

T. C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYODİYAGNOSTİK ANABİLİM DALI

FARKLI MOLEKÜLER ALTTİP MEME KANSERLERİNİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Soner ÖZMEN

KAYSERİ–2015



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYODİYAGNOSTİK ANABİLİM DALI

FARKLI MOLEKÜLER ALTTİP MEME KANSERLERİNİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Soner ÖZMEN

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Serap DOĞAN

KAYSERİ-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde desteğini esirgemeyen başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Nevzat Özcan'a olmak üzere tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımda yoğun bilimsel destek ve ilgilerini gördüğüm Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK'e ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Serap DOĞAN'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve Radyoloji Anabilim Dalında görev yapan diğer personele teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında anlayış ve desteklerini benden esirgemeyen eşime, tüm eğitim sürecim boyunca birçok meşakkate katlanan anneme ve babama minnetlerimi sunarım.

Dr. Soner ÖZMEN

2015-KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

TABLOLAR LİSTESİ v

ŞEKİLLER LİSTESİ vi

ÖZET vii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ 3

2.2. MEMENİN MALİGN LEZYONLARI 8

2.2.1. Karsinoma in situ 8

2.2.1.1. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS) 8

2.2.1.2. Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS) 10

2.2.2. İnvaziv Karsinom 10

2.2.2.1. İnvaziv Duktal Karsinom (İDK) 11

2.2.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK) 11

2.2.2.3. Medüller Karsinom 12

2.2.2.4. Müsinöz (Kolloid) Karsinom 13

2.2.2.5. Tübüler Karsinom 13

2.2.2.6. Papiller Karsinom 14

2.3. MEME KANSERİ EVRELEMESİ 14

2.4. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER 17

2.4.1. Majör Prognostik Faktörler 17

2.5. MEME KANSERİNDE SINIFLAMA 19

2.5.1. Histopatolojik Sınıflama 20

2.5.2. Moleküler Sınıflama 20
2.6. MEMEDE TIBBİ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ 21
2.6.1. Mamografi 22
2.6.2. Ultrasonografi (USG) 22
2.6.3. Meme MRG 23
2.6.3.1. Meme MRG raporlama ve BİRADS sınıflaması 26
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. Görüntüleme Tekniği 32
3.2. MR Görüntülerinin Analizi 33
3.3. İstatiksel Analiz 34
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇLAR 61
KAYNAKLAR 62

KISALTMALAR

ACR : American College of Radiology

ACS : American Cancer Society

AJCC : American Joint Commite on Cancer - Amerikan Birleşik Kanser Komitesi

APK **:** Arka Plan Kontrastlanası

BI-RADS **:** Breast Imaging Reporting and Data System

BRCA1 : Breast cancer susceptibility gene 1

CK : Sitokeratin

DKİS : Duktal Karsinoma İn Situ

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor - Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

ER **:** Östrojen Reseptörü

FİSH : Floresan İn Situ Hibridizasyon

FOV : Field of View

HER 2 : Human Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2

İDK : İnvaziv Duktal Karsinom

İLK : İnvaziv Lobüler Karsinom

LAP : Lenfadenopati

LKİS : Lobüler Karsinoma İn Situ

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

PR **:** Progesteron Reseptörü

TDLÜ : Terminal Duktal Lobüler Ünite

USG : Ultrasonografi

WHO **:** World health organization - Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonu 15

Tablo 2. Anatomik evre/ prognostik gruplar 16

Tablo 3. İnvaziv meme karsinomları 19

Tablo 4. Reseptör durumuna göre moleküler alt tiplerin sınıflandırılması (66) 20

Tablo 5. BI-RADS değerlendirme kategorileri ve yönetimi 28

Tablo 6. Yaş için moleküler alt tiplere göre tanımlayıcı istatistikler 35

Tablo 7. Gruplara göre olguların arka plan kontrastlanma dereceleri 36

Tablo 8. Gruplara göre kontrastlanma formu 36

Tablo 9. Gruplara göre kitle şekilleri 37

Tablo 10. Gruplara göre kitle konturları 38

Tablo 11. Gruplara göre kitle kontrastlanma şekilleri 38

Tablo 12. Gruplara göre ortalama kitle boyutları 39

Tablo 13. Grup boyutlarının ikili karşılaştırmada saptanan p değerleri 39

Tablo 14. Gruplara göre tümör yaygınlığı 40

Tablo 15. Grupların eğri dağılımı 40

Tablo 16. Gruplara göre lezyonların yağ baskısız T2A sinyal intensiteleri 41

Tablo 17. Gruplara göre lezyonların yağ baskılı T2A sinyal intensiteleri 41

Tablo 18. Gruplara göre kitlesel olmayan kontrastlanma gösteren lezyonların dağılımı 42

Tablo 19. Gruplara göre kitlesel olmayan kontrastlanma şekilleri 42

Tablo 20. Gruplara göre meme başı ve cilt retraksiyonu 43

Tablo 21. Gruplara göre meme başı invazyon durumu 43

Tablo 22. Gruplara göre cilt kalınlaşması 43

Tablo 23. Gruplara göre aksiller LAP durumu 44

Tablo 24. Gruplara göre kas invazyon durumu 44

Tablo 25. Gruplara göre ödem durumu ve dağılımı 44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Süt çizgileri ve aksesuar meme dokusunun gelişebileceği yerler 4

Şekil 2. Sagital kesitte normal memenin glandüler ve duktal anatomisi..... 5

Şekil 3. Memenin lenfatik drenajı. 8

Şekil 4. Dinamik MRG'de kontrast tutulum paternleri (zaman-sinyal intensite eğrisi)..... 27

FARKLI MOLEKÜLER ALTTİP MEME KANSERLERİNİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

ÖZET

Amaç: Meme kanseri tanısı histopatolojik olarak konulmuş olguların preoperatif meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ile moleküler alttipler arasındaki ilişkinin belirlenmesi.

Gereç ve yöntem: Ocak 2011 ile Ocak 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında; meme kanseri tanısı histopoatolojik olarak konulan ve meme MRG tetkiki yapılan 263 olguda 273 indeks lezyon retrospektif olarak değerlendirildi. Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 durumuna göre olgular 4 alt tip olarak gruplandırıldı; Lüminal A, Lüminal B, HER2 ve triple negatif. Lezyonlar morfolojik özelliklerine göre kitlesel ve kitlesel olmayan kontrastlanma olarak iki gruba ayrıldı. Kitle lezyonlarının boyutu, şekli, konturu, kontrast tutulum özellikleri, T2A görüntülerde T2 sinyal intensiteleri ve zaman sinyal intensite eğrileri değerlendirildi. Multifokalite ve multisentrisite açısından indeks lezyon dışı tümör odakları değerlendirildi. Kitlesel olmayan kontrastlanmalar dağılımı, kontrastlanma şekilleri açısından değerlendirildi. Görüntüler arka plan kontrastlanması, meme başı retraksiyonu-invazyonu, cilt kalınlaşması-retraksiyonu-invazyonu, ödem, aksiller lenfadenopati, pektoral kas invazyonu açısından da değerlendirildi.

Bulgular: 273 lezyonun 175'i (%64.1) Lüminal A, 47'si (%17.2) Lüminal B, 26'sı (%9.5) HER2, 25'i (9.2) triple negatif olarak sınıflandırıldı. HER2 grubundaki lezyonlar Lüminal A ve Lüminal B grubundaki lezyonlara göre daha sık kitlesel olmayan kontrastlanma göstermektedir ($p=0.002$). Oval kitle şekli Lüminal A ve Lüminal B grubuna göre triple negatif grubunda, irregüler şekil ise triple negatif grubuna göre Lüminal A ve Lüminal B grubunda daha sık görülmektedir ($p<0.0001$). Düzgün sınırlı kitleler Lüminal A ve Lüminal B grubuna göre triple negatif grubunda, spiküler sınırlı kitleler ise triple negatif grubuna göre Lüminal A grubunda daha sık görülmektedir ($p<0.0001$). HER 2 ve triple negatif grubundaki kitleler Lüminal A grubundaki kitlelere göre daha büyük boyutta izlendi ($p=0.005$). Triple negatif grubundaki lezyonlar

Lüminal A grubundaki lezyonlara göre anlamlı olarak T2A hiperintens izlendi (p═0.005). Triple negatif grubundaki lezyonlarda diğer gruplardaki lezyonlara göre anlamlı olarak daha az meme başı-cilt retraksiyonu izlendi (p═0.015). Perilezyonel+ prepektoral ödem ile cilt+ perilezyonel+ prepektoral ödem HER2 grubunda Lüminal A grubuna göre daha sık görülmektedir (p═0.006).

Sonuç: Meme kanseri alttipleri immünhistokimyasal yöntemlerle belirlenmektedir. Ancak bazı MRG bulguları alt tiplerin belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: İmmünhistokimyasal yöntem, meme kanseri, meme MRG, moleküler alttip

MAGNETIC RESONANCE IMAGING FEATURES OF DİFFERENT MOLECULAR BREAST CANCER SUBTYPES

ABSTRACT

Aim: To determine the relationship between molecular subtypes of breast cancer with magnetic resonance imaging (MRI) features of preoperative breast magnetic resonance images of the breast cancer cases which were diagnosed histopathologically.

Material and Methods: Between January 2011 and January 2015, a total of 273 index cancers in 263 breast cancer patients undergoing preoperative MRI and diagnosed histopathologically, in Erciyes University Faculty of Medicine, Gevher Nesibe Hospital, Department of Radiology were evaluated retrospectively. The cases were grouped into 4 subtypes according to estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and HER2 status; Luminal A, luminal B, HER2 and triple negative. The lesions were divided into two groups according to their morphological characteristics of mass and nonmass enhancement. The size, shape, contour, contrast uptake properties T2 signal intensity on T2-weighted images of masses and the time-signal intensity curves were evaluated. Tumor focuses except index lesions were evaluated in terms of multifocality and multicentricity. Distribution and internal enhancement in non-mass lesions were evaluated. Images were evaluated for background parencimal enhancement, nipple retraction- invasion, skin retraction- invasion- thickening, edema, axillary lymphadenopathy and pectoral muscle invasion.

