

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MALİGN MEME KİTLELERİNDE KOMŞU DAMAR İŞARETİNİN  
PROGNOSTİK BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. EZRA ÇETİNKAYA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. ŞEYMA YILDIZ

İSTANBUL, 2017

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca destek, bilgi, tecrübe ve değerli bakış açılarını esirgemeyen başta anabilim dalı başkanı sayın Prof. Alpay Alkan olmak üzere, tez hocam Doç. Dr. Şeyma Yıldız'a, Prof. Dr. Ayşe Aralaşmak'a, Prof. Hüseyin Özdemir'e, Doç. Dr. Mehmet Bilgin'e, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Toprak'a, Yrd. Doç. Dr. Serpil Kurtcan'a, ayrıca Prof. Dr. Mehmet Aydın'a, tüm saygıdeğer uzman ve sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm bölüm çalışanlarına ayrı ayrı teşekkürlerimi arz ederim.

İyi ve zor günlerde yanımda olan arkadaşım Dr. Meryem Merve Ören'e ne kadar teşekkür etsem az kalır.

Bu günlere gelmemde emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim aileme şükranlarımı arz ederim.

Dr. Ezra Çetinkaya

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	1
TABLolar DİZİNİ .....	4
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	5
KISALTMALAR .....	6
ÖZET.....	8
ABSTRACT .....	9
1 GİRİŞ .....	10
2 GENEL BİLGİLER.....	12
2.1 Meme Anatomisi.....	12
2.2 Malign Meme Lezyonları .....	15
2.2.1 Noninvaziv karsinom .....	15
Duktal karsinoma insitu .....	15
Lobuler karsinoma insitu.....	16
2.2.2 İnvaziv meme kanserleri .....	16
Özellik göstermeyen tipte invaziv karsinom .....	16
İnvaziv lobüler karsinom.....	17
Tübüler karsinom .....	18
İnvaziv kribriform karsinom .....	18
Medüller karsinom .....	18
Müsinöz karsinom .....	18
İnvaziv papiller karsinom.....	19
İnvaziv mikropapiller karsinom .....	19
Metaplastik karsinom .....	19
İnflamatuar karsinom .....	20
Malign filloid tümör .....	20
Lenfoma ve lösemi .....	20

	Sarkomlar, metastatik meme lezyonları .....	21
	2.3 Meme Kanserinde Prognostik Faktörler .....	21
	2.4 Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme .....	24
3	MATERYAL VE METOD .....	31
4	BULGULAR .....	35
5	TARTIŞMA .....	44
6	SONUÇ .....	49
7	KAYNAKLAR.....	50



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> WHO 2012 İnvaziv Meme Karsinom Sınıflaması .....	17
<b>Tablo 2:</b> Meme kanseri moleküler alt tipleri ve klinikopatolojik karşılığı .....	24
<b>Tablo 3:</b> Demografik dağılım .....	35
<b>Tablo 4:</b> Komşu damar işareti dağılımı .....	35
<b>Tablo 5:</b> Histopatolojik tanı dağılımı .....	36
<b>Tablo 7:</b> KDİ ile patoloji sonuçları .....	37
<b>Tablo 8:</b> KDİ ve MRG bulguları ile moleküler alt tipler arasındaki ilişki .....	38
<b>Tablo 9:</b> KDİ ile patoloji sonuçları .....	39
<b>Tablo 10:</b> KDİ ile MRG bulguları .....	41
<b>Tablo 11:</b> KDİ ile lezyonları kontrastlanma paternleri .....	42
<b>Tablo 12:</b> KDİ ile lezyonların erken boyanma paternleri .....	43

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Meme anatomisi.....	12
Şekil 2: Memenin arter ve venleri.....	13
Şekil 3: Memenin lenfatik drenajı ve lenf nodları .....	14



## KISALTMALAR

ACR: American College of Radiology

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

AVS: Adjacent Vessel Sign

BI-RADS®: Breast Imaging Reporting and Data System

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DKİS: Duktal Karsinoma İnsitu

ER: Estrogen Receptor - Östrojen Reseptörü

FID: Free Induction Decay – İndüksiyonun Kendi Kendine Azalımı

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2

İLK: İnvaziv Lobuler Karsinom

KDİ: Komşu Damar İşareti

LAP: Lenfadenopati

LKİS: Lobuler Karsinoma İnsitu

MG: Mamografi

MIP: Maksimum İntensite Projeksiyonu

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NST-İK: Nonspesifik Tipte İnvaziv Karsinom

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PR: Progesteron Receptor - Progesteron Reseptörü

RF: Radyofrekans

ROI: Region of Interest

TDLU: Terminal duktal-lobuler ünite

TE: Time to echo

TR: Time of Repetition

TRIM: Turbo Inversion Recovery Magnitude

USG: Ultrason Görüntüleme



## ÖZET

Çalışmamızda malign meme kitlelerinde komşu damar işaretinin prognostik belirteçler ve Manyetik Rezonans Görüntüleme'deki (MRG) morfolojik ve kinetik bulgular ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2012 Aralık - 2017 Şubat tarihleri arasında Meme MRG raporlarında malign meme kitlesi tarif edilen olgulardan patoloji sonuçlarında malign oldukları kanıtlanan toplam 134 lezyon çalışmaya dâhil edildi. Kemoradyoterapi öncesi MRG görüntüleri kullanıldı. Tüm görüntüler 1.5T Avanto cihazı (Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany) ile elde edildi ve lezyonların morfolojik ve kinetik özellikleri BİRADS-MR® (5. baskı)'a göre değerlendirildi. Üç yönde hareket ettirilebilen MIP görüntülerde komşu damar işareti (KDİ) varlığı araştırıldı. Patolojide bakılan ER, PR, C-Erb-B2, Ki-67, aksiller lenf nodu, histolojik grade, tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon gibi birçok parametre kullanıldı. Lezyonların MRG'deki bulguları ile KDİ ilişkisi değerlendirildi. Ayrıca KDİ değerlendirmesinde gözlemciler arası uyum hesaplandı.

KDİ saptamada gözlemciler arasında %63,8 ile iyi derecede uyum saptandı. MRG'de lezyon boyut ortalamaları negatiflere göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ( $p < 0.001$ , KDİ negatif; median 12 mm (min/max: 6/33 mm), KDİ pozitif lezyon boyutu; median 31 mm idi (min/max: 9/123 mm). KDİ pozitif olanlarda Ki-67 değeri ve aksiller lenf nodu metastazı negatiflere kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ( $p=0.009$ ,  $p=0.019$ ). KDİ ile lenfovasküler invazyon arasında sınırda anlamlı pozitif ilişki mevcuttu ( $p=0.076$ ). MRG bulgularında ise KDİ ile T2'de hipointens iç sinyal, peritümöral ödem, irregüler şekil, homojen olmayan kontrastlanma, hızlı erken boyanma ve cilt tutulumu arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı ( $p<0.001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,02$ ,  $p=0,021$  ve  $p=0,021$ ; sırasıyla).

Sonuç olarak KDİ varlığı proliferasyon göstergesi olan Ki-67 ve aksiller lenf nodu metastazı ile ilişkili olup kötü prognozu yansıtır. Ayrıca MRG'de malignite varlığına ya da kötü prognoza işaret eden bulgular ile de anlamlı birliktelik göstermektedir. KDİ saptamada gözlemciler arasında iyi derecede uyum mevcut olup günlük pratikte kolaylıkla değerlendirilebilecek bir işarettir. KD'nin gerçek prognostik değeri uzun süreli, sağkalım ve nüks takiplerini içeren, daha geniş, prospektif kohort çalışmaları ile daha detaylı araştırılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, MRG, komşu damar işareti, prognoz

## ABSTRACT

In our research we aimed to evaluate the prognostic quality of Adjacent Vessel Sign (AVS) in malign breast tumors by comparing with classical prognostic pathological biomarkers and MRI findings.

Searching our hospital database through December of 2012 and February of 2017 retrospectively, 124 patients with 134 lesion out of 206 patients were included in the research. Patients having neoadjuvant chemo radiotherapy were excluded. All the imaging was performed on a 1.5T Avanto scanner (Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany) and the images were interpreted according to BIRADS-MR<sup>®</sup> (5<sup>th</sup> ed) atlas. MIP images constructed from subtracted post contrast images and freely movable in three direction were used to investigate AVS. In order to compare with AVS, pathological results such as ER, PR, C-Erb-B2, Ki-67, axillary lymph node status, histological grade, tumor size, lymphovascular invasion status and others were used. MRI findings were also evaluated and compared with AVS. Interobserver variability was also calculated.

Interobserver agreement about AVS status was good ( $\kappa = 0,64$ ). AVS positive lesions were significantly bigger in size compared to negative ones ( $p < 0.001$ , AVS negative; median 12 mm (min/max: 6/33 mm), AVS positive; median 31 mm (min/max: 9/123 mm)) AVS was found to be significantly associated with increased Ki-67 index and axillary lymph node metastasis ( $p=0,009$  and  $p=0,019$  respectively) Between AVS and lymphovascular invasion there was a weak positive relationship which was statistically significant with a narrow margin ( $p=0,076$ ). Some of MRI findings such as T2 hypointensity, peritumoral edema, irregular shape, nonhomogeneous contrast enhancement, rapid early contrast enhancement and skin infiltration showed significant positive relation with AVS ( $p < 0.001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p=0,02$ ,  $p=0,021$  and  $p=0,021$ ; respectively)

AVS is found to be associated with increased Ki-67 index (proliferation marker) and axillary lymph node metastasis and therefore can be called as a poor prognostic factor. Furthermore, it is also related some of MRI findings which points malignancy or poor prognosis. AVS is an easily usable sign that shows good interobserver agreement. The actual prognostic value of AVS can be proved by long term survival and recurrence based cohort studies with more patients.

**Keywords:** Breast cancer, MRI, Adjacent Vessel Sign, prognosis

# 1 GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerin tüm dünyada en sık sebebidir [1]. Morbidite ve mortaliteyi azaltmada erken tanı çok önemlidir. Bu amaçla tarama programları oluşturulmuştur. Mamografi (MG) bu anlamda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Genel olarak %69-90 duyarlılık gösterse de bu oran 40 yaş altı ve dens memede %48'e düşmektedir [2-4]. Bu noktada Ultrason (USG) ile görüntüleme belli düzeyde katkı sağlasa da Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kadar duyarlı sonuçlar verememektedir.

Yüksek yumuşak doku çözünürlüğü, iyonize radyasyon içermemesi, multiplanar görüntüleme imkanı, kontrast madde kullanılarak lezyon biyolojisi hakkında ek bilgiler verebilerek daha doğru karakterizasyonlar yapabilmesi ve daha birçok avantajı nedeniyle MRG günümüzde meme kanser yönetiminde vazgeçilemez bir yöntemdir. Gerek USG ve MG ile netleştirilemeyen vakalarda problem çözücü olarak tanı, tedavi, tedavi takibi ve özellikli hasta gruplarında tarama amaçlı MRG'nin yaygın kullanım alanları mevcuttur. Fakat pahalı bir yöntem ve uzun sürede çekim gibi bazı dezavantajları da mevcuttur.

Tümörler gelişirken, canlı kalmak için, invazyon ve metastaz yapabilmek için neovaskülarizasyona ihtiyaç duyarlar. Dolayısıyla tanı, tedavi ve takip anlamında bu nokta merkezi bir rol oynamaktadır. Mevcut görüntüleme yöntemlerinden ise kontrast madde verilerek lezyonların boyanma paternleri MRG ile görüntülenerek bu konuda geniş bilgiler elde edilebilmektedir. Dahası zaman içinde boyanmanın seyri, kinetik eğriler ya da perfüzyon değerlendirme amaçlı kullanılabilir. MRG'de kontrastlanma paterninin mikrodamar yoğunluğu ve prognostik faktörler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [5-11]. MRG ile lezyonların yanısıra komşu vasküler yapılar da rahatlıkla değerlendirilebilmektedir. Malign kitle taşıyan memede karşı memeye göre damarlanma artışını gösteren farklı çalışmalar gerçekleştirilmiştir [12, 13]. Tek taraflı artmış damarlanmanın maligniteye işaret etmesinin yanısıra prognostik belirteçler ile de ilişkili olduğu anlaşılmıştır [13, 14]. En son tanımlama ile damarların uzunluk ve çapına göre sayılarak derecelendirilebilen artmış damarlanma tahmin edileceği gibi vakit alan bir değerlendirilmedir. Komşu damar işareti ise bu anlamda günlük pratikte kullanımı hızlı ve kolay bir değerlendirme imkânı sunmaktadır. Lezyona giren ya da temas eden damar olarak tanımlanan bu işaretin malignite işareti olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [8, 15-17]. Hastalık seyri ve tedavi seçeneklerinin doğru kullanımı amacıyla tanı aşamasında prognostik ve prediktif parametrelerin önemi büyüktür. Bir sonraki

aşama olarak KDİ'nin bilinen prognostik belirteçler ile ilişkisinin araştırıldığı bir iki çalışma yapılmıştır [8, 18].

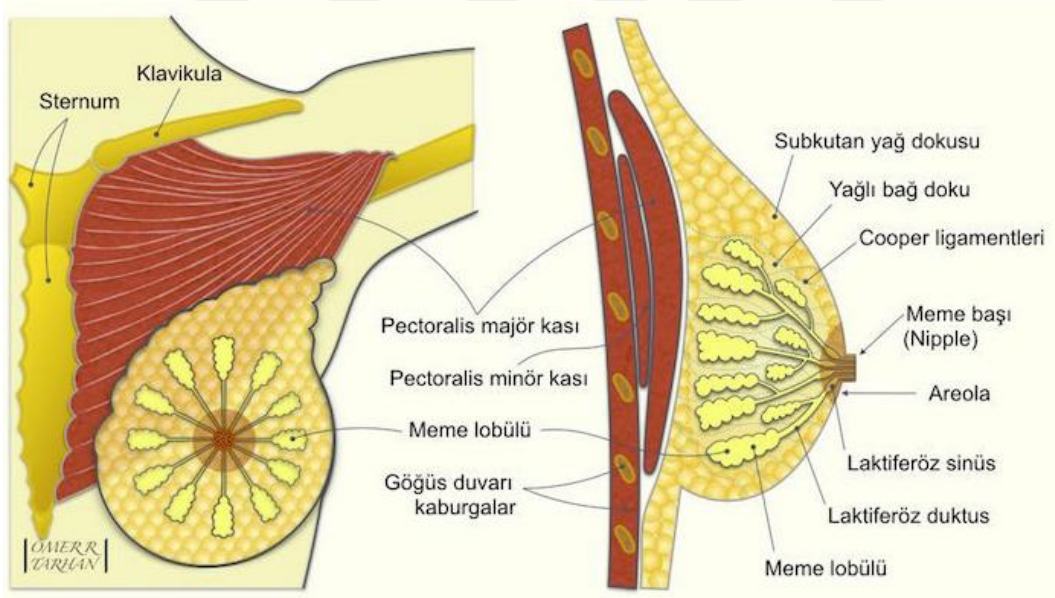
Biz bu çalışma ile kullanımı kolay, maligniteye işaret ettiği bilinen KDİ'nin klasik patolojik prognostik belirteçler ve MRG bulguları ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.



## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Meme Anatomisi

Meme ektodermden gelişen, göğüs ön duvarında ikinci ve altıncı interkostal aralık seviyesinde yer alan modifiye apokrin ter bezleridir. Toraks ön duvarı her iki yarısında yer alıp, lateralde ön aksiler çizgi, medialde ise sternum tarafından sınırlanmıştır. Posteriorunda ise major ve minör pektoral kas ile sınırlıdır [19]. Önde ince bir deri tabakası ve ince tüyler ile çevrilidir. Memenin en çıkıntılı merkez noktasında meme başı yer alır ve areola ile çevrilidir. Bu bölge memeden farklı olarak daha kalın ve pigmente bir cilt ile örtülüdür. Kıvrımlı görünümde olan bu bölgede birçok ter ve yağ bezi mevcuttur (*Montgomery* bezleri). Laktasyon döneminde meme başı-areola kompleksinin lubrikasyonunu sağlar ve emzirme sonucu oluşabilecek mekanik hasara karşı koruma sağlar. Seks hormonlarının etkisiyle olgunlaşan meme, kadınların aksine, erkeklerde rudimenter haliyle mevcut olup fonksiyon göstermez.



