39	42

Lezyonların moleküler prognostik faktörleri değerlendirildiğinde östrojen reseptörü 77 (%83) lezyonda pozitif, 16 (%17) lezyonda negatif; progesteron reseptörü 72 (%77) olguda pozitif, 21 (%23) olguda negatif, c-erbB2 51 (%55) olguda 0, 17 (%18) olguda 1+, 8 (%9) olguda 2+, 17 (%18) olguda 3+; ki-67 45 (%48) olguda pozitif, 48 (%52) olguda negatif saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Lezyonların moleküler prognostik faktörlerinin dağılımı

	Niteliksel Karakter	N	%
ER	Pozitif	77	83
	Negatif	16	17
PR	Pozitif	72	77
	Negatif	21	22
Cerb-B2	0	51	55
	1+	17	18
	2+	8	9
	3+	17	18
Ki-67	Pozitif	45	48
	Negatif	48	52

Lezyonların MRG bulguları ile klasik prognostik faktörler arasındaki ilişki Tablo 10'da özetlenmiştir. Buna göre lezyonların tipi (kitleli - kitleli olmayan) ve patolojik tümör çapı arasında, ayrıca lezyonların dağılımı ile aksiller lenf nodu durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Lezyonların tipi ile aksiller lenf nodu ve histolojik grade arasında; kitlenin şekli, kenar özelliği, internal kontrastlanma karakteristiği, zaman sinyal intensite eğrisi ve lokalizasyonu ile klasik prognostik faktörler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 10. Lezyonların MRG bulgularının klasik prognostik faktörler ile ilişkisi

MR BULGULARI	Patolojik Tümör Çapı			Aksiller Lenf Nodu		Histolojik Grade		
	≤20	20-50	≥50	Negatif	Pozitif	1	2	3
Tip								
Kitleli	34(36)	41(44)	2(2)	38(41)	39(42)	8(8)	43(46)	26(28)
Kitle Olmayan	5(5)	6(6)	5(5)	6(6)	10(11)	2(2)	11(12)	3(3)
p değeri	0.000*			0.388		0.498		
Kitle Şekli								
Oval	14(18)	13(17)	-	17(22)	10(13)	3(4)	16(21)	8(10)
Yuvarlak	4(5)	5(6)	-	4(5)	5(6)	-	6(8)	3(4)
Düzensiz	16(21)	23(30)	2(2)	17(22)	24(31)	5(6)	21(27)	15(19)
p değeri	0.633			0.211		0.788		
Kenar Özelliği								
Düzgün	2(2)	2(2)	-	3(4)	1(1)	1(1)	3(4)	-
Düzensiz	23(30)	27(35)	1(1)	24(31)	27(35)	5(6)	29(38)	17(22)
Spiküle	9(12)	12(15)	1(1)	11(14)	11(14)	2(2)	11(14)	9(12)
p değeri	0.961			0.559		0.563		
İnternal Kontrastlama Karakteristiği								
Homojen	6(8)	1(1)	-	4(5)	3(4)	1(1)	6(8)	-
Heterojen	13(17)	18(23)	2(2)	17(22)	16(21)	4(5)	19(28)	10(13)
Periferik	5(6)	15(20)	-	9(12)	11(14)	-	10(13)	10(13)
Kontrast Tutmayan Septalar	10(13)	7(9)	-	8(10)	9(12)	3(4)	8(10)	6(8)
p değeri	0.055			0.936		0.192		
Zaman SI Eğrisi								
1	1(1)	-	1(1)	-	2(2)	-	1(1)	1(1)
2	20(21)	28(30)	4(4)	25(27)	27(29)	7(7)	27(29)	18(19)
3	18(19)	19(20)	2(2)	19(20)	20(21)	3(3)	26(28)	10(11)
p değeri	0.159			0.399		0.631		
Lezyon Dağılımı								
Multifokal	3(3)	3(3)	-	1(1)	5(5)	-	3(3)	3(3)
Multisentrik	3(3)	4(4)	-	1(1)	6(6)	1(1)	4(4)	7(7)
Ünifokal	33(35)	40(43)	7(7)	42(45)	38(41)	9(10)	47(50)	24(25)
p değeri	0.860			0.045*		0.817		
Lokalizasyon								
Sağ	22(24)	25(27)	2(2)	24(26)	25(27)	6(6)	28(30)	15(16)
Sol	17(18)	22(24)	5(5)	20(20)	24(26)	4(4)	26(28)	14(15)
p değeri	0.396			0.734		0.887		

Lezyonların MRG bulgularının moleküler prognostik faktörler ile ilişkisi Tablo 11’de özetlenmiştir. Buna göre lezyonların tipi ile ki-67 arasında, lezyonların dağılımı ile cerb-B2 arasında, ayrıca lezyonların lokalizasyonu ile ER ve PR durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).

Tablo 11. Lezyonların MRG bulgularının moleküler prognostik faktörler ile ilişkisi

MR BULGULARI	Östrojen Reseptörü		Progesteron Reseptörü		Cerb-B2				KI-67	
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	0	1+	2+	3+	Negatif	Pozitif
Tip										
Kitlesel	13(14)	64(69)	18(19)	59(63)	43(46)	14(15)	8(8)	12(12)	35(37)	42(45)
Kitle Olmayan	3(3)	13(14)	3(3)	13(14)	8(8)	3(3)	-	5(5)	13(14)	3(3)
p değeri	0.857		0.687		0.317				0.009*	
Kitle Şekli										
Oval	6(8)	21(27)	6(8)	21(27)	14(18)	7(9)	1(1)	5(6)	11(14)	16(21)
Yuvarlak	2(2)	7(9)	2(2)	7(9)	3(4)	1(1)	2(2)	3(4)	4(5)	5(6)
Düzensiz	5(6)	36(46)	10(13)	13(40)	16(34)	6(8)	5(6)	4(5)	20(26)	21(27)
p değeri	0.503		0.975		0.231				0.807	
Kenar Özelliği										
Düzgün	1(1)	3(4)	1(1)	3(4)	3(4)	1(1)	-	-	1(1)	3(4)
Düzensiz	9(12)	42(54)	12(15)	39(50)	27(35)	10(13)	4(5)	10(13)	25(32)	26(33)
Spiküle	3(4)	19(24)	5(6)	17(22)	13(17)	3(4)	4(5)	2(2)	9(12)	13(17)
p değeri	0.829		0.994		0.602				0.571	
Internal Kontrastlama Karakteristiği										
Homojen	-	7(9)	-	7(9)	5(6)	2(2)	-	-	4(5)	3(4)
Heterojen	5(6)	28(36)	8(10)	25(32)	18(23)	6(8)	5(6)	4(5)	16(20)	17(22)
Periferik	6(8)	14(18)	7(9)	13(17)	8(10)	4(5)	2(2)	6(8)	6(8)	14(18)
Kontrast Tutmayan	2(2)	15(19)	3(4)	14(18)	12(15)	2(2)	1(1)	2(2)	9(12)	8(11)
Septalar										
p değeri	0.235		0.265		0.469			0.420		
Zaman SI Eğrisi										
1	-	2(2)	-	2(2)	1(1)	-	-	1(1)	2(2)	-
2	10(11)	42(45)	11(12)	41(44)	28(30)	9(9)	5(5)	10(10)	26(28)	26(28)
3	6(6)	33(35)	10(10)	29(31)	22(24)	8(8)	3(3)	6(6)	20(21)	19(20)
p değeri	0.720		0.653		0.909				0.381	
Lezyon Dağılımı										
Multifokal	1(1)	5(5)	2(2)	4(4)	-	1(1)	3(3)	2(2)	4(4)	2(2)
Multisentrik	2(2)	5(5)	2(2)	5(5)	4(4)	1(1)	-	2(2)	4(4)	3(3)
Ünifokal	13(14)	67(72)	17(18)	61(68)	47(50)	15(16)	5(5)	13(14)	40(43)	40(43)
p değeri	0.709		0.733		0.006*				0.700	
Lokalizasyon										
Sağ	4(4)	45(48)	6(6)	43(46)	24(26)	10(11)	6(6)	9(9)	26	23
Sol	12(13)	32(34)	15(16)	29(31)	27(29)	7(7)	2(2)	8(8)	22	22
p değeri	0.015*		0.012*		0.475				0.768	

Lezyonların tipi ile ER, PR ve cerb-B2 durumu arasında; kitlenin şekli, kenar özelliği, internal kontrastlanma karakteristiği, zaman sinyal intensite eğrisi

ile moleküler prognostik faktörler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).

Kitlesel lezyonların MRG bulgularının hastaların klinik tedavilerinde önem arz eden dört moleküler alt gruba göre dağılımları Tablo 12’de özetlenmiştir. Luminal A ve B grubunda en çok düzensiz şekil ve düzensiz kenar özelliği görüldü. HER2’den zengin grubunda 3 lezyonda (%3,9) oval, 3 lezyonda (%3,9) düzensiz ve 2 lezyonda (%2,6) yuvarlak şekil gözlenirken 6 lezyonda (%7,8) düzensiz ve 2 lezyonda (%2,6) spiküle kenar özelliğine rastlandı. Triple negatif grubunda 3 lezyonda (%3,9) oval, 3 lezyonda (%3,9) düzensiz şekil ve 4 lezyonda (%5,2) düzensiz kenar özelliği gözlemlendi. İnternal kontrastlanma karakteristiğinde, luminal A grubunda en sık olarak 25 lezyonda (%32,5) heterojen, luminal B grubunda 3 lezyonda (%3,9) heterojen ve 3 lezyonda (%3,9) periferik, HER2’den zengin grubunda 4 lezyonda (%5,2) periferik ve triple negatif grubunda 3 lezyonda (%3,9) heterojen kontrastlanma karakteristiği izlendi. Şekil, kenar özelliği ve internal kontrastlanma karakteristiklerinin alt gruplara göre dağılımı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 12. Kitlesel lezyonların MRG bulgularının moleküler alt gruplara göre dağılımı

			Alt grup				p
			Luminal A (n=57)	Luminal B (n=6)	HER2’den zengin (n=8)	Triple Negatif (n=6)	
Şekil	Oval	N	19	2	3	3	0.804
		%	33,3%	33,3%	37,5%	50,0%	
	Yuvarlak	N	6	1	2	0	
		%	10,5%	16,6%	25,0%	,0%	
	Düzensiz	N	32	3	3	3	
		%	56,1%	50,0%	37,5%	50,0%	
Kenar Özelliği	Düzgün	N	3	0	0	1	0.744
		%	5,2%	,0%	,0%	16,6%	
	Düzensiz	N	36	5	6	4	
		%	63,1%	83,3%	75,0%	66,6%	
	Spiküle	N	18	1	2	1	
		%	31,5%	16,6%	25,0%	16,6%	
İnternal Kontrastlanma Karakteristiği	Homojen	N	7	0	0	0	0.436
		%	12,2%	,0%	,0%	,0%	
	Heterojen	N	25	3	2	3	
		%	43,8%	50,0%	25,0%	50,0%	
	Periferik	N	11	3	4	2	
		%	19,2%	50,0%	50,0%	33,3%	
	Kontrast Tutmayan Septalar	N	14	0	2	1	
		%	24,5%	0%	25,0%	16,6%	

Kitlesel olmayan lezyonların MRG bulgularının dört moleküler alt gruba göre dağılımları Tablo 13'de özetlenmiştir. Luminal A grubunda en çok segmental dağılım (%43,8) gözlemlendi. Luminal B grubundaki 2 lezyonda (%12,5) segmental ve 1 lezyonda (%6,3) fokal dağılım izlendi. HER2'den zengin gruptaki 2 lezyonda (%12,5) bölgesel dağılım saptandı. Dağılım parametresinin alt gruplara göre dağılımı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). İnternal kontrastlanma paternleri incelendiğinde luminal A grubundan 5 lezyon (%31,3) ardışık nodüler (clumped), 2 lezyon (%12,5) heterojen ve 2 lezyon (%12,5) kümeleşen halkasal (clustered ring) paterninde idi. Luminal B grubunda 2 lezyon (%12,5) heterojen ve 1 lezyon (%6,3) ardışık nodüler (clumped) paterninde idi. HER2'den zengin grupta 1 lezyon (%6,3) heterojen ve 1 lezyon (%6,3) ardışık nodüler (clumped), triple negatif grubundan 1 lezyon (%6,3) heterojen olarak izlendi. İnternal kontrastlanma paterninin alt gruplara göre dağılımı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 13. Kitlesel olmayan lezyonların MRG bulgularının moleküler alt gruplara göre dağılımı

		Alt grup					
			Luminal A (n=10)	Luminal B (n=3)	HER2'den zengin (n=2)	Triple Negatif (n=1)	p
Dağılım	Fokal	N	0	1	0	0	0.831
		%	,0%	33,3%	,0%	,0%	
	Segmental	N	7	2	0	0	
		%	70,0%	66,6%	,0%	,0%	
	Bölgesel	N	3	0	2	1	
		%	30,0%	,0%	100%	100%	
İnternal kontrastlanma paterni	Homojen	N	1	0	0	0	0.094
		%	10,0%	,0%	,0%	,0%	
	Heterojen	N	2	2	1	1	
		%	20,0%	66,6%	50,0%	100%	
	Clumped	N	5	1	1	0	
		%	50,0%	33,3%	50,0%	,0%	
	Clustered Ring	N	2	0	0	0	
		%	20,0%	,0%	,0%	,0%	

Tüm lezyonların zaman sinyal intensite eğrisi, lokalizasyon, boyut ve lezyon dağılımı gibi MRG bulgularının dört moleküler alt gruba göre dağılımları Tablo 14'de özetlenmiştir. Buna göre belirtilen MRG özelliklerinin alt gruplara göre dağılımı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 14. Bazı MRG bulgularının moleküler alt gruplara göre dağılımı

			Alt grup				p
			Luminal A (n=67)	Luminal B (n=9)	HER2'den zengin (n=10)	Triple Negatif (n=7)	
Zaman SI Eğrisi	1	N	1	1	0	0	0.567
		%	1,4%	11,1%	,0%	,0%	
	2	N	37	4	7	4	
		%	55,2%	44,4%	70,0%	57,1%	
	3	N	29	4	3	3	
		%	43,2%	44,4%	30,0%	42,8%	
Lokalizasyon	Sağ	N	38	6	4	1	0.115
		%	56,7%	66,6%	40,0%	14,2%	
	Sol	N	29	3	6	6	
		%	43,2%	33,3%	60,0%	85,7%	
	Boyut (MR)	N	24	3	5	0	
		%	35,8%	33,3%	50,0%	,0%	
Lezyon Dağılımı	Unifokal	N	59	7	7	7	0.213
		%	88,0%	77,7%	70,0%	100%	
	Multifokal	N	3	2	1	0	
		%	4,4%	22,2%	10,0%	,0%	
	Multisentrik	N	5	0	2	0	
		%	7,4%	,0%	20,0%	,0%	

Tablo 15'de tüm olgulardaki klasik histopatolojik faktörlerin dört moleküler alt gruba göre dağılımları yer almaktadır. Luminal A grubunda histolojik grade en sık olarak 45 hastada (%48,4) grade 2, Luminal B grubunda 3 hastada (%5,4) grade 3, HER2'den zengin grupta 7 hastada (%7,5) grade 3 ve triple negatif grubunda 5 hastada (%5,4) grade 3 olarak gözlemlendi. Histolojik grade düzeylerinde dört alt grubun dağılımı istatistiksel bakımdan anlamlı bulundu ($p<0.05$). Aksiller lenf nodu, luminal A grubunda 36 hastada (%38,7) negatif, luminal B grubunda 5 hastada (%5,4) pozitif, HER2'den zengin grupta 9 hastada (%9,7) pozitif ve triple negatif grubunda 4 hastada (%4,3) pozitif bulundu. Luminal A grubunda 39 hastada (%41,9) lenfovasküler invazyon var iken, luminal B grubunda 5 hastada (%5,4), HER2'den zengin grupta 6 hastada (%6,5) ve triple negatif grubunda 4 hastada (%4,3) lenfovasküler invazyon izlenmedi.