Results: 273 lesions were classified as 175 (64.1%) Luminal A, 47 (17.2%) luminal B, 26 (9.5%) HER2, 25 (9.2%) triple negative. Lesions in group HER2 is observed in form of non-mass enhancing more often than luminal A and luminal B group ($p=0.002$). The oval shape is more frequently seen in the triple negative group compared to the luminal A and luminal B group, irregular shape is more frequently seen luminal A and luminal B group compared to the triple negative group ($p <0.0001$). Circumscribed masses are more frequently seen in the triple negative group compared to luminal A and luminal B group, spiculated masses are more frequent seen in the luminal group compared to the triple negative group ($p <0.0001$). Masses in group of HER2 and triple negative were observed in a larger size than the luminal A group ($p=0.005$). Lesions in the triple

negative group were significantly hyperintense on T2 weighted images compared to the luminal A group (p=0.005). Nipple- skin retraction was observed significantly less in triple-negative group lesions compared to the other groups (p=0.015). Perilesional+ prepektoral edema and skin+ perilesional+ prepektoral edema is more often seen in the HER2 group compared to the luminal A group (p=0.006).

Conclusion: Breast cancer subtypes are determined by immunohistochemical surrogates**.** However, some MRI findings could help in identifying subtypes.

Keywords: Breast cancer, breast MRI, immunohistochemical surrogate, molecular subtypes

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda meme kanseri akciğer kanserinden sonra en sık kansere bağlı mortalite nedenidir (1,2). Meme kanserinin erken ve doğru tanısı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (3). Bu nedenle tüm dünyada meme kanseri tarama programları genel sağlık politikası haline getirilmiştir.

Benzer histopatolojik özelliklere sahip olan meme kanserleri farklı klinik seyirler göstermektedir. Bu durum meme kanserlerinin gen ekspresyonunu temel alarak farklı alt tiplere ayrılmasına neden olmuştur (4, 5). Farklı moleküler alt tiplerin prognozu ve tedaviye yanıtı farklıdır (6, 7, 8). Alt tiplerin kesin ayrımı için DNA dizilim analizi gereklidir. Pahalı ve zaman alıcı olması nedeniyle DNA dizilim analizi klinik pratikte mümkün olmadığı için östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 gibi immünhistokimyasal belirteçlere bakılarak alttipler belirlenir (9, 10). Ancak immünhistokimyasal çalışmaların genetik analizler ile uyumluluğu %41-100 arasında değişmektedir (11). Bunun sonucu olarak alttipleri ayırt etmek için ek alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Meme MRG, meme kanserini saptamada duyarlılığı en yüksek radyolojik görüntüleme yöntemidir (12). Farklı biyoloji ve histolojiye sahip meme kanserleri MRG'de farklı morfoloji, sinyal özellikleri, kontrastlanma dinamikleri ve paternleri göstermektedir (13). Farklı alttip meme kanserlerinin MRG özelliklerinin bilinmesi, immünhistokimyasal incelemeyi tamamlayıcı bilgiler sağlayacak ve pahalı, zaman alıcı ve zor genetik testlere ihtiyacı ortadan kaldıracaktır. Ayrıca immünhistokimyasal

inceleme sonuçları çıkana kadar doğru tedavinin düzenlenmesine olanak sağlayacaktır (14).

Bu çalışmada meme kanseri tanısı konulmuş olguların preoperatif meme MRG görüntülerini retrospektif değerlendirerek MRG bulguları ile moleküler alttipler arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

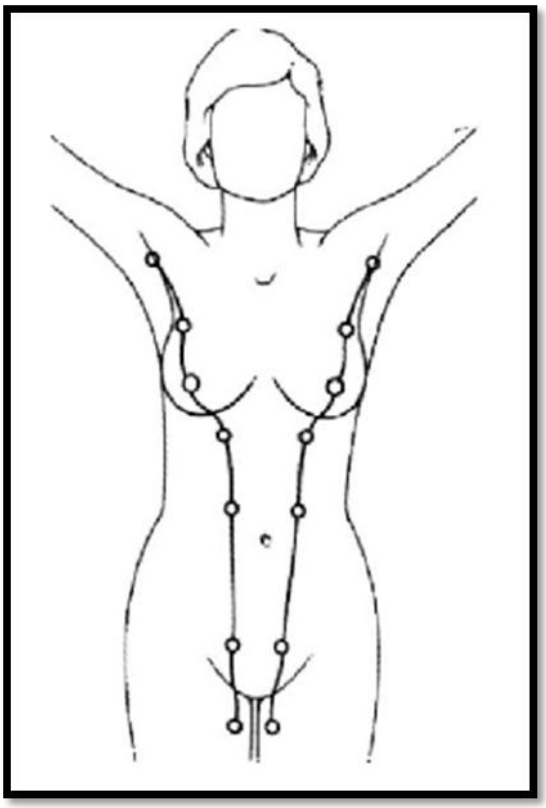
2.1. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Meme, ektoderm orijinli apokrin bir bezdir. Meme dokusunun gelişimi gestasyonel yaşamın altıncı haftasında gövdenin anterolateralinde ektodermin epidermisin altındaki mezenşime doğru büyümesi ile başlar. Meme dokusu aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanan ektodermal köprü (süt çizgisi) şeklinde gelişir (Şekil 1). Mezenşimden gelen indüktif olaya cevap olarak meme dokusunun değişimi oluşur. Bu oluşumun alt 2/3'ü 9. haftada atrofiye uğrayıp kaybolurken üst 1/3 parçasının orta kısmı daha belirgin bir şekil alarak memenin ilk taslağını oluşturur. Kadınların %2-6' sında görülen aksesuar meme ve meme başı bu çizgi boyunca regrese olmayan herhangi bir yerden gelişebilir. Meme kanseri gelişimi açısından bu dokuları görüntülemek önemlidir. Embriyojenik hayatın 5. ayında her memede 15-20 adet dallanan solid kord şeklinde primer süt kanalları oluşur. Gebeliğin son üç ayında plasentaya ait seks hormonları fötal dolaşıma girer ve memedeki epitel dallanmaların kanalizasyonuna yol açarak primer süt kanallarını oluşturur. Bunlar memenin ana duktal sistemini oluşturur (15─18).

Erken çocukluk döneminde uç veziküller tekrar kanalize olur, büyüme ve dallanmalar yaparak duktal yapılar gelişir. Puberte başlamasıyla östrojen duktal epitelin ve duktusların boyuna büyümesini sağlar. Terminal duktuslarda ileri dönemde meme lobüllerini yapacak olan tomurcuklar oluşur. Aynı zamanda periduktal bağ dokusunda damarlanma ve yağ dokusunda artış, hacim ve elastisite artışı olur. Progesteron memenin lobüler gelişiminde etkilidir. Östrojen ve progesteron birlikte meme

dokusunda duktusların, lobül ve alveollerin gelişmesini sağlar ve seksüel yaşam boyunca meme dokusu hormonların etkisiyle periyodik değişikliklere uğrar (17).

Meme dokusu cilt, cilt altı yağ dokusu, meme parenkimi ve stromal dokudan meydana gelir. Memenin yaklaşık dörtte üçü süperiorda ikinci kosta, inferiorda altı ya da yedinci kosta, lateralde anterior aksiller çizgi ve medialde sternumun lateral kenarı boyunca uzanan pektoralis majör kasının önünde yerleşir. Lateralde serratus anterior, inferiorda kısmen serratus anterior ve eksternal oblik, medialde rektus abdominis kasının kraniyal parçasının fasyaları ile temas halindedir (19).

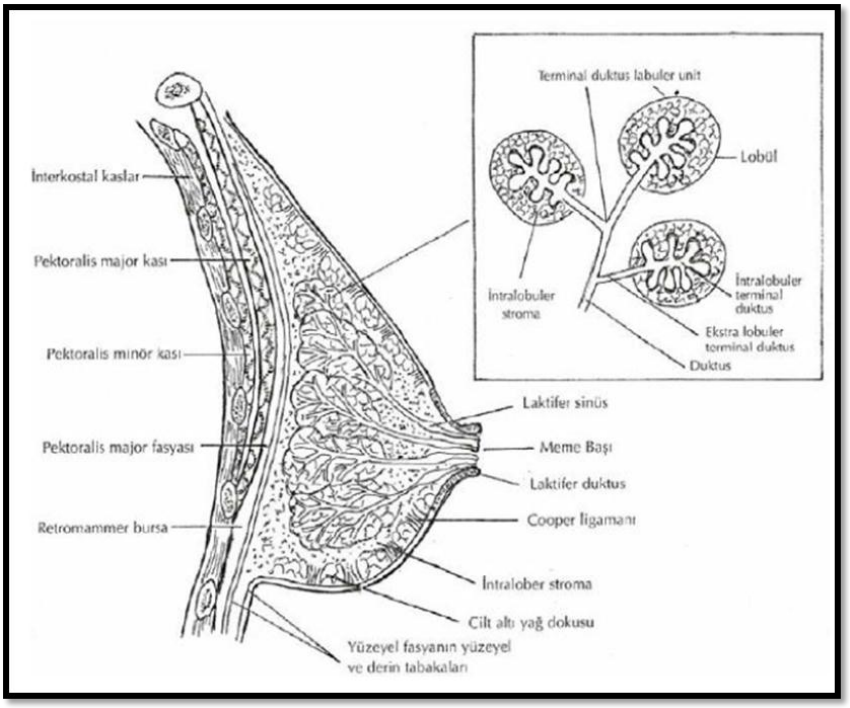


Şekil 1. Süt çizgileri ve aksesuar meme dokusunun gelişebileceği yerler

Genellikle üst dış kadranda meme dokusu daha yoğun olarak izlenmektedir. Üst dış kadranın küçük bir uzantısı pektoralis majör kasının alt dış kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır ve derin fasya boyunca aksillanın apeksine kadar uzanım gösterebilir (aksiller kuyruk) (15). Erişkin bir kadında meme dokusu göğüs ön duvarında, süperfisyal fasyanın yüzeyel ve derin tabakaları arasında yer alır (20). Memenin superior kısmında belirgin olan, meme başına ve deriye doğru uzanan süperfisyal fasyanın yüzeyel kısmında, fibröz bantlardan oluşan lifler mevcuttur. Cooper ligamanları denilen bu yapılar meme dokusunu septasyonlara ayırmakta ve parenkime

destek vermektedir. Malign meme lezyonlarındaki meme derisindeki çekintiler bu yapıların infiltre olması ile gelişen fibrozisden kaynaklanır. Bu infiltrasyon memedeki portakal kabuğu görünümünün oluşmasının da nedenidir (16─18).