Şekil 1: Meme anatomisi

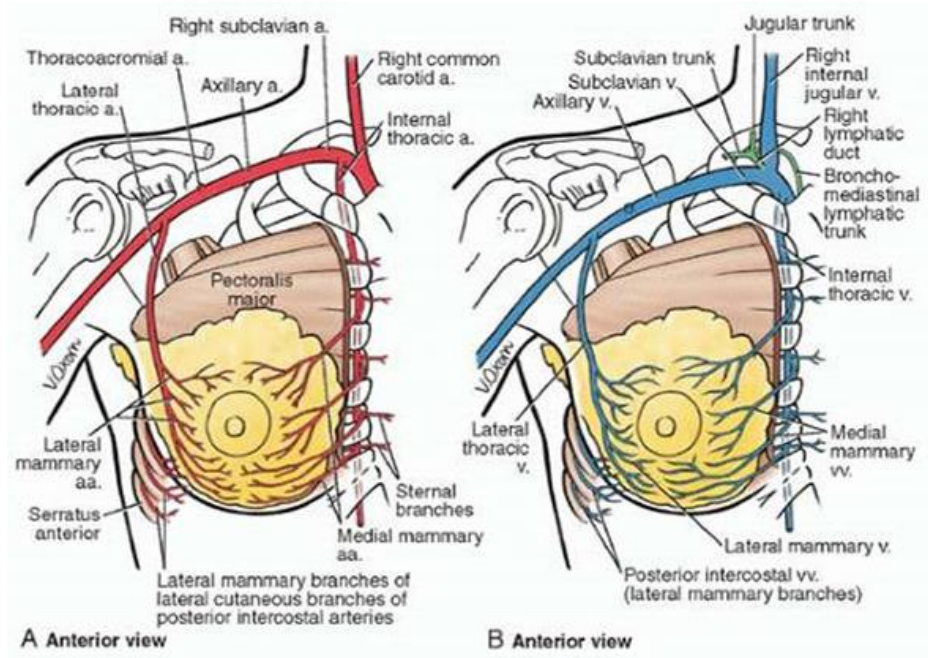
Göğüs ön duvarında yüzeysel fasyada yer alan meme, 2/3 ü pektoralis major ve 1/3 ü serratus anterior önünde olmak üzere zikredilen kasları örten derin fasyanın önünde yer alır. Meme parankimi ve derin pektoral fasya arasında meme hareketine izin veren, gevşek bağ dokudan oluşan potansiyel bir boşluk (bursa) mevcuttur. Retromammarian bursa içerdiği az

miktarda yağ sayesinde memenin hareketine izin verir. Memenin aksiler fossaya pektoral kas inferolateral kenarı boyunca uzanan kısmı *aksiler kuyruk (Spence kuyruğu)* adını alır [19].

Memenin cilde tutunmasını sağlayan cilt ligamanları (*Ligamentum retinacula cutis*) ve derin superfisyel fasyaya tutunmasını sağlayan asıcı bağlar, Cooper bağlarıdır (*ligamentum suspensorium*). Memenin duruşunu belirleyen bu ligamanlar memenin üst yarımında daha gelişmiştir. Fibroz vasıftaki bu bantlar septalara ayrılan meme dokusundaki lobulleri de destekler.

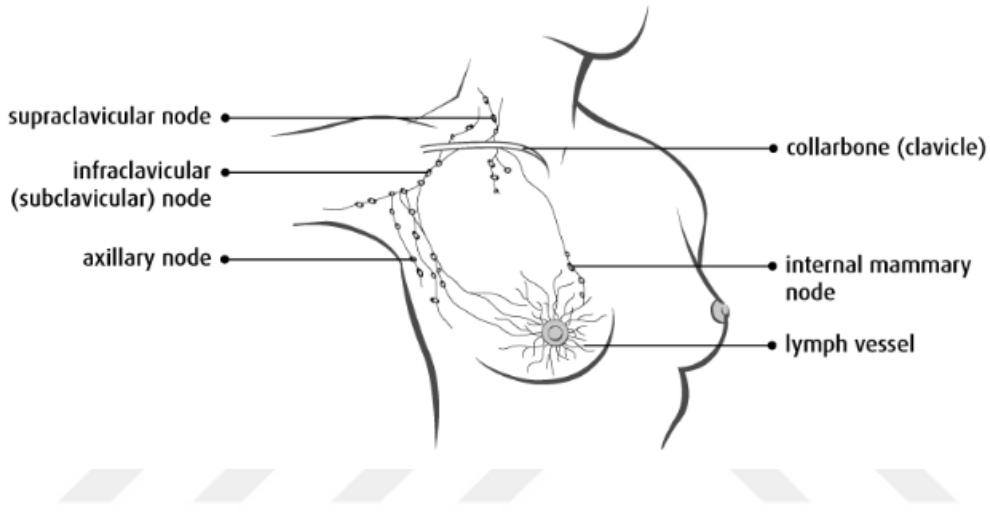
Memenin arteriyel beslenmesi medialde ve orta kesimde torasika internanın perforan dalları, lateral kısmında aksiler arterin dalı olan torasika suprema, torakoakromial arter ve lateral torasik tarafından sağlanır. Ayrıca torasik aortadan çıkan iki, üç ve dördüncü interkostal arterlerin perforan dalları da meme başı, areola ve memenin üst kesimini besler [19].

Memenin yüzeysel venleri areola etrafında ve derinin hemen altında sirküler bir ağ oluştururlar. Derin venler ise arterlere eşlik ederek yüzeysel venlerle de anastomoz yaparlar. Venöz drenajın büyük kısmı aksiler vene dolarken, internal mammarian, lateral torasik, interkostal venler ve epigastrik venler ile de drenaj gerçekleşir.



Şekil 2: Memenin arter ve venleri

Subareolar bölgede anastomoz yapan lenfatik sistem yüzeysel ve derin olmak üzere iki kısımdan oluşur. Özellikle memenin lateral ve alt bölümlerini drene etmekle birlikte aksiler lenf nodları lenfatik drenajın %75 inden sorumludur. Meme derisi ve areolanın lenfatik drenajı neredeyse tamamen aksillayadır. İnternal mammarian lenf nodları toplam drenajın %3-25 ini sağlar ve tümörün karşı memeye metastazında önemli rol oynar. Ayrıca interkostal zincir, anterior pektoral, interpektoral, deltopektoral, supraklavikuler ve inferior-derin servikal lenf nodlarına da drenaj gerçekleşir [20].



Şekil 3: Memenin lenfatik drenajı ve lenf nodları

Meme duktuslar ve asinuslerden oluşan epitelyal ve bağ dokusundan oluşan stroma ile iki histolojik ana kısımdan oluşur. Yaklaşık olarak 15-20 adet bağımsız tubuloalveolar glandüler doku lobu (*lobus glandulae*) içerir. Her lobül ise 20-40 adet terminal duktal-lobuler ünitelerden (TDLU) oluşur ve meme başına laktifer duktus (*ductus lactiferi*) aracılığı ile ampulla düzeyinde açılır. Meme başı düzeyinde laktifer sinüs ismini alan dilate segmentler çevresinde radial dizilimli düz kas lifleri ve yoğun bağ dokusu mevcuttur. Farklı stimuluslar meme başının erekte olmasını sağlar. TDLU ise 10-100 adet laktasyon döneminde asinus adını alan alveol ya da tübüler sakküler sekresyon ünitesi içerir. TDLU memenin en küçük fonksiyonel birimi olup kanserlerinin çoğunun kaynağı olduğu düşünülmektedir. Tüm bu kanal sistemi ise fibroadipoz doku ile çevrelenmektedir [21, 22].

Meme innervasyonundan üst bölümünde servikal pleksusun 3 ve 4. dalları, alt bölümünde ise 5. ve 6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior dalları sorumludur.

## 2.2 Malign Meme Lezyonları

Kadınlarda kanserden ölüm nedeni akciğer kanserinden sonra en sık meme kanseridir. Tüm kadın kanserlerinin % 31 ini meme kanseri oluşturmaktadır. Kadın cinsiyet, meme kanseri hikâyesi, ailede meme kanseri öyküsü, ileri yaş, atipik hiperplazi, noninvaziv meme lezyonu sahibi olmak, geç yaşta doğum, hormon replasman tedavisi ve genetik gibi nedenlerle meme kanseri riski artar.

### 2.2.1 Noninvaziv karsinom

#### Duktal karsinoma insitu

Duktal karsinoma insitu (DKİS) duktal epitelyal hücrelerin bazal membranı aşmaksızın malign proliferasyon göstermesi sonucu ortaya çıkar. Mamografi (MG) taramalarının artması ile tanı oranı % 0,8-5'lerden % 20'lere yükselmiştir. İnvaziv meme kanserinin direk prekürsörü olup % 30-50 oranında invaziv meme karsinomuna ilerler [23, 24]. Klinik olarak genellikle asemptomatik, daha az sıklıkta kitle, meme başı akıntısı ile ortaya çıkabilir. Nadiren de olsa meme başında çekinti ve Paget hastalığına yol açabilir.

Geleneksel olarak histolojik açıdan komedo ve nonkomedo olmak üzere başlıca iki alt tipi tanımlanmıştır. Komedo tipi en malign grubu oluşturur. Güncel sınıflamada ise nükleer derece ve nekroz varlığına göre düşük, orta ve yüksek derece şeklinde 3 grupta derecelendirilmektedir.

Mamografide % 80 gibi sık oranda mikrokalsifikasyon gösterip; “v” veya “y” şeklinde, duktus boyunca uzanan, ince dallanan, ince pleomorfik mikrokalsifikasyonlar olarak tespit edilirler. Nadir de olsa fokal asimetrik opasite, nodüler, tübüler dansiteler ya da yapısal distorsiyon gibi bulgular görülür.

Ultrason (USG) ile saptanması güç olup kitle formasyonu mevcut ise yüksek frekanslı prob ile mikrokalsifikasyon gösterilebilir. MRG'de ise genellikle kitlesel olmayan, segmental, bölgesel ya da lineer heterojen, kümelenmiş nodüler (clumped) tarzda kontrastlanma paterni gösterirler [24, 25].

## **Lobuler karsinoma insitu**

Lobuler karsinoma insitu (LKİS), invaziv kanser öncüsü olan DKİS'in aksine lobüler atipi ya da yüksek risk lezyon olarak tanımlanmıştır. Terminal duktus ve asinus epitelinde gelişir. % 80 multifokal ve % 30-40 oranında bilateraldir. İnvaziv lobüler ya da duktal karsinom gelişme riski her iki memede topluma göre 9 kat artmıştır. LKİS tanısı alanlarda hayatın bir döneminde % 25-35 oranında invaziv kanser gelişeceği beklenir [24]. Mamografi ya da ultrason ile bulgu vermemektedir. Başka nedenlerle yapılan biyopsi ile rastlantısal olarak tanı alırlar. MRG ile diffüz artmış kontrastlanma şeklinde tutulum gösterebilir [26].

### **2.2.2 İnvaziv meme kanserleri**

#### **Özellik göstermeyen tipte invaziv karsinom**

Memenin en sık invaziv epitelyal tümörü % 75 oranla Özellik göstermeyen tipte invaziv karsinomdur. Tümör alanının % 50'den fazlasında spesifik edilemeyen patern varlığında, özellik göstermeyen tipte invaziv karsinom (NST-İK) denir. Çoğunlukla irregüler, spiküle konturlu olmakla birlikte, düzgün sınırlı nodüler görünümde de olabilir. Orta ve yüksek dereceli DKİS alanları eşlik edebilir. Mamografide sık olarak, yüksek dansiteli spiküle konturlu kitle olarak ortaya çıkar. Mikrokalsifikasyon olguların ancak % 30'unda eşlik eder [27]. Ultrasonda ise MG ile benzer şekilde düzensiz sınırlı, ışınal uzanımlı konturunda açılanma gösteren heterojen hipoeoik, arka duvar gölgesi veren kitle şeklinde bulgu verir. Çevre dokuda dezmoplastik reaksiyon sonucu hiperekoik halo görülebilir. Ayrıca prob ile hareket ya da elastisite göstermezler. MRG'de heterojen içyapıda, periferik tarzda kontrastlanan, spiküle veya belirsiz sınırlı kitle olarak görülürler. Özellikle küçük lezyonlarda düzün sınırlı oval-lobüle konturlu görünüm alabilirler. Kinetik değerlendirmede ise erken boyanma ve geç fazda yıkanma veya plato oluştururlar [28].

**Tablo 1:** WHO 2012 İnvaziv Meme Karsinom Sınıflaması

<b>İNVAZİV MEME KARSİNOMLARI</b>	
<b>-Özellik göstermeyen tipte (NST) invaziv Karsinom</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Pleomorfik Karsinom</li><li>○ Osteoklast Benzeri Stromal Dev Hücreli Karsinom</li><li>○ Koriokarsinomatöz Özellikler Gösteren Karsinom</li><li>○ Melanositik Özellikler Gösteren Karsinom</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Skuamöz Hücreli Karsinom</li><li>○ İğsi Hücreli Karsinom</li><li>○ Mezenkimal Diferansiyonlu Metaplastik Karsinom<ul style="list-style-type: none"><li>• Kondroid Diferansiyasyon</li><li>• Osseöz Diferansiyasyon</li><li>• Diğer Mezenkimal Diferansiyasyon Tipleri</li></ul></li></ul>
<b>-İnvaziv Lobüler Karsinom</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Klasik Lobüler Karsinom</li><li>○ Solid Lobüler Karsinom</li><li>○ Alveoler Lobüler Karsinom</li><li>○ Pleomorfik Lobüler Karsinom</li><li>○ Tübülobüler Karsinom</li><li>○ Mikst Lobüler Karsinom</li></ul>	<b>-Mikst Metaplastik Karsinom</b> <b>-Miyoepitelyal Karsinom</b> <b>-Nadir Tipler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Nöroendokrin Özellikler Gösteren Karsinom<ul style="list-style-type: none"><li>• Nöroendokrin Tümör, İyi Diferansiye</li><li>• Nöroendokrin Karsinom, Az Diferansiye (küçük hücreli karsinom)</li><li>• Nöroendokrin Diferansiyonlu Karsinom</li></ul></li></ul>
<b>-Tübüler Karsinom</b> <b>-Kribriform Karsinom</b> <b>-Müsinöz Karsinom</b> <b>-Medüller Özellikler Gösteren Karsinom</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Medüller Karsinom</li><li>○ Atipik Medüller Karsinom</li><li>○ NST Medüller Özellikler Gösteren Karsinom</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Sekretuar Karsinom</li><li>○ İnvaziv Papiller Karsinom</li><li>○ Asinik Hücreli Karsinom</li><li>○ Mukoepidermoid Karsinom</li><li>○ Polimorfik Karsinom</li><li>○ Onkositik Karsinom</li><li>○ Lipidden Zengin Karsinom</li><li>○ Glikojenden Zengin Berrak Hücreli Karsinom</li></ul>
<b>-Apokrin Diferansiyasyonu Gösteren Karsinom</b> <b>-Taşh Yüzük Hücreli Diferansiyasyonu Gösteren Karsinom</b> <b>-İnvaziv Mikropapiller Karsinom</b> <b>-NST Metaplastik Karsinom</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Düşük Grade Adenoskuamöz Karsinom</li><li>○ Fibromatozis Benzeri Metaplastik Karsinom</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Sebace Karsinom</li><li>○ Tükürük Bezi/ Deri Adneksial Tip Karsinom<ul style="list-style-type: none"><li>• Silindriom</li><li>• Berrak Hücreli Hidradenom</li></ul></li></ul>

### **İnvaziv lobüler karsinom**

İkinci en sık invaziv meme kanseri tüm meme kanserlerinin % 5-15'ini oluşturmakta olan invaziv lobüler karsinomdur (İLK). Meme dokusunu diffüz infiltrate edip, minimal desmoplastik reaksiyon oluşturur. Bu nedenler MG ve USG ile tanı zordur. Mamografide ancak üçte birinde kitle formasyonu seçilirken tek bulgu yapısal bozulma olabilir. Dens memede dev boyutlara varana dek tespit edilemeyebilir. Ultrason MG negatif olgularda kitleyi gösterebilse de kitle boyut ve sınırlarını net olarak göstermede MRG kullanılmalıdır. % 20 oranla bilateral olup genelde multisentrik dağılım gösterirler [27, 29, 30].

### **Tübüler karsinom**

Tüm meme karsinomları içinde en iyi prognoza sahip olan tübüler karsinomdur. Meme karsinomlarının % 2'sini oluştururlar. Yüksek oranda tübül formasyonları içerirler. MG'de ortalama 1 cm boyutta, spiküle konturlu, nadiren oval veya yuvarlak şekilli kitleler olarak karşımıza çıkar. USG ile küçük hipoekoik kitlelerde ışınal uzanım ve arka duvarda gölgelenme seçilir. MRG'de ise genellikle heterojen içyapıda, küçük, yavaş kontrastlanan (tip 1) lezyonlar olup kendi çapından büyük ışınal uzanımlar gözlenir. Diğer görüntüleme yöntemlerinde de olmak üzere radial skara benzer ve sıklıkla eşlik eder. Dolayısıyla MG'de yapısal distorsiyon görüldüğünde histopatolojik değerlendirme gerekir [27].

### **İnvaziv kribriform karsinom**

Nadir bir tür olan invaziv kribriform karsinom tübüler karsinom ile yakından ilişkilidir. Morfolojik olarak DKİS'e benzer fakat myoepitelyal tabaka kaybolmuştur. Görüntüleme bulguları NST-İK'ya benzer, büyük aksiller lenfadenopati (LAP) görülme oranı kitle büyüdükçe artar [27].