Tablo 15. Klasik histopatolojik faktörlerin moleküler alt gruplara göre dağılımı

			Alt grup				p
			Luminal A (n=67)	Luminal B (n=9)	HER2'den Zengin (n=10)	Triple Negatif (n=7)	
Histolojik Grade	1	N	10	0	0	0	0.001*
		%	14,9%	,0%	,0%	,0%	
	2	N	45	4	3	2	
		%	67,1%	44,4%	30,0%	28,5%	
	3	N	12	5	7	5	
		%	17,9%	55,5%	70,0%	71,4%	
Aksiller Lenf Nodu	Negatif	N	36	4	1	3	0.079
		%	53,7%	44,4%	10,0%	42,8%	
	Pozitif	N	31	5	9	4	
		%	46,2%	55,5%	90,0%	57,1%	
Lenfovasküler İnvazyon	Var	N	39	4	4	3	0.584
		%	58,2%	44,4%	40,0%	42,8%	
	Yok	N	28	5	6	4	
		%	41,7%	55,5%	60,0%	57,1%	

Tablo 16, kitlesel lezyonların MRG'deki boyut ortalamalarının dört moleküler alt gruba göre dağılımını göstermektedir. Luminal A grubunda lezyon boyutunun ortalaması 21.84 ± 8.07 mm, luminal B grubunda 19.41 ± 7.24 mm, HER2'den zengin grupta 21.70 ± 11.22 mm ve triple negatif grubunda 32.75 ± 4.02 mm olarak gözlemlendi. Dört alt gruptaki lezyon boyutu ortalamalarının alt grupları birbirlerinden istatistiksel bakımdan anlamlı şekilde farklılaştırdığı izlendi ($p < 0.05$).

Tablo 16. Kitlesel lezyonların MRG'deki boyut ortalamalarının moleküler alt gruplara göre dağılımı

Alt grup					p
	Luminal A (n=57)	Luminal B (n=6)	HER2'den Zengin (n=8)	Triple Negatif (n=6)	
Boyut (ort $\pm$ ss)	21.84 ± 8.07	19.41 ± 7.24	21.70 ± 11.22	32.75 ± 4.02	0.01*

Tablo 17 patolojik tümör çap ortalamasının dört moleküler alt tipe göre dağılımını göstermektedir. Luminal A grubunda tümör çapı ortalaması 23.06 ± 14.5 mm, luminal B grubunda 28.77 ± 18.6 mm, HER2'den zengin grupta 37.10 ± 29.0 mm ve triple negatif grubunda 33.85 ± 11.7 mm olarak gözlemlendi. Dört alt gruptaki tümör çapı ortalamaları grupları istatistiksel bakımdan anlamlı şekilde farklılaşmaktadır ($p < 0.05$).

Tablo 17. Patolojik tümör çap ortalamasının moleküler alt gruplara göre dağılımı

	Alt grup				p
	Luminal A (n=57)	Luminal B (n=6)	HER2'den Zengin (n=8)	Triple Negatif (n=6)	
Patolojik Tümör					
Çapı (ort ± ss)	23.06±14.5	28.77±18.6	37.10±29.0	33.85±11.7	0.04*

Tablo 18'de tüm olgularda histopatolojik tiplerin dört moleküler alt gruba göre dağılımları yer almaktadır. Luminal A grubunda en sık olarak 40 hastada (%43,5), luminal B grubunda 7 hastada (%7,6) ve HER2'den zengin grupta 10 hastada (%10,9) invaziv karsinom NST (invaziv duktal karsinom) gözlenirken, triple negatif grubunda en sık olarak 3 hastada (%3,3) metaplastik karsinom gözlemlendi. Histopatolojik tipler dört moleküler alt gruba göre değerlendirildiğinde ise metaplastik ve medüller karsinomun en sık olarak triple negatif grubunda izlendiği, diğer histopatolojik tiplerin ise luminal A grubunda en sık görüldüğü izlendi. Histopatolojik tiplerin dört moleküler alt gruba dağılımı istatistiksel bakımdan anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 18. Histopatolojik tiplerin moleküler alt gruplara göre dağılımı

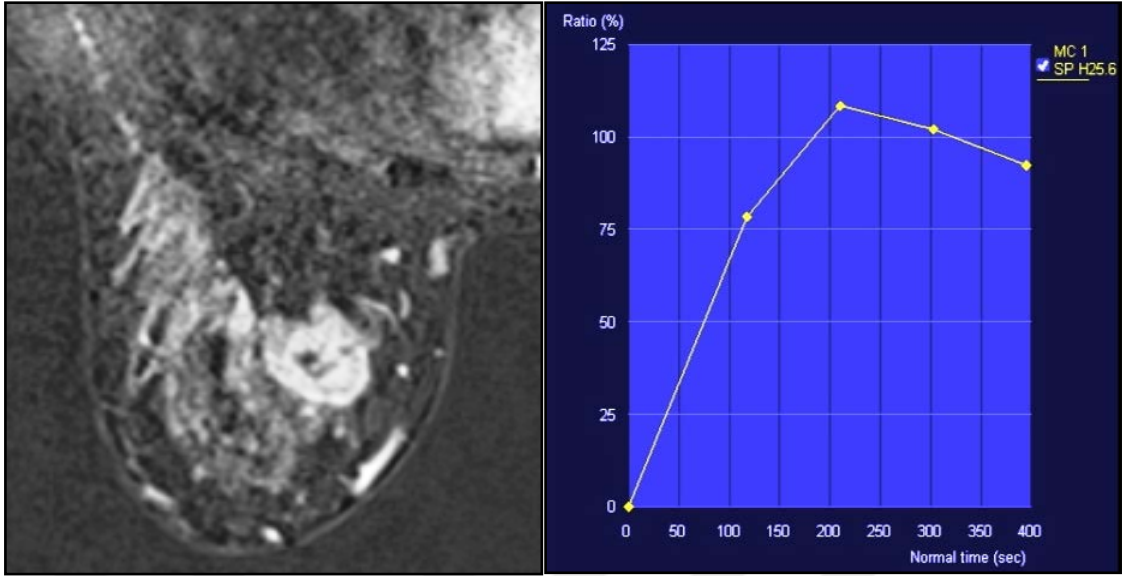
		Alt grup				p
		Luminal A (n=67)	Luminal B (n=9)	HER2'den zengin (n=10)	Triple Negatif (n=7)	
		N	N	N	N	
Histopatolojik tip	İnvaziv Karsinom NST (İnvaziv Duktal Karsinom)	40	7	10	1	0.001*
	%	59,7%	77,7%	100%	14,2%	
	İnvaziv Lobüler Karsinom	11	1	0	2	
	%	16,4%	11,1%	,0%	28,5%	
	Mikst İnvaziv Karsinom	5	1	0	0	
	%	7,4%	11,1%	,0%	,0%	
	İnvaziv Papiller Karsinom	5	0	0	0	
	%	7,4%	,0%	,0%	,0%	
	Metaplastik Karsinom	1	0	0	3	
	%	1,4%	,0%	,0%	42,8%	
	Müsinöz Karsinom	2	0	0	0	
	%	2,9%	,0%	,0%	,0%	
	Medüller Karsinom	0	0	0	1	
	%	,0%	,0%	,0%	1,1%	
	Enkapsüle Papiller Karsinom	1	0	0	0	
	%	1,4%	,0%	,0%	14,2%	
	Kribriform Karsinom	1	0	0	0	
	%	1,4%	,0%	,0%	,0%	

Kitlesel ve kitlesele olmayan lezyonların dört moleküler alt gruba göre dağılımları Tablo 19'da yer almaktadır. Luminal A grubunda lezyonların %61,3'ü kitlesele, %10,8 kitlesele değildi. Luminal B grubunda lezyonların %6,5'i kitlesele ve %3,2'si kitlesele değildi. HER2'den zengin grupta lezyonların %8,6 kitlesele ve %2,2'si kitlesele değildi. Triple negatif grubunda lezyonların %6,5'i kitlesele ve %1,1'i kitlesele değildi. Dört alt grupta lezyonun kitlesele olup olmamasına göre istatistiksel bakımdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

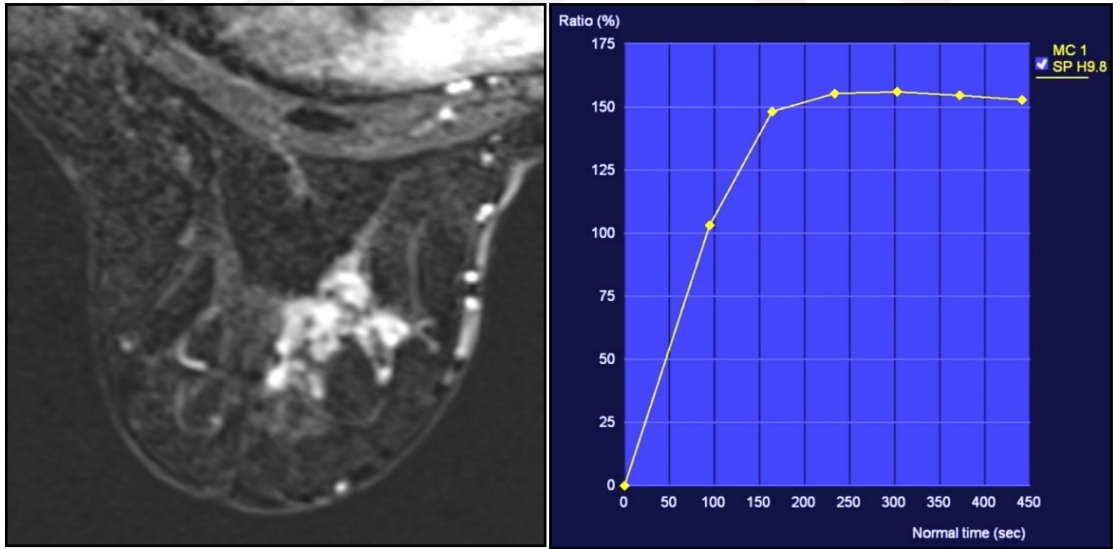
Tablo 19. Kitlesele – kitlesele olmayan lezyonların moleküler alt gruplara göre dağılımı

		Alt grup				P
		Luminal A	Luminal B	HER2'den zengin	Triple Negatif	
Kitlesele	N	57	6	8	6	0.579
	%	85,0%	66,6%	80,0%	85,7%	
Kitlesele Olmayan	N	10	3	2	1	
	%	14,9%	33,3%	20,0%	14,2%	
Toplam	N	67	9	10	7	
	%	72,0%	9,7%	10,8%	7,5%	

OLGU ÖRNEKLERİ



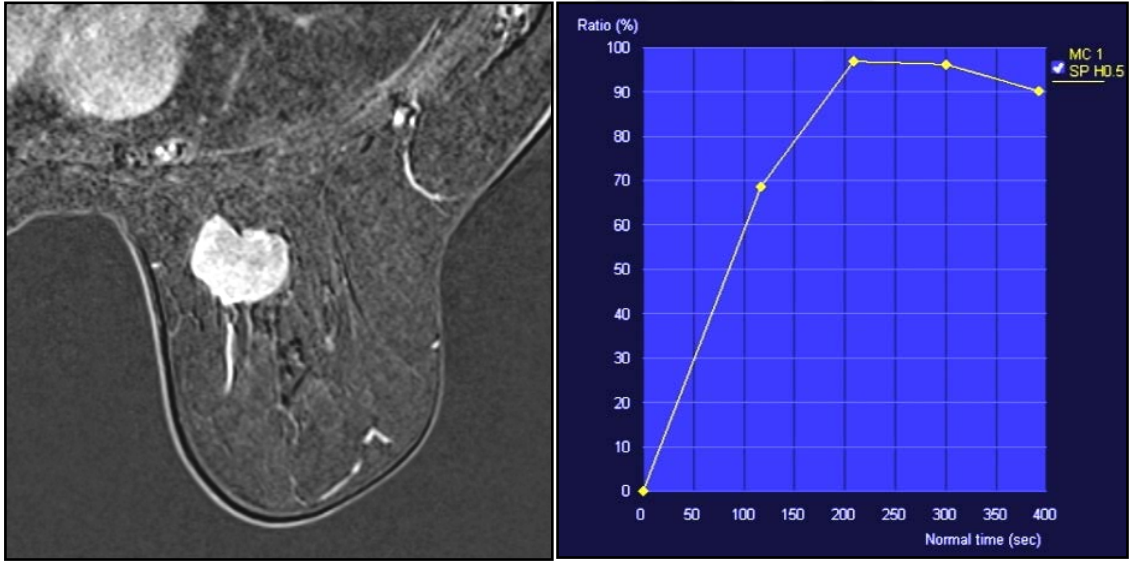
Resim 1. 35 yaşında kadın hasta, sol memede oval şekilli, düzensiz kenarlı, kontrast tutmayan septalar içeren lezyon. Tumor çapı 18 mm, histolojik grade 2, aksiller lenf nodu negatif, ER ve PR pozitif, cerb-B2 ve ki-67 negatif, tip 3 zaman-sinyal intensite eğrisi. Histopatolojik tanı invaziv karsinom NST (İnvaziv duktal karsinom), moleküler alt grup luminal A.