Meme dokusu asini ve duktusları oluşturan epitelyal parankim ile onları destekleyen kas ve fasya elemanları, değişik miktarlarda yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatiklerden oluşur. Epitelyal parankim, her biri ayrı ayrı salgı kanalları ile meme başına açılan 15-20 kadar lobdan oluşur (20). Her lob meme dokusunun temel fonksiyonel ünitesi olan 20-40 kadar lobül içerir. Her bir lobülde toplayıcı duktus çevresinde gruplaşmış, sayıları 10 ile 100 arasında değişen asinüsler bulunur. Asinüsler birleşerek intralobüler ve ekstralobüler segmentten oluşan terminal duktusa açılırlar (21). Bir terminal duktus ile buna açılan asinüsler terminal duktal lobüler üniteyi (TDLÜ) oluşturur (22). Çoğu invaziv meme kanseri TDLÜ' den gelişir. Birkaç adet lobülün terminal duktuslarının birleşmesiyle laktifer (segmental) duktus oluşur. Her lobun ayrı bir laktifer duktusu olup bunlar arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerlerler ve meme başının altında "laktifer sinüs" olarak isimlendirilen bir genişleme oluştururlar. Daha sonra ampulla olarak isimlendirilen ve koni şeklindeki boşaltıcı bir bölümle meme başından dışarı doğru açılırlar (Şekil 2) (21).



Şekil 2. Sagital kesitte normal memenin glandüler ve duktal anatomisi

Meme başı areola orta kesiminde yerleşmiş koni ya da silindir şeklinde çıkıntıdır. Genellikle 4. interkostal aralıktadır. Ancak kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Meme başının ucunda laktifer sinüslerin açıldığı yerler vardır. Areola, meme başı çevresinde yer alan 15-20 mm çapında pigmente olmuş bir bölgedir. Derisinde bulunan yağ bezleri areola üzerindeki küçük kabartıları (Morgagni tüberkülleri) oluştururlar. Ayrıca areola üzerinde ve çevresinde deriye yakın meme bezlerinin büyümesinden oluşan daha büyük tüberküller (Montgomery tüberkülleri) görünür (23, 24).

Meme glandı ter bezlerinin modifiye bir formudur ve gerçek bir kılıf ya da kapsül ile çevrelenmez. Özellikle gebelik ve laktasyonda prolaktin ve progesteron etkisi ile mevcut glandların büyümesi ve yeni glandüler dokunun oluşumu nedeni ile memede hacim artışı izlenir. Kadınların birçoğunda, menstrüel siklus süresince, gonadotropik hormonların (follikül stimülan hormon ve lüteinizan hormon) artışına bağlı olarak, özellikle siklusun üçüncü ve dördüncü haftalarında, meme dokusunda hafifçe büyüme gözlenir. Bu duruma en önemli etken memelerdeki sıvı birikimidir. Toplam meme hacmi menstruel siklusun 6. ve 15. günleri arasında en düşük düzeydedir (20).

Memenin arteryel, venöz yapısı ve lenfatik boşalımı meme hastalıklarının değerlendirilmesinde önemlidir.

Memenin arteryel beslenmesi; Memenin arteryel kanlanmasının önemli bir kısmı internal mammaryan arterin anterior ve posterior medial dalları (%60) ile lateral torasik arterin lateral mammaryan dalı (%30) tarafından sağlanır (25). Daha az bir oranda posterior interkostal arter ile torakoakromiyal arterin pektoral dalı memenin arteryel kanlanmasına katkıda bulunur. İnternal mammaryan arter meme parenkiminin medial ve santral kesimini, lateral torasik arter süperolateral kesimini, interkostal arterler süperior kesimini kanlandırır (26).

Memenin venöz dolaşımı; Venöz drenajda varyasyon sıktır (15, 16). Memenin venöz dolaşımı, arteryal dolaşıma paralel seyreder. Memenin venleri yüzeyel ve derin venler olarak iki ayrı grupta değerlendirilebilir. Yüzeyel venler yüzeyel fasyanın hemen altında bulunur ve internal mammaryan vene açılmak üzere perforan venlere katılırlar. Her iki memedeki yüzeyel venler birbiri ile anastomoz yaparlar ve internal mammaryan venlere dökülürler. Derin venler de memenin en büyük venleri olan ve internal mammaryan vene dökülenler, boyut ve dağılımları daha farklı olan ve aksiller vene dökülenler ile interkostal venlere dökülenler olmak üzere üç ana gruba ayrılırlar. Bu üç yol aracılığıyla

meme kanseri akciğere metastaz yapabilir. Bunun dışında posterior interkostal venler arkada vertebral venöz pleksusa açılır ve böylece meme karsinomu akciğerlere ulaşmadan retrograd akım yoluyla iskelet sistemine (vertebra, kafatası, pelvis vb.) metastaz yapabilir (27).

Memenin lenfatik dolaşımı; Memenin lenfatik drenajı başlıca üç yoldan olur

1. Aksiller lenf nodları, memenin toplam lenfatik akımının %75-97'sini alır.

    a. Eksternal mammaryan lenf nodları

    b. Skapular lenf nodları

    c. Santral lenf nodları

    d. İnterpektoral lenf nodları (Roter Ganglionları)

    e. Vena aksillaris civarındaki lateral lenf nodları

    f. Subklaviküler lenf nodları

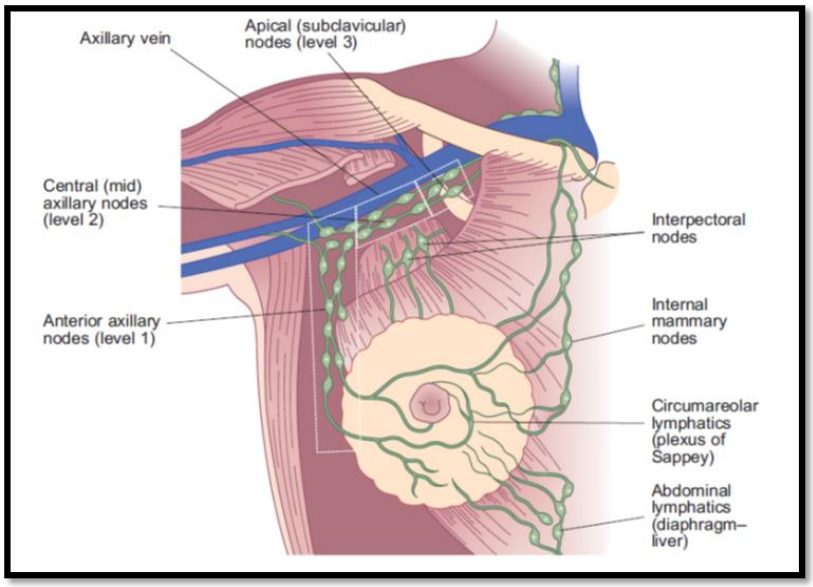
2. Parasternal (mammarya interna) lenf nodları, memenin toplam lenfatik akımının %3-25'ini alır.

3. Posterior interkostal lenf nodları

Memenin lenfatik drenajı ağırlıklı olarak aksillaya doğru gerçekleşir. Aksillar lenf nodları, anatomik olarak, pektoralis minor kasına göre yerleşimlerine bakılarak üç gruba ayrılırlar. Pektoralis minör kasının alt sınırının lateralinde ya da inferiorunda yer alan lenf nodları Level I olarak adlandırılır. Bu gruba eksternal mammaryan, aksiller ven ve skapuler lenf nodu grupları girer. Eksternal mammaryan grup memenin lenfatik drenajının büyük kısmını yapmaktadır. Pektoralis minör kasının posterioruna yerleşen lenf nodları Level II grubu olup, bu grup santral ve bir kısım subklavikuler lenf nodu grubunu içerir. Level III lenf nodları pektoralis minor kasının üst sınırının süperiorunda ve medialinde yer alırlar ve subklavikular lenf nodu grubunu kapsarlar. Ayrıca sternuma paralel internal mammaryan ve interkostal lenf nodlarına ve transpektoral geçip supraklavikular lenf nodlarına drenaj oluşmaktadır. Malign tümörlerin yayılımındaki rolü sebebiyle meme lenfatik drenajının klinik önemi büyüktür. Dış kadrandaki kanserlerin aksiller, orta ve iç kadrandaki kanserlerin internal mammaryan lenf nodlarına metastaz yaptıkları görülür. Süperfisyal lenfatikler de anterior abdominal

duvar boyunca veya orta hattı geçerek kontralateral memeye drene olurlar (Şekil 3) (28, 29).

Memenin innervasyonu; Meme sinirleri 2-6 'ıncı interkostal sinirlerin ön dallarından gelir. Meme başı ve areolanın dermisinde çok sayıda çok dallı serbest sinir uçları bulunur. Areola ve meme derisinde ise çok sayıda Ruffini ve Krause cisimcikleri bulunur. Bunlar meme başının ereksiyonunu sağlar (30).



Şekil 3. Memenin lenfatik drenajı.