### **Medüller karsinom**

Medüller karsinom nadir görülmekle (% 4) birlikte oldukça iyi prognozlu bir karsinom türüdür. Ortalama görülme yaşı 50 olup, 35 yaş altı kadınlarda görülen meme kanserlerinin % 11'ini oluşturur. Yüksek selülarite gösteren stroması az tümörlerdir. Mamografide yuvarlak ya da oval, lobüle konturlu, iyi sınırlı kitleler olup kalsifikasyon göstermezler. Ultrason ile fibroadenomdan ayırımı güçtür. Kist ile karışacak şekilde hipoekoik olabilir ve arka duvar gölgelenmesinden ziyade zenginleşmesi oluştururlar. MRG'de diğer modalitelerde olduğu gibi fibroadenoma benzerler. T2A serilerde müsinoz karsinom kadar olmasa da hiperintens sinyal özelliği gösterirler. Çevre dokulara infiltrasyondan ziyade itilmeye yol açarlar. Kitle büyüdükçe santral nekroza bağlı heterojen görünüm alıp kalsifiye olabilirler [27, 31].

### **Müsinoz karsinom**

Genellikle post menopozal dönemde görülen nadir bir karsinom türüdür (% 2). Belirgin ekstraselüler müsün üretimi mevcuttur. Yavaş büyürler ve lenf nodu metastazı göstermez ve iyi prognozludur. MG'de iyi sınırlı, nadiren kalsifikasyon içeren kitlelerdir. Ultrason ile

hipoekoik, posterior akustik zenginleşme gösteren kitleler olup fibroadenom ile karışabilir. MRG ile yüksek münin içeriğine bağlı T2A serilerde kist benzeri hiperintens, T1A serilerde izo-hipointens özelliktedirler. Dinamik incelemede ise en sık tip 1 olmak üzere üç tipte de kontrastlanma paterni gösterebilirler [27, 32].

### **İnvaziv papiller karsinom**

İnvaziv papiller karsinom tüm meme kanserlerinin % 2'den azını oluşturur. Hastalar kanlı meme başı akıntısı ile başvurabilir. Fibrovasküler bir çatı içeren papillalardan oluşur. MG'de küçük düzensiz sınırlı ya da intrakistik ise düzgün sınırlı kitle şeklinde bulgu verebilir. Nadir de olsa ince granüler kalsifikasyonlar içerebilir. USG ile intrakistik yerleşimli olanlar solid komponent içeren kistik lezyon şeklinde görülür. İnvaziv formda infiltrasyon ya da spiküle kontur izlenmez. MRG'de mural nodul içeren kistik lezyonlardır. Kistik komponent sinyali içeriğe göre değişken sinyal gösterirler. Dinamik incelemede erken boyanma ve tip 3 kinetik eğri gösterirler [27, 29].

### **İnvaziv mikropapiller karsinom**

Tek başına nadiren görülen invaziv mikropapiller karsinom genelde (NST-İK) ile birlikte saptanır. Sıklıkla lenfatik damar invazyon ve aksiller lenf nodu metastazı yapar ve kötü prognozludur. Görüntüleme bulguları diğer invaziv meme karsinomlara benzerdir. Büyük aksiller lenf nodlarına sık rastlanır [27].

### **Metaplastik karsinom**

Nadir bir tümör olan metaplastik karsinom epitelyal ve mezenkimal diferansiyasyon gösteren farklı histolojik komponentler içerir. Skuamoz ve/veya içsi hücreler içeren, matriks üreten, malign mezenkimal komponent içeren olmak üzere temel 3 alt tipi vardır. 50 yaş üzeri kadınlarda sık görülür. İçerdiği baskın komponente göre görüntüleme bulguları düzgün sınırlı kitlelerden, düzensiz sınırlı kalsifikasyon içeren heterojen kitlelere kadar değişkendir [27].

## **İnflamatuvar karsinom**

Meme karsinomlarının farklı alt tiplerinde ortaya çıkabilen, meme cilt lenfatiklerinin tutulumu ile seyreden bir hastalıktır. En sık NST-İK ile birliktelik gösterir. Aksiller lenf nodu pozitif olanlarda daha fazla olmak üzere genel olarak kötü prognoza sahiptir. Tanı için cilt biyopsisi gerekir. Sıklığı % 1-4 civarında tespit edilmiştir [27]. Klinikte, memede diffüz ödem, ciltte portakal kabuğu (*peau d'orange*) görünümü, eritem, sıcaklık, ağrı ve aksiller büyümüş lenf nodları ile bulgu verir. Mamografide inferiorda daha belirgin olmak üzere ciltte diffüz kalınlaşma, memede büyüme, dansite artışı ve meme başı çekilmesi görülürken kalsifikasyon ya da kitle daha nadir olarak saptanır. Ultrason ile benzer bulgular görülür ve ayrıca artmış dansite yüzünden MG'de saptanamayan olası kitlesel lezyonları ortaya koymada MG'ye üstündür. MRG'de ise T2A serilerde diffüz ya da peritümoral ödeme bağlı sinyal artışı, ciltte kalınlaşma ve mastite benzer şekilde diffüz heterojen kontrastlanma artışı saptanır. Fokal kontrastlanmanın en fazla olduğu bölgeden biyopsi ile tanıda MRG kullanılabilir [27, 32].

## **Malign filloid tümör**

Meme tümörlerinin %0,5'ten azını oluşturan filloid tümör periduktal stromadan köken alan fibroepitelyal bir tümördür. Ortalama 35-55 yaş arası sık görülür ve benign, sınır ve malign olarak üç sınıfa ayrılır. Hastalar tipik olarak uzun süredir var olan meme kitlelerinin aniden büyümesiyle başvururlar. Mamografide keskin sınırlı, lobüle şekilli büyük kitleler olarak görülürken kalsifikasyon nadiren saptanır. Aksiller LN tutulumu nadirdir. Ultrasonda ise büyük boyutta, kistik alanlar içerebilen, düzgün sınırlı kitleler olarak karşımıza çıkar. MRG ile yağ baskılı T2A ve STIR sekanslarında santral alanda sıvı dolu ince boşluklar filloid tümör için tipik bulgu olarak kabul edilir. Lezyonda sinyal heterojenitesi arttıkça, septasyonlu kistik alanlar arttıkça malignite potansiyeli artar. Peritümoral ödem sıklıkla eşlik eder. İçerdiği hücre oranı ya da stromal aşırı büyümeye göre kontrastlanma oranı değişkendir. Dinamik incelemede çoğunlukla hızlı erken kontrastlanma izlenirken, kinetik incelemede tip 2 veya 3 patern gözlenir [27, 33].

## **Lenfoma ve lösemi**

Memede sekonder tutulum daha sık olmak üzere primer lenfoma nadir de olsa görülür. Tüm meme kanserlerinin sadece % 0,4-0,5'ini oluşturur. Genellikle 60-65 yaş arası hastalarda ve nadiren de gebelerde rastlanabilir [34]. Diğer meme kanserlerine kıyasla bilateral görülme

ve aksiller lenf nodu pozitiflik oranı fazladır [35]. Mamografide en sık kitle formasyonu olmak üzere, yapısal distorsiyon, diffüz dansite artışı ve ciltte kalınlaşma saptanabilecek bulgulardır. Ultrasonda oval ya da yuvarlak hipoekoik düzgün sınırlı, hipervasküler multiple kitleler görülür. MRG ise hızlı erken boyanma gösteren, spiküle kontur oluşturmayan kitleler şeklinde karşımıza çıkar.

### **Sarkomlar, metastatik meme lezyonları**

Meme kanserlerinin <math>0,1\%</math> ini oluşturan sarkomlar bağ dokudan köken alan mezankimal tümörlerdir. Memede primer, sekonder (tedavi sonrası gelişen) ve metastatik olarak ortaya çıkabilirler. En sık primer sarkom anjiyosarkomlar olup hızlı büyüyen infiltratif kitlelerdir. Sarkomlar MG incelemede düzgün ya da belirsiz sınırlı, kondroblastik, osteoplastik transformasyona ya da nekroza bağlı kalsifikasyon içerebilen lezyonlardır. Liposarkomda yağ içeriği ortaya konabilirken anjiyosarkomlar tek ya da multiple kitleler şeklinde görülebilir. USG'de anjiyosarkomlar hipoekoik multiple kitleler olmakla birlikte diğer malignitelerden farklı olarak akustik gölgelenme göstermezler. MRG'de ise yoğun kontrastlanma gösteren anjiyosarkomlar tübüler yapılar şeklinde görülebilir [24].

Memeye en sık metastaz yapan tümör malign melanomdur. İkinci sırada akciğer kanseri gelir. Ayrıca lenfoma, rabdomiyosarkom, lösemi, tiroid karsinomu ve servikal karsinom memeye metastaz yapabilen diğer kanserlerdir. Görüntülemeye yuvarlak şekilli, keskin-düzgün sınırlı lezyonlardır. Meme başı tutulumu genellikle gözlenmez. USG incelemede kist ile karışabileceğinden kistten ayırt edilmelidir, akustik güçlenme gösterebilirler. MRG ile düzgün sınırlı, yoğun kontrastlanma gösteren nodüler lezyonlar görüldüğünde akla metastaz olasılığı gelmelidir [24].

### **2.3 Meme Kanseri Prognostik Faktörler**

Meme kanserinde prognostik faktörler cerrahi öncesi, sistemik adjuvan tedaviden bağımsız, hastalığın klinik seyri hakkında bilgi sağlarlar. Klinik, morfolojik, moleküler ve genetik olarak incelenebilen bu faktörler tümörün biyolojik karakterini büyüme, invazyon ve metastaz potansiyeli üzerinden yansıtır. Hasta yaşı, aksiller lenf nodu metastazı, tümör boyutu, tümör tipi, histopatolojik grade, lenfovasküler invazyon, tümör proliferasyon hızı (Ki-67), onkogenler (HER-2/neu), tümör süpresör genler (p53), östrojen (ER) ve progesteron

reseptör (PR) varlığı bağımsız klasik prognostik faktörlerdir [36]. Prediktif faktörler ise hastanın tedaviye olumlu yanıt verebilme ihtimalini gösterirken tedavi almayanlardaki seyir hakkında bilgi sağlamazlar. ER, PR, Ki-67 ve HER2 varlığı ve/veya yüzdesi hem prognostik hem de prediktif faktörlerdir.

Lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktördür. Aksiller lenf nodları pektoralis minor kasını referans alarak üç seviyede değerlendirilir. Pektoralis minor kasının inferolateralindekiler düzey 1, kas derinindekiler düzey 2, superomedialinde klaviküler kemiğe dek yerleşenler düzey 3 olarak numaralandırılır. Aksiller lenf nodu negatif olgularda 10 yıllık ortalama yaşam % 75 olarak tespit edilmiş olup bu oran lenf nodu pozitif olgularda % 25-30'a düşer. Tutulan lenf nodu sayısı, büyüklüğü, perinodal yağ dokuya invaze olup olmadığı prognoz açısından önemlidir. Klinik önemi tartışmalı bir konu olan mikrometastaz ise lenf nodunda metastazın 0,2-2 mm boyutunda bir alanda saptanması halidir. Daha küçük boyutta ise izole tümör hücreleri olarak isimlendirilir. Histolojik tümör tiplerinden bazılarının seyri diğerlerinden daha iyidir. Tübüler, invaziv kribriiform, müsinöz ve adenoid kistik karsinom başlıca olmak üzere bazı yazarlar tübülobül ve papiller karsinomları da bu gruba dâhil etmektedir. Bu tümörlerin 1,1 cm ve 3 cm boyutlarda iken 20 yıl hastaliksız sağ kalım süresi 1 cm boyuttaki nonspesifik tipte invaziv karsinom ile benzer bulunmuştur. Histolojik grade tek başına her tümör tipi için aynı anlamı taşımadığından tümör tipleriyle birlikte değerlendirildiğinde prognostik değer taşımaktadır. Ayrıca yüksek tümör grade'i olumlu kemoterapi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur [37].

Lenfovasküler invazyon özellikle T1 ve lenf nodu negatif olgularda önemli ve bağımsız prognostik faktördür. Aksiller lenf nodu metastaz riskini artırır. Kan damarı invazyonu da klinik gidişi olumsuz etkilemektedir. Perinoral invazyon ise meme kanserlerinde sık olmasa da rastlanabilmekte olup bağımsız prognostik faktör olarak tanımlanmamaktadır [37, 38].

Ki-67 hücre proliferasyonunu gösteren nükleer bir protein olup bağımsız prognostik ve prediktif markerdir. Farklı çalışmalarda farklı kesim değerleri tespit edilse de Ki-67 en azından % 25 üzerindeyken hastaliksız sağ kalım süresi azalmakta ve nüks oranı artmaktadır. Ayrıca yüksek Ki-67 değerleri olumlu kemoterapi yanıtı ile ilişkili olup kesim değeri konusunda laboratuvarlar arasında farklılıklar nedeniyle henüz uzlaşmaya varılamamıştır [39-41].

Östrojen ve progesteron normal meme doku gelişimi ve kanser progresyonunda önemli hormonlardır. Östrojenin kanser gelişimine etkisi, intraselüler yerleşimli ER $\alpha$  ve ER $\beta$

reseptörleri üzerinden hücre proliferasyonu sağlayan ya da apoptozu engelleyen genlerin transkripsiyonunu aktive etmesi sebebiyledir. Östrojen ve progesteron reseptörleri (ER, PR) bağımsız prognostik ve prediktif faktörler olup hormonal tedavi imkânı sunmaktadır. Tedavi sonrasında ya da progrese hastalıkta reseptör durumu % 10-40 oranında değişiklik gösterebilmektedir [36, 42, 43].

Meme kanseri patogeneğinde önemli rol oynayan reseptör ve büyüme faktörlerini kodlayan protoonkogenler prediktif ve prognostik bilgi verebilirler. HER2 (C-erbB-2) onkoproteininin tirozin kinaz özelliği gösteren protein ürünü ile Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) benzeri görev yapar. HER2 amplifikasyonu duktal karsinoma in situ'da % 60, infiltratif meme kanserlerinde %20-25 sıklıkla artış göstermektedir [36]. Artmış HER-2 ekspresyonu yüksek histolojik grade, hormon reseptör negatifliği ve lenf nodu pozitifliği ile ilişkili olup kötü prognoz işaretçisidir. HER2 ölçümünün esas nedeni ise transtuzumab, lapatinib gibi tedavide ilaçları kullanılabilen hastaları seçebilmektir [44-46].

Meme kanserinde tedavi planlanması ve tedavi yanıtını daha net öngörebilme amacıyla multi-gene çalışmalar sonucu moleküler alt tipler tanımlanmıştır. Luminal A, Luminal B, CerbB2 overekspresyonu ve Bazal benzeri olarak dört temel grupta toplanır. Genetik analiz yapılamayan merkezlerde ise histopatolojik değerlendirme sonuçları kullanılarak 5 klinikopatolojik alt tip belirlenmiştir.(Tablo 2) 2013 yılında gerçekleştirilen St. Gallen toplantısında bu alt tiplerin kullanılabilmesine karar verilmiştir. Bu alt tipler ise Luminal A benzeri, Luminal B benzeri- HER-2 negatif, Luminal B benzeri- HER-2 pozitif, HER-2 pozitif (non-luminal) ve Üçlü negatif (triple negative) şeklindedir [41]. En sık görülen tip Luminal A olup rekürrens oranı düşüktür. Daha nadir görülen Lüminal B tipinde ise rekürrens oranı yüksektir. HER2 aşırı ekspresyonunda morfolojik olarak yüksek gradeli tümörler ve daha sık lenf nodu metastazı görülür. Prognoz açısından en kötüsü üçlü negatif denilen bazal benzeri tiptir ve BRCA1 mutasyonu siktir [47].

**Tablo 2:** Meme kanseri moleküler alt tipleri ve klinikopatolojik karşılığı

<b>Moleküler alt tip</b>	<b>Klinikopatolojik karşılık</b>	
Luminal A	Luminal A-benzeri	ER ve PR pozitif (PR $\geq$ 20) HER-2 negatif Düşük Ki-67
Luminal B	Luminal B-benzeri (HER-2 negatif)	ER pozitif HER-2 negatif Yüksek Ki-67 veya PR düşük-negatif
	Luminal B-benzeri (HER-2 pozitif)	ER pozitif HER-2 pozitif Ki-67 ve PR önemsiz
C-erb-B2 aşırı ekspresyonu	HER-2 pozitif (non-luminal)	HER-2 pozitif ER ve PR negatif
Bazal Benzeri	Üçlü negatif	ER ve PR negatif HER-2 negatif

## 2.4 Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme

Meme görüntülemede en sık mamografi ve ultrason kullanılmakta olsa da MRG seçilmiş olgularda tarama, tanı koyma ve problem çözmek amacıyla kullanılmaktadır. İyonize radyasyon içermemesi, iyotlu kontrast madde kullanılmaması, yüksek yumuşak doku çözünürlüğü, multiplanar görüntüleme imkânı, kontrast ajanlar kullanılarak dinamik görüntüleme yapılabilmesi dolayısıyla kıymetli anatomik, fizyopatolojik ve biyokimyasal değişiklikler hakkında bilgi vermesi gibi nedenlerle vazgeçilmez bir yöntem olmuştur. Bunların yanı sıra çeşitli ferromanyetik maddeler ile artefakt oluşması, istemli ya da istemsiz hareketlere duyarlı oluşu, klostrofobi, pahalılık ve uzun zaman almak gibi dezavantajlar taşır. Her şeye rağmen duyarlılığı % 100'e yakın, özgüllüğü ise % 80 civarında olduğundan kullanımı gittikçe artmaktadır [24].