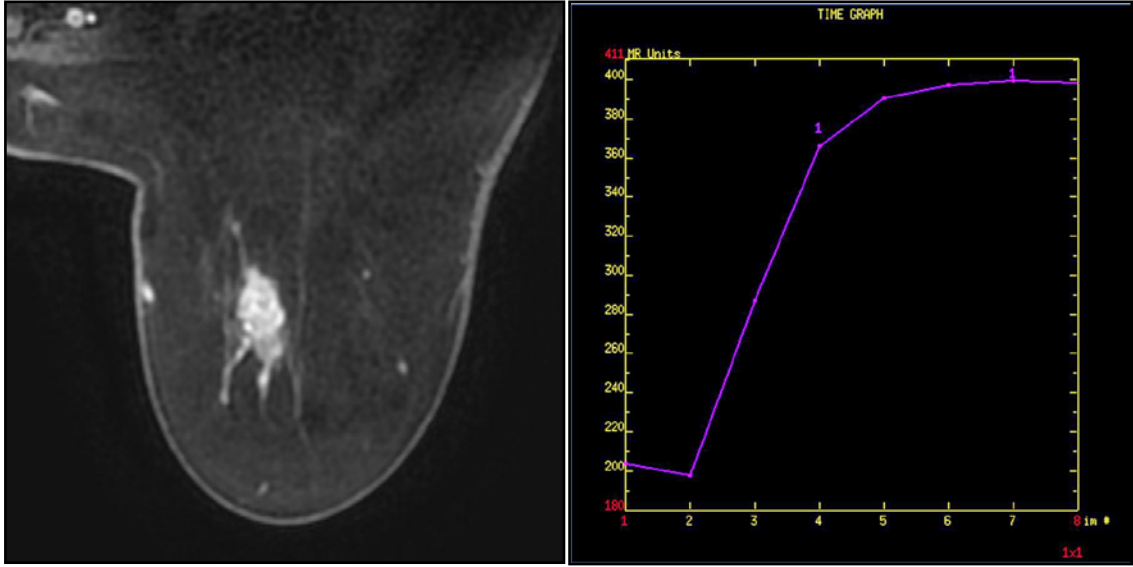
Resim 2. 49 yaşında kadın hasta, sol memede kitlesel olmayan, bölgesel dağılımlı, ardışık nodüler (clumped) kontrastlanma. Tumor çapı 22 mm, histolojik grade 2, aksiller lenf nodu pozitif, ER ve PR negatif, cerb-B2 ve ki-67 pozitif, tip 2 zaman-sinyal intensite eğrisi. Histopatolojik tanı invaziv karsinom NST (İnvaziv duktal karsinom), moleküler alt grup HER2'den zengin.



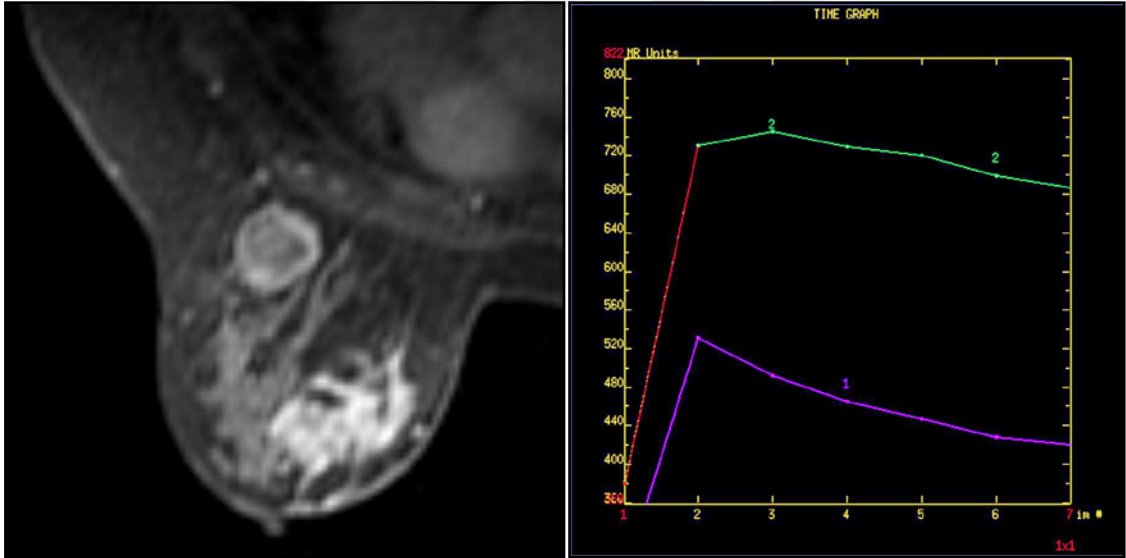
Resim 3. 52 yaşında kadın hasta, sol memede multisentrik oval şekilli, düzensiz kenarlı, heterojen kontrastlanan lezyonlar. En büyük tümör çapı 50 mm, histolojik grade 3, aksiller lenf nodu pozitif, ER ve PR negatif, cerb-B2 ve ki-67 pozitif, tip 3 zaman-sinyal intensite eğrisi. Histopatolojik tanı invaziv karsinom NST (İnvaziv duktal karsinom), moleküler alt grup HER2'den zengin.



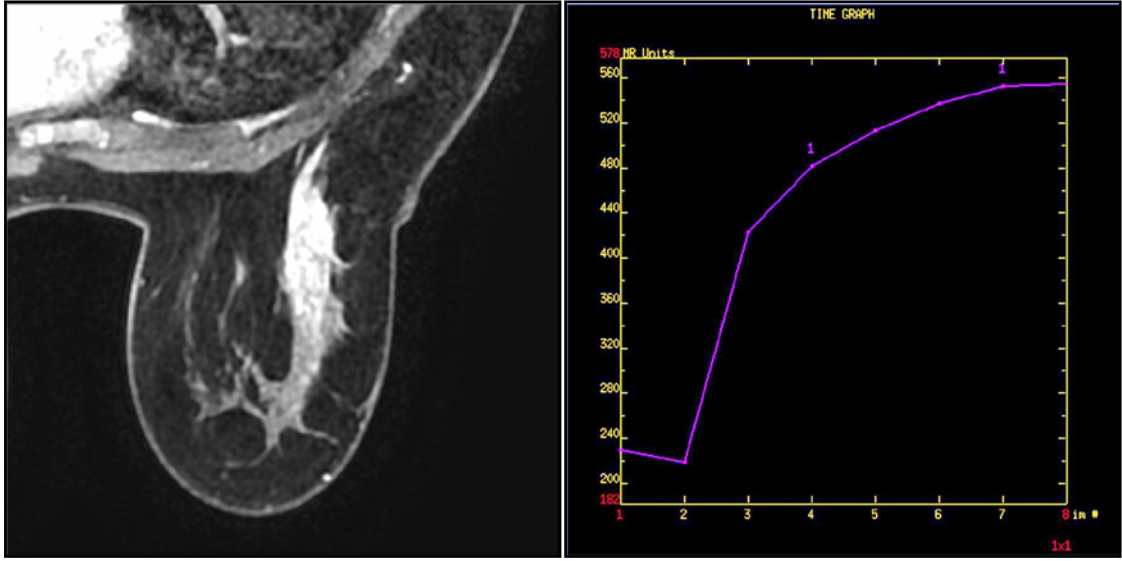
Resim 4. 69 yaşında kadın hasta, sağ memede oval şekilli, düzensiz kenarlı, heterojen kontrastlanan lezyon. Tümör çapı 35 mm, histolojik grade 3, aksiller lenf nodu negatif, ER, PR, cerb-B2 ve ki-67 pozitif, tip 2 zaman-sinyal intensite eğrisi. Histopatolojik tanı invaziv karsinom NST (İnvaziv duktal karsinom), moleküler alt grup luminal B.



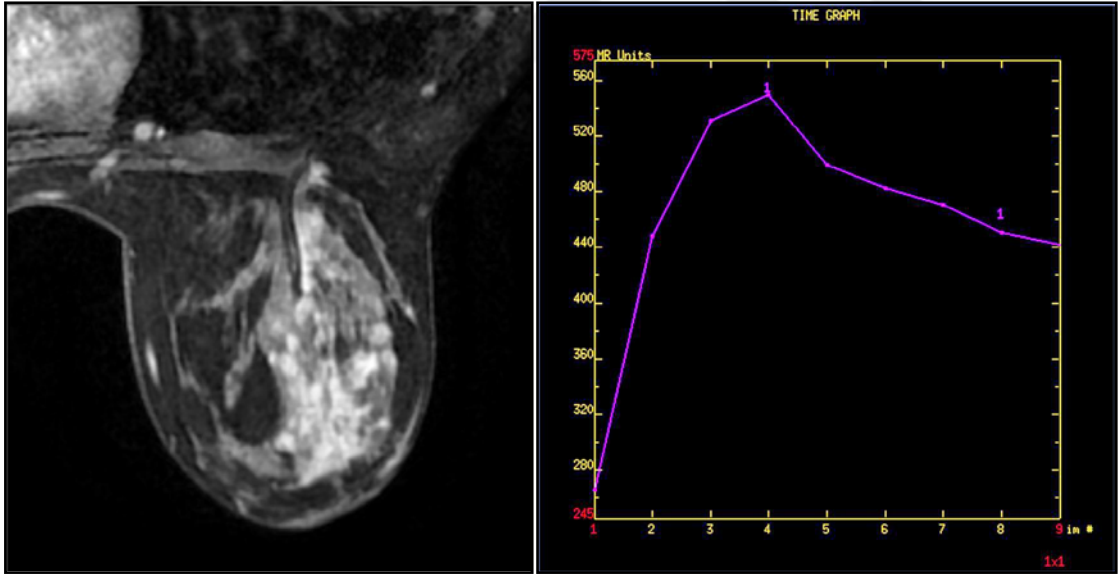
Resim 5. 53 yaşında kadın hasta sağ memede oval şekilli, düzensiz kenarlı, heterojen kontrastlanan lezyon. Tümör çapı 21 mm, histolojik grade 3, aksiller lenf nodu negatif, ER, PR, cerb-B2 ve ki-67 negatif, tip 2 zaman-sinyal intensite eğrisi. Histopatolojik tanı medüller karsinom, moleküler alt grup triple negatif.



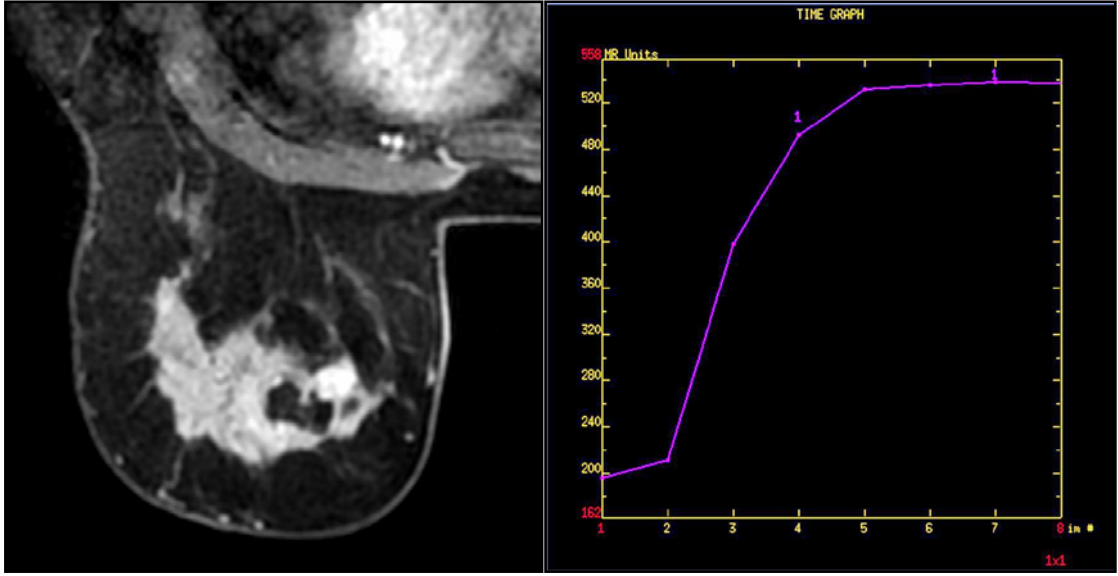
Resim 6. 51 yaşında kadın hasta sol memede multisentrik lezyonlar. İlk lezyon göğüs duvarına yakın yerleşimli oval şekilli, düzgün kenarlı, heterojen kontrastlanma göstermekte, tümör çapı 25 mm, zaman sinyal-intensite eğrisi tip 3. İç yarımdaki ikinci lezyon kitlesel olmayan, bölgesel dağılımlı heterojen kontrastlanma göstermekte, tümör çapı 35 mm, zaman sinyal-intensite eğrisi tip 2. Her iki lezyonda histolojik grade 2, aksiller lenf nodu pozitif, ER, PR ve cerb-B2 negatif, ki-67 pozitif. Histopatolojik tanı lobüler karsinom, moleküler alt grup triple negatif.



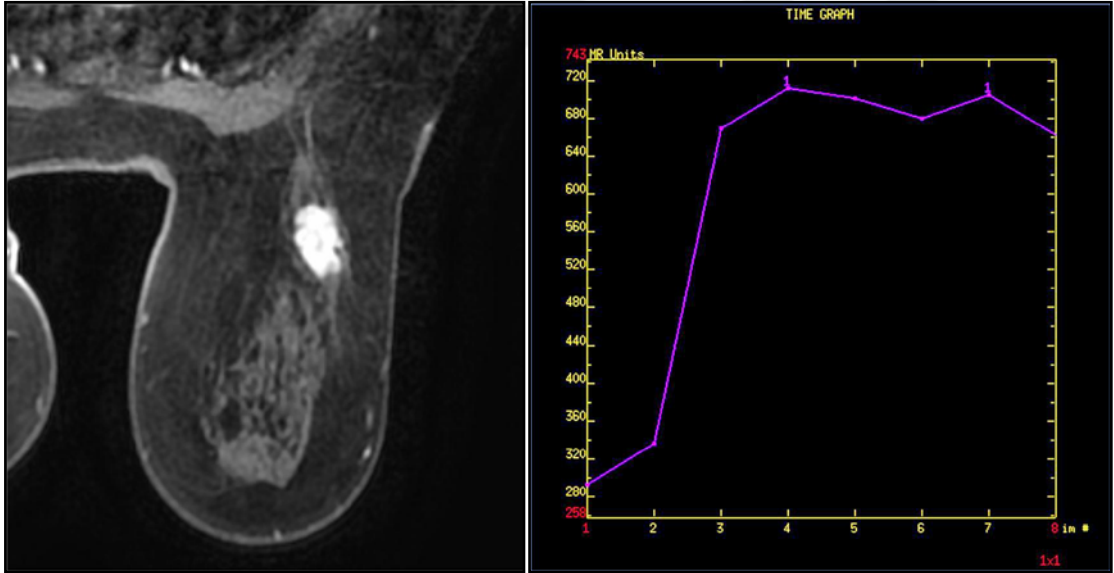
Resim 7. 39 yaşında kadın hasta, sağ memede kitlesel olmayan, segmental dağılımlı, heterojen kontrastlanma. Tümör çapı 53 mm, histolojik grade 2, aksiller lenf nodu pozitif, ER, PR ve cerb-B2 pozitif, ki-67 negatif, tip 1 zaman-sinyal intensite eğrisi. Histopatolojik tanı invaziv lobüler karsinom, moleküler alt grup luminal B.