2.2. MEMENİN MALİGN LEZYONLARI

Akciğer kanserinden sonra kadınlarda en sık kanserden ölüm nedeni meme kanseridir (1, 2). İleri yaş, önceden meme kanseri hikayesi olması, aile hikayesinin pozitif olması, atipik hiperplazi ve noninvaziv meme lezyonu hikayesi olması, ilk doğumun geç yaşta olması, hormon replasman tedavisi ve genetik nedenler meme kanser riskini artıran nedenlerdir.

2.2.1. Karsinoma in situ

2.2.1.1. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

Duktal karsinoma in situ (DKİS) histopatolojik olarak TDLÜ' de bazal membran invazyonu olmadan prolifere olmuş malign duktal epitel hücrelerinin duktal sistemi doldurulmasıyla karakterize bir lezyondur (2). İnvaziv meme kanserine

dönüşebildiğinden erken tanısı önemlidir. DKİS, invaziv tümörlerle ilişkili olabilir veya invaziv kanser olmaksızın ortaya çıkabilir (31). Olguların %30'u multisentrik yerleşimlidir. En sık insidans 40-60 yaş arasındadır. Mamografik taramalarda saptanan tüm meme kanserlerinin % 20-25' inde DKİS mevcuttur (2, 32). DKİS nadir de olsa kitle şeklinde ortaya çıkabilmesine rağmen daha sıklıkla asemptomatiktir ve mamografide saptanan kalsifikasyonlarla kendini gösterir. Tarama mamogramlarının yaygınlaşması nedeniyle DKİS tanısı artmaktadır (33).

DKİS'ler histolojik olarak mikroskobik yapılarına göre çeşitli alt gruplara ayrılırlar. Genel olarak DKİS'ler komedo ve non-komedo DKİS olarak iki ana gruba ayrılır (34, 35). Olguların bir kısmında alt tipler bir arada bulunduklarından yapısal özelliklere göre sınıflandırmak güç olabilir (36). Genellikle Van Nuys veya Holland sınıflaması kullanılmaktadır (34). Sınıflandırmanın şeklinden çok önemli olan DKİS'lerin hangi şeklinin invazyona yada lokal nükse eğilimli olduğunun ortaya konulabilmesidir.

Komedo DKİS: Komedo karsinomlar DKİS'lerin %45-67'sini oluşturur (36). Dominant bir solid intraduktal kitle ve duktal çapın %50'sine kadar varan oranda santral nekroz alanları zemininde gelişen kalsifikasyonlarla karakterizedir. Diğer alt tiplere oranla daha yüksek bir malign potansiyel taşır. Histolojik olarak da daha anaplastiktir. Kitle boyutu ile mikroinvazyon ve ipsilateral rezidüel kitle arasında ilişki bulunmaktadır (37).

Non-komedo DKİS: Solid ve kribriform karsinom alt tipleri tek bir kadran ile sınırlı olup, daha yüksek bir farklılaşma derecesi gösterirler. Mikropapiller karsinom genellikle birkaç kadrana yayılır ve multisentrik gelişim gösterir. İn situ papiller karsinom ise duktus içerisinde sınırlı veya intrakistik papiller DKİS olarak görülebilir (37, 38).

DKİS olgularının tipik mamografik bulgusu mikrokalsifikasyonlardır. Değişik kaynaklarda olguların %80-85'inde mikrokalsifikasyon şeklinde ortaya çıktığı, kalan %15 olguda ise yapısal distorsiyon, kitle veya asimetrik yoğunluk artışı şeklinde bulgu verdiği bildirilmektedir (34, 35). Mikrokalsifikasyon genelde orta ve yüksek grade lezyonlarda görülür. Bir duktus boyunca yayılım gösteren, ince lineer dallananan, pleomorfik ve küme yapan mikrokalsifikasyonlar şeklinde saptanır. Ultrasonografi (USG)'de çoğunlukla DKİS normal meme dokusundan ayırt edilemez (33, 35, 39).

DKİS' un meme MRG özellikleri invaziv duktal karsinom (İDK)'dan daha çok çeşitlidir. DKİS, meme MRG' de İDK' ye göre okült kalmaya meyillidir (40). Uygun bir teknikle yapılmış meme MRG' de invaziv kanserlerin önemli çoğunluğu saptanırken, DKİS vakalarının %5' i ile %60' ı yanlış negatif görüntü ortaya çıkarabilmektedir. Meme MRG' de görülmeyen DKİS lezyonları küçük olmaya meyillidir ve histolojik spesmenlerde anjiogenez bulguları olmayabilir (40). Meme MRG' de İDK ile birlikte olsun ya da olmasın DKİS' in intraduktal yayılımına bağlı olarak lineer veya dallanan kontrastlanma paterni sıklıkla vardır (40). Daha az olarak kümeleşmiş (clumped) ve bölgesel kontrastlanma alanları saptanır. (41). DKİS bazen, özellikle invaziv kanserle ilişkili ise fokal kontrastlanan bir kitle olarak saptanabilir. DKİS' in kontrast tutulum dinamiği çeşitlilik gösterebilir (40, 42). Yüksek grade DKİS odakları, malignite düşündüren kontrast dinamikleri göstermeğe eğilimliyken (plato veya wash-out), birçok DKİS odağı benignite düşündüren progresif kontrastlanma paterni gösterir (42).

2.2.1.2. Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS)

Güncel sınıflamada LKİS karsinom olarak değil, ciddi bir lobüler atipi olarak kabul edilmektedir. İnvaziv lobüler ya da duktal karsinom gelişme riski mevcuttur. LKİS olgularında infiltratif lobüler karsinom gelişme riski normal popülasyona kıyasla 9 kat fazladır ve bu olgular yaşamları boyunca her yıl için %1-2 risk altındadır (32). LKİS tipik olarak premenapozal kadınlarda görülür. %50 oranında multisentrik, %30 oranında bilateral izlenir. Ortalama görülme insidansı %0.8-6 arasındadır. DKİS' den farklı olarak mamografide mikrokalsifikasyon görülmemektedir. Tipik klinik, mamografik ve sonografik bulgusu yoktur. Nadiren asimetrik meme dokusu şeklinde izlenebilir. Başka sebeplerle yapılan biyopsiler ile tanı alır (43). MRG, mamosonografinin negatif olduğu bazı olgularda hastalığın tanısında sınırlı yararlılık gösterebilmektedir. MRG' de LKİS alanlarında diffüz kontrast tutulum varlığı saptanmıştır (44).

2.2.2. İnvaziv Karsinom

İnvaziv meme kanseri, günümüzde özel olmayan tipte duktal karsinom ve özel alttipler olarak sınıflanmaktadır. Özel alttipler içinde yer alan meme kanserleri, spesifik tanımlamalara sahipken, özel olmayan tip ise, özel alttipler dışındaki karsinomları içeren bir çöplük gibidir. Özel olmayan tipte invaziv duktal karsinomlar tüm meme

kanserlerinin yaklaşık %60-75'ini kapsar. Özel alttipler ise %20-25'ini oluşturur ve lobüler, tübüler, papiller ve müsinöz tümörler bu grup içinde en yaygın tipleri temsil eder (45, 46).

2.2.2.1. İnvaziv Duktal Karsinom (İDK)

İDK, terminal duktal lobüler üniteden kaynaklanır. Mamografide İDK daha çok fokal bir kitle veya yapısal bozulma alanı olarak ortaya çıkar. Spiküle bir kitle İDK'nın klasik mamografi görüntüsü olmakla beraber düzgün veya lobule bir kitle olarak ortaya çıkabilir. %30-40' ı mamografide mikrokalsifikasyonlar içerebilir. USG'de genelde arkasında akustik gölgelenme gösteren hipoekoik lezyon şeklinde saptanır. Diffüz büyüme paterni gösterenler mamosonografik olarak güçlükle saptanır ve mamografik olarak mikrokalsifikasyonun eşlik etme olasılığı daha düşüktür. Bu olgularda MRG önem taşımaktadır.

MRG'de, İDK genellikle spiküle yada irregüler konturlu fokal kontrast tutan kitle olarak ortaya çıkar. Küçük lezyonlarda konturları değerlendirmek çok daha zor olabilir. Hatta düzgün veya lobule konturlu fokal kontrast tutan lezyonlar bile tek başına maligniteyi dışlayamaz. Halkasal kontrast tutulumu gibi bazı kontrast tutulum paternleri yüksek olasılıkla maligniteyi düşündürür ve sıklıkla İDK'da görülür. İDK, daha sık olarak wash-out veya plato kontrast tutulum paterni gösterir. Giderek artan tarzda kontrast tutulum paterni maligniteyi dışlamaz, ayrıca giderek artan tarzda kontrast tutan lezyonun morfolojisi şüpheli ise histolojik örnekleme gerektirir (41, 47).

2.2.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK)

İnsidansı kullanılan diagnostik kriterlere ve hasta popülasyonuna göre değişkenlik göstermekle birlikte tüm invaziv meme kanserlerinin % 10-15' idir (48). Malign hücreler diğer meme tümörlerine oranla daha küçük, pleomorfizm daha az, mitotik indeks düşük ve nekroz daha nadir olarak görülmektedir (49). İDK'dan sonra ikinci en sık görülen meme kanseridir. Kitle oluşturmadığından klinik olarak tanısı güçtür. Radyolojik tanısı, takibi ve diğer meme kanserlerinden ayrımı zordur (48). Genellikle diffüz büyüme paterni ve yapısal distorsiyon şeklinde saptanır. İLK tipik olarak belirgin desmoplastik reaksiyon oluşturmaksızın normal stromayı invaze eden tümöral hücre grupları veya hücre kolonlarından oluşmaktadır. Multiple ve bilateral olması daha yaygın olmakla birlikte sörvileri İDK' ya göre kısmen daha iyidir (48).