MRG güçlü bir elektromagnet içinde yatan hastalara belli düzeneklerle radyo dalgaları gönderilir. Hücrelerdeki hidrojen atomlarından cevaben açığa çıkan enerjinin sargılar ile algılanması ve çeşitli dönüşümler sonucu bilgisayar ekranında görüntüler oluşturulur. Dokudaki proton ve nötronlar istirahat halindeyken kendi etraflarında sürekli spin hareketi yaparak farklı vektörel konumlarında bulunurlar. Güçlü bir manyetik alanda ise protonların manyetik alana paralel ve antiparalel dizilimi gözlenir ve paralel dizimli olanlar her zaman

sayıca fazla olarak tespit edilmiştir. Bu hal tek doğrultuda “longitudinal manyetizasyon” olarak tanımlanır. Manyetik alan içindeki protonlar spin hareketi yanı sıra salınım da yapmaktadırlar. Bu salınımın frekansı *Larmor Frekansı* olarak tanımlanmış olup cihazın Tesla gücüne göre değişir. İstirahatte iken sinyal üretmeyen protonlardan sinyal elde edebilmek için Larmor frekansı eşliğinde 90° radyofrekans (RF) pulsu verilir ve protonlar sonuçta manyetik alana dik konuma geçerler (transvers manyetizasyon). Puls kesilince önceki düşük enerji seviyeli konumlarına geçmek isteyen protonların net vektörel büyüklüğü her an değişir (free induction decay; FID; indüksiyonun kendi kendine azalımı). Sonuçta sinyal kaybı yaşanır ve bu değişken manyetizasyon sargılar ile algılanır, alternatif akıma dönüşür ve bilgisayar programları ile görüntüye çevrilir [48]. MRG’de sık kullanılan başlıca kavramlardan söz etmek gerekirse; longitudinal relaksasyon, protonların longitudinal manyetizasyonlarını tekrar kazanmaları anlamına gelir ve manyetik alan gücü, dokuların içyapı özelliklerine göre değişkenlik gösterir. Transvers relaksasyon ise transvers manyetizasyon kaybıdır. T1 relaksasyon zamanı longitudinal relaksasyonun % 63’ünün kazanılması, T2 relaksasyon zamanı ise transvers manyetizasyonun % 63’ünü kaybetme süresidir. TR (time of repetition) RF pulslarının tekrar uygulanması için geçen süre iken, TE (time to echo) RF pulslarından sonra eko toplama zamanını ifade eder. Detayları bu yazının sınırını aşan MRG sekanslarının elde edilişi ise tanımlanan RF, TE ve TR gibi parametrelerin uygulanmasında zaman aralıkları, sıklık ve açı gibi özelliklerin değiştirilmesi ile mümkündür [49].

Meme MRG’de farklı protokoller tercih edilebilmekle birlikte ACR Uluslararası Meme MRG Çalışma Grubu tarafından bazı teknik gereklilikler ortaya konmuştur. Zamanlama olarak, hormonal etkilere duyarlı bir yapı olması nedeniyle, menstürel siklusun 7-17. günleri arasında, hormon replasman tedavisi alanlarda ise 6 hafta tedaviye ara verildikten sonra çekim gerçekleştirilmelidir [50]. En az 1,5 T manyetik alan gücüne sahip cihazlar ile yeterli sinyal/gürültü oranı elde edilebilmekte, homojen yağ baskılama sağlanmakta, spektroskopi ve difüzyon gibi ileri görüntüleme yöntemleri gerçekleştirilebilmektedir.

MRG endikasyonları ACR tarafından; tarama, tanı ve girişimsel işlemlere eşlik etmek şeklinde belirlemiştir. Tarama amacıyla yüksek riskli hastalarda, meme kanseri tanılı olguların karşı memesinin değerlendirilmesinde, meme büyütme-rekonstrüksiyon sonrası önerilmektedir. Tanı amacıyla meme kanseri tanısı almış olgularda tümör boyutunun belirlenmesi, neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, nüks ya da rezidü tümör varlığı, aksiller metastaz ile gelenlerde primer araştırmak, diğer görüntüleme yöntemleri ve fizik muayene bulgularında belirsizlik ve rekonstrüksiyon uygulanan memelerde MRG

kullanılması tavsiye edilmiştir. Meme kanser gelişme riski % 20 ve üzerinde (Gail, BRCAPRO vb. risk hesaplama yöntemleriyle) olan olgular yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Ailede genç yaşta meme kanseri, erkek meme kanseri ve bilateral meme kanseri olanlarda bu risk artar. Mutlaka MRG önerilen yüksek riskli kadınlar; birinci derece akraba ya da kendisinde BRCA veya diğer gen mutasyonu olan, 10-30 yaşlarındayken göğüs bölgesine radyoterapi almış olan ve birinci derece akraba ya da kendisinde Peutz Jeghers, Li Fraumani ve Cowden sendromu olanlardır. Ayrıca geçmişinde meme kanseri olan, biyopsi sonucu atipik duktal hiperplazi ya da LCİS gelen, ailesinde birden fazla yakın akrabada meme kanseri olan, hesaplanan (Gail, BRCAPRO vb. risk hesaplama yöntemleriyle) risk skoru % 15-20 olan kadınlar da orta riskli grubu oluşturmaktadır. Bunlarda ise hekim kararına göre MRG, tarama amacıyla kullanılabilir [51]. Günümüzde genel toplumun taranmasını hedefleyen kısa süreli MRG protokolleri üzerinde çalışılmalar devam etmektedir [52].

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından geliştirilen güncel BI-RADS® (5. Baskı, 2013) atlası ile meme MRG değerlendirmesi yapılmaktadır. Diğer modalitelerden farklı olarak MRG ile morfolojik değerlendirmenin yanı sıra dinamik inceleme ve Diffüzyon Ağırlıklı görüntüleme (DAG), MRG Spektroskopi, MRG Perfüzyon gibi tekniklerle ileri düzeyde değerlendirme yapılabilmektedir [53]. Morfolojik değerlendirmede meme parankimi tümüyle yağ dokudan oluşan, dağınık fibroglandüler doku içeren, heterojen olarak yağ doku ve fibroglandüler dokudan oluşan ve çoğunlukla fibroglandüler dokudan oluşan olmak üzere 4 grupta değerlendirilmektedir. Benzer şekilde, fibroglandüler dokunun kontrastla boyanma derecesine göre zeminde hiç, minimal, orta veya ileri derecede (% 25 ten az, % 25-50, % 50 - 75, % 75 ve üzeri) olmak üzere 4 gruba ayrılır ve arka plan kontrastlanması diye nitelendirilir [24, 54]. MRG'de kontrastlanma odak (foküs), kitlesel ve kitlesel olmayan olarak ayrılır. 5 mm'den küçük kontrast tutan alanlara foküs denir. Premenstürel dönemde ve hormon replasman tedavisi alanlarda sık görülür. Maligniteye eşlik etmiyor, bilateral ve dağınık çok sayıda ise ileri tetkik gerektirmez. Prekontrast görüntülerde parankimden ayırt edilemeyen ve kitle etkisi olmayan kontrastlanma alanları kitlesel olmayan kontrastlanma olarak adlandırılır. T1A ve T2A görüntülerde karşılığı olan, üç boyutlu kontrastlanma kitleyi ifade eder. Kitleler şekil (oval, yuvarlak, irregüler), kontur (düzgün, düzensiz, spiküle) ve iç kontrastlanma özelliği (homojen, heterojen, halkasal, siyah internal septa) açısından değerlendirilir. Irregüler şekil, düzensiz ve spiküle kontur ile heterojen ve özellikle halkasal kontrastlanma malignite için yüksek risk oluşturan özelliklerdir. Kitlesel olmayan kontrast tutulumu ise memedeki dağılımına göre fokal, lineer, segmental, bölgesel, çoklu alanda ve diffüz olarak

sınıflandırılır. Bu sınıflandırma mamografideki mikrokalsifikasyonlara benzerdir. Duktus gibi seyir gösteren ya da segmental tipteki kontrastlanmalara kuşku ile bakılması gerekir. 5 mm'den büyük art arda gelen kaldırım taşı benzeri nodüler kontrastlanma DKİS için spesifik olmasa da oldukça anlamlıdır. Diffüz kontrast tutulumu ise yüksek oranda benign patolojilerde karşımıza çıkmakta olsa da daha nadir olarak inflamatuvar meme kanseri ve lobüler karsinomu temsil edebilir. Bunlara ek olarak meme başında çekilme, meme başı invazyonu, cilt kalınlaşması, ciltte çekinti, cilt invazyonu, aksiler lenf nodu, pektoral kas invazyonu, göğüs duvar invazyonu, yağ içeren lezyonlar, hematoma-seroma BI-RADS'a göre MRG değerlendirirken dikkat edilmesi gereken ek bulgulardandır [24, 53]. Kontrastlı Meme MRG'nin günümüzde standart haline gelmiş kullanım şekliyle her iki meme, yüksek uzaysal çözünürlükle, kontrast madde öncesi ve sonrası 1 dk ara ile en az 5 görüntü alınarak gerçekleşir. Yağ baskılı gerçekleştirilen bu sekanslar sonrasında, kontrast sonrası serilerden kontrastsız görüntüler çıkarılarak substrakte görüntüler değerlendirmeye alınır. Sağlıklı değerlendirme yapılabilmesi için hastanın hareket etmemesi şarttır [24, 55]. Lezyonun en fazla kontrastlanan bölgesine yerleştirilen ROI'ler (region of interest) ile sinyal ölçümü yapılır. Elde olunan zaman sinyal eğrileri ya da kinetik eğriler erken ve geç olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. İlk 2 -3 dk'lık erken dönemde eğriler; sinyal artış hızı yavaş (<%50), orta (%50-100) ve hızlı (>%100) olarak üç tipte tanımlanmıştır. Sonraki aşamasında ise artmaya devam eden (persistan; tip 1), aynı seviyede seyreden (plato; tip 2) veya azalan (washout; tip 3) eğriler görülebilir. Tip 1 eğrilerin benign, tip 2 eğriler hem benign hem malign, tip 3 eğri ise genellikle malign lezyonlarda gözlemlendiğini ortaya koyan çalışmalarda duyarlılık % 91, özgüllük % 83 olarak saptanmıştır [24].

DAG temelini oluşturan Brownian hareket (moleküler difüzyon) ilk olarak 1905 yılında Albert Einstein tarafından ortaya konulmuştur. Isı enerjisi ile hareketlilik kazanan moleküllerin rastgele yer değiştirmesine moleküler difüzyon denir. Difüzyon görüntüleme ile suyun hareketi incelenir. İnsan vücudu genellikle heterojen yapıda olup, hücre içinde ve dışındaki membranlar, organeller gibi engeller nedeniyle suyun difüzyonu kısıtlamaya uğrar. Dokularda her yöne serbest hareket izotropik ve belli yönde serbest hareket ise anizotropik difüzyon oluşumu sağlar. Örneğin aksonlar gibi belli yönde dizilen yapılarda difüzyon bu yapılarla paralel yönde serbest iken, diğer yönlerde kısıtlıdır. Tarihte ilk kez Hahn tarafından difüzyon hareketi ile MRG'de sinyal değişikliği olduğu spin eko sekanslar ile ortaya konmuştur [56]. Su hareketi arttıkça sinyal azalır. Ölçülen sinyal kaybı sadece suyun hareketine bağlı olmayıp, kan akımı, kardiyak pulsasyon, hasta hareketi gibi etkenlere de

bağlıdır. Bu nedenlerle biyolojik dokularda görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient; ADC) terimi kullanılır [56]. Dokularda difüzyon hücre sayı ve morfolojisi, hücrelerin birbirine göre düzenlenişi ve hücre dışı matriks tarafından belirlenir. Tümörlerde ise artmış hücre sayısına bağlı sıklıkla düşük ADC değerleri ölçülürken nekroz varsa artmış ADC değerleri elde edilebilir.

DAG'nin memede kullanım alanları başlıca malign benign lezyon ayrımı yapmak, kanser karakterizasyonu, tümör uzanımını belirlemek, MRG ile biyopsi öncesi lezyon yerinin tespiti, lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi, tedavi sonrası değişiklik ile nüks ayrımı yapmak, tedavi yanıtının belirlenmesi, tüm vücut metastaz tarama ve hastalık seyrinde prentik katkıda bulunmak şeklindedir. Son yıllarda kontrastsız bir yöntem olan DAG ile tarama yapılabileceğini gösteren pilot çalışmalar yapılmaktadır.

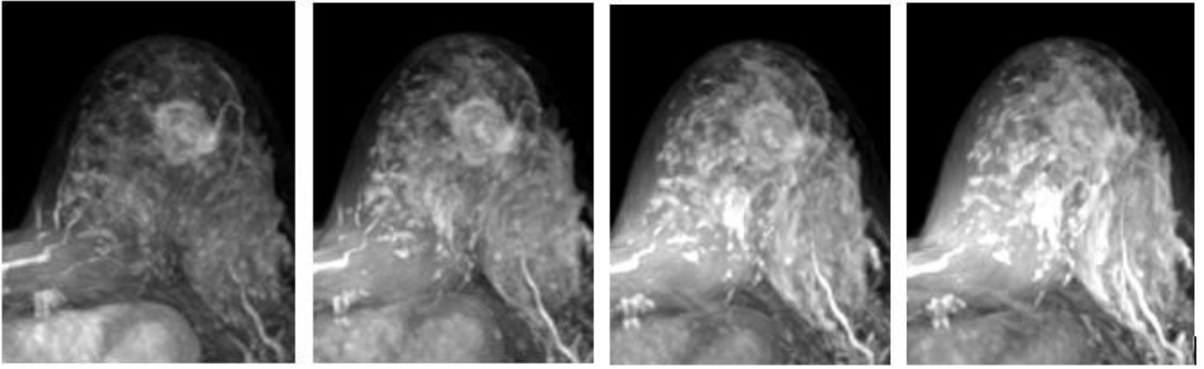
#### **2.4.1 Maksimum intensite projeksiyonu ve komşu damar işareti**

Maksimum intensite projeksiyonu (MIP) görüntüleme IV kontrast madde verilmesi sonrası elde edilen substrakte 3D T1A serilerden oluşturulur. Diğer organlardaki kontrastlı MRG anjiyografiye benzemekle birlikte, meme MRG'de kontrast sonrası substrakte edilen tüm serilerin ardışık görüntüleri çekim sonrası işlemlerle (post processing) MIP haline getirilir. Rutinde memeyi üç boyutlu olarak ortaya koyan MIP görüntüler, kontrastlanan kitle varlığı ve lokalizasyonu hakkında hızlı bilgi sağlamaktadır. Ayrıca kitle varlığında zaman sinyal özellikleri hakkında da kabaca bilgi sağlamaktadır. Fakat kontrastlanmayan lezyonları gösteremediğinden tek başına net değerlendirme için yeterli değildir. Kitle aramanın dışında damarların nasıl şekillendiğini incelemek için MIP görüntüler en değerli serileri oluşturmaktadır. Her iki memede meme parankimine göre erken boyanan damarlar rahatlıkla görüntülenebilir, karşı meme ile kıyaslanabilir.

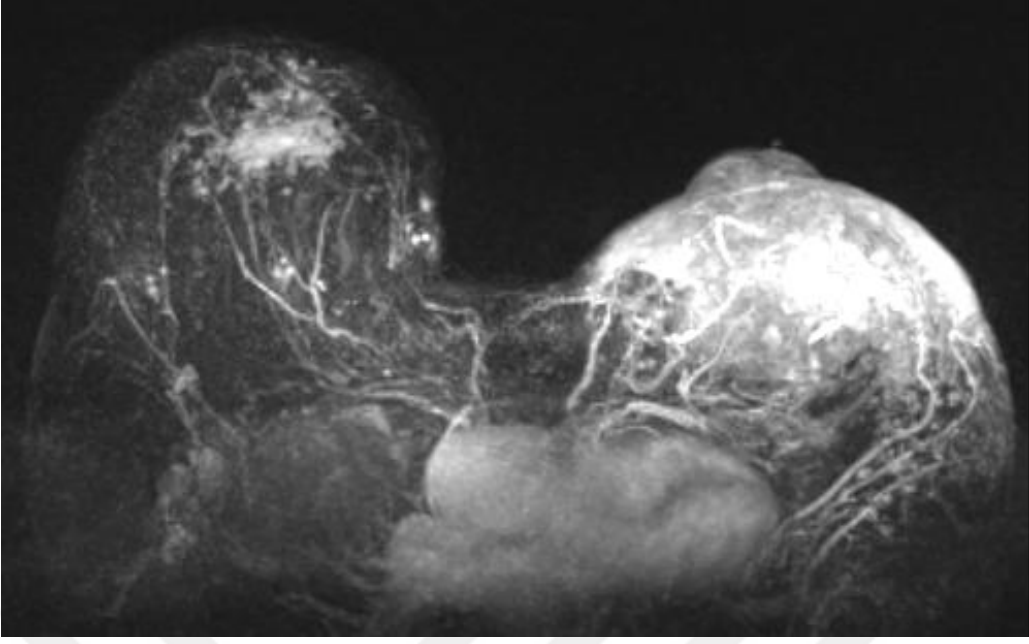
Asimetrik artmış vaskülaritenin meme kanserine eşlik ettiğini gösteren birçok çalışma vardır [12, 13, 57, 58]. 1997 yılında ilk olarak Siewert tarafından tanımlanan asimetrik vaskülarite 2005 yılında Sardanelli tarafından geliştirilip 2 mm'den kalın, 3 cm'den uzun damarları sayarak derecelendirme de yapılmıştır. Günlük uygulamada zaman alması nedeniyle uygulanabilirliği kolay görünmemektedir [12, 59].