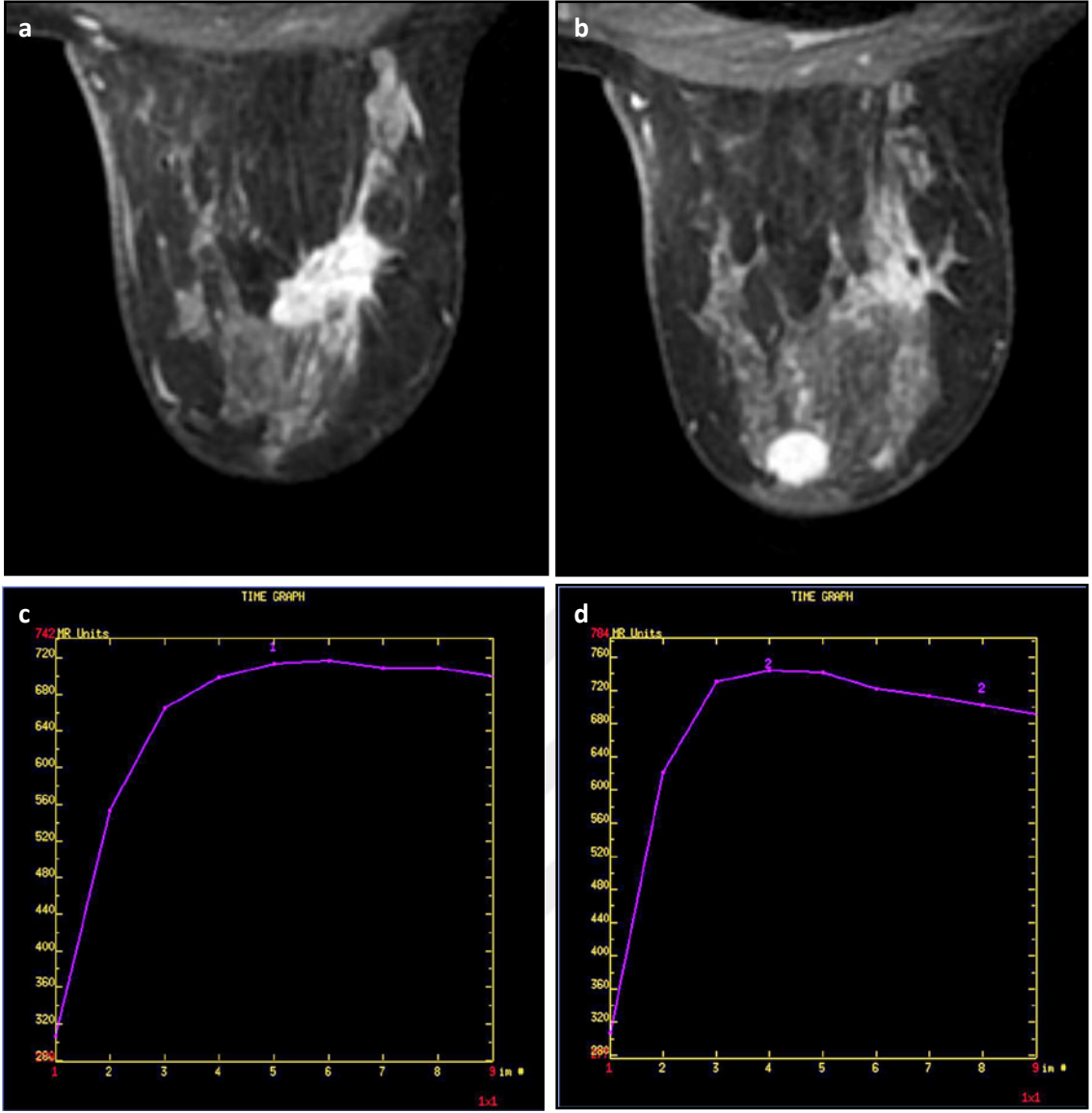
Resim 8. 32 yaşında kadın hasta, sağ memede kitlesel olmayan, bölgesel dağılımlı, ardışık nodüler (clumped) kontrastlanma. Tümör çapı 35 mm, histolojik grade 3, aksiller lenf nodu pozitif, ER ve PR pozitif, cerb-B2 ve ki-67 negatif, tip 3 zaman-sinyal intensite eğrisi. Histopatolojik tanı mikst invaziv (invaziv duktal ve invaziv lobüler) karsinom, moleküler alt grup luminal A.



Resim 9. 49 yaşında kadın hasta, sağ memede kitlesel olmayan, bölgesel dağılımlı, kümeleşen halkasal (clustered ring) kontrastlanma. Tümör çapı 90 mm, histolojik grade 2, aksiller lenf nodu pozitif, ER ve PR pozitif, cerb-B2 ve ki-67 negatif, tip 2 zaman-sinyal intensite eğrisi. Histopatolojik tanı invaziv lobüler karsinom, moleküler alt grup luminal A.



Resim 10. 55 yaşında kadın hasta, sağ memede oval şekilli, düzensiz kenarlı, kontrast tutmayan septalar içeren lezyon. Tümör çapı 20 mm, histolojik grade 2, aksiller lenf nodu negatif, ER ve PR pozitif, cerb-B2 negatif, ki-67 pozitif, tip 2 zaman-sinyal intensite eğrisi. Histopatolojik tanı invaziv karsinom NST (İnvaziv duktal karsinom), moleküler alt grup luminal A.



Resim 11. 44 yaşında kadın hasta, sağ memede multisentrik kitleler. Düzensiz şekilli, spiküle kenarlı, kontrast tutmayan septalar içeren lezyon, tümör çapı 30 mm (a). Yuvarlak şekilli, düzensiz kenarlı, heterojen kontrastlanan lezyon, tümör çapı 13 mm (b). Her iki lezyonda histolojik grade 2, aksiller lenf nodu pozitif, ER ve PR pozitif, cerb-B2 ve ki-67 negatif, tip 2 zaman-sinyal intensite eğrisi (c ve d). Histopatolojik tip invaziv lobüler karsinom, moleküler alt grup luminal A.

5. TARTIŞMA

Meme kanserinin tespiti, tanısı ve evrelendirilmesinde dinamik meme MRG'nin yararlılığı birçok çalışma tarafından desteklenmektedir. Okült malinitelerin ve malin hastalıklarda ek odakların saptanmasında MRG' nin konvansiyonel tekniklerden üstün olduğu gösterilmiştir. MRG, önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Çoğu araştırmacı operasyon öncesi yapılan meme MRG' nin lokal rekürrens insidansını azalttığını göstermiştir. Hastalığın ilk aşamasında medikal-cerrahi stratejiyi belirlemesi ve değiştirebilmesi ile optimal cerrahi planlaması sağlaması nedeniyle meme MRG çok önemli bir araç haline gelmiştir. MRG meme kanserinin lokalizasyonunu ve yayılımını, ayrıca tedaviye yanıtı gösteren doku karakteristiklerini belirleyen ve değerlendiren, böylece hasta yönetimine katkı sağlayan invaziv olmayan görüntüleme tekniğidir²³².

Dinamik kontrastlı meme MRG lezyonların sadece morfolojileri ile değil, aynı zamanda fonksiyonel özellikleri ile de ilgili önemli bilgiler vermekte, bu özelliklerin birlikte değerlendirilebilmesi ayırıcı tanıya katkı sağlamaktadır⁶¹. Ayrıca MRG parametrelerinin tümörün vaskülaritesi ile ilişkili olduğu ve tümörün çeşitli histopatolojik tiplerinin ayırıcılığında yarar sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur²³².

Meme kanserinin MRG bulguları ile prognostik faktörleri arasındaki ilişki son zamanlarda çoğu araştırmaya konu olmuştur. Meme kanserli hastalarda kabul gören klasik histopatolojik prognostik faktörler tümör çapı, aksiller lenf nodu durumu, histolojik grade ve lenfovasküler invazyon olup ER ve PR ile cerb-B2 durumu ve ki-67 seviyesi moleküler prognostik faktörler arasında yer almaktadır²³³.

Perou ve ark.'ları meme kanserlerini moleküler prognostik faktörlerin gen ekspresyon seviyelerine göre luminal A, luminal B, HER2'den zengin ve triple negatif olarak dört majör alt grupta sınıflamışlardır. Bu alt gruplar hastalığın seyrini öngörmeye ve kullanılabilecek kemoterapotik ilaçların belirlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar²³⁴. Hormon tedavisinden yarar gören ER pozitif tümörlü hastalarda, ER negatif tümörlü hastalarla karşılaştırıldığında primer tedavi ve nüks sonrasında daha uzun sağ kalım bildirilmiştir. PR varlığı da fonksiyonel östrojen kompleksi tarafından genin kopyalama aktivitesine bağlı

olarak östrojen reseptör durumuyla yakından ilgilidir. Yüksek cerb-B2 gen ekspresyonunun özellikle lenf nodu pozitif hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir^{233,235}.

Tümör boyutundaki artışın kötü prognoz ile ilişkili olduğu anlaşılmış olup tümör boyutu da prognostik faktör olarak kabul edilmiştir²³⁶.

Çalışmamızda meme kanserlerinin MRG'deki morfolojik ve kinetik özellikleri ile kanserin klasik ve moleküler alt grupları ile birlikte histopatolojik prognostik faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Görüntüleme ile memede yer kaplayan lezyon saptandığında sorulması gereken ilk soru lezyonun tipi, yani kitlesel mi yoksa kitlesel olmayan kontrastlanma özelliği mi gösterdiğidir. Vilar ve ark.'nın yaptığı çalışmada triple negatif alt grubun %94,1'inin kitlesel kontrastlanma gösterdiği saptanmış, luminal A ve B gruplarında en sık kitlesel kontrastlanmanın görüldüğü izlenmiş, kitlesel olmayan kontrastlanmanın ise en sık HER2'den zengin alt grupta görüldüğü belirtilmiştir²³². Ko ve ark.'ı da HER2'den zengin alt grubun diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında daha sıklıkla kitlesel olmayan kontrastlanma gösterdiğini saptamışlardır²⁵⁷. Triple negatif alt grubun Uematsu ve ark.'nın yaptığı çalışmada %95'inin, Youk ve ark.'nın çalışmasında ise %90'ının kitlesel kontrastlanma gösterdiği saptanmıştır^{242,256}. Çalışmamızda 77 lezyonun kitlesel, 16 lezyonun kitlesel olmayan kontrastlanma gösterdiği izlenmiş olup dört moleküler alt grupta lezyonun kitlesel olup olmamasına göre istatistiksel bakımdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Lezyonları değerlendirmede boyut önemli bir parametredir. Çalışmamızda lezyonların tipi (kitlesel - kitlesel olmayan) ile patolojik tümör çapı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Lezyon tipleri kendi aralarında karşılaştırıldıklarında kitlesel olmayan lezyonların sıklıkla 50 mm'den büyük, kitlesel lezyonların ise sıklıkla 50 mm'den küçük oldukları izlenmiştir. TNM sınıflamasındaki T parametresi göz önünde bulundurularak lezyon boyutları kendi tipleri içerisinde değerlendirildiğinde ise hem kitlesel, hem de kitlesel olmayan lezyonların sıklıkla 20-50 mm çapında oldukları saptanmıştır. Shin Ho Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise lezyon tipi ile patolojik tümör çapı arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir²³⁷.

Çalışmamızda dört alt gruptaki kitlesel lezyonların MRG'deki boyut ortalamalarının alt grupları birbirlerinden istatistiksel bakımdan anlamlı şekilde

farklılaştırdığı izlenmiştir. Buna göre triple negatif tümörler 32.75 ± 4.02 mm (ort $\pm$ ss) boyut ile MRG'de daha büyük izlenmektedirler. Vilar ve ark.'nın yaptığı çalışmada, çalışmamız ile benzer şekilde triple negatif tümörlerin MRG'de daha büyük izlendikleri gözlenmiştir²³².

Çalışmamızda kitlesel ve kitlesel olmayan tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde dört alt gruptaki patolojik tümör çapı ortalamalarının grupları istatistiksel bakımdan anlamlı şekilde farklılaştırdığı izlenmiştir. Buna göre HER2'den zengin tümörler 37.10 ± 29.0 mm (ort $\pm$ ss) boyut ile patolojik olarak daha büyük izlenmektedirler. Baltzer ve ark.'nın yaptığı çalışmada, çalışmamız ile benzer şekilde HER2'den zengin tümörlerin HER2 negatif diğer alt gruplara kıyasla daha büyük oldukları belirtilmiştir²⁴⁹.

Lezyon tipi tanımlandıktan sonra lezyon tipine göre kitlelerin şekil, kenar ve internal kontrastlanma karakteristikleri, kitlesel olmayan lezyonların meme içindeki dağılımı ve internal kontrastlanma paternleri belirtilmelidir. Vilar ve ark.'nın yaptığı çalışmada triple negatif tümörlerin sıklıkla düzenli (yuvarlak, oval ve lobüle) şekilli, düzgün kenarlı olduğu ve periferik (halkasal) kontrastlanma gösterdiği belirtilmiştir²³². Benzer şekilde Uematsu ve ark.'ı da düzgün kenar özelliğinin triple negatif tümörleri için daha karakteristik olduğunu ve bu tümörlerin düzenli şekil özelliği gösterdiklerini saptamıştır²⁴². Youk ve ark.'ı triple negatif tümörlerin sıklıkla (%71) düzgün kenarlı olduğunu, HER2'den zengin tümörlerin sıklıkla spiküle (%51) ve düzensiz (%48) kenarlı olduğunu ve heterojen kontrastlanma (%79) karakteristiğine sahip olduğunu göstermiştir²⁵⁶. Uematsu ve ark.'ının yaptığı çalışmada luminal tümörlerin sıklıkla düzensiz (%32) veya oval (%38) şekilli, düzensiz kenarlı (%86) ve heterojen kontrastlanma karakteristiği (%97) gösterdiği izlenmiş, Youk ve ark.'nın çalışmasında ise sıklıkla düzensiz şekilli (%54), spiküle (%51) veya düzensiz kenarlı (%43) ve homojen kontrastlanma karakteristiği (%21) gösterdiği saptanmıştır^{242,256}. Bizim çalışmamızda ise triple negatif tümörlerin sıklıkla düzensiz kenarlı(%50) olduğu ve heterojen kontrastlanma karakteristiği (%50) gösterdiği saptanmış, HER2'den zengin tümörlerin düzensiz kenarlı (%37) ve periferik kontrastlanma karakteristiği (%50) gösterdiği izlenmiş, luminal tümörlerin ise düzensiz şekilli (%56), düzensiz kenarlı (%63) olduğu ve heterojen kontrastlanma karakteristiği (%44) gösterdiği saptanmış, ancak bu özelliklerin alt gruplara göre dağılımı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda ayrıca kitlesel olmayan lezyonların dağılım ve internal kontrastlanma paterninin alt gruplara göre dağılımında da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmalar arasındaki farklılıkların birkaç sebebi olabilir. Örneğin, Uematsu ve ark.'nın çalışmasında triple negatif ile ER pozitif/PR pozitif/HER2 negatif alt gruplar karşılaştırılmış, ER/PR/HER2 pozitif ve ER negatif/PR negatif/HER2 pozitif gruplar analizlere dahil edilmemiştir²⁴². Ayrıca, aynı çalışma ve Vilar ve ark.'nın²³² çalışmalarında lezyon şekilleri yuvarlak, oval, lobule ve düzensiz olarak sınıflandırılmış, bizim çalışmamızda ise düzgün, düzensiz ve spiküle olarak üç alt grupta değerlendirme yapılmıştır. Çalışmamızda lezyon karakteristiklerini optimal şekilde belirlemek için dinamik incelemede yüksek matriks değerleri ile birlikte kesit aralığı olmadan kesit kalınlığı maksimum 2,6 mm kullanılarak görüntüler elde olunmuş, diğer çalışmalarda ise benzer FOV değerlerinde daha düşük matriks, daha yüksek kesit kalınlık ve aralık parametrelerinin kullanıldığı gözlenmiş, çözünürlüğün ve lezyon şekil ve kenar özelliklerinin bunlara bağlı olarak yanlış izlenebileceği yorumlanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca gözlemciler arasındaki farklılıkların da diğer bir neden olabileceği akla gelmektedir.