Mamografik olarak erken dönemde tanınması oldukça zor bir tümördür. Belirsiz sınırlı asimetrik yoğunluk, spiküle konturlu kitle mamografik bulgular arasında sayılabilir. Yoğun meme parankimi olan hastalarda maskelenip hiçbir bulgu vermeyebileceği de akılda tutulmalıdır (17, 35). Mamografide saptanma oranı %57' den %81' e kadar değişkenlik gösterebilir (48). Şüpheli mikrokalsifikasyon kümesi İDK kadar sık görülmez. Mamografide en sık spiküle kitle şeklinde (%45-65) görülülürler (48). USG, ele gelen ve mamografik olarak şüpheli bir alandaki kitleyi gösterebilir (50). Diğer histolojik tiplerin aksine hiperekoik kitle şeklinde de izlenebilirler. Ancak kitle oluşturmayan tipler sadece yapısal bozulma şeklinde bulgu verebilir ve bu nedenle gözden kaçabilir.

MRG tanıda ve tümörün yayılımının gösterilmesinde mamografiye göre daha başarılı bir yöntemdir (17). MRG'de İLK'nın morfolojik görünümü değişkendir. En sık ve kolay tanı alan görünümü fokal kontrast tutan kitle şeklindedir. Normal glandüler paterne benzer şekilde diffüz kontrast tutulumu da gösterebilir. Kontrast madde washoutu diğer meme kanserlerinden farklı olarak gözlenmez, genellikle artan gecikmiş maksimal kontrastlanma saptanır (48). İLK'ların metastaz yapma eğilimi İDK'lardan farklılık gösterir. İLK'lar leptomeninkslere, peritona, retroperitoneal alana ve gastrointestinal sisteme metastaz yapabilir (35, 51, 52).

2.2.2.3. Medüller Karsinom

Medüller karsinomlar İDK'ların spesifik bir tipidir. Tüm meme kanserlerinin %5' inden azını kapsarlar (53). Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte hastaların %40-60'ı 50 yaşın altındadır (54). Çok selülerdirler. Bunlar, az fibrotik stroma yapısı ve geniş periferik lenfositik infiltrasyon gösteren iyi sınırlı tümörlerdir. Bu kanserlerde fibrotik stromanın nispeten eksikliği, kitleyi yumuşak, dolgun görünümlü hale getirir. Genellikle 3 cm'nin altında tanı alırlar (55). Medüller karsinomun mamografik bulgusu iyi sınırlı, yuvarlak vaya oval kitledir. Ancak kitle konturlarında mikrolobülasyon görülebilir veya kitle belirsiz sınırlı olabilir (17, 34, 35). Sonografik olarak iyi sınırlı, genellikle lobüle konturlu, heterojen yapıda posterior akustik güçlenme gösteren hipoekoik kitle şeklinde görülürler (17, 35). Fibroadenomdan ayrımı zor olabilir (56). Yüksek selülarite ve lenfoplasmositik infiltrasyon nedeniyle MRG'de internal homojen kontrastlanma gösterirler. Sıklıkla tip 2 kontrastlanma paterni gösterirler (53)

2.2.2.4. Müsinöz (Kolloid) Karsinom

Müsinöz veya kolloid karsinom stroma ile ilişkili yoğun miktarda ekstraselüler, ekstralüminal mukus içerir. Müsinöz kanserler nadirdir ve tüm meme kanserlerinin %1-3' ünü oluşturur (57). Genellikle ileri yaş grubunda izlenirler. 75 yaş üstünde saptanan meme kanserlerinin %7' sini müsinöz kanser oluşturmaktadır. 35 yaş altı hastalarda bu oran %1 civarındadır (53). Müsin içeriği nedeniyle, klinik olarak yumuşak kıvamlı kitle olarak bulgu verir (17, 35). Müsinöz kanserler yavaş büyürler ve diğer kanserlere göre daha iyi prognoz gösterirler. Genellikle düzgün sınırlı, nadiren lobüle konturlu kitleler şeklinde saptanır. Lenf nodu metastazı yapmazlar. Bazı formlarında invaziv kanserler ile ilişki mevcuttur ve bu durumda prognoz daha kötüdür (58).

Mamografide, yuvarlak veya oval şekilli, yüksek dansiteli, lobüle veya multilobüle konturlu kitle şeklinde izlenir. Sınırları belirsiz olabilir, daha düşük oranda da spikülasyon izlenebilir. Mikrokalsifikasyon saptanması nadirdir. USG bulguları nonspesifiktir. Solid ve kistik komponeti olan mikst kitleler şeklinde izlenebilir (17, 35). Küçük kolloid karsinomlar yağ lobülüne benzer ekoda olabileceği gibi yağa göre heterojendir. Birçoğunda ince ekojen kapsül seçilebilir ve akustik gölge izlenmez. Genellikle mikrolobülasyon izlenir (35).

MRG' de müsin içeriğinden dolayı diğer birçok meme malignitesinden farklı olarak T2A sekanslarda hiperintens olarak görülen, lobüle, oval şekilli ve düzgün konturlu kitleler şeklinde izlenir. Lezyonun periferinde hücreler, santralinde müsin olması nedeniyle rim tarzında konrast tutulumu saptanır (53). Kontrastlanması yavaştır (17).

2.2.2.5. Tübüler Karsinom

Tübüler karsinom sınırlı metastatik potansiyeli olan oldukça iyi prognozlu bir kanser tipidir (51). Tarama mamografisinin kullanılmasıyla birlikte insidansı artmıştır (51, 52). Tübüler karsinom tüm meme kanserlerinin %2' sinden azını ve mamografide tespit edilen kanserlerin yaklaşık %20' sini oluşturur. Ortalama görülme yaşı kırklı yaşlardır. Genellikle küçüktürler ve aksiller lenf nodlarına nadiren metastaz yaparlar; dolayısıyla iyi prognoza sahiptirler. Mamografik olarak küçük, spiküle veya belirsiz sınırlı, periferik yerleşimli lezyonlar şeklinde görülürler. Sonografik olarak açılı köşeleri olan, spiküle veya kalın ekojenik halo ile çevrili kitleler şekline görülürler. İç ekosu ve akustik gölgelenmesi lezyonun boyutu ile ilişkili olarak değişmektedir. MRG'de spiküle

kitle şeklinde izlenebilirler. Bu tümörlerin MRG paternlerini spiküle invazif duktal karsinomdan ayırt etmek mümkün değildir (35, 55, 59)

2.2.2.6. Papiller Karsinom

Papiller karsinom meme kanserlerinin %1-2' sini oluşturur. Histopatolojik bulgusu epitelyal komponenti destekleyen fibrovasküler stromanın dallanmasıdır. Myoepitelyal plak yokluğu benign papiller lezyonlardan papiller karsinomu ayırdetmeyi sağlayan bir özelliktir. Kistik komponent varsa intrakistik papiller karsinom olarak adlandırılır (55). Mamografik bulgular tümörün intrakistik olup olmamasına, eşlik eden DKİS komponentinin varlığına göre değişkenlik göstermektedir. İntrakistik papiller karsinomlar mamografik olarak çevresindeki kistin morfolojik özelliklerini yansıtırlar ve düzgün konturlu lezyonlar şeklinde görülürler. Ancak invazyona bağlı olarak kist duvarında değişiklikler oluşmuşsa veya kist içerisindeki hemorajiye bağlı olarak yoğunluğu artmışsa basit kistten ayırt edilebilir (17). İntrakistik mural nodül içerisinde bazen kendi başına, bazen eşlik eden intraduktal komponente bağlı ince granüler mikrokalsifikasyonlar görülebilir (35). İntraduktal yerleşimli papiller karsinomlar ancak duktus genişlediğinde ve iyi sınırlı kitle oluşturduğunda mamografik olarak görülebilir hale gelmektedir. Sonografik olarak intrakistik ise mural nodül, kalın ve düzensiz duvar yada kalın septa şeklinde görülebilir. İntrakistik yerleşimli olmayanlar intraduktal hipoekoik nodüler lezyonlar şeklinde izlenirler. MRG'de kontrast tutmayan internal septaları olan, düzensiz kenarlı, ılımlı kontrast tutan kitleler şeklinde tanımlanırlar (55).

2.3. MEME KANSERİ EVRELEMESİ

Meme kanserinin evrelemesinde T (tümör) N (nod) M (metastaz) sistemi kullanılmaktadır. TNM evrelemesinde 2012 yılında revize edilen American Joint Commite on Cancer (AJCC) 7. versiyonu kullanılmaktadır (Tablo 1,2) (60).

Tablo 1. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonu

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ Tis (DKİS): Duktal karsinoma in situ Tis (LKİS): Lobüler karsinoma in situ Tis (Paget): Meme başının, altta yatan meme dokusunun invaziv karsinomu ve/veya karsinoma in situ (DKİS ve/veya LKİS) tanısıyla ilişkili olmayan Paget hastalığı. Altta yatan parenkimin Paget hastalığı ile ilişkili karsinomları, boyuta göre sınıflandırılmalı ancak Paget hastalığının varlığı işaret edilmelidir.
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm T1mi: Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm T1a: Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm T1b: Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤10 mm T1c: Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük çapı >20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük çapı >50 mm
T4	Herhangi bir boyuttaki tümörün direkt göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu vardır. T4a: Yalnızca pektoral kas yapışıklığını/invazyonunu içermeyen göğüs duvarı tutulumu vardır T4b: İnflamatuar karsinom için gerekli olan özellikleri karşılamayan, cilt ülserasyon ve/ veya ipsilateral satellit nodülleri ve/ veya ödemi (peau d'orange dahil) vardır T4c: Hem T4a hem de T4b T4d: İnflamatuar karsinom
Not: Tek başına dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilmez.	
Bölgesel lenf nodları klinik evreleme(N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış, vs.)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral mobil level I, II aksiller lenf nodu metastazı
N2	İpsilateral, klinik olarak fikse veya yığın yapmış level I, II aksiller lenf nodu metastazı veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz.
N2a	İpsilateral birbirlerine veya diğer yapılara fikse (yığın yapmış) veya yapışık level I, II aksiller lenf nodu metastazı.
N2b	Klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp sadece ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz

N3	Level I, II aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikular (level III aksiller) lenf nodu metastazı, veya klinik olarak level I, II aksiller lenf nodu metastazı kanıtı ile birlikte ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya internal mammaryan lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı.
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı
N3b	İpsilateral internal mammaryan lenf nodu ve aksiller lenf nodu metastazı
N3c	İpsilateral supraklavikular nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastazın klinik veya radyografik kanıtı yok cM0(i+): Klinik veya radyografik uzak metastaz kanıtı yoktur fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskobik olarak saptanmış tümör hücreleri vardır.
M1	Klasik klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış 0.2 mm'den büyük saptanabilir uzak metastazlar vardır.