MIP görüntülerde erken ve geç kontrast sonrası seriler aynı rekonstrüksiyonda değerlendirilebildiğinden lezyonun zaman sinyal eğrisi ile erken boyanma ve geç yıkanma

gibi özellikleri de değerlendirilebilmektedir. İlk olarak 2002 yılında Carriero tarafından tanımlanan komşu damar işareti asimetrik vaskülarite artışına kıyasla pratikte uygulaması çok daha kolay bir değerlendirmedir. KDİ, lezyona temas eden ya da lezyon içine girerek devam eden damar varlığını temsil eder (arter ya da ven ayırt etmeksizin) . MIP görüntülerde KDİ varlığı araştırılırken, meme parankimi fazla boyanmadığı özellikle erken görüntüler kullanıldığında kolaylıkla sonuca ulaşılır. (Resim 1) Ayrıca asimetrik vaskülarite tek taraflı lezyonlarda değerlendirilebilirken KDİ iki taraflı malignitelerde ya da diğer durumlarda, karşı memenin durumundan bağımsız kullanılabilir. Aynı şekilde mastektomili olgularda da asimetrik vaskülarite kullanılmazken KDİ'den söz edilebilir. (Resim 2)



**Resim 1:** Eken ve geç MIP görüntüleri



**Resim 2:** 61 y, sağ memede NST-İK tanılı, solda invaziv papiller karsinom tanılı olgu, MIP görüntülerinde bilateral KDİ pozitif. Bu olguda asimetrik vaskülarite karşı memede de malign lezyon olduğundan kullanılmıyorken, KDİ kullanılabilmekte

### 3 MATERYAL VE METOD

#### Hasta Seçimi

Çalışmamıza Aralık 2012 - Şubat 2017 tarihleri arasında hastane bilişim sistemimiz (BİZMED) veya PACS'ta kayıtlı kontrastlı dinamik meme MRG raporlarında kontrastlanan kitle ifadesi geçen 206 adet olgu arasından histopatolojik değerlendirme ile malign tanı alanlar dâhil edildi. Histopatoloji sonuçları

kor biyopsi, eksizyonel biyopsi, parsiyel mastektomi ya da total mastektomi ile elde edildi. Benign tanı alan lezyonlar, neoadjuvan KT alanlar, nüks meme kanseri, vücudunda başka bir tümör için tedavi alan olgular çalışmadan çıkarıldı.

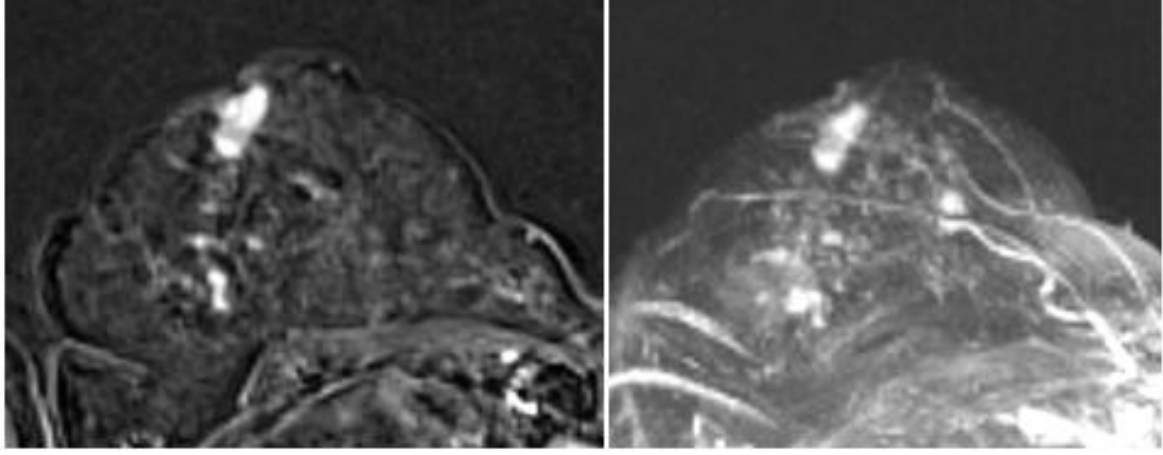
Hastaların tamamı kadın olup 21 ile 88 yaş arasında (ortalama 49) idi. Hastaların menopoz durumu ve ailede meme kanseri öyküsü gibi bilgilere de hastane bilişim sisteminden ulaşıldı.

#### MRG Görüntüleme ve Değerlendirme

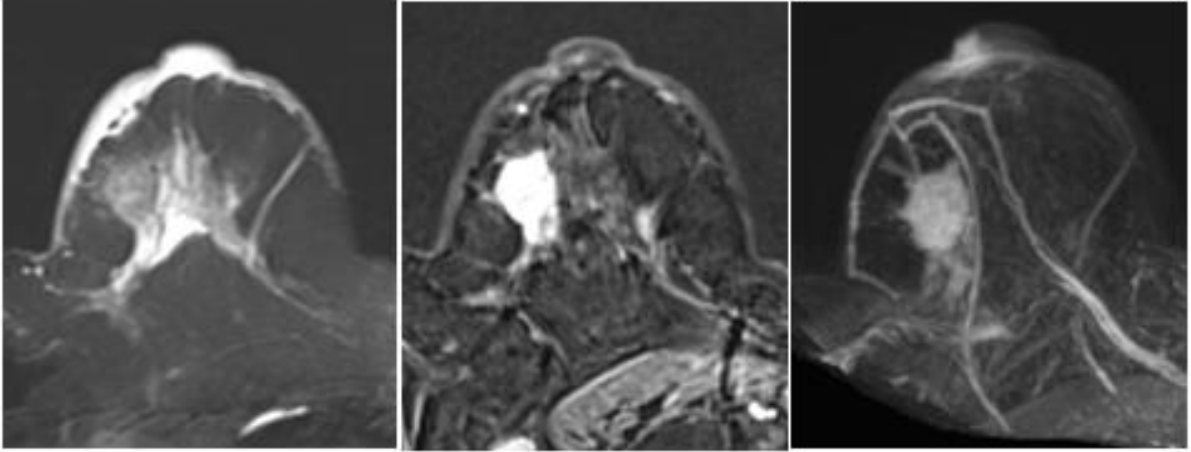
Tüm görüntüler 1,5 Tesla MRG cihazı (Siemens, Avanto, Erlangen, Germany) ile elde edildi. Pron pozisyonda, bilateral 4 kanallı meme koili ile çekimler gerçekleştirildi. Tüm hastalara rutin konvansiyonel MRG incelemesi yapıldı. İncelemede aksiyel T2A FS (TR/TE = 4560/59 ms; kesit kalınlığı 4 mm, matrix 340x512), aksiyel T1A (TR/TE = 571/11 ms; kesit kalınlığı 4 mm, matrix 340x512), 1 kontrast öncesi ve 5 kontrast sonrası 3D T1 TSE (TR/TE = 5.16.2.38 ms; flip angle 10°; kesit kalınlığı 1,1 mm; matrix 320x512), DAG (b değerleri; 0-800 s/mm<sup>2</sup>), ADC haritaları ile substraksiyon ve MİP görüntüler elde edildi.

MRG görüntüler iki ayrı radyolog (4-15 yıl tecrübeye sahip) tarafından klinik bilgi ve histopatoloji sonuçlarına kör olarak, Siemens Syngo Via iş istasyonunda değerlendirildi. MIP görüntülerde tüm fazlarla birlikte en sık olarak parankimin az, kitle ve damarların en net değerlendirildiği kontrast sonrası özellikle ilk ya da ikinci seriler kullanıldı. MIP görüntüler her yönde 360 derece hareket edebilir formatta değerlendirildi. Her yönde kitle konturu takip edilerek kitleye temas eden ya da içine girerek devam eden damar varlığı, çap ya da uzunluk fark etmeksizin, KDİ pozitif olarak kabul edildi. (Resim 3-6) Gözlemciler çalışma öncesi yaklaşık 30 lezyonda beraber değerlendirmede bulunarak KDİ değerlendirmede alıştırma

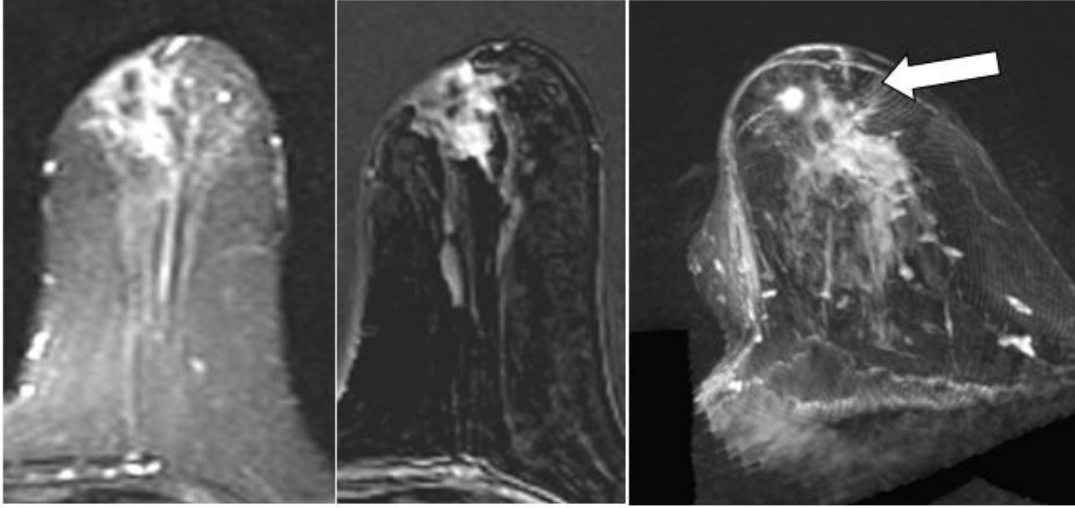
yaptılar. Sonrasında her bir gözlemci tek başına değerlendirmede bulundu. Ayrıca BIRADS® - MR (5.baskı, 2013)'a göre rutinde kullanılan konvansiyonel MRG bulguları ve zaman sinyal eğrileri de değerlendirildi. (Resim 4, 5)



**Resim 3:** 65 y, NST-İK tanılı olgu, sağ memede irregüler şekilli lezyon, KDİ negatif



**Resim 4:** 89 y, NST-İK tanılı olgu, TRIM incelemede (sol) hipointens iç yapıda ve peritümöral ödemin eşlik ettiği, IV kontrast sonrası hızlı erken boyanma (orta) gösteren malign özellikli lezyon, MIP görüntüde KDİ pozitif (sağ)



**Resim 5:** 56 y, DKİS (high grade) tanılı olgu, TRİM incelemede(sol) hiperintens iç yapıda, kontrast sonrası heterojen boyanan lezyon ve peritümöral ödem (sol), MIP görüntüde KDİ negatif (beyaz ok)

### Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme 84 kor biyopsi, 43 eksizyonel biyopsi ve 16 mastektomi ile yapıldı. Kor biyopsi ile eksizyonel biyopsi ya da mastektomi birbirine yakın zamanda gerçekleştirildiyse mastektomi ya da eksizyonel biyopsi sonuçları dikkate alındı. Operasyon öncesi tedavi alan olguların ameliyat sonrası patoloji sonuçları kullanılmadı. MRG ile görüntüleme önce veya sonra ortalama yaklaşık 2 ay aralıkta histopatolojik değerlendirmeler gerçekleştirildi. Spesmenler 2012 WHO meme kanser sınıflamasına göre yayımlanan son rehberine göre hastahanemizde 10 seneden fazla süredir spesifik olarak meme patolojisi çalışan patolojiler tarafından değerlendirildi [60]. ER, PR, HER-2 ve Ki-67 sonuçları kullanıldı. HER-2 skoru 0 ve 1 olanlar negatif ve 3 olanlar pozitif olarak kabul edildi. HER-2 skoru 2 olanlar ise şüpheli olup insitu hibridizasyon uygulanarak çıkan sonuçlar göz önüne alındı. Ki-67 için % 20 kesim değeri kabul edildi [61]. ER ve PR için ise %1 ve üstü boyanma pozitif kabul edildi [44-46]. Histolojik grade 1 ve 2 düşük, grade 3 olanlar yüksek olarak kabul edildi. Bloom-Richardson Skoru 1-6 olanlar düşük, 7-9 olanlar yüksek kabul edildi. Aksiller lenf nodu metastazı İİAB, kor biyopsi ya da ameliyat esnasında aksiller diseksiyon sonuçlarına göre değerlendirildi. Operasyon öncesi tedavi alan olguların ameliyat sonrası patoloji sonuçları kullanılmadı. Histopatolojik değerlendirme yapılmamış olgularda iki tecrübeli nükleer tıp doktoru tarafından (ortalama 10 yıl) değerlendirilen PET görüntülerinde aksiller metastazlı olgular pozitif olarak kabul edildi.

## **İstatistiksel Analiz**

Data toplamak için Excel kullanıldı (Microsoft Office Excel, 2007). Bulguların karşılaştırılması için SPSS programı kullanıldı. Gözlemciler arası uyumu araştırmak için Kappa yöntemi kullanıldı. Kappa analizinde sonuçlar:  $<0,2$ ; çok zayıf,  $0,2-0,4$ ; zayıf,  $0,4-0,6$ ; orta,  $0,6-0,8$ ; yüksek,  $>0,8$ ; çok yüksek korelasyon olarak kabul edildi. Kategorik verilerin değerlendirmesinde Ki kare testi kullanıldı. Gereklik halinde Bonferroni düzeltme sonuçları göz önünde bulunduruldu. Numerik değişkenlerin kıyaslanmasında t testi uygulandı. P değeri için  $<0,05$  anlamlı sınır kabul edildi. P değeri  $0,1-0,05$  arasında çıkan sonuçlar sınırda anlamlı ve  $p<0,001$  olanlar ise ileri düzeyde anlamlı olarak kabul edildi.



## 4 BULGULAR

Çalışmamızdaki hastaların tamamı kadın olup yaş dağılımı 21 ile 88 yaş arasında (ortalama 49) idi. Hastaların 60'i premenopozal, 64'si postmenopozal dönemeydi. Ailede meme kanseri öyküsüne ulaşabilen olgular arasında 28 olguda ailede veya birinci derece akrabada meme kanseri mevcut iken 71'inde saptanmadı. Toplam 124 hastada 134 malign lezyon değerlendirildi.