Çalışmamızda tümöral lezyonların proliferasyon indeksini temsil eden ve moleküler prognostik faktörler arasında yer alan ki-67 durumu ile lezyonların tipi arasında anlamlı ilişki bulunmuş, ki-67'nin kitlesel lezyonlarda sıklıkla pozitif olduğu, kitlesel olmayan lezyonlarda ise sıklıkla negatif olduğu izlenmiştir. Shin Ho Lee ve ark.'nın²³⁷ yaptığı çalışmada lezyonların 170'inin kitlesel, 24 lezyonun ise kitlesel olmayan kontrastlanma gösterdiği izlenmiş, lezyon tipi ve ki-67 durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmalar arasındaki farklılığın lezyon tiplerinde farklı oran ve sayıda hasta popülasyonu bulunmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Daha önceki çalışmalarda yüksek gradeli meme kanserlerinin yoğun sellülarite ve hyalüronik asitten zengin hücre dışı matriks nedeniyle düzgün kenar özelliği, düşük gradeli meme kanserlerinin düşük sellülarite, zengin kollajen matriks ve desmoplastik konak cevabı nedeniyle spiküle kenar özelliği gösterdiği belirtilmiştir²³⁸. Shin Ho Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada lezyon kenar özellikleri düzensiz ve spiküle olarak değerlendirilmiş, spiküle kenar özelliği ile düşük histolojik grade ve düşük ki-67 indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmış, bu özelliğin iyi prognoz göstergesi olarak kullanılabileceği

belirtilmiştir²³⁷. Lezyon kenar özelliklerini iyi-kötü sınırlı (lezyon çevresinin %50'den fazla-az olarak açıkça izlenebilmesi) ve spiküle/fokal dallanan olarak üç gruba sınıflandıran Tuncbilek ve ark.'nın yaptığı çalışmada kenar özelliği ile lenf nodu durumu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur²⁵⁴. Bizim çalışmamızda ise, Szabó ve ark.'nın²³⁹ çalışması ile benzer şekilde kitlenin kenar özelliği ve prognostik faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmamış, çalışmalar arasındaki farklılığın MRG'deki rezolüsyon farklılığından ve/veya çalışmamızda kenar özelliklerinin en son yayımlanmış 2013 BIRADS terminolojisine uygun şekilde düzgün, düzensiz ve spiküle olarak sınıflandırılmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Shin Ho Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada tümörün periferindeki yüksek anjiyogenez, santralindeki nekroz ve desmoplazi nedeniyle izlenebileceği belirtilen periferik (çepersel) kontrastlanma paterninin yüksek histolojik grade ve negatif ER ve PR durumu ile yüksek tümör çapı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, Mussurakis ve ark.'nın²⁴⁰ çalışması ile benzer şekilde periferik kontrastlanma paterni ile klasik ve moleküler histopatolojik prognostik faktörler arasında ilişki bulunamamıştır. Szabó ve ark.'nın çalışmasında ise periferik kontrastlanma paterni ile histolojik grade, ER ve ki-67 durumu ilişkili bulunmuştur²³⁹. Çalışmalar arasındaki farklılığın periferik kontrastlanma tanımının net olmamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Uematsu ve ark.'nın çalışmasında periferik kontrastlanma paterni lezyonun periferinde değişik şekillerde izlenebilen, ayrıca lezyonun malin karakterde olması halinde kalınlığı değişebilen, lezyonun kenar özelliği ile birlikte değerlendirilmesi gereken bir parametre olarak tanımlanmıştır²⁴¹.

Shin Ho Lee ve ark.'nın²³⁷ yaptığı çalışmada yüksek histolojik grade ile pozitif ki-67 arasında anlamlı ilişki bulunmuş, benzer şekilde Tuncbilek ve ark.²⁵⁴ ve Mussurakis ve ark.'nın²⁵³ yaptığı çalışmada histolojik grade ile internal kontrastlanma karakteristikleri arasında anlamlı ilişki izlenmiştir. Fisher ve ark.'nın²⁵⁵ yaptığı çalışmada ise internal kontrastlanma karakteristikleri ile lenf nodu durumu, histolojik grade ve lezyonun histopatolojik tipi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda internal kontrastlanma karakteristikleri ile histolojik grade ve lenf nodu durumu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeninin çalışmamızda kitlesel lezyonların internal kontrastlanma karakteristiklerinin en son yayımlanmış 2013 BIRADS

terminolojisine uygun şekilde homojen, heterojen, periferik (çepersel) ve kontrast tutmayan septalar olarak sınıflandırılması, gözlemciler arasında periferik ve kontrast tutmayan septal kontrastlanma karakteristiklerinin tanımlanmasındaki farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Mussarakis ve ark.'ı histolojik grade ile kontrastlanma kinetikleri (zaman sinyal intensite eğrisi) arasında güçlü ilişki bulmuşlardır²⁵³. Ayrıca yüksek histolojik grade ile tümörün tip 3 kinetiği arasında güçlü ilişki olduğunu²³⁹ ve tip 2 kinetiğinin de malin tümörlerde olabileceğini¹⁶⁶ gösteren yayınlar vardır. Bizim çalışmamızda ise, Baltzer ve ark.'nın yaptığı bir çalışma ile benzer şekilde histolojik grade ile kontrastlanma kinetikleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır²⁴⁹.

Cerb-B2 durumu hastalığın tedavisi ve seyrinde önemli bir moleküler prognostik faktördür. HER2 pozitif kanserler, HER2/neu geni olarak da adlandırılan ve hızlı büyüme ile birlikte hücrel agresiviteyi arttıran cerb-B2 protoonkogenini aşırı eksprese eden kanserler olarak tanımlanmakta, bu özellikleri ile luminal ve bazal moleküler alt gruplarından ayrılmaktadırlar^{243,244}. Genelde yüksek gradeli ve agresif tümörler olup 5 yıllık sağ kalım oranları %31 olarak bildirilmiş, ayrıca rekürrens oranlarının da yüksek olduğu saptanmıştır²⁴⁵. BRCA1 gen mutasyonu taşıyan kadınlarda daha sık izlenen triple negatif tümörlerin tanı anında daha büyük boyutlarda olduğu, daha sık aksiller lenf nodu metastazı yaptığı ve daha yüksek gradeli olduğu bildirilmiştir^{246,247}. Çalışmamızda cerb-B2 durumu ve lezyon dağılımı arasında anlamlı ilişki saptanmış, unifokal lezyonların %58'inde skor 0 (negatif), %18'inde skor 1+ (negatif), %6'sında skor 2+ (şüpheli), %16'sında skor 3+ (pozitif) izlenmiştir. Lezyonlar dört ana moleküler alt gruba göre sınıflandırıldığında ise lezyon dağılımı ve alt gruplar arasında anlamlı ilişki gözlenmemiş, ancak triple negatif tümörlerin tamamının unifokal olduğu izlenmiştir. Vilar ve ark.'nın yaptığı çalışmada lezyon dağılımı ile alt gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmış, triple negatif kanserlerin %88'inin unifokal olduğu gözlenmiştir²³². Uematsu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise triple negatif kanserlerin %66'sının unifokal olduğu belirtilmiştir²⁴². Çalışmalar arasındaki farklılığın hasta sayısı veya immünohistokimya analizindeki farklılıklara sekonder olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda ER ve PR durumu ile lezyonların kontrastlanma kinetikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. Bazı araştırmacılar

ER negatif tümörlerin daha malin kontrastlanma kinetikleri gösterme eğiliminde olduğunu²⁵⁰ belirtmelerine karşın; diğer araştırmacılar bu bulguyu ne doğrulamış²³⁹ ne de anlamlı ilişki bulabilmişlerdir²⁵¹. Agrawal ve ark. da çalışmamıza benzer şekilde hormon reseptör durumu ile kinetik özellikler arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır²⁵².

Çalışmamızda histolojik grade düzeylerinde dört alt grubun dağılımı istatistiksel bakımdan anlamlı bulunmuştur. Tümörler luminal A grubunda sıklıkla grade 2 olarak izlenmiş olup luminal B, HER2'den zengin ve triple negatif gruplarında sıklıkla grade 3 olarak izlenmiştir. Vilar ve ark. ile Uematsu ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda da benzer şekilde triple negatif tümörlerin sıklıkla yüksek gradeli oldukları belirtilmiştir^{232,242}. Seo ve ark.'nın yaptığı çalışmada da, çalışmamız ile benzer şekilde HER'den zengin tümörlerin sıklıkla grade 2 ve 3 oldukları saptanmıştır²⁴⁸. Yine de Uematsu ve ark.'nın yaptığı çalışmaya luminal B ve HER2'den zengin grupların dahil edilmediğini, Seo ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ER ve PR durumu göz önünde bulundurulmadan HER2 pozitif olan tüm tümörlerin çalışmaya dahil edildiğini akılda tutmak gerekmektedir^{242,248}.

Çalışmamızda en sık izlenen histopatolojik tip invaziv karsinom NST (invaziv duktal karsinom) olup histopatolojik tiplerin dört moleküler alt gruba dağılımı istatistiksel bakımdan anlamlı bulunmuştur. Buna göre 67 (%72) hastadan oluşan luminal A grubunda 40 (%59,7) hastada, 9 (%9,7) hastadan oluşan luminal B grubunda 7 (%77,7) hastada ve 10 hastadan (%10,8) oluşan HER2'den zengin grupta 10 (%100) hastada en sık invaziv karsinom NST (invaziv duktal karsinom) gözlenirken, 7 (%7,5) hastadan oluşan triple negatif grubunda 3 (%42,8) hastada en sık metaplastik karsinom gözlenmiştir. Histopatolojik tipler dört moleküler alt gruba göre değerlendirildiğinde ise metaplastik ve medüller karsinomun en sık olarak triple negatif grubunda görüldüğü izlenmiş, diğer histopatolojik tiplerin ise en sık luminal A grubunda görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamız ile benzer şekilde Uematsu ve ark.'nın yaptığı çalışmada da medüller ve metaplastik karsinomun triple negatif meme kanseri ile kuvvetli ilişkili olduğu belirtilmiştir²⁴². Vilar ve ark.'nın yaptığı çalışmada da çalışmamız ile benzer şekilde medüller karsinomun triple negatif grubu ile belirgin ilişkili olduğu saptanmış, aynı çalışmada çalışmamızdan farklı olarak triple negatif grubu da dahil olmak üzere dört moleküler alt grupta da en

sık invaziv karsinom NST görüldüğü izlenmiştir²³². Çalışmalar arasındaki farklılığın hasta popülasyonu ve bu popülasyonun alt gruplara dağılımındaki farklılıktan, çalışmamızdaki triple negatif hasta sayısının azlığından veya moleküler alt grupları belirlemeye sağlayan moleküler prognostik faktörlerin tespitindeki olası problemlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya ait en önemli kısıtlılığın bazı tümör alt tiplerinde daha belirgin olmak üzere, çalışma grubundaki olgu sayısının azlığı olduğu düşünülebilir. Özellikle kitlesel olmayan kontrastlanma gösteren ve buna bağlı değişik dağılım ve internal kontrastlanma karakteristiğindeki lezyon sayısının azlığı istatistiksel anlamda moleküler alt tipler arasında farklılık saptanamamasına neden olmuş olabilir.

Çalışmada birçok parametre karşılaştırılmış olup başta BIRADS kriterleri, klasik histopatolojik ve moleküler prognostik faktörler olmak üzere her parametrenin değerlendirilmesinde gözlemciler ve uygulayıcılara ait farklılıklar olabileceği, ayrıca retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmada teknik parametrelerde (cihaz ve çekim protokolüne ait değişkenler, kontrast madde miktarı, kontrast verilme hızı ve zamanlaması vb.), patoloji ve immünohistokimya analizlerinde (ameliyat-inceleme arasında geçen süre, kullanılan malzemeler ve teknik vb) tam bir standardizasyon sağlanamamış olabileceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda kullanılan çekim protokolüne bağlı olarak lezyonların kontrast tutulum özelliklerinin önemli ölçüde değiştiği, hatta farklı MR cihazlarında aynı protokol kullanılmasına rağmen farklı kontrastlanma özellikleri elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca normalde ileri genetik testlerle ayrımı yapılan meme kanserinin moleküler alt tipleri çalışmamızda klinik olarak tedavide anlam ifade eden dört ana gruba ayrılmıştır, bu nedenle net sınırlarla ayırt edilemeyen bazı alt grupların iç içe geçmiş olabileceği ve değerlendirmelerde farklılıklara yol açabileceği düşünülebilir.

Çalışmamız değişik meme kanserlerinin sadece MRG bulgularını değerlendirmiş olup lezyonların US ve MM gibi diğer modalitelerdeki özellikleri göz önünde bulundurulmamıştır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen veriler ışığında aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1.Dinamik meme MRG, meme kitlelerinin tespiti ve tanısında, okült meme hastalıklarında, ayrıca malinitelerin evrelendirilmesinde detaylı bilgiler vermektedir.

2.Dinamik meme MRG lezyonların sadece morfolojileri ile değil, aynı zamanda fonksiyonel özellikleri ile de ilgili önemli bilgiler vermekte, bu özelliklerin birlikte değerlendirilebilmesi ayırıcı tanıya katkı sağlamaktadır.