Tablo 2. Anatomik evre/ prognostik gruplar

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1*	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Notlar:

* T1, T1mi içerir.

**Nodal mikrometastazlar ile birlikte olan T0 ve T1 tümörler Evre IIA'ya dahil edilmemektedirler ve Evre IB olarak sınıflandırılmaktadırlar.

2.4. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognostik faktörler hastaların doğal seyrini önceden belirlemek amacıyla tanımlanmış özelliklerdir. Hastalarda prognostik faktörlerin belirlenmesi hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımın tahmini olarak belirlenmesi ve tedavi seçimi konusunda klinisyene yol gösterir. Meme karsinomlarında prognostik faktörler majör ve minör olarak gruplanabilir.

2.4.1. Majör Prognostik Faktörler

1. Tümörün invaziv ya da insitu karsinom olması: İnsitu karsinom duktal sistemde sınırlı olup metastaz yapma özelliği taşımaz. Bu nedenle cerrahi kür şansı vardır. Aksine, invaziv karsinomların en az yarısına tanı esnasında lokal ya da uzak metastaz eşlik etmektedir (52). DKİS ve bunlardan gelişen invaziv karsinomların grade'leri ve histolojik tipleri arasında önemli ilişki olduğu bulunmuştur. Örneğin düşük grade'li olan tübüler karsinom, mikropapiller ya da kribriform DKİS'den gelişir; yüksek grade'li bir İDK ise solid veya komedo insitu DKİS'den gelişmektedir (61).

2. Uzak metastaz: Meme karsinomları uzak metastazlarını en sık akciğer, kemik, adrenal gland, beyin ve meninkslere yapmaktadır (52). Özellikle hormon tedavisine cevap veren hastalarda adjuvan terapiler ile uzun süreli remisyonlar sağlanabilmesine rağmen, uzak metastazın varlığı tam kür sağlanmasını olanaksız kılmaktadır (52).

3. Aksiller lenf nodu metastazı: İnvaziv karsinomlarda uzak metastazın olmaması halinde aksiller lenf nodlarının tutulumu en önemli prognostik faktördür (52)**.** Tüm lenf nodları negatif olan bir olguda 10 yıllık sağkalım %70–80 iken, 1–3 pozitif lenf nodu varlığında bu oran %35-40'a, 10'dan fazla pozitif lenf nodu varlığında ise %10-15'e düşmektedir (52).

4. Tümör çapı: Tümör çapı, lenf nodu tutulumundan sonra, en önemli ikinci parametre olup tek başına kullanılabilen en önemli prognostik faktördür (52, 45, 61). Lenf nodu tutulumu olmayan bir olguda karsinom alanının çapı 1 cm'den az ise bu hastanın prognozu kansersiz bir hastanınkine yakındır. Diğer yandan tümör çapı 2 cm'yi bulan olguların yaklaşık yarısında lenf nodu metastazı mevcut olup, bu kadınların çoğu en sonunda hayatını meme kanseri nedeniyle kaybetmektedir (52).

Multipl invaziv odak görülen olgularda, odaklar aynı kadranda ise multifokalite, farklı kadranlarda ise multisentrisiteden bahsedilir. Multisentrik veya multifokal tümörlerde,

AJCC evrelemesinde büyük boyutlu tümör odağı esas alınır (61). Multifokalite/multisentrisite varlığı bağımsız bir prognostik faktör olmamakla birlikte hastaya yapılacak olan meme koruyucu cerrahi veya mastektomi kararının verilmesinde önemlidir (62).

2.4.2. Minör Prognostik Faktörler:

1. Histolojik tip: Histolojik tiplendirme için WHO–2003 (World Health Organization - Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 3) (45). İnvaziv meme karsinomlarının çoğunluğu İDK morfolojisindedir. Tümörün %50'den fazlası spesifik tiplere uymuyorsa ''İDK (NOS)'' şeklinde adlandırılır (45). Bu tipte 30 yıllık sağkalım %20'lerde iken tübüler, müsinöz, lobüler ve papiller karsinom gibi spesifik tiplerde %60'lara ulaşmaktadır (52).

2. Histolojik grade: Histolojik grade'in yüksek olması, lenf nodu tutulumu ve tümör çapından bağımsız olarak, uzak metastaz ve kısa sağkalım süresi ile ilişkilidir (45). Grade I tümörü olan olguların %85'i, grade II'lerin %60'ı, grade III'lerin %15'i 10 yıllık sağkalım süresine sahiptir (52).

3. Lenfovasküler invazyon: Artmış lenf nodu metastazı olasılığı ile ilişkili olup kötü bir prognostik faktördür. Tümör periferinde görülmesi anlamlıdır (52).

4. Östrojen ve progesteron reseptörü: Meme karsinomlarının %50–85'i ER eksprese eder ve olumlu bir prognostik faktör olarak kabul edilir. ER ve/veya PR ekspresyonu olgunun hormonoterapiden (adjuvan tamoksifen) fayda göreceğini gösterir. Bunun için tümör hücrelerinin en az %10'unda nükleer boyanma gerekir. ER ve PR'nin birlikte pozitif olduğu durumlarda hormonoterapiye cevap verme şansı %80 iken birinin pozitif olması halinde bu oran %40'tır (52, 63).

5. HER2: HER2 (CerbB2) hücre kontrolünde çeşitli büyüme faktörleri için koreseptör görevi olan bir transmembran glikoproteinidir. Meme karsinomlarının %20– 30'unda eksprese edilir. Olguların %90'ında overekspresyonu 17q21 üzerindeki gen amplifikasyonuyla ilgilidir. Bu immünhistokimyasal olarak veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle tespit edilebilir. Çoğu çalışmanın sonucuna göre HER2 pozitifliği kötü prognozla ilişkili bulunmasına rağmen monoklonal antikor olan trastuzumab tedavisine cevap şansı doğmaktadır (52, 63).

Tablo 3. İnvaziv meme karsinomları

İDK (NOS)
İLK
Tübüler karsinom
İnvaziv kribriform karsinom
Medüller karsinom
Müsinöz (kolloidal) karsinom
Nöroendokrin tümörler
İnvaziv papiller karsinom
İnvaziv mikropapiller karsinom
Apokrin karsinom
Metaplastik karsinom
Pür epitelyal metaplastik karsinom
Epitelyal / mezenkimal metaplastik karsinom
Lipidden zengin karsinom
Sekretuar karsinom
Onkositik karsinom
Adenoid kistik karsinom
Asinik hücreli karsinom
Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom
Sebase karsinom
İnflamatuar karsinom

6. Proliferasyon indeksi: Flow sitometri, timidin labeling indeks veya hücre siklusunda salınan proteinlerin (örn. siklinler, Ki 67) immunhistokimyasal olarak tespit edilmesiyle ölçülebilir. Proliferasyon hızının yüksek oluşu kötü prognostik faktördür (52). ER-PR negatif olgularda Ki 67 indeksi yüksek olup kısa sağkalım süresi ile ilişkilidir (61). Siklin D1 amplifikasyonu meme tümörlerinin %15–20'sinde mevcut olup kötü prognozla ilişkilidir (45).

7. DNA içeriği: Anöploid tümörler diploid olanlara göre daha kötü prognozludur (52). Anöploidi kısa sağkalım süresi, ER negatifliği ve yüksek histolojik grade ile ilişkilidir (61). Meme karsinomlarının yaklaşık %25'inde Tp53 mutasyonları mevcut olup bu olgular genelde tedaviye yanıt vermezler ve sağkalım süreleri kısadır (45). Kalıtımsal meme kanserlerinin BRCA1 ve p53 gen mutasyonu ile ilişkilendiği saptanmıştır (64).

8.Tanı sırasında yaş: Otuz beş yaş altındaki meme kanserlerinin prognozu kötüdür. Bu yaş grubunda görülen tümörler hızlı büyüyen, agresif tümörlerdir.

2.5. MEME KANSERİNDE SINIFLAMA

Normal meme dokusu duktuslar ve duktuslara açılan lobüllerden oluşur. Lobülleri ise bir araya gelen asiner birimler oluşturur. Asiner birimler, hormona duyarlı bir stroma içine gömülü yapılardır. Asiner birimlerin iç yapısı; bazal membran, myoepitelyal hücreler ve bu bazal membrana yapışık lümene bakan epitelyal hücrelerden oluşturur.

İmmünhistokimyasal incelemede glandüler hücreler sitokeratin (CK) 8/18 eksprese eder. Bazal myoepitelyal hücreler ise CK 5/6 ve CK 17 eksprese eder (65).

2.5.1. Histopatolojik Sınıflama

Meme kanserlerinin sınıflaması alınan materyalin mikroskobik incelemedeki morfolojik özelliklerine göre yapılmaktadır. Meme tümörlerinin %90'ını invaziv duktal ya da invaziv lobuler karsinom oluşturur. Duktal tip, meme kanserlerinin %80'ini oluşturur ve tübüler, mikropapiller, medüller gibi alt tiplere ayrılır. Bununla birlikte duktal karsinomaların %80'i hiç bir alt tipe uymayan ''not otherwise specified-NOS'' olarak isimlendirilen tipten oluşur. Lobüler karsinomlar meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturur (45). Tümörün tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivitesi incelenerek tümörün histolojik gradı belirlenir. Grad 1 iyi diferansiye, grad 2 orta diferansiye, grad 3 ise kötü diferansiye tümörü ifade eder.