**Tablo 3:** Demografik dağılım

Özellik	Sayı	Yüzde %
<b>Yaş</b>		
< 40 yaş	33	24,6
> 40 yaş	101	75,4
<b>Menopoz durumu</b>		
Premenopozal	67	50,4
Postmenopozal	66	49,6
<b>Ailede meme kanseri</b>		
Yok	75	70,1
Var	32	29,9

KDİ lezyonların 24 ünde izlenmezken (%18) 109 lezyonda mevcut idi (%82). KDİ değerlendirmede 4 ve 15 senelik radyoloji tecrübesi olan gözlemciler arası değişkenlik kıyaslandığında iyi derecede uyum saptandı ( $\kappa=0,64$ ,  $p<0.001$ ). KDİ ile hasta yaşı 40 yaş altı-üstü ve dekatlar halinde ayrı ayrı hesaplandığında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların menopoz durumuna göre ya da ailede meme kanser öyküsüyle KDİ karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4)

**Tablo 4:** Komşu damar işareti dağılımı

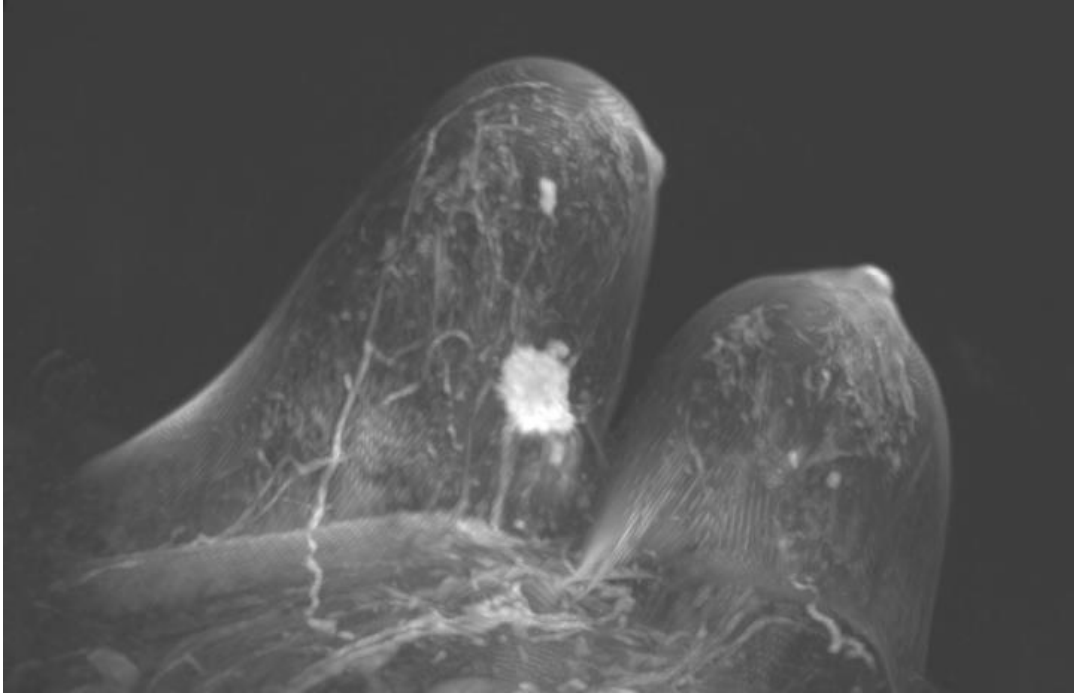
Komşu damar işareti	Sayı	Yüzde %
Yok	24	18
Var	109	82

KDİ ile lezyonların histopatolojik tanı dağılımı arasındaki ilişkiye bakıldığında; 99 (NST) invaziv karsinom, 9 invaziv lobüler karsinom (İLK), 9 duktal karsinoma insitu (DKİS), 7 tübüler karsinom, 4 müsinöz karsinom, 2 nöroendokrin diferansiyasyon gösteren karsinom, 3 papiller karsinom ve 1 adet kribriform karsinom vardı. (Resim 6) KDİ varlığı her

histopatolojik tanı ile ayrı ayrı, invaziv duktal karsinom ve diğerleri, spesifik tiptekiler ile diğerleri şeklinde gruplanarak üç ayrı şekilde karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 5)

**Tablo 5:** Histopatolojik tanı dağılımı

Patolojik Tanı	Sayı	Yüzde %
NST-İK	99	73.8
İnvaziv Lobuler Karsinom	9	6.7
Duktal Karsinoma İnsitu (DCIS)	9	6.7
Tübüler Karsinom	7	5.2
Müsinöz Karsinom	4	2.9
Nöroendokrin Diferansiyasyon Gösteren Karsinom	2	1.4
Papiller Karsinom	3	2.2
Kribriform Karsinom	1	0.7



**Resim 6:** 66 y, NST-İK tanılı olgu, sağ memede spiküle konturlu, irregüler şekilli lezyon, KDİ pozitif

KDİ ve prognostik ve prediktif biomarkerler arasındaki ilişkiye bakıldığında; lezyon hormon reseptör durumuna göre değerlendirmede 26'sı ER negatif (%20), 104'ü ER pozitif (%80), 50'si PR negatif (%41,3) , 71'i PR pozitif (%58,6) olarak saptandı. Hormon reseptörleri KDİ ile karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı. HER-2 durumu 94 lezyonda

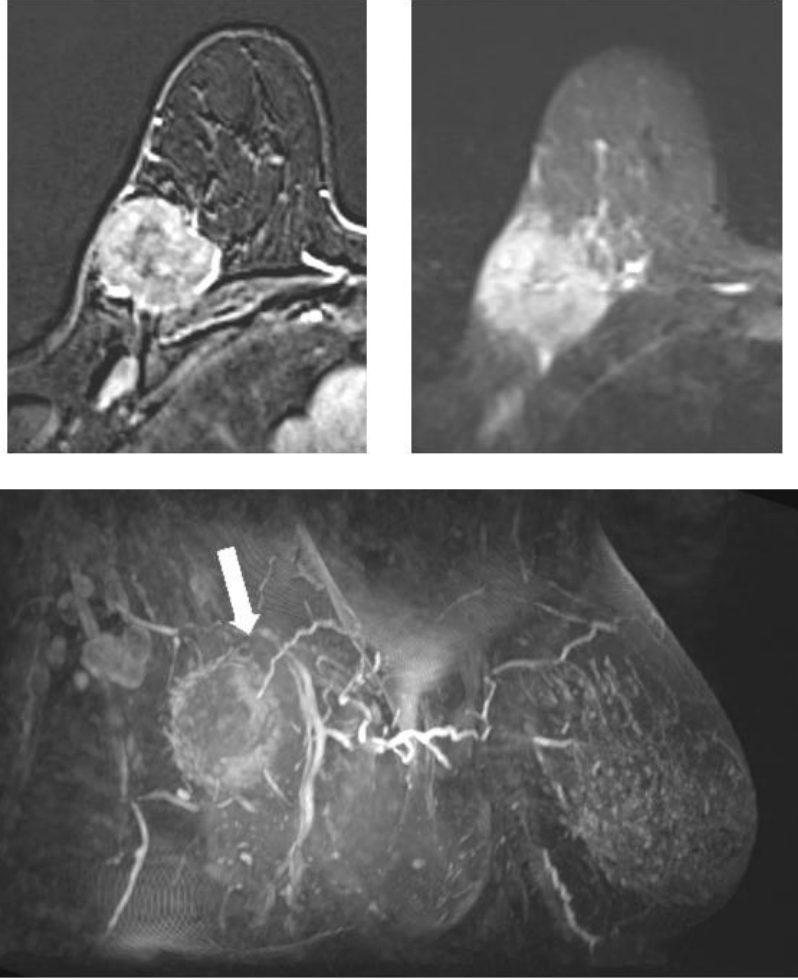
negatif (%75,2), 31'inde pozitif (%24,8) olarak saptandıHER-2 durumu ile KDİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Ki-67 için 20 sınır değeri olarak kabul edildiğinde 34 lezyonda düşük (%27,2), 91 lezyonda yüksek tespit edildi (%72,8). KDİ pozitif lezyonlarda Ki-67 değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,009). Aksiller lenf nodu metastazı histopatolojik ya da PET ile değerlendirilebilen toplam 109 lezyonun 40'ında metastaz saptanmaz iken 69'unda mevcut idi. KDİ pozitif lezyonlarda aksiler lenf nodu metastazı anlamlı düzeyde pozitif olarak saptandı (p=0,019) . (Tablo 7)

**Tablo 6:** KDİ ile patoloji sonuçları

Özellik	KDİ -	KDİ +	P değeri
<b>ER (n=129)</b>			0,231
Negatif	3(%12,5)	23(%21,9)	
Pozitif	21(%87,5)	82(%78,1)	
<b>PR (n=120)</b>			0,476
Negatif	10(%43,5)	39(%40,2)	
Pozitif	13(%56,5)	58(%59,8)	
<b>CerbB2 (n=124)</b>			0,786
Negatif	16(%72,7)	77(%75,5)	
Pozitif	6(%27,3)	25(%24,5)	
<b>Ki-67 (n=124)</b>			<b>0,009</b>
Düşük (<%20)	11(%50)	23(%22,5)	
Yüksek(>%20)	11(%50)	79(%77,5)	
<b>Aksiler LN (n=109)</b>			<b>0,019</b>
Negatif	11(%61,1)	29(%31,9)	
Pozitif	7(%38,9)	62(%68,1)	

Aksiller lenf nodu metastazı histopatolojik değerlendirilebilen toplam 109 lezyonun 40'ında metastaz saptanmaz iken 69'unda mevcut idi. KDİ pozitif lezyonlarda aksiler lenf nodu metastazı anlamlı düzeyde pozitif olarak saptandı (p=0,019) . (Tablo 7) (Resim 7)



**Resim 7:** 49 y, sağ memede skuamoz diferansiyasyon gösteren invaziv karsinom tanılı olgu, sağ meme dış kadranda heterojen kontrastlanan (sol üst) lezyon ve sağda aksiller lenf nodu metastazı, TRIM’da peritümöral ödem (sağ üst), MIP görüntülerde KDİ pozitif

Moleküler alt tiplerin dağılımı ise 26 Luminal A, 73 Luminal B, 10 Non-luminal ve 13 Üçlü Negatif şeklindeydi. Moleküler alt tipler ile KDİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 8)

**Tablo 7:** KDİ ve MRG bulguları ile moleküler alt tipler arasındaki ilişki

Özellik	Lüminal A	Lüminal B	Non-luminal	Triple negatif
<b>KDİ</b>				
Yok	7 (%33,3)	12 (%57,1)	1 (%4,8)	1 (%4,8)
Var	19 (%18,8)	61 (%60,4)	9 (%8,9)	12 (%11,9)

Eksizyonel biyopsi ve mastektomi sonucuna göre patolojideki lezyon boyutu 2 cm'nin altında 19 ve 2 cm üzerinde 25 lezyon vardı. Lezyonlardan 25'i düşük, 16'sı yüksek gradeliydi. Bloom-Richardson skoru ise 23 lezyonda düşük, 17 lezyonda yüksek saptandı. Lenfovasküler invazyon 17 lezyonda mevcut iken 28 olguda değildi. Perinöral invazyon 8 lezyonda varken 35 lezyonda yoktu. İnvazyon paterni 8 lezyonda ekspansil özellikte iken 32 lezyonda infiltratif olarak tespit edildi. 19 lezyon multifokal yayılım gösterirken 12 lezyon tek odaklıydı. Evrelendirmede ise 34 lezyon düşük, 4 lezyon yüksek evreliydi. Bunların içinde lenfovasküler invazyon varlığı ile KDİ arasında sınırda anlamlı düzeyde ilişki saptandı (p=0,076). (Tablo 9)

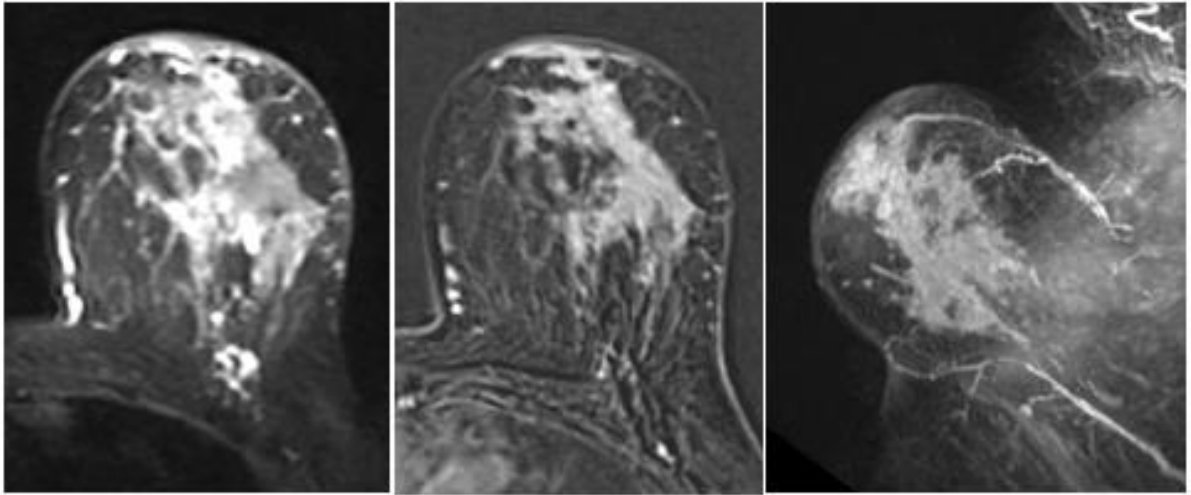
**Tablo 8:** KDİ ile patoloji sonuçları

Özellik	KDİ -	KDİ +	P değeri
<b>Boyut (n=44)</b>			
<2 cm	8(%61,5)	11(%35,5)	0,111
>2 cm	5(%38,5)	20(%64,5)	
<b>Grade (n=41)</b>			
Düşük (0,1)	8(%72,7)	17(%56,7)	0,287
Yüksek (2)	3(%27,3)	13(%43,3)	
<b>Bloom-Richardson skoru (n=40)</b>			
Düşük (1-6)	7(%70)	16(%53,3)	0,293
Yüksek (7-9)	3(%30)	14(%46,7)	
<b>Evre (n=38)</b>			
Düşük (T1,2)	12(%100)	22(%84,6)	0,203
Yüksek (T3,4)	0(%0)	4(%15,4)	
<b>Lenfovasküler invazyon (n=45)</b>			
Yok	10(%83,3)	18(%54,5)	<b>0,076</b>
Var	2(%16,7)	15(%45,5)	
<b>Perinöral invazyon (n=43)</b>			
Yok	10(%83,3)	25(%80,6)	0,607
Var	2(%16,7)	6(%19,4)	
<b>İnvazyon paterni (n=40)</b>			
Ekspansil	1(%10)	7(%23,3)	0,341
İnfiltran	9(%90)	23(%76,7)	
<b>Multifokalite (n=31)</b>			
Yok	6(%50)	13(%68,4)	0,258
Var	6(%50)	6(%31,6)	

KDİ'nin meme MRG'deki bulgular ile ilişkisine bakıldığında: MRG'de lezyon boyutu en geniş yerinde ölçüldüğünde 6-123 mm arasında değişmekte olup ortalama 23 mm çapta idi. KDİ pozitif olanların ortalama çapı negatiflere kıyasla ileri derecede anlamlı düzeyde daha yüksekti (KDİ negatif; ort  $15 \pm 6,9$  mm, KDİ pozitif; ort  $36,8 \pm 21$  mm) ( $p < 0,001$ ).

Meme tipi 66 hastada 1 veya 2, 68 hastada tip 3 veya 4 olarak saptandı. Lezyonların 65'i sağ, 69'u sol memede yerleşim göstermekteydi. 41 lezyon iç kadran, 85 lezyon dış kadran ve 8 lezyon her iki kadranda-santral yerleşim gösteriyordu. Meme tipi ya da lezyon lokalizasyonuna göre KDİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Meme parankim arka plan kontrastlanması ise 62 hastada tip 1 veya 2, 72 hastada tip 3 veya 4 olarak saptandı. Artmış arka plan kontrastlanması ile KDİ arasında sınırda anlamlı ilişki saptandı ( $p = 0,85$ ). (Tablo 10)

TRIM'da lezyonların iç sinyal özelliği 36 tanesi hiperintens iken, 97 tanesi hipointens olarak saptandı. Peritümöral ödem 86 hastada mevcut iken kalan 48 hastada saptanmadı. KDİ ile TRIM'da hipointens görünüm ve peritümöral ödem varlığı karşılaştırıldığında ileri düzeyde anlamlı ilişki saptandı. ( $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ; sırasıyla). (Tablo 10) (Resim 8)



**Resim 8:** 57 y, NST-İK tanılı olgu, TRIM incelemede (sol hipointens iç yapıda ve peritümöral ödemin eşlik ettiği, post kontrast seride (orta) hızlı erken boyanma gösteren irregüler şekilli lezyon, MIP görüntüde KDİ pozitif (sağ)

**Tablo 9:** KDİ ile MRG bulguları

Özellik	KDİ – (n=24)	KDİ +(n=109)	P değeri
<b>Meme paterni</b>			0,346
Tip 1 ve 2	14(%58,3)	52(%47,7)	
Tip 3 ve 4	10(%41,7)	57(%52,3)	
<b>Arka plan kontrastlanma</b>			<b>0,085</b>
Düşük (1,2)	15(%62,5)	47(%43,1)	
Yüksek (3,4)	9(%37,5)	62(%56,9)	
<b>Yerleşim</b>			0,435
Sağ	10(%41,7)	55(%50,5)	
Sol	14(%58,3)	54(%49,5)	
<b>Lokalizasyon</b>			0,437
İç kadran	10(%41,7)	31(%28,4)	
Dış kadran	13(%54,2)	71(%65,1)	
İç ve dış kadran (santral)	1(%4,2)	7(%6,4)	
<b>TRIM sinyali</b>			<b>0,000</b>
Hipointens	9(%39,1)	87(%79,8)	
Hiperintens	14(%60,9)	22(%20,2)	
<b>Peritümöral ödem</b>			<b>0,000</b>
Yok	16(%66,7)	31(%28,4)	
Var	8(%33,3)	78(%71,6)	
<b>Şekil</b>			<b>0,000</b>
Oval	6(%25)	5(%4,6)	
Yuvarlak	7(%29,2)	13(%11,9)	
İrregüler	11(%45,8)	91(%83,5)	
<b>Kontur</b>			0,580
Düzensiz	1(%4,2)	5(%4,6)	
İrregüler	19(%79,2)	75(%68,8)	
Spiküle	4(%16,7)	29(%26,6)	
<b>Kontrastlanma</b>			<b>0,020</b>
Homojen	4(%16,7)	3(%2,8)	
Homojen olmayan	20(%83,3)	106(%97,2)	
<b>Erken boyanma</b>			<b>0,021</b>
Yavaş ve orta	6(%25)	8(%7,3)	
Hızlı	18(%75)	101(%92,7)	
<b>Cilt tutulumu</b>			<b>0,021</b>
Yok	24(%100)	91(%83,5)	
Var	0(%0)	18(%16,5)	