3.Dinamik meme MRG’de kitlesel-kitlesel olmayan kontrastlanma, meme kanserinin dört moleküler alt grubunu ayırmada güvenilir değildir.

4.Kitlesel olmayan lezyonlar, kitlesel lezyonlara kıyasla sıklıkla 50 mm’ den büyük izlenirler, bu da kitlesel olmayan lezyonların daha yüksek evreli olduğunu gösterir.

5.Triple negatif tümörler MRG’de daha büyük boyutlarda izlenmektedirler.

6.HER2’den zengin tümörler patolojik olarak daha büyük boyutlara ulaşmaktadırlar.

7.Meme MRG’de tanımlanan kitlesel lezyonların şekil, kenar özelliği ve internal kontrastlanma karakteristikleri; kitlesel olmayan lezyonların dağılım ve internal kontrastlanma paternleri gibi morfolojik özellikleri ve lezyonların kontrastlanma kinetikleri, klasik histopatolojik ve moleküler prognostik faktörleri öngörmede ve lezyonları moleküler alt gruplara ayırmada güvenilir değildir.

8. Multifokal lezyonlar sıklıkla cerb-B2 pozitif, unifokal ve multisentrik lezyonlar sıklıkla cerb-B2 negatiftir.

8.Proliferasyon indeksi olan ki-67 kitlesel lezyonlarda sıklıkla pozitif, kitlesel olmayan lezyonlarda sıklıkla negatiftir.

9.Histolojik grade tümörleri moleküler alt gruplara ayırmada güvenilir bir parametredir. Tümörler luminal A grubunda sıklıkla grade 2 olarak izlenirler; luminal B, HER2’den zengin ve triple negatif gruplarında sıklıkla grade 3 olarak izlenirler.

10.Triple negatif tümörler en sık metaplastikkarsinom olarak, diğer moleküler alt gruplar ise en sık invaziv karsinom NST olarak izlenirler.

11.Metaplastik ve medüller karsinomlar en sık triple negatif grubunda yer alırlar.

KAYNAKLAR

1. Razek AA, Gaballa G, Denewer A, Nada N. Invasive ductal carcinoma: correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors. *NMR Biomed.* 2010;23:619–623.
2. Szabo BK, Aspelin P, Wiberg MK, Bone´ B. Dynamic MR imaging of the breast analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. *Acta Radiol.* 2003 Jul;44(4):379- 86.
3. X. Choi SY, Chang YW, Park HJ, Kim HJ, Hong SS, et al. (2012) Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. *Br J Radiol* 85: 474–479.
4. Evelyn Wenkel, MD, et. al, Diffusion Weighted Imaging in Breast MRI: Comparison of Two Different Pulse Sequences, *Acad Radiol* 2007; 14:1077–1083.
5. Denise R. A. Caroline C. Bruce J. H. et al. Imaging and cancer: Research strategy of the American College of Radiology Imaging Network. *Radiology* 2005; 235:741-751.
6. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them:an analysis of 27,825 patient evaluations.*Radiolgy* 2002; 225:165-175.
7. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. In: Collaboration with Bassler R [Winter PF, Trans.]. *Diagnostic breast imaging.* Stuttgart, New York: Thieme; 1997. p. 221–64.
8. Werner A. Kaiser, MS, MD Dynamic Spiral MR Mammography: June 2000 *Radiology*, 215, 919-920.
9. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS et al (2004) Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination,US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer, *Radiology* 233:830–849.
10. Cubuk R. , Tasali N., Narin B., Keskiner F., Celik L. , Guney S. Correlation between breast density in mammography and background enhancement in MR mammography: *Radiol med* (2010) 115:434–441.
11. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C (2008) Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 18:1307–1318.

12. Esteva F. J., Hortobagyi G.N., Review Prognostic molecular markers in early breast cancer, *Breast Cancer Res* 2004, 6:109-118 (DOI 10.1186/bcr777).
13. Dotzlaw H, Leygue E, Watson PH, Murphy LC: Estrogen receptor-beta messenger RNA expression in human breast tumor biopsies: relationship to steroid receptor status and regulation by progestins. *Cancer Res* 1999, 59:529-532.
14. Heywang-Kobrunner SH, Bick U, Bradley WG Jr, et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 2001;11:531–546.
15. Fuqua SA, Schiff R, Parra I, Friedrichs WE, Su JL, McKee DD, Slentz-Kesler K, Moore LB, Willson TM, Moore JT: Expression of wild-type estrogen receptor beta and variant isoforms in human breast cancer. *Cancer Res* 1999, 59:5425-5428.
16. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Greseke J, et al. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology* 1996;200:639–45.
17. Teifke A. , Behr O. , Schmidt M. et al.: Dynamic MR Imaging of Breast Lesions: Correlation with Microvessel Distribution Pattern and Histologic Characteristics of Prognosis, *Radiology: Volume 239: Number 2—May 2006*.
18. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Greseke J, et al. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology* 1996;200:645–49.
19. Da Silva ID, De Lima GR, Gebrim LH, et al. Invasive ductal carcinoma, fibroadenoma and adjacent breast stroma angiogenesis: an immunohistochemical and morphometrical study. *Bull Assoc Anat (Nancy)* 1996;80:17–19.
20. Brem SS, Jensen HM, Gullino PM. Angiogenesis as a marker of preneoplastic lesions of the human breast. *Cancer* 1978;41:239–244.
21. Martin D. Pickles, Martin Lowry, David J. Manton, Peter Gibbs, and Lindsay W. Turnbull. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* (2005) 91: 1–1.

22. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. In: Skin: Breast. pp 332-334. Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore, 1990, 6th edition.
23. Moore KL, Persanal TVN, Yıldırım M, Okar I, Dalcık H Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi, Türkçe Birinci Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2002;520-522.
24. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel S, McCarty KS. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. Am J Pathol 1981;104:23- 34.
25. Beller F. Development and anatomy the breast. In: Mitchell Jr GW, Basset LW, (Eds.). The female breast and its disorders. 1th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1990.p.1-12.
26. Harold E. Anatomy the Breast. In Isaacs JH (Ed.). Textbook breast disease. St. Louis: Mosby Year Book; 1992.p.1-14.
27. Cosgrove OD, Tohno E, Sloane PJ. Ultrasound diagnosis of breast diseases. 1st ed. London: Churchill Livingstone; 1994.p.10-20.
28. Romrell LJ, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In Bland KI, Copeland EM (Ed.). The Breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases. 1th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991.p17-35.
29. McCarty Jr KS, Tucker JA. Breast. In Sternberg SS (Eds). Histology for pathologists. New York : Raven Press;1992.p.893-902.
30. Sutton D. Textbook of radiology and imaging: In the breast. Michael JM. 7th ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p.1451-88.
31. Kuzey, Gamze Mocan. Temel Patoloji 2007:705-719.
32. Sunil R. Lakhani Ian O. Ellis Stuart J. Schnitt Puay Hoon Tan Marc J. van de Vijver, editor. (IARC WHO Classification of Tumours) International Agency for Research on Cancer-WHO Classification of Tumours of the Breast-World Health Organization (2012). 4th Editio. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) 69372 Lyon Cedex 08, France; 2012. 1-240 p.
33. Cardenosa G. Breast imaging companion. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997.p.178-291.
34. Topuz E, Aydiner A. Meme kanseri . Biyoloji, tanı, evreleme tedavi . 1. basım. İstanbul: Nobel kitabevi; 2000.s.136-8.
35. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. N Engl J Med 2005;353(3):275-85.

36. Helmut M. Teaching Practice of Breast Ultrasound. 3th ed. Newyork: Thieme Medical Publisher Inc; 2000. p.77-188.
37. Hideo I, Yoshifumi K, Kazuyoshi M, Hiroki K. Fibroadenoma and phyllodes tumor of the breast. Surgical Therapy 2001;85(2):147-51.
38. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. (çeviri:Çevikbaş U.) Temel Patoloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel ve Yüce; 1995. p.641-643.
39. Kuzey GM. Temel Patoloji. Birinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007.sy 550-280.
40. Üstün EE. Mamografi Atlası. İzmir: Güven, Nobel Tıp Kitabevleri; 2000. p.3-105.
41. Stavros AT. Breast ultrasound. USA, Philadelphia: Williams & Wilkins; 2004.p.56-67.
42. Öğünç G , Erdoğan O, Çubuk M. Dev juvenil fibrodenomda meme dokusunun korunmasında eksizyon öncesi MR görüntülemenin yeri . Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi 2001;7:122-4.
43. Cecilia LM,Hamele DB,Shara MO,Singeory IC,Joan C. Papillary lesions of the breast at percutaneous core needle biopsy. Radiology 2006;238:80-8.
44. Rosen PP. Rosen's breast pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2001:139-63.
45. Hagen SL. Textbook of diagnostic imaging. 4th ed. NewYork: Mosby;1989. p333-49.
46. Han BK, Choa YE. Granulomatous Mastitis: Mammographic and sonographic appearences. Am J Roentgenol 1999; 173:317-20.
47. Venta LA, Wiley EL. Imaging features of focal breast fibrosis. Mammgraphic pathologic correlation of non calcified breast Lesions. Am J Roentgenol 1999;173: 309-16.
48. Chow CK, MacCarthy CS. Mammography of lymphatic filariasis [case report]. Am J Roentgenol 1996;167:1425-26.
49. Oktay Ayşenur , Memenin non invaziv karsinomları . Ayşenur Oktay , Meme hastalıklarda görüntüleme, 2014, Rotatıp kitapevi :335-347.
50. Günhan Bilgen Işıl. Benign Meme lezyonları. Ayşenur Oktay, Meme hastalıklarda görüntüleme, 2014, Rotatıp kitapevi :277-332.
51. Moon WK, Myung JS, Lee YJ, Park IA, Noh DY, Im JG. MD US of Ductal Carcinoma In Situ1 Radiographics. 2002;22:269-281.

52. Dershaw DD, Abramson A, Kine DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology* 1989; 170:411-415.
53. Heywang-Köbrunner S.H, Dershaw D.D, Schreer I. Diagnostic Breast Imaging. Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging and Interventionel Procedures. Second edition, Stuttgart New York. Thieme 2001; 252–310.
54. Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol* 2004; 182:101–110.
55. Liberman L, Morris EA, Dershaw D, Abramson AF, Tan LT. Ductal enhancement on MR Imaging of the breast. *Am J Roentgenol* 2003; 181:519–525.
56. Evans A, Pinder S, Wilson R, Sibberling M, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 1307-1311.
57. Kuhl CK. Concepts for Differential Diagnosis in Breast MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006; 14:305-328.
58. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, Meunier M, Lucidarme O, Tardivon AA, Rochard F, Vanel D, Neuenschwander S, Arriagada R. Ductal carcinoma in situ: MR imaging-histopathologic correlation. *Radiology* 1995; 196:415-419.
59. Ikeda DM, Birdwell RL, Daniel BL. Potential Role of MR Imaging and Other Modalities In Ductal Carcinoma In Situ Detection. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9:345-356.
60. Boets C, Strijk SP, Holland R, Barentz JO, Van Der Sluis RF, Ruijs JH. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol* 1997; 7:1231-1234.
61. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? *Radiology* 1999;211:101-110.
62. Kuhl CK. Science to practice: Why do purely intraductal cancers enhance on breast MR images *Radiology* 2009; 253:281-283.
63. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007;370:485-49.2.
64. Topal U. Meme Kanserinin tanı ve izleminde Radyoloji. Engin K. Meme kanserleri. Nobel Tıp Kitapevleri, 2005: 95-98.
65. Szabó BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 2003; 13:2425-2435.

66. Balcı Pınar . Meme invazive kanserler ve diğ er malign tümörler. Ayşenur Oktay , Meme hastalıklarda görüntüleme, 2014, Rotatıp kitapevi : 349-381.
67. Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. Breast Cancer Res Treat 2008; 107:1–14.
68. Sickles EA. The subtle and atypical mammographic features of invasive lobular carcinoma. Radiology 1991; 178:25-26.
69. Munot K, Dall B, Achuthan R, et al. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and single-stage surgical resection of invasive lobular carcinoma of the breast. Br J Surg 2002; 89: 1296-130.
70. Kinkel K, Hylton NM. Challenges to interpretation of breast MRI. J Magn Reson Imaging 2001; 13:821- 829.
71. Nunes LW. Architectural-based interpretations of breast MR imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am 2001; 9:303-320.
72. Evan S. Siegelman, Mark A. Rosen. Body MRI. Çeviri: Deniz Çebi Olgun. Tüm Vücut MRG. Meme MR Görüntüleme. İstanbul Tıp Kitapevi 2008: 425-473.
73. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Mike V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. Cancer 1977; 40:1365-1385.
74. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. Radiology 1989; 170:79-82.
75. Chopra S, Evans AJ, Pinder SE, Yeoman LJ, Ellis IO, Elston CW, Wilson AR. Pure mucinous breast cancer mammographic and ultrasound findings. Clin Radiol 1996; 51:421-424.
76. Goodman DN, Boutross-Tadross O, Jong RA. Mammographic features of pure mucinous carcinoma of the breast with pathological correlation. Can Assoc Radiol J 1995; 46:296-301.
77. Kawashima M, Tamaki Y, Nonaka T, Higuchi K, Kimura M, Koida T, Yanagita Y, Sugihara S. MR imaging of mucinous carcinoma of the breast. Am J Roentgenol 2002; 179:179-183.

78. Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M, Valent F, Aprile G, Pertoldi B, Minisini AM, Cedolini C, Londero V, Piga A, Di Loreto C. Role of mammography, ultrasound and large core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions. *Oncology* 2003; 65:311-315.
79. Günhan-Bilgen I, Memis A, Üstün EE, Zekioglu O, Özdemir N. Metaplastic Carcinoma of the Breast: Clinical, Mammographic, and Sonographic Findings with Histopathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology* 2002 178:6, 1421-1425.
80. Patterson S K, Tworek J A, Roubidoux M A, Helvie M A, Oberman H A. Metaplastic carcinoma of the breast: mammographic appearance with pathologic correlation. *American Journal of Roentgenology* 1997 169:3, 709-712.
81. Velasco M, Santamaría G, Ganau S, Farrús B, Zanón G, Romagosa C, Fernández PL. MRI of Metaplastic Carcinoma of the Breast . *American Journal of Roentgenology* 2005 184:4, 1274-1278.
82. Yeh ED, Jacene HA, Bellon JR, Nakhli F, Birdwell RL, Georgian-Smith D, Giess CS, Hirshfield- Bartek J, Overmoyer B, Van den Abbeele AD. What Radiologists Need to Know about Diagnosis and Treatment of Inflammatory Breast Cancer: A Multidisciplinary Approach. *RadioGraphics* 2013; 33:2003–2017.
83. Kanchan A. Phalak KA, Sedgwick EL, Dhamne S, Gutierrez C. AIRP Best Cases in Radiologic-Pathologic Correlation: Malignant Phyllodes Tumor with Osteosarcomatous Differentiation. *RadioGraphics* 2013; 33:1377–1381.
84. Geisler DP, Boyle MJ, Malnar KF, et al. Phyllodes tumors of the breast: a review of 32 cases. *Am Surg* 2000;66(4):360–366.
85. Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology* 1996;198(1): 121–124.
86. Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y, Okafuji T, Eguchi T, Sakai S, Kuroki S, Tokunaga E, Ohno S, Nishiyama K, Hatakenaka M, Honda H. Phyllodes Tumor of the Breast: Correlation between MR Findings and Histologic Grade. *Radiology* 2006;241: 702-709.
87. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/860-yeni-d%C3%BCnya-kanser-istatistikleri-yay%C4%B1nland%C4%B1.html> erişim tarihi 12.01.2018.