2.5.2. Moleküler Sınıflama

Benzer histopatolojik özelliklere sahip olan meme kanserleri farklı klinik seyirler göstermektedir. Bu durum meme kanserlerinin gen ekspresyonunu temel alarak farklı alt tiplere ayrılmasına neden olmuştur (4, 5). Farklı moleküler alt tiplerin prognozu ve tedaviye yanıtı farklıdır (6, 7, 8). Alt tiplerin kesin ayrımı için DNA dizilim analizi gereklidir. Pahalı ve zaman alıcı olması nedeniyle DNA dizilim analizi klinik pratikte mümkün olmadığı için immünhistokimyasal belirteçlere (ER, PR ve Her2 durumu) bakılarak alt tipler belirlenir (Tablo 4) (9, 10). Ancak immünhistokimyasal çalışmaların genetik analizler ile uyumluluğu %41-100 arasında değişmektedir (11). Bunun sonucu olarak alttipleri ayırt etmek için ek alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 4. Reseptör durumuna göre moleküler alt tiplerin sınıflandırılması (66)

Alt tip	**Reseptör durumu**
Lüminal A	ER pozitif ve/veya PR pozitif, HER2 negatif
Lüminal B	ER pozitif ve/veya PR pozitif, HER2 pozitif
HER2	ER negatif, PR negatif, HER2 pozitif
Bazal	ER negatif, PR negatif, HER2 negatif

Lüminal A: Tüm meme kanserlerinin %50-60'ını oluşturur ve en sık görülen tiptir. Lüminal epitele benzer genomik özellik gözlenir. ER, PR, Bcl-2 ve CK 8/18 eksprese eder. HER2 eksprese etmezler, düşük gradlı, proliferasyon indeksi düşük olan

tümörlerdir. Prognozları diğer tiplere göre daha iyi olup beş yıllık sağ kalım oranı %80'den fazladır (5, 67─69). Steroid hormon reseptörü eksprese ettikleri için bu tip tümörlerin hormonoterapiye yanıtları iyidir (70).

Lüminal B: Tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturur (68). Lüminal A ile benzer genotipik özellikleri taşırlar, ancak yüksek gradlı, proliferasyon indeksi yüksek lüminal A ya göre daha agresif seyreden tümörlerdir (71). Beş yıllık sağ kalım oranı %40 olarak tanımlanmıştır (5).

Her2 Pozitif: Tüm meme kanserlerinin %15-20'sini oluşturur (68). 17q12 kromozomu üzerinde bulunan Her2 geninin ve hücre proliferasyonuyla ilgili genlerin aşırı ekspresyonunun gözlendiği tümör tipidir. Hormon reseptörleri negatif kötü prognozlu tümörlerdir. Beş yıllık sağ kalım oranı %31 olup yüksek rekürrens oranına sahiptir (5). Karsinogenezde HER2'nin aktive ettiği yolakların daha iyi anlaşılması HER2'yi tedavinin önemli bir hedefi haline getirmiş, HER2'ye karşı geliştirilen tedaviler ile prognozda önemli iyileşme sağlanmıştır (72). Trastuzumab HER2'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur ve HER2 (+) meme kanserinde neoadjuvant, adjuvant tedavide ve metastatik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (73, 74).

Bazal Benzeri: Tüm meme kanserlerinin %15-20 sini oluşturur (68) Bazal myoepitelyal hücreler gibi CK 5/6 ve CK 17 ekspresyonu vardır. ER, PR, HER2 eksprese etmezler. Ayrıca hücre proliferasyonu ve karsinogenezde rol oynayan c-kit, c-myc, EGFR gibi onkogenler aşırı sentezlenir ve p53 gen mutasyonu insidansında artış vardır. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında daha sık görülür (75, 76). Çoğunlukla erken yaşta görülen, yüksek gradlı, agresif, tanı anında daha büyük boyutta ve lenf nodu metastazı olan tümörlerdir (77). Kemoterapiye diğer gruplara göre daha iyi yanıt vermekle birlikte prognozu en kötü olan gruptur (75).

2.6. MEMEDE TIBBİ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Meme kanserini erken saptamak için asemptomatik kadınlarda tarama amacıyla ve semptomatik kadınların memesindeki anormalliği değerlendirmek amacıyla meme görüntülemesi yapılır.

Tarama amacıyla yapılan görüntülemede iki projeksiyondan oluşan standart mamografi tetkiki kullanılırken, diagnostik incelemede özel mamografik projeksiyonlar, US ve MR kullanılır (78).

2.6.1. Mamografi

Memenin temel inceleme yöntemidir. Kullanım alanları iki ana grup altında özetlenebilir: Tarama mamografisi ve tanısal mamografi. Tarama mamografisi herhangi bir şikayeti olmayan asemptomatik kadınlarda klinik olarak gizli olan meme kanserinin erken saptanabilmesi amacıyla yapılır. Palpe edilemeyen meme lezyonlarının saptanmasında en sensitif yöntemdir. Standart mamografide mediyolateral oblik ve kraniyokaudal imajlar alınır. Tarama mamografisinin meme kanserine bağlı ölümleri %18-30 azalttığı bilinmektedir (79). Tanısal mamografi incelemesi memede ele gelen kitle, ağrı, meme başı akıntısı, tarama mamografisinde anormallik gibi durumlarda tanıya yönelik yapılır (80).

Mamografide temel amaç malignite bulgusu sayılabilecek asimetrik dansite, parankimal kontur değişikliği, yapısal distorsiyon ve tümör ile birlikte olsun ya da olmasın mikrokalsifikasyonları saptamaktır. ACS (American Cancer Society) 40 yaş ve üzeri kadınlara yıllık tarama mamografisi önermektedir (81). Mamografinin duyarlılığı yaşla beraber artar. 40-50 yaşlarında duyarlılık aralığı %50-80 iken, 50 yaşın üstünde bu oran %70-90'lara kadar çıkmaktadır. Glandüler dokudan zengin olan dens meme yapısına sahip genç kadınlarda mamografinin duyarlılığı düşüktür (82).

2.6.2. Ultrasonografi (USG)

USG memenin benign ve malign lezyonlarının tanısında mamografiyi tamamlayıcı görüntüleme yöntemidir. Ayrıca 30-35 yaş altındaki kadınlarda primer inceleme yöntemi olarak kullanılır (83). Tetkikin ucuz olması ve iyonize radyasyon içermemesi avantajları iken mikro kalsifikasyonların ve derin yerleşimli lezyonların saptanamaması ise dezavantajlarıdır (84).

Yeni gelişen teknolojilerden elastografi meme lezyonlarının karekterizasyonunda yüz güldürücü sonuçlar vermiştir. Elastografi çalışmalarının temel çıkış noktası malign lezyonların benign lezyonlara göre daha sert olduğu tezidir. Sert dokular kompresyona daha fazla direnç gösterir ve elastografide düşük ekolu görüntü verir. Ayrıca malign kitleler çevrelerinde oluşan desmoplastik reaksiyon nedeni ile B-mod incelemeye göre daha büyük boyut verirler. Yapılan çalışmalarda elastografinin primer bir görüntüleme yöntemi olmasından çok USG'ye yardımcı bir yöntem olduğuna karar verilmiştir (85, 86).

Amerikan Radyoloji Koleji (American College of Radiology - ACR) meme USG endikasyonları;

- Mamografide saptanan lezyonların karakterizasyonu

- Mamografi görüntü alanına girmeyen veya meme dansitesi nedeniyle mamografide görüntülenemeyen ele gelen lezyonların değerlendirilmesi

- Ele gelen kitle şikayeti olan 30 yaş altı hastalar, gebelik ve laktasyon dönemindeki hastalarda ilk tanı yöntemi olarak

- Abse ön tanısı

- Meme implantları ve ilişkili problemlerin incelenmesi

- Radyoterapi tedavisi planlama

- Girişimsel işlemlere rehberlik (87).

2.6.3. Meme MRG

MRG, non-invaziv ve herhangi bir ağrıya neden olmayan bir görüntüleme yöntemidir. İyonizan radyasyon kullanılmaması önemli avantajlarındandır. Bazı lezyonlar hakkında mamografi ve ultrasonografi ile elde edilemeyen oldukça önemli bilgiler verir. Ancak tek başına bu modalitelerin yerini almaz. Meme kanserinin saptanması, evrelenmesi ve diğer patolojilerin saptanmasında mamografi ve ultrasonografiye ek bir araçtır (81).

Yumuşak doku kontrast rezolüsyonu ve yumuşak doku detayı çok yüksektir. Tüm meme görüntüleme modaliteleri arasında en yüksek duyarlılığa sahiptir. Bu duyarlılık %85-100 arasında değişir. İDK'da duyarlılık %95, İLK'da %96, DKİS'de %89'dur. Benign patolojilerde de duyarlılığı oldukça yüksektir. Ancak özgüllük %37-87 arasındadır (12). Fonksiyonel bilgiler ile morfolojik bulguları birleştirir. Ancak MR kapalı alan korkusu olan hastalarda uygulanması zor bir yöntemdir.