Şekle göre bakıldığında 11 tane oval, 20 yuvarlak ve 103 İrregüler lezyon tespit edildi. İrregüler şekil diğer şekillere göre KDİ ile ileri derecede anlamlı düzeyde fazla oranda birliktelik göstermekteydi ( $p<0.001$ ). Kontur özelliğine göre ise lezyonlar 6 düzensiz, 94 irregüler ve 34 spiküle konturluydu. Kontur ile KDİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 10)

Lezyonların 10 tanesi kitlesel olamayan kontrastlanma gösterirken kalan 124 tanesi kitlesel tarzda kontrastlanmaktaydı. Lezyonların kontrastlanma paterni 7 homojen, 90 heterojen, 25 rim tarzında ve 12 adet siyah internal septa şeklinde saptandı. Gruplara düşen hasta sayısı yetersiz olduğundan her bir boyanma paterni diğerlerinden ayrılarak KDİ durumlarına göre karşılaştırıldı. Kontrastlanma paternleri arasında homojen kontrastlanan lezyonlar diğerlerine kıyasla anlamlı derecede daha az KDİ işareti göstermekteydi (p=0,02). (Tablo 10, 11)

MRG'de aksiler lenf nodu tutulumu 80 hastada negatif iken 53 hastada pozitif olarak değerlendirildi. KDİ ile MRG'de aksiler lenf nodu tutulumu karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde birliktelik saptandı (p=0,012). Tüm lezyonların 72 tanesi multifokal, 27 tanesinde meme başı invazyonu, 18 inde cilt tutulumu, 5 olguda pektoral kas invazyonu tespit edildi. KDİ ile cilt tutulumu arasında anlamlı düzeyde birliktelik saptandı (p=0,021). (Tablo 10)

**Tablo 10:** KDİ ile lezyonları kontrastlanma paternleri

	Kontrastlanma paterni				Total
	Homojen	Heterojen	Rim	Siyah internal septa	
KDİ 0	4 %16,7	13 %54,2	6 %25,0	1 %4,2	24 %100,0
KDİ 1	3 %2,8	76 %69,7	19 %17,4	11 %10,1	109 %100,0
Total	7 %5,3	89 %66,9	25 %18,8	12 %9,0	133 %100,0

IV kontrast sonrası kinetik eğriler değerlendirildiğinde 2 yavaş, 13 orta ve 118 hızlı boyanma gösteren lezyon mevcut idi. Kinetik eğrilerin devam eden seyrinde ise lezyonlar 15 persistan, 69 plato ve 49 hızlı yıkanma (washout) gösterdi. KDİ ile karşılaştırıldığında kontrast maddeden yıkanma tipleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, hızlı boyanma ile anlamlı düzeyde birliktelik saptandı (p=0,021).

**Tablo 11:** KDİ ile lezyonların erken boyanma paternleri

		Erken boyanma			Total
		Yavaş	Orta	Hızlı	
KDİ	0	0 %0	6 %25	18 %75	24 %100
	1	1 %0,9	7 %6,5	100 %92,6	108 %100
Total		1 %0,8	13 %9,8	118 %89,4	132 %100



## 5 TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser türüdür. Tarama programlarının da katkısı ile erken tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen hastaların yaklaşık %20-30'u nüks edebilmektedir [62]. Kadınlarda kansere bağlı ölümün tüm dünyada en sık sebebidir [1]. Bu sebeple tedavi öncesi hastalık seyri hakkında önceden bilgi sahibi olabilme ve hastalara gereken en iyi tedavi seçeneklerinin sunulabilmesi için prognostik ve prediktif değerlerin önemi büyüktür. Tanı ve evrelemede görüntülemenin yeri tartışılmaz olduğu gibi hastalık seyri açısından da görüntüleme bulgularıyla prognostik ve prediktif bilgiler edinmek mümkündür [6, 63]. MRG günümüzde belli hasta gruplarında tarama, tanı koyma, USG ve MG sonrası problem çözme, biyopsi kılavuzluğu ve tedavi takibi gibi birçok alanda yarar sağlamaktadır. İyonize radyasyon içermemesi, iyotlu kontrast madde kullanılmayışı, lezyonların daha iyi karakterize edilebilmesi gibi birçok avantajı mevcuttur. Pahalı oluşu, uzun sürmesi, klostrofobi hastalarında uygulama zorluğu gibi bazı dezavantajları da vardır [64-68].

Anjiyogenez tümör gelişimi, canlılığın sürdürülebilmesi ve metastaz oluşumunda hayati rol oynamaktadır. Neoplastik dokunun anjiyogenez süreçlerini en güzel şekilde MRG'de IV ilaç verilerek kontrastlanma özellikleriyle değerlendirmek mümkündür. MRG'de kontrastlanma paterninin mikrodamar yoğunluğu ve prognostik faktörler ile ilişkili olduğu bilinmektedir [6-11, 28]. Lezyon kontrastlanmasının yanı sıra kitle ve beraberinde meme parankiminde damarların durumu da MRG ile incelenebilmektedir. Son yıllarda malign tümör taşıyan memede karşı memeye göre artmış asimetrik vaskülaritenin, benign lezyonlu memelere kıyasla çok daha sık görüldüğü birçok çalışma ile ortaya konulmuştur [12, 13]. Dahası bu özelliğin prognostik faktörlerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [13, 14]. Bu noktadan hareketle komşu damar işareti tanımlanmış olup malignite göstergesi olduğu ortaya konmuştur [8, 15-17]. KDİ'nin prognostik değerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur [8, 18].

124 hastanın 134 malign lezyonunun değerlendirildiği çalışmamızda; lezyonların 24'ü (%18) KDİ negatif ve 109'u (%82) KDİ pozitif saptandı. Gözlemciler arasında ise iyi derecede uyum mevcut idi ( $\kappa=0,64$ ). Han ve ark'nın 249 meme kanserli olgu ile yaptığı çalışmada gözlemciler arası uyum ( $\kappa=0,44$ ) daha düşük olarak bulunmuştu.

KDİ ile hasta yaşı, menopoz durumu ya da ailede meme öyküsü varlığı arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bu noktadan hareketle KDİ işaretinin bu faktörlerden etkilenmediği sonucuna vardık. KDİ, yaş, menopoz ya da ailede meme kanseri öyküsü ayırt edilmeksizin tüm hastalarda kullanılabilir bir işarettir.

KDİ ile lezyon boyutu ilişkisini iki şekilde değerlendirdik. Tamamı çıkarılan 44 lezyonun histopatolojik değerlendirmesinde 2 cm altı ve üstü olarak iki gruba ayırdığımızda gruplar arasında KDİ açısından anlamlı fark saptanmadı. Patolojik boyutu ölçülen lezyon sayısının az oluşu bu durumu açıklayabilir. MRG ile toplam 133 lezyonun en geniş çapı alındığında ise (6-123 mm, ort 23 mm) KDİ pozitif olan lezyonların ortalama çapı negatiflere kıyasla ileri derecede anlamlı düzeyde yüksekti (KDİ negatif; ort 15 ±6,9 mm, KDİ pozitif; ort 36,8 ±21 mm).

Çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız malign lezyonların histopatolojik tanı dağılımına bakıldığında % 73,8 ile NST-İK invaziv karsinom en büyük grubu oluşturmaktaydı. NST-İK haricinde diğer tanı gruplarına düşen lezyon sayısı oldukça azdı. KDİ açısından tanı grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup içindeki veri sayısını artırmaya yönelik NST-İK ve diğerleri olarak iki gruba ayrıldığında yine KDİ varlığında anlamlı fark saptanmadı. Literatüre baktığımızda KDİ ile tümör tipi arasındaki ilişkinin incelendiği sadece bir çalışma bulunmaktaydı. Dietzel ve ark'nın 1084 hasta ile yaptıkları bu çalışmada KDİ ile tümör histolojik tipi arasında anlamlı fark saptanmamıştı. Bulgularımız bu yönüyle tanımlanan literatür ile uyumludur.

Meme kanserinde hastalık seyri hakkında bilgi veren ve tedaviyi belirlemeye yardımcı prognostik ve prediktif parametreler tanımlanmıştır. Biz KDİ'nin prognostik ve prediktif yönden değerini anlamak için ER, PR, Cerb-B2, Ki-67 ve aksiller lenf nodu metastazı gibi faktörler ile ilişkisini araştırdık. KDİ ile ER, PR ve CerbB2 arasında anlamlı ilişki saptanmaz iken Ki-67 ve aksiller lenf nodu metastazı arasında anlamlı birliktelik mevcut idi (p=0,009 ve p=0,019). Han ve ark'nın 249 hasta ile yaptıkları çalışmada KDİ ile LN metastazı (p<0,001), ER ve PR ekspresyonu (p=0,007, p=0,005) arasında anlamlı ilişki saptanmıştı. Ki-67 bu çalışmaya dâhil edilmemişti. ER, PR ya da Cer-B2 için 120'nin üzerinde vakamız vardı. Yine de daha fazla sayıda hasta gruplarında bu ilişkilerin değerlendirilmesi aydınlatıcı olacaktır. Tespit ettiğimiz literatür ile uyumlu ve literatüre ek olarak KDİ ile artmış Ki-67 değerleri ve aksiller LN metastazı arasında saptadığımız anlamlı ilişki sonucu, KDİ'nin kötü prognozu yansıtabileceğini söyleyebiliriz.

Diğer histopatolojik sonuçlar ile KDİ'yi karşılaştırdığımızda sadece lenfovasküler invazyon ile sınırda anlamlı birliktelik saptadık ( $p=0,076$ ). Cheon ve ark'nın bu yıl yayınlanan 389 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, lenfovasküler invazyon ve KDİ arasında anlamlı ilişki saptandı. Çalışmamız bu anlamda literatürde bilinen ikinci çalışmadır. Lenfovasküler invazyon bilinen kötü bir prognostik belirteçtir. Özellikle 2 cm'den küçük tümörlerde ve aksiller tutulumun olmadığı olgularda, aksiller lenf nodu metastaz riskini artırdığı bilinen önemli ve bağımsız prognostik faktördür [69]. KDİ ile ilişkili olmasının sebebi net olarak bilinmemekle birlikte literatürde neoanjiyogenez ile açıklanmaya çalışılmaktadır [70].

Çalışmamızda tümör grade'i ile KDİ arasında anlamlı ilişki saptamadık. Han ve ark'nın 249 hasta ile yaptıkları çalışmada KDİ ile nükleer grade arasında ve uzak metastaz arasında anlamlı ilişki ortaya konmuştur ( $p=0,011$ ,  $p=0,023$ ). Dietzel ve ark'nın 1084 hastada yaptıkları çalışmada ise grade ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bulgularımız Dietzel ve ark'nın çalışmasıyla uyumlu idi. Fakat bahsedilen çalışmalarda grade'i bilinen lezyon sayısı sırasıyla 243 ve 532 iken, çalışmamızda grade sonucuna ulaşabildiğimiz 41 adet olgu vardı. Grade ile KDİ arasında ilişki olmayışının sebebi, neovaskülarizasyonun invaziv meme karsinomlarının en düşük evresinde bile başlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir [17, 71, 72]. Diğer histopatoloji sonuçları ile KDİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu bulgular için de benzer şekilde 31-45 arasında değişken sayıda lezyonun sonucuna ulaşılabilir. Çalışmamızda operasyon öncesi neoadjuvan tedavi almayan hasta sayısı yetersiz düzeydeydi. Dolayısıyla yukarıdaki detaylı az sayıdaki patoloji sonuçları yetersiz sayıdaydı. Bu durum anlamlı düzeyde ilişki bulamayışımızı açıklayabilir. Daha fazla sayıda hasta grupları ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

KDİ ile MRG bulguları kıyaslandığında memede fibroglandüler doku oranı, lezyonun sağ ya da sol memede veya aynı memede kadran olarak yerleşimi açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlarla KDİ'nin lokalizasyon ayırt etmeksizin her bölgedeki lezyonları değerlendirmede kullanılabileceği yorumuna varılabilir. Meme parankiminde arka plan kontrastlanması düşük ve yüksek şeklinde ikiye ayrılarak KDİ ile karşılaştırıldığında sınırda anlamlı fark mevcuttu. Artmış arka plan kontrastlanması olan memelerde KDİ bulunma oranı daha yüksekti. Literatürde artmış arka plan kontrastlanmasının geç dönem nüks ve azalmış hastaliksız sağkalım açısından bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir [62, 73]. Bu halde KDİ'nin geç dönem nüks ile ilişkisi olabileceği düşünülebilir. Bu ilişki daha fazla hasta ile ve hastaların sağkalım ve nüks açısından takip edilebileceği uzun dönem çalışmalar ile daha net olarak doğrulanabilir.

KDİ ile MRG bulgularından T2 hipointens iç sinyal arasında anlamlı birliktelik saptadık. Malign lezyonların T2 iç sinyalinin, kitlede nekroz bulunmadığı ve müsinöz karsinom gibi bazı alt tiplerden olmadığı sürece sıklıkla hipointens olduğu bilinmektedir [74-77]. KDİ'nin malign lezyonlara benign lezyonlara kıyasla daha fazla eşlik ettiği de tekrarlayan çalışmalarla ortaya konmuştur [15-17, 78, 79]. Dolayısıyla çalışmamızda hipointens lezyonlarda KDİ varlığını ileri derecede yüksek anlamlı düzeyde saptamamız beklenen bir durumdur. Diğer yandan, literatüre baktığımızda lezyonun T2 iç sinyali ile KDİ ilişkisini değerlendiren başka çalışmaya rastlamadığımızdan, çalışmamız bu yönüyle literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır.

KDİ ile MRG bulgularından ayrıca peritümöral ödem arasında da anlamlı birliktelik saptadık. Literatürde peritümöral ödem varlığında aksiller lenf nodu tutulumu, uzak metastaz ve azalmış uzak metastazsız sağkalım riskinin arttığı gösterilmiştir. Dahası peritümöral ödem yokluğu ile neoadjuvan kemoterapiye patolojik tam yanıt ve hastalıksız sağkalım ile pozitif yönde ilişki saptanmıştır [80-82]. Dolayısıyla peritümöral ödem varlığı kötü prognoza işaret eder. KDİ'nin de dolaylı olarak kötü prognozu yansıttığı sonucuna varılabilir. Bu yönüyle KDİ'nin sağkalım üzerine etkisini doğrudan görmek için prospektif uzun süreli hasta takibi ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KDİ ile MRG'deki lezyon şekli arasında anlamlı ilişki saptadık. KDİ pozitif lezyonların % 91'i irregüler şekilli idi. Kontrastlanma paterni ise homojen ve homojen olmayan olarak ayrılarak hesaplandığında KDİ ile kontrastlanma paterni arasında anlamlı ilişki saptanmış olup KDİ pozitif olguların % 97'si homojen olmayan kontrastlanma göstermekteydi. Literatüre baktığımızda bahsedilen özellikler ile KDİ ilişkisi hakkında daha önce çalışma olmadığını gördük. Diğer yandan KDİ'nin malignite işareti olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [15-17]. Homojen olmayan boyanma ve irregüler şeklin malign lezyonlara daha sık eşlik ettiği gerçeği ile birlikte değerlendirildiğinde bulgularımız şaşırtıcı değildir.

Lezyonların kinetik eğrilerini yavaş ve orta ile hızlı şeklinde iki grupta değerlendirdiğimizde; KDİ ile erken hızlı boyanma arasında anlamlı ilişki saptadık. Erken boyanmanın, benign tümörlere kıyasla invaziv karsinomlara daha sık eşlik ettiği bilinmektedir. Ayrıca erken hızlı kontrastlanmanın azalmış hastalıksız sağkalım, toplam sağkalım gibi kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [83-86]. Çalışmamızda ayrıca MRG'de cilt invazyonu ile de KDİ varlığı arasında anlamlı pozitif ilişki mevcuttu. Cilt invazyonu hastalık evresini T4'e yükselterek prognozu etkilemektedir [53, 87].