88. Eroğlu, Mehtap (2010). Memenin invaziv duktal karsinomlarında HIF ve STAT'ların, tümör gelişiminde prognoz-hormon reseptörleri- cerb-B2 ile olan ilişkisi, İnönü Üniversitesi, Malatya.
89. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59:225.
90. Gülten, Nilüfer (2008).İzmir Bal çova bölgesinde yaşayan kadınların meme kanserine ilişkin risk faktörleri,bilgi ve uygulamaları, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
91. Kuzey,Gamze Mocan. Temel Patoloji 2007:650-689.
92. Kuzey,Gamze Mocan. Temel Patoloji 2007:705-719.
93. Ponder B. Breast cancer genes. Searches begin and end (editorial). Nature 1994;371:279.
94. Blackwood MA, Weber BL. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. J Clin Oncol 1998;16: 1969-1977.
95. Hartge P., Chatterjee N., et al. Breast cancer risk in Ashkenazi BRCA1/2 mutation carriers: effects of reproductive history. Epidemiology 2002;13(3):255-261.
96. Adem C, Reynolds C, Sodenrberg CL, Slezak JM, McDonnel SK, Sebo TJ, Sellers TA, Hartmann LC, Jenkins RB. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutations carriers. Cancer 2003;97: 1-11.
97. Rosen's Breast Pathology Third Edition, Paul Peter Rosen, Wolter Kluwer, Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, 2009. Invasive Duct Carcinoma: Assessment of prognosis, morphologic prognostic markerd and tumor growth grade, Chapter 12,Sf 360.
98. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. Cancer 2000;88:2739-2750.
99. Jatoi I, Miller AB. Why is breast-cancer mortality declining? Lancet Oncol 2003;4:251- 254.
100. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. the global Picture. Eur J Cancer 2001;37:S4-66.
101. Slattery ML., Kerber RA. A Comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. JAMA 1993;270:1563-1568.

102. Topuz E.; Aydın A. ve Dinçer M.; Meme Kanseri, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2003; 224-225.
103. İnce Ü. Memenin anatomisi . Meme kanseri , (derleyen) Topuz E . İstanbul, İ.Ü.Onkoloji Enstütüsü Yayınları 1997,1-15.
104. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. Epidemiol Rev 1993;15:36-47.
105. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. JAMA 2002;287:734-741.
106. Hislop T. G., Band P. R., et al. Diet and histologic types of benign breast disease defined by subsequent risk of breast cancer. Am J Epidemiol 1990;131(2): 263-270.
107. Donegan WL. Staging and primary treatment. In: Donegan WL, Spratt JS. Cancer of the breast, 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1995: 375-442.
108. Singletary E., Allred C., Ashley P., et al.: Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. J Clin Oncol 20:3628-3636.
109. Fleming ID. For the American Joint Commission on Cancer. In: Cooper JS, Henson DE. AJCC Cancer staging manual, 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 45-9.
110. Yeatman TJ, Blond KI. Assessment and designation of breast cancer stage. In: Blond KI, Copeland EM. The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 567-76.
111. Sener SF, Lee LH. Staging of Breast Cancer. In: Singletary SE, Robb GL. Advanced Therapy of Breast Disease. Philadelphia: BC Decker Inc, 2000: 113-9.
112. Wilkens W. Prognostic significance of occult lymph node metastases in node negative breast cancer. In: Clare SE. Ann Surg Oncol, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 447-51.
113. Harris JR, Morrow M. Treatment of Early Stage Breast Cancer in Harris JR et al(Ed): Diseases of The Breast. Philadelphia, Lippincott, 1996;pp.487-578.
114. Atkins H, Hayward JLI, Klagman DL. Treatment of Early Breast Cancer, A Report of Ten Years Clinical Trial. Brit. Med. J. 1972;2:423-429.

115. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KM. Ten Year Results of Comparison of Conservation With Mastectomy in The Treatment of Stage I and II Breast Cancer. *New Eng J Med* 1995;1332:907-911.
116. Fisher B, Bauer M, Margolese R. Five Year result of A Randomised Clinical Trial Comparing Total Mastectomy to Segmental Mastectomy With or Without Radiation in the Treatment of Breast Cancer, *N Eng J Med* 1985;312:665-673.
117. Rovere GQ, Benson JR. Ipsilateral Local Recurrence of Breast Cancer: Determinant or Indicator of Poor Prognosis? *Lancet Onco.* 2002; 3183-187.
118. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer-v.1, 2009.
119. Breast Cancer A Guide to Detection and Multidisciplinary Therapy. Edited by Michael H. Torosian, Totowa, NJ. Humana Pres. 2002; pp.19-95.
120. Rippon B.M. Invasive Breast Cancer Staging and Treatment. A practical Approach to Breast Disease. Grady F.L.: Little Brown and Company, Boston, 1995.
121. Cotton L, Lafferty K. A New Textbook of Surgery. Hodden and Stoughton, London, 1988; pp.26-75.
122. Frazier G.T. Surgical Treatment of Breast Cancer. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1994;531-587.
123. Marchant JD. Invasive Breast Cancer Surgical Treatment Alternatives. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 1994;21:659-672.
124. Giuliano AE. Sentinel Lymph Adenectomy in Primary Breast Carcinoma: An Alternative To Routine Axillary Dissection. *J. Surg. Oncol.*, 1996;62:75-77.
125. Marrow M, Dixon J.M.: *Surgery*. Chapter 1, 5. Mosby, London, 2001.
126. National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines for the treatment of breast cancer. *Oncology* 1999;13,41-66.
127. Fowble B, Hanlon AL, Fein DA, et al. Results of conservative surgery and radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ (DCIS). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38,949-957.
128. Fowble B. Postmastectomy radiation: then and now. *Oncology* 1997;11,213-239.
129. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol.* 2001;12, 997- 1003.

130. Wolmark N, Dignam J, Fisher B. The addition of tamoxifen to lumpectomy and radiotherapy in the treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS): preliminary results of NSABP Protocol B-24. *Breast Cancer Res. Treat.* 1998;50,227.
131. Oyar O, Gürsoy UK. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği* 2003;281-366.
132. Yankaskas BC, Gill KS. Diagnostic mammography performance and race. *Cancer.* 2005 Nov 15.
133. Kuhl CK, Current status of breast MR imaging. II. Clinical applications *Radiology* 2007; 224:672-691.
134. Riedl CC, Ponhold L, Flory D, et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:6144-6152.
135. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, Mahankali S, Gao JH. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2002 Aug;16(2):172-178.
136. Lee CH. Problem Solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(5): 919-934.
137. Wenkel E, Geppert C, Schulz-Wendtland R, et al. Diffusion weighted imaging in breast MRI: comparison of two different pulse sequences. *Acad Radiol* 2007;14: 1077-1083.
138. Hatakenaka M, Sodea H, Yabuuchi H, et al. Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci* 2008;7:23-29.
139. American Collage of Radiology Breast imaging reporting And data system (BI-RADS).4th edition. Reston (VA):American Collage of radiology; 2003.
140. Daniel BL, Ikeda DM. Magnetic resonance imaging of breast cancer and MRI guided biopsy. IN: Ikeda DM ed. *The requisites: Breast Imaging.* Philadelphia: Elsevier Mosby, 2004; 189-224.
141. Fiher U, Kopka L, Grabbe E Breast carsinoma: efekt of preoperative contrast-enhanced MRI on the therapeutic approach. *Radiology* 1999; 213:881-888.
142. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995;196:115-122.
143. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *Am J Roentgenol.* 2003 Apr;180(4):901-10.

144. Rodenko GN, Harms SE, Pruneda JM, Farrell RS Jr, Evans WP, Copit DS, Krakos PA, Flamig DP. MR imaging in the management before surgery of lobular carcinoma of the breast: correlation with pathology. *Am J Roentgenol*. 1996 Dec;167(6):1415-9.
145. Quan ML, Sclafani L, Heerdt AS, Fey JV, Morris EA, Borgen PI. Magnetic resonance imaging detects unsuspected disease in patients with invasive lobular cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003 Nov;10(9):1048-53.
146. Orel SG, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Fraker DL, Sullivan DC. Breast carcinoma: MR imaging before re-excisional biopsy. *Radiology* 1997 Nov;205(2):429- 36.
147. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, Schild HH. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1997 Apr;203(1):137-44.
148. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology* 1997 Nov;205(2):437-40.
149. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, Solin LJ. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology* 1999 Aug;212(2):543-9.
150. Olson JA, morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilities breast consevation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:411-415.
151. Gilles R, Guinebretiere JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, Contesso G, Masselot J, Vanel D. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1994 Jun;191(3):633-8.
152. Thibault F, Nos C, Meunier M, El Khoury C, Ollivier L, Sigal-Zafrani B, Clough K; Institut Curie Breast Cancer Group. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *Am J Roentgenol*. 2004 Oct;183(4):1159- 68.
153. DeBruhl ND, Michael D, Basset LW. Magnetic resonance imaging of breast tunors. In: Basset LW, Jackson VP, Fu KL, Fu YS, eds. *Diagnosis of Diseases of the Breast* 2nd ed. Elsevier Saunders: Philadelphia, 2005; 225-250.

154. Mumtaz H, Davidson T, Hall-Craggs MA, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 117-1151.
155. Morris EA. Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am* 2002; 40(3): 443-446.
156. Newstead GM. Clinical role of breast MR imaging. In: Karellas A, Giger ML, eds. *RSNA 2004 Syllabus: Advances in breast imaging: physics, technology, and clinical applications*. RSNA: Oak Brook, 2004; 279- 289.
157. Heywang SH, Hilbertz T, Beck R, et al. Gd-DTPA enhanced MR imaging of the breast in patients with postoperative scarring and silicone implants. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14:348-356.
158. Brown J, Smith RC, Lee CH. Incidental enhancing lesions found on MR imaging of the breast. *ajr* 2001; 176:1249-125.
159. Schnall MD, Rosten S, Englander S, Orel SG, Nunes LW. A combined architectural and kinetic interpretation model for breast MR images. *Acad Radiol*. 2001 Jul;8(7):591- 7.
160. Yeung DK, Cheung HS, Tse GM. Human breast lesions: characterization with contrast-enhanced in vivo proton MR spectroscopy-initial results. *Radiology* 2001;220:40-46.
161. Orel SG. MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(4):899-913.
162. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, et al. MR imaging of the breast using Gd-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:615-620.
163. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>
Erişim tarihi: 18.01.2018.
164. Rankin SC. MRI of the breast. *Br J Radiol*. 2000 Aug;73(872):806-18.
165. American College of Radiology. *ACR BIRADS - Magnetic Resonance Imaging*. In: *ACR Breast Imaging Reporting & Data System, breast imaging atlas*. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
166. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999;211:101-110.
167. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin M-L, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intra-voxel incoherent motion imaging. *Radiology* 1988; 168:497-505.

168. Edelman R., Z.M.B., Hesseluk J.R, Clinic Magnetic Resonance Imaging. 2nd edition ed. Principles of Diffusion and Perfusion MRI, ed. L.R.F. Buxton R.B., Pottumarthi V.P.1996, Philadelphia: WB Saunders Company. 233-249.
169. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161(2):401-407.
170. Gray L., MacFall J.R. Overview of diffusion imaging. *MRI Clin N Am.* 1998;6:125-138.
171. Schaefer, P.W., P.E. Grant, and R.G. Gonzalez, Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*, 2000. 217(2): p. 331-45.
172. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *Am J Roentgenol.* 1992 Sep;159(3):591-9.
173. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, Kan S, Inoue Y. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. *Radiographics.*2011;31(4):1059–1084.
174. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. Diffusion-weighted half-Fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2002 Nov- Dec;26(6):1042-6.
175. Pronin IN, Kornienko VN, Fadeeva LM, Rodionov PV, Golanov AV. Diffusion-weighted image in the study of brain tumors and peritumoral edema *Zh Vopr Neurokhir ImNNBurdenko.*2000Jul-Sep;(3):14-6.
176. Bellahcene A. and Castronovo V. from the Metastasis Research Laboratory and the Department of Clinical Chemistry, University of Liege Belgium, Increased expression of osteonectin and osteopontin, two bone matrix proteins, in human breast cancer. *American Journal of Pathology*, 1995;146:1.
- 177.Turgut A.T, Hasırcıoğlu F., Koşar U.,Meme Hastalıklarının Tanısında Mamografi, STED Aralık 2000, <http://www.ttb.org.tr/sted1200/3.html>.
178. Heywang-Köbrunner SH, S.I., Dershaw DD., *Diagnostic Breast Imaging.* 1997: Thieme
179. Tabar,L.,et al.,Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography.Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare,*Lancet* ,1985. 1(8433):p.829-32.

180. Buseman, S., et al., Mammography screening matters for young women with breast carcinoma: evidence of downstaging among 42-49-year-old women with a history of previous mammography screening. *Cancer*, 2003; 97(2): p.352-8.
181. American College of Radiology (ACR). Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS), 4th edn. American College of Radiology, Reston, VA 2003.
182. Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol* 2005; 15:1027-1036.
183. Mandelson MR, Oestreicher N, Porter PL ve ark. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1081-1087.
184. Poplack SP, Tosteson AN, Grove MR ve ark. Mammography in 53,803 women from the New Hampshire mammography network. *Radiology* 2000; 217:832-840.
185. Varas X, Leborgne F, Leborgne JH. Nonpalpable, probably benign lesions: role of follow-up mammography. *Radiology* 1992; 184:409-414.
186. Monticciolo DL, Çaplan LS. The American College of Radiology's BI-RADS III classification in a nationwide screening program: current assessment and comparison with earlier use. *Breast J* 2004; 10:106-110.
187. Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiol Clin North Am* 2002; 40:409-430.
188. Orel SG, Kay N, Reynolds C ve ark. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology* 1999; 211:845-850.
189. Rizzatto GJ. Towards a more sophisticated use of breast ultrasound. *Eur Radiol* 2001; 11:2425-2435.
190. Schroeder RJ, Bostanjoglo M, Rademaker J ve ark. Role of power Doppler techniques and ultrasound contrast enhancement in the differential diagnosis of focal breast lesions. *Eur Radiol* 2003; 13:68-79.
191. Leconte I, Feger C, Galant C ve ark. Mammography and subsequent whole breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. *Am J Roentgenol* 2003; 180:1675-1679.
192. Rahbar G, Sie AC, Elansen GC ve ark. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology* 1999; 213:889-894.

193. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL ve ark. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995;196:123-134.
194. Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *Am J Roentgenol* 1998;170:109-111.
195. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225:165-175.
196. Berg WA, Gilbreath PL. Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation. *Radiology* 2000;214:59-66.
197. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS ve ark. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;233:830-849.
198. Woo Kyung Moon, Dong-Young Noh. Multifocal, Multicentric, and Contralateral Breast Cancers: Bilateral Whole-Breast US in the Preoperative Evaluation of Patients. *Radiology* 2002;224:569-576.
199. Selinko VL, Middleton LP, Dempsey PJ. Role of sonography in diagnosing and staging invasive lobular carcinoma. *J Clin Ultrasound* 2004;32:323- 332.
200. Harper AP, Kelly-Fry E, Noe JS ve ark. Ultrasound in the evaluation of solid breast masses. *Radiology* 1983;146:731-736.
201. Mainiero MB, Goldkamp A, Lazarus E ve ark. Characterization of breast masses with sonography: can biopsy of some solid masses be deferred ? *J Ultrasound Med* 2005;24:161-167.
202. Liberman L, Abramson AF, Squires FB ve ark. The Breast Imaging Reporting and Data System: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *Am J Roentgenol* 1998;171:35-40.
203. Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1260-1265.
204. Costantini M, Belli P, Lombardi R ve ark. Solid Breast Masses Use of the Sonographic Breast Imaging Reporting and Data System Lexicon. *J Ultrasound Med* 2006;25:649-659.

205. Lazarus E, Mainiero MB,, Schepps B ve ark. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology* 2006;239:385-391.
206. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992, 339:1-15.
207. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998, 351:1451-1467.
208. Eifel P, Axelson JA, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1–3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:979-989.
209. <https://www.slideshare.net/OnurErtun/lobuler-karsinom-semineri> Erişim tarihi: 20.01.2018.
210. Holmes FA, Fritsche HA, Loewy JW, et al: Measurement of estrogen and progesterone receptors in human breast tumors: enzyme immunoassay versus binding assay. *J Clin Oncol* 1990, 8:1025-1035.
211. Teifke A. , Behr O. , Schmidt M. et al.: Dynamic MR Imaging of Breast Lesions: Correlation with Microvessel Distribution Pattern and Histologic Characteristics of Prognosis, *Radiology: Volume 239: Number 2—May 2006*.
212. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27, 825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225: 165–175.
213. Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O, et al. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer* 1993, 71:3926-3931.
214. Dickson RB, Lippman ME: Growth factors in breast cancer. *Endocr Rev* 1995, 16:559- 589.
215. Bacus SS, Gudkov AV, Esteva FJ, Yarden Y: Expression of erb-B receptors and their ligands in breast cancer: implications to biological behavior and therapeutic response. *Breast Dis* 2000, 11:63-75.
216. Esteva F. J., Hortobagyi G.N., Review Prognostic molecular markers in early breast cancer, *Breast Cancer Res* 2004, 6:109-118 (DOI 10.1186/bcr777).

217. Esteva-Lorenzo FJ, Sastry L, King CR: The erbB-2 gene: from research to application. In *Hormones and Growth Factors in Development and Neoplasia*. Edited by Dickson RB, Salomon DS. New York: John Wiley & Sons; 1998:421-444.
218. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res* 1990, 50:4332-4337.
219. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994, 330:1253-1259.
220. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994, 330:1260-1266.
221. Van Poznak C, Tan L, Panageas KS, Arroyo CD, Hudis C, Norton L, Seidman AD: Assessment of molecular markers of clinical sensitivity to single-agent taxane therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002, 20:2319-2326.
222. Keshgegian AA, Cnaan A: Proliferation markers in breast carcinoma. Mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. *Am J Clin Pathol* 1995, 104:42-49.
223. Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O, et al. P: Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer* 1993, 71:3926-3931.
224. Cianfrocca M., Goldstein L. J., Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer, *The Oncologist* 2004;9:606-616.
225. Fitzgibbons P. L., Page D. L., Weaver D, et al., Prognostic Factors in Breast Cancer College of American Pathologists Consensus Statement 1999, *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:966–978.
226. Thor AD, Moore DM, Edgerton SM, et al. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:845–855.
227. Saitoh S, Cunningham J, De Vries EM, et al. P53 gene mutations in breast cancers in Midwestern US women: null as well as missense-type mutations are associated with poor prognosis. *Oncogene*. 1994;9:2869–2875.
228. Sobol H. BRCA1-p53 relationship in hereditary breast cancer. *Int J Oncol*. 1997;10:349–353.

229. Hawkins DS, Demers GW, Galloway DA. Inactivation of p53 enhances sensitivity to multiple chemotherapeutic agents. *Cancer Res.* 1996;56:892–898.
230. Wu J, Shen ZZ, Lu JS, et al. Prognostic role of p27Kip1 and apoptosis in human breast cancer. *Br J Cancer* 1999, 79:1572-1578.
231. Jerry M. Adams, Suzanne Cory, The Bcl-2 Protein Family: Arbiters of Cell Survival, *Science* 28 August 1998: Vol. 281 no. 5381 pp. 1322-1326 DOI: 10.1126/science.281.5381.1322.
232. Vilar LN et. al, MR Imaging findings in molecular subtypes of breast cancer according to BIRADS system. *The Breast Journal*, Volume 23 Number 4, 2017 421–428.
233. Donegan WL. Tumour-related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:28–51.
234. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
235. Warwick J, Tabar L, Vitak B, Duffy S. Time-dependent effects on survival in breast cancer: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004; 100:1331–1336.
236. Marks JR, Humphrey PA, Wu K, et al. Overexpression of p53 and HER-2/neu proteins as prognostic markers in early stage breast cancer. *Ann Surg* 1994; 219:332–341.
237. Shin Ho Lee, Nariya Cho, Seung Ja Kim, et al. Correlation between High Resolution Dynamic MR Features and Prognostic Factors in Breast Cancer, *Korean J Radiol* 2008 ; 9 : 10-18.
238. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodule: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions, *Radiology* 1995;196:123-134.
239. Szabo BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Tot T, Bone B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 2003;13:2425-2435.
240. Mussurakis S, Gibbs P, Horsman A. Peripheral enhancement and spatial contrast uptake heterogeneity of primary breast tumors: quantitative assessment with dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:35-46.

241. Uematsu T. , Kasami M. , Nicholson B. T., et al. Rim-enhancing breast masses with smooth or spiculated margins on magnetic resonance imaging: histopathology and clinical significance Japanese Journal of Radiology, November 2011, Volume 29, Issue 9, pp 609-614.
242. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. Radiology 2009;250 (3): 638–647.
243. Vincent MD, Kuruvilla MS, Leighl NB, Kamel- Reid S. Biomarkers that currently affect clinical practice: EGFR, ALK, MET, KRAS. Curr Oncol 2012;19(suppl 1):S33–S44.
244. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Oncol 2011;5(1): 5–23.
245. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98(19):10869–10874.
246. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2010;363(20): 1938–1948.
247. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence.
248. Seo BK, Pisano ED, Kuzimak CM, et al. Correlation of HER-2/neu overexpression with mammography and age distribution in primary breast carcinomas. Acad Radiol 2006;13:1211–8.
249. Baltzer PA, Vag T, Dietzel M, et al. Computer-aided interpretation of dynamic magnetic resonance imaging reflects histopathology of invasive breast cancer. Eur Radiol 2010; 20:1563-1571.
250. Chen JH, Baek HM, Nalcioglu O, Su MY. Estrogen Receptor and Breast MR Imaging Features: A Correlation Study. J Magn Reson Imaging 2008; 27:825-833.
251. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. Radiology 1995; 197:387–395.
252. Agrawal G, Chen JH, Baek HM, et al. MRI features of breast cancer: a correlation study with HER-2 receptor. Ann Oncol 2007; 18:1903-1904.

253. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Dynamic MR imaging of invasive breast cancer: correlation with tumour degree and other histological factors. *Br J Radiol* 1997; 70:446–451.
254. Tuncbilek N, Karakas HM, Oktem OO. Dynamic magnetic resonance imaging in determining histopathological prognostic factors of invasive breast cancers. *European Journal of Radiology* 53 (2005) 199–205.
255. Fischer U, Kopka L, Brinck U, et al. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 1997;7:1002–5.
256. Youk JH, Son EJ, Chung J, Kim JA, Kim EK. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes. *Eur Radiol* 2012;22(8):1724–1734.
257. Ko ES, Lee BH, Kim HA, Noh WC, Kim MS, Lee SA. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol* 2010;20(5):1111–1117.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: American College of Radiology (Amerikan Radyoloji Koleji)
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient (Görünüşteki Difüzyon Katsayısı)
AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
ANOVA	: One Way Analysis of Varians
BIRADS	: Breast Imaging Reporting and Data System (Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi)
BOS	: Beyin - Omurilik Sıvısı
BRCA1	: Breast Cancer type 1
BRCA2	: Breast Cancer type 2
Cerb-B2 (HER2/neu)	: Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
CGy	: Santigray
Cm	: Santimetre
Cm³	: Santimetreküp
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DKİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DWI	: Diffusion Weighted Imaging
EPI	: Echoplanar Imaging (Ekoplanar Görüntüleme)
ER	: Östrojen Reseptörü
FFE	: Fast Field Echo
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
FSE	: Fast Spin Echo
GRE	: Gradient Echo
H+	: Hidrojen atomu
İDK	: İnvaziv Duktal Karsinom
İHK	: İmmünohistokimya
İLK	: İnvaziv Lobüler Karsinom
KDA	: Kilodalton

LKİS	: Lobüler Karsinoma İn Situ
MHz	: Megahertz
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MM	: Mamografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
NSABP	: The National Surgical Adjuvant Breast Project (Ulusal Cerrahi Adjuvant Meme Projesi)
NST	: No Special Type (Spesifiye edilememiş)
PACS	: Picture Archiving and Communication System (Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri)
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PÖD	: Pozitif Öngörü Değeri
PR	: Progesteron Reseptörü
RARE	: Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement
RF	: Radyofrekans
ROI	: Region Of Interest
SE	: Spin Echo
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPAIR	: Spectral Attenuated Inversion Recovery
SPGR	: Spoiled Gradient echo
SPIR	: Spectral Saturation Inversion Recovery
SSFP	: Steady State Free Precession
STIR	: Short Tau Inversion Recovery
T	: Tesla
T1A	: T1 ağırlıklı
T2A	: T2 ağırlıklı
TE	: Time of Echo (Eko Zamanı)
TNM	: Tümör Nod (Lenf Nodu) Metastaz
TR	: Time of Repetition (Tekrarlama Zamanı)
TSE	: Turbo Spin Echo
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
3D	: 3 Dimensional (3 boyutlu)

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Sagittal kesitte normal memenin glandüler ve duktal anatomisi)	13
Şekil 2 (Zaman-sinyal intensite eğri tipleri)	62
Şekil 3 (Mamografide tipik benin kalsifikasyonlar)	67
Şekil 4 (BIRADS terminolojisine göre meme parankim yapısı)	69
Şekil 5 (BIRADS terminolojisine göre kitlelerin şekil, kenar ve dansite özellikleri)	71
Resimler	
Resim 1 (İnvaziv karsinom NST, luminal A alt grup örneği)	94
Resim 2 (Kitlesel olmayan kontrastlanma, invaziv karsinom NST, HER2'den zengin alt grup örneği)	94
Resim 3 (Multisentrik invaziv karsinom NST, HER2'den zengin alt grup örneği)	95
Resim 4 (İnvaziv karsinom NST, luminal B alt grup örneği)	95
Resim 5 (Medüller karsinom, triple negatif alt grup örneği)	96
Resim 6 (Kitlesel ve kitlesel olmayan kontrastlanma, multisentrik lobüler karsinom, triple negatif alt grup örneği)	96
Resim 7 (Kitlesel olmayan kontrastlanma, invaziv lobüler karsinom, luminal B alt grup örneği)	97
Resim 8 (Kitlesel olmayan kontrastlanma, mikst invaziv karsinom, luminal A alt grup örneği)	97
Resim 9 (Kitlesel olmayan kontrastlanma, invaziv lobüler karsinom, luminal A alt grup örneği)	98
Resim 10 (İnvaziv karsinom NST, luminal A alt grup örneği)	98
Resim 11 (Multisentrik invaziv lobüler karsinom, luminal A alt grup örneği)	99

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1. (Dünya Sağlık Örgütü Meme kanseri histopatolojik sınıflaması-2012)	14
Tablo 2. (Meme Kanseri TNM Sınıflandırması, AJCC Kanseri Sınıflama Dokümanı)	43
Tablo 3. (ACR BIRADS Atlası 5.baskı, MRG Terminolojisi)	60
Tablo 4. (Nottingham (Elston-Ellis) / Modifiye Scarff Bloom Richardson Gradelemesi)	75
Tablo 5. (Betimleyici İstatistikler)	83
Tablo 6. (Lezyonların MRG’de izlenen morfolojik özelliklerinin dağılımı)	84
Tablo 7. (Lezyonların klasik histopatolojik prognostik faktörlerinin dağılımı)	84
Tablo 8. (Lezyonların zaman - sinyal intensite eğri karakteristikleri)	85
Tablo 9. (Lezyonların moleküler prognostik faktörlerinin dağılımı)	85
Tablo 10. (Lezyonların MRG bulgularının klasik prognostik faktörlerle ilişkisi)	86
Tablo 11. (Lezyonların MRG bulgularının moleküler prognostik faktörlerle ilişkisi)	87
Tablo 12. (Kitleli lezyonların MRG bulgularının alt gruplara göre dağılımı)	88
Tablo 13. (Kitleli olmayan lezyonların MRG bulgularının moleküler alt gruplara göre dağılımı)	89
Tablo 14. (Bazı MRG bulgularının moleküler alt gruplara göre dağılımı)	90
Tablo 15. (Klasik histopatolojik faktörlerin moleküler alt gruplara göre dağılımı)	91
Tablo 16. (Kitleli lezyonların MRG’deki boyut ortalamalarının moleküler alt gruplara göre dağılımı)	91
Tablo 17. (Patolojik tümör çap ortalamasının moleküler alt gruplara göre dağılımı)	92

Tablo 18. (Histopatolojik tiplerin moleküler alt gruplara göre dağılımı)	92
Tablo 19. (Kitlesel - kitlesel olmayan lezyonların moleküler alt gruplara göre dağılımı)	93