Meme MRG için genel kabul gören optimal bir teknik yoktur. Kabul edilen tek konu intravenöz kontrast madde uygulanması gerekliliğidir (88). Meme tümörlerinin gösterilebilmesi için yeterli düzeyde sinyal-gürültü oranı sağlayabilen yüksek uzaysal ve temporal rezolüsyon gerekmesi, yağ baskılama sekanslarının kullanılacak olması, gereklilik halinde difüzyon ve spektroskopi incelemesinin yapılabilecek olması nedeniyle tercih edilen cihazlar 1,5-3 Tesla olmalıdır (89). İnceleme prone pozisyonda ve her iki memenin içine girdiği, bazılarında kompresyon uygulanabildiği meme koili

ile yapılmalıdır. Kompresyon mamografi incelemesine benzer şekilde meme kalınlığını düşürmesi ve hareketi azaltması nedeniyle tercih edilmektedir (90). Yapılan incelemede en azından kontrast uygulamasından önce ve sonra T1 ağırlıklı görüntüler alınmalıdır. Dinamik seriler için de 2 dakikadan daha düşük temporal rezolüsyonu olan fast gradient eko sekansları önerilir (88). İyi bir uzaysal rezolüsyon içinse kesit kalınlığı ≤ 3 mm olmalı ve tercihen boşluk bırakılmamalıdır (91). Kontrast tutan lezyonun yağ dokusundan ayırt edilmesi için kontrastlı ve kontrastsız kesitler birbirinden çıkartılır. Bu işleme 'postprocessing subtraction' denir. Bu yöntemle mememin fibroglandüler dokusunun da sinyali silineceğinden yalnızca kontrast tutan lezyonun sinyali kalır. Bu sayede çok küçük lezyonların saptanabilirliği artar. Subtraksiyonla birlikte yağ baskılamalı sekansların kullanımı daha faydalıdır. (92). T2 ağırlıklı görüntüler kist veya fibroadenomların saptanmasında faydalıdır (93). Tek seansta sagittal, aksiyel ve koronal kesitlerin alınabilmesi ise önemli diğer avantajlarından birisidir. Kontrast madde verilmesinden sonra MR incelemeleri arka arkaya tekrarlanırsa kontrast tutulumunun dinamik natürü değerlendirilebilir. Buna dinamik MRG incelemesi adı verilir (94). Meme MRG incelemesinde kontrast madde olarak Gadolinium (Gd) türevleri kullanılır ve verilen kontrast madde miktarı 0.1-0.2 mmol/kg olmalıdır (92).

Meme glandının vaskülarizasyonu hormonal etkenlere bağlıdır. Memedeki kontrast tutulumu menstrüel siklusun evresine göre değişiklik gösterebilir. Menstrüel siklusun ikinci haftasında hormonal etkiye bağlı memedeki kontrast tutulumu minimaldir. Bu sebepten Meme MRG çekiminin menstrüel siklusn 7-14. günleri arasında yapılması daha uygundur (95). Olgu menopoza bağlı hormon replasman tedavisi alıyorsa çekimin tedaviye 6 hafta ara verildikten sonra yapılması uygundur (96).

Dinamik serilerde izlenen normal fibroglandüler doku kontrastlanması, arka plan kontrastlanması (APK) olarak ifade edilir (97). ACR BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflaması son versiyonu meme MR sözlüğüne APK eklenmiştir (98). APK'da dereceleme: %25'den az fibroglandüler doku kontrastlanması minimal, %25-50 hafif, %50-75 orta, %75'in üstü belirgin olarak raporlanır. APK'daki değişiklikleri açıklamak için kesin biyolojik mekanizmalar olmamakla birlikte çeşitli çalışmalarda APK derecesini etkileyebilecek bazı faktörler belirtilmiştir. Meme hormonal olarak dinamik bir organdır. Vaskülaritesi ve doku komponenti hormonal değişikliklerden (yaşlanma, menopoz, menstrüel siklus, hormonoterapi gibi) etkilenir.

Bu değişiklikler MRG'ye APK derecesinde ve fibroglandüler doku miktarında farklılık olarak yansır (99, 100).

Kontrast tutan bir lezyon saptandığında bunun malign ya da benign olduğu araştırılmalıdır. Bu ayrımda iki yaklaşım vardır. Birincisinde kontrast tutan lezyonun yapısal özellikleri incelenir. İkincisinde ise kontrastlanma kinetiği kullanılır (101).

Öncelikle kontrast tutan alanın tanımlanması gerekir. Bu kontrast tutulumu yer kaplayıcı bir lezyona uymayan ve prekontrast görüntülerde kitle konfigürasyonu göstermeyen küçük noktasal bir odak şeklinde ise foküs olarak adlandırılır (98). Bu odaklar özellikle premenstrüel dönemde ve hormon replasman tedavisi alan kişilerde daha sık görülür. Çoğunlukla çok sayıda dağınık, yaygın ve bilateraldir. Kontrast ve boyanma genellikle yavaş ve düşük yoğunlukludur. Meme MRG'de tesadüfi kontrast tutan foküslerin saptanma sıklığı %16-29 olarak bildirilmektedir (102). Sıklıkla hormonal değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkar ve eğer eşlik eden başka bulgu yoksa ileri tetkik veya takip gerektirmezler. Ancak meme kanserli olgularda evreleme amacıyla gerçekleştirilen incelemelerde, bu odakların malign (genellikle in situ duktal Ca) olma olasılığı daha yüksektir ve şüphe ile değerlendirilmelidir (102).

Kitleler T1A ve T2A kesitlerde karşılığı olan ve belirgin sınır çizen lezyonlardır. Kitleler şekil, sınır ve kontrast tutuş özelliklerine göre değerlendirilir. Kitle şekli oval (lobüle şekli de içerir), yuvarlak ve irregüler olarak, sınırları ise düzgün sınırlı, düzensiz sınırlı ve spiküler sınırlı olarak sınıflandırılmaktadır. Lezyonların kontrast tutulum özellikleri ise homojen, heterojen, halkasal kontrastlanma veya koyu internal septasyon olması şeklinde gruplandırılmaktadır (98).

Kitlesel olmayan kontrastlanma APK'dan farklı kontrast tutan alanları ifade eder. Prekontrast T1A görüntülerde normal parenkimden ayırt edilemez. Kitle etkisi göstermezler. Kitlesel olmayan kontrastlanma memedeki dağılımı ve internal kontrastlanma paternine göre değerlendirilir (98).

Kitlesel olmayan kontrastlanma dağılımına göre fokal, lineer, segmental, bölgesel, multipl bölgesel ve diffüz olarak tanımlanır (98).

a. Fokal: Bir kadranın %25'inden daha az kısmında kitlesel olmayan kontrastlanma

b. Lineer: Çizgisel kontrastlanma (duktus trasesinde veya değil)

c. Segmental: Duktal dallanma sistemine uyan şekilde meme başına doğru üçgen veya kama şeklinde kontrastlanma

d. Bölgesel: Bir kadranın %25'inden fazla kısmında duktal dağılıma uymayan kontrastlanma

f. Multipl bölgesel: İkiden fazla bölgesel kontrastlanma

g. Diffüz: Meme parenkiminin tamamında kontrastlanma

Kitlesel olmayan kontrastlanma internal kontrastlanma paternine göre homojen, heterojen, kaldırım taşı (clumped) ve kümelenmiş halka olarak tanımlanır.

3 tip zaman-kontrast intensite eğrisi vardır (Şekil 4) (101):

1. Tip I eğri (Persistan eğri): Kontrast madde enjeksiyonundan sonra 2 dakikadan daha uzun bir sürede sinyal intensitesinde persistan bir artış vardır. Benign lezyonların çoğunda görülen tiptir (92).

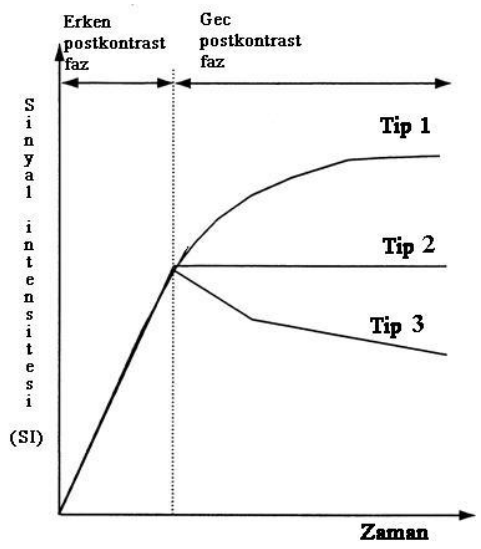
2. Tip II eğri (Plato eğrisi): Maksimum sinyal intensitesine 2 dakika içinde ulaşılır ve daha sonra eğrinin sinyal intensitesi sabit kalır.

3. Tip III eğri (Washout eğrisi): İlk 2 dakika içerisinde maksimum sinyal intensitesinde artış vardır ve eğrinin daha sonraki kısmında ise sinyal intensitesinde azalma vardır. Plato ve washout eğrilerinde pik kontrast noktasına genellikle ilk 2 dakikada ulaşılır. Bu invaziv kanserlerin çoğunda görülen eğri tipidir (92).

Görüntüler meme başı retraksiyonu-invazyonu, cilt kalınlaşması-retraksiyonu invazyonu, aksiller lenfadenopati, pektoral kas invazyonu, göğüs duvarı invazyonu ve yapısal distorsiyon açısından da değerlendirilir (98).

2.6.3.1. Meme MRG raporlama ve BİRADS sınıflaması

Raporda çekim endikasyonu, klinik bilgi, kullanılan kontrast maddenin tipi ve dozu ile teknik bilgiler belirtilir. Ayrıca premenopozal dönemdeki kadınlar için menstrüel siklusun kaçıncı gününde çekim yapıldığı belirtilir.



Şekil 4. Dinamik MRG'de kontrast tutulum paternleri (zaman-sinyal intensite eğrisi).

Görüntüler raporlanırken meme yoğunluğu, APK, lezyonların lokalizasyonu, morfolojik ve kinetik özellikleri ile eşlik eden diğer bulgular tanımlanır. Eski görüntüler ile karşılaştırma yapılır. Raporlama tanısal kategori ve önerilerden oluşan sonuç kısmı ile bitirilir (98).

BI-RADS standardizasyonuna göre değerlendirme 0'dan 6'ya kadardır.

BI-RADS 0: Son tanıya varmak için ek tetkiklerin yapılması gerektiğini tanımlayan bir kategoridir. Raporlanma tamamlanmamıştır.

BI-RADS 1: Raporlanacak benign veya malign