Bu sonuçlar KDI'nin kötü prognoz ve artmış hastalık evresi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca literatüre baktığımızda bu morfolojik ve kinetik parametrelerin KDI ile ilişkisinin daha önce çalışıldığına rastlamadık.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardı. Ameliyat öncesi tedavi almamış hasta sayısı azdı. Bu nedenle histolojik grade, tümör evresi, patolojideki aksiller lenf nodu durumu gibi değerlendirmelerimiz kısıtlı olarak gerçekleştirilebildi. Aksiller lenf nodu için sayı engelini aşmak adına, günlük pratikte de geçerli olarak kullanılan PET ile şüpheye yer vermeyecek şekilde, tecrübeli (10 yıl) bir nükleer tıp doktoru tarafından metastaz kabul edilen olguları metastatik olarak kabul ettik. Ayrıca hem kor biyopsi hem de yakın zamanlı operasyon geçiren olguların patoloji sonuçlarına baktığımızda özellikle Ki-67 gibi bazı değerlerde değişiklik olduğunu gördük. Bu durum tahmin edilebileceği gibi kor biyopsiye kıyasla daha geniş doku örneklenmesinin sonucudur. Fakat günümüzde neoadjuvan tedavinin yaygın kullanımı nedeniyle tedavi almamış hasta grubu oluşturmak güç olmaktadır.

Lezyonların histopatolojik dağılımı da çok çeşitlilik göstermekte ve gruplara düşen hasta sayıları yetersiz olduğundan bu yönde değerlendirmemiz yetersiz kalmıştır. Aynı şekilde moleküler alt tiplerde de yetersiz sayıda lezyon içeren gruplar nedeniyle istatistiksel anlamlı bir karşılaştırma gerçekleştirilemedi.

KDI değerlendirmede bakılan damarların arter ya da ven oldukları ayırt edilmemektedir. Tahmin edilebilir ki arter ya da ven invazyon açısından farklı derecede direnç gösterebilir. Bu noktadan hareketle ileri görüntüleme teknikleri ile arter ve ven ayırımına bakılarak tümör davranışını ve hastalık seyrini anlamada daha detaylı bilgiler edinilebilir.

KDI'nin prognostik değerinin araştırıldığı çalışmamızda, prognostik değeri bilinen klasik biyomarkırlar ve bazı MRG bulguları kullanıldı. Gerçek prognostik etkisini anlamak için uzun süreli takip ile sağkalım ve nüks gibi sonuçlar ile yapılacak kohort çalışmalar daha net sonuçlar verecektir. Bir diğer kısıtlamamız ise prognoz açısından önemli bir bulgu olan diğer organ metastaz durumunun çalışmamıza dâhil edilmemiş oluşuydu. PET ile sistemik tarama tüm hastalarda gerçekleştirilmediğinden bu özelliği dâhil etmedik. KDI ile metastaz ilişkisi bir diğer çalışma konusu olabilir.

## 6 SONUÇ

KDİ ile hastalık seyri, sağkalım ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi gibi konularda bilgi veren bilinen patolojik prognostik belirteçler olan aksiller lenf nodu tutulumu, artmış Ki-67 indeksi ve lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişkiler mevcuttur. KDİ ayrıca malignite ve kötü prognoza işaret eden MRG bulgularından hipointensite, homojen olmayan kontrastlanma ve büyük lezyon boyutu, peritümöral ödem, T2 irregüler şekil ile ilişkilidir. Bu sonuçlar KDİ'nin kötü prognozu yansıtabileceğini düşündürmektedir. KDİ'nin gerçek prognostik değerini anlamak için sağkalım veya nüks gibi durumların takip edildiği prospektif kohort çalışmalar planlanabilir.



## 7 KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2), s:87-108.
2. Szabo BK, Aspelin P, Wiberg MK, et al. Dynamic MR imaging of the breast. Analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. *Acta Radiol*. 2003 Jul;44(4), s:379-86.
3. Aberle DR, Chiles C, Gatsonis C, et al. Imaging and Cancer: Research Strategy of the ACR Imaging Network 1. *Radiology*. 2005;235(3), s:741-51.
4. Leung JW. Screening mammography reduces morbidity of breast cancer treatment. *ACR*. 2005;184(5), s:1508-9.
5. Szabó BK, Aspelin P, Wiberg MK, et al. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *European radiology*. 2003;13(11), s:2425-35.
6. 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*. 2006 May;239(2), s:351-60.
7. Neeman M, Provenzale JM, Dewhirst MW. Magnetic resonance imaging applications in the evaluation of tumor angiogenesis. *Seminars in Radiation Oncology*; 2001: Elsevier. s:70-82.
8. Han M, Kim TH, Kang DK, et al. Prognostic role of MRI enhancement features in patients with breast cancer: value of adjacent vessel sign and increased ipsilateral whole-breast vascularity. *ACR*. 2012;199(4), s:921-8.
9. Frouge C, GuinebretiÈre EM, Contesso G, et al. Correlation between contrast enhancement in dynamic magnetic resonance imaging of the breast and tumor angiogenesis. *Investigative Radiology*. 1994;29(12), s:1043-9.
10. Li L, Wang K, Sun X, et al. Parameters of dynamic contrast-enhanced MRI as imaging markers for angiogenesis and proliferation in human breast cancer. *Medical science monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2015;21, s:376.
11. Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *Cancer Spectrum Knowledge Environment*. 1992;84(24) s:1875-87.

12. Mahfouz AE, Sherif H, Saad A, et al. Gadolinium-enhanced MR angiography of the breast: is breast cancer associated with ipsilateral higher vascularity? *Eur Radiol.* 2001;11(6), s:965-9.
13. Wright H, Listinsky J, Quinn C, et al. Increased ipsilateral whole breast vascularity as measured by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with breast cancer. *The American J of Surgery.* 2005;190(4), s:576-9.
14. Kim JY, Kim SH, Kim YJ, et al. Enhancement parameters on dynamic contrast enhanced breast MRI: do they correlate with prognostic factors and subtypes of breast cancers? *Magnetic Resonance Imaging.* 2015;33(1), s:72-80.
15. Kul S, Cansu Al, Alhan E, et al. Contrast-enhanced MR angiography of the breast: evaluation of ipsilateral increased vascularity and adjacent vessel sign in the characterization of breast lesions. *ACR.* 2010;195(5), s:1250-4.
16. Zhao S, Tan R, Xiu J, et al. Adjacent vessel sign and breast imaging reporting and data system are valuable for diagnosis of benign and malignant breast lesions. *Biotechnology & Biotechnological Equipment.* 2014;28(6), s:1121-6.
17. Dietzel M, Baltzer PA, Vag T, et al. The adjacent vessel sign on breast MRI: new data and a subgroup analysis for 1,084 histologically verified cases. *Korean Journal of Radiology.* 2010;11(2), s:178-86.
18. Choi EJ, Choi H, Choi SA, et al. Dynamic contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging for the prediction of early and late recurrences in breast cancer. *Medicine.* 2016;95(48).
19. Moore KL. *Clinically Oriented Anatomy.* 5th edition ed. Baltimore, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006, s:105-12.
20. Sadove AM, Aalst JA. Congenital and acquired pediatric breast anomalies: a review of 20 years' experience. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115(4), s:115-1039
21. Mescher AL, *Temel Histoloji.* Junqueira's *Temel Histoloji Atlas Kitap: Nobel Tıp Kitapevleri;* 1998. s:444-46
22. Sayek İ. *Temel Cerrahi: Güneş Kitapevi;* 2004. s:895-97
23. Orel S, Mendonca MH, Reynolds C, et al. MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology.* 1997;202(2), s:413-20.
24. Oktay A. *Meme Hastalıklarında Görüntüleme: Rota Tıp;* 2014. s: 335-81
25. Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *AJR.* 2004 Jan;182(1), s:101-10.

26. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005 Feb;17(1), s:55-60.
27. Balcı P. Meme İnvaziv Kanserler ve Diğer Malign Tümörler, Meme Hastalıklarında Görüntüleme. ed.Oktay A,: Rota Tıp Kitapevi; 2014. s:362-81
28. 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 Nov;13(11), s:2425-35.
29. Kopans DB. Histologic, pathologic, and imaging correlation. 3rd edition ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
30. Üstün E. Mammografi Atlası: Nobel Tıp Kitapevi; 2000.
31. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, et al. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology*. 1989 Jan;170(1 Pt 1), s:79-82.
32. Sigelman ES. Tüm Vücut MRG. Meme MR Görüntüleme. Çev: Olgun DÇ: İstanbul Tıp Kitabevi 2008.
33. Phalak KA, Sedgwick EL, Dhamne S, et al. AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation: malignant phyllodes tumor with osteosarcomatous differentiation. *Radiographics*. 2013 Sep-Oct;33(5), s:1377-81.
34. Joks M, Myśliwiec K, Lewandowski K. Primary breast lymphoma—a review of the literature and report of three cases. *Archives of Medical Science: AMS*. 2011;7(1), s:27.
35. Surov A, Holzhausen H, Wienke A, et al. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features. *The British J of Rad*. 2014.
36. Boström P. Prognostic Factors In Breast Cancer. With Special Reference to Cyclins A, B1, D1 and E, MMP-1 and Decorin. 2014:20-2.
37. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2003.
38. Karak SG, Quatrano N, Buckley J, et al. Prevalence and significance of perineural invasion in invasive breast carcinoma. *Conn Med*. 2010 Jan;74(1), s:17-21.
39. Kheirandish S, Homae F. Ki-67 protein: a proliferation index in breast cancer. *Reviews in Clinical Medicine*. 2015;2(4), s:205-8.
40. Shao G, Fan L, Zhang J, et al. Association of DW/DCE-MRI features with prognostic factors in breast cancer. *Int J Biol Markers*. 2017 Mar; 2;32(1), s:118-25.

41. Goldhirsch A, Winer EP, Coates A, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*. 2013;24(9), s:2206-23.
42. Cui X, Schiff R, Arpino G, et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30), s:7721-35.
43. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21), s:2601-8.
44. Hoda SA. Assessment of prognosis with morphologic and biologic markers. In: Hoda SA, editor. *Rosen's Breast Pathology*. 4th ed. USA Lippincott Williams & Wilkins-Wolters Kluwer Health; 2014, s: 413-68.
45. Lester SC. The breast, prognostic and predictive factors. In: Kumar V, Abbas AK, editors. *Robins and Kotran Pathologic Basis of Disease*. 8<sup>th</sup> ed 2010, s:1089-91.
46. Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 May;138(5), s:595-601.
47. Boisserie M, Hurtevent G, Ferron S, et al. Correlation between imaging and molecular classification of breast cancers. *Diagn Interv Imaging*. 2013 Nov;94(11), s:1069-80.
48. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar: Nobel Tıp Kitapevleri; 1998, s:277-371.
49. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği Adana Nobel Kitapevi; 2003, s:281-366.
50. Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am*. 2004 Sep;42(5), s:919-34.
51. Oktay A. Meme Hastalıklarında Görüntüleme: Rota Tıp; 2014. s: 192-4.
52. Medved M, Li H, Abe H, et al. Fast bilateral breast coverage with high spectral and spatial resolution (HiSS) MRI at 3T. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017.
53. Morris E, Comstock C, Lee C, et al. ACR BI-RADS® magnetic resonance imaging atlas, breast imaging reporting and data system Reston, VA: ACR. 2013, s:56-71.
54. Acunaş G, Demir AA. BI-RADS Değerlendirmede Yaşanan Güçlükler. *Türk Radyoloji Seminerleri*. TRD. 2014.

55. Koebrunner AH. Magnetic resonance imaging. *Diagnostic Breast Imaging*. 3<sup>rd</sup> ed. Georg Thieme. 2014, s:128
56. Edelman R, Zlatkin MB. *Clinic Magnetic Resonance Imaging*. In: *Principles of Diffusion and Perfusion MRI*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. s:233-49.
57. Sardanelli F, Fausto A, Menicagli L, et al. Breast vascular mapping obtained with contrast-enhanced MR imaging: implications for cancer diagnosis, treatment, and risk stratification. *European Radiology Supplements*. 2007;17, s:48-51.
58. Verardi N, Di Leo G, Carbonaro L, et al. Contrast-enhanced MR imaging of the breast: association between asymmetric increased breast vascularity and ipsilateral cancer in a consecutive series of 197 patients. *La Radiologia Medica*. 2013;118(2), s:239-50.
59. Seifalian AM, Chaloupka K, Parbhoo SP. Laser Doppler perfusion imaging--a new technique for measuring breast skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1995;15(3), s:125-30.
60. Lakhani SR. *WHO Classification of Tumours of the Breast: International Agency for Research on Cancer*; 2012. s:8-9
61. Bustreo S, Osella S, Cassoni P, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016;157(2), s:363-71.
62. Ahn SG, Lee HM, Cho S-H, et al. The difference in prognostic factors between early recurrence and late recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer: nodal stage differently impacts early and late recurrence. *PLoS One*. 2013;8(5).
63. Lee SH, Cho N, Kim SJ, et al. Correlation between high resolution dynamic MR features and prognostic factors in breast cancer. *Korean J Radiol*. 2008 Jan-Feb;9(1), s:10-8.
64. Warren R, Ciatto S, Macaskill P, et al. Technical aspects of breast MRI--do they affect outcomes? *Eur Radiol*. 2009 Jul;19(7), s:1629-38.
65. DeMartini W, Lehman C. A review of current evidence-based clinical applications for breast magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging*. 2008 Jun;19(3), s:143-50.
66. Peters NH, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, et al. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology*. 2008 Jan;246(1), s:116-24.

67. Bartella L, Liberman L, Morris EA, et al. Nonpalpable mammographically occult invasive breast cancers detected by MRI. *AJR*. 2006 Mar;186(3), s:865-70.
68. Bassett LW, Dhaliwal SG, Eradat J, et al. National trends and practices in breast MRI. *AJR*. 2008 Aug;191(2), s:332-9.
69. Lee A, Pinder S, Macmillan R, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *European J of Cancer*. 2006;42(3), s:357-62.
70. Cheon H, Kim HJ, Lee SM, et al. Preoperative MRI features associated with lymphovascular invasion in node negative invasive breast cancer: A propensity matched analysis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017.
71. Şener E, Şipal S, Gündoğdu C. Comparison of Microvessel Density with Prognostic Factors in Invasive Ductal Carcinomas of the Breast. *Turkish Journal of Pathology*. 2016;32(3), s:164-70.
72. Ghasemi M, Emadian O, Naghshvar F, et al. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor and its correlation with tumor grade in breast ductal carcinoma. *Acta Medica Iranica*. 2011;49(12), s:776.
73. Choi JS, Ko ES, Ko EY, et al. Background parenchymal enhancement on preoperative magnetic resonance imaging: association with recurrence-free survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Medicine*. 2016;95(9).
74. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-Negative Breast Cancer: Correlation between MR Imaging and Pathologic Findings 1. *Radiology*. 2009;250(3), s:638-47.
75. Kinkel K, Hylton NM. Challenges to interpretation of breast MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2001;13(6), s:821-9.
76. Yuen S, Uematsu T, Kasami M, Tanaka K, Kimura K, Sanuki J, et al. Breast carcinomas with strong high signal intensity on T2-weighted MR images: Pathological characteristics and differential diagnosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2007;25(3), s:502-10.
77. Baltzer PA, Dietzel M, Kaiser WA. Nonmass lesions in magnetic resonance imaging of the breast: additional T2-weighted images improve diagnostic accuracy. *JCAT*. 2011;35(3), s:361-6.
78. Fischer DR, Malich A, Wurdinger S, Boettcher J, Dietzel M, Kaiser WA. The adjacent vessel on dynamic contrast-enhanced breast MRI. *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(2), s:147-51.

79. Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, et al. Further signs in the evaluation of magnetic resonance mammography: a retrospective study. *Investigative Radiology*. 2005;40(7), s:430-5.
80. Bae MS, Shin SU, Ryu HS, et al. Pretreatment MR imaging features of triple-negative breast cancer: association with response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *Radiology*. 2016;281(2), s:392-400.
81. Song SE, Shin SU, Moon H-G, et al. MR imaging features associated with distant metastasis-free survival of patients with invasive breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017;162(3), s:559-69.
82. Uematsu T, Kasami M, Watanabe J. Is evaluation of the presence of prepectoral edema on T2-weighted with fat-suppression 3T breast MRI a simple and readily available noninvasive technique for estimation of prognosis in patients with breast cancer? *Breast Cancer*. 2014;21(6), s:684-92.
83. Pickles MD, Lowry M, Gibbs P. Pretreatment prognostic value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging vascular, texture, shape, and size parameters compared with traditional survival indicators obtained from locally advanced breast cancer patients. *Investigative Radiology*. 2016;51(3), s:177-85.
84. Leong LCH, Gombos EC, Jagadeesan J, et al. MRI kinetics with volumetric analysis in correlation with hormonal receptor subtypes and histologic grade of invasive breast cancers. *ACR*. 2015;204(3), s:348-56.
85. Shin HJ, Kim HH, Shin KC, et al. Prediction of low-risk breast cancer using perfusion parameters and apparent diffusion coefficient. *Magnetic Resonance Imaging*. 2016;34(2), s:67-74.
86. Caiazzo C, Di Micco R, Esposito E, et al. The role of MRI in predicting Ki-67 in breast cancer: preliminary results from a prospective study. *Tumori*. 2017.
87. Perrone F, Carlomagno C, Lauria R, et al. Selecting high-risk early breast cancer patients: what to add to the number of metastatic nodes? *European Journal of Cancer*. 1996;32(1), s:41-6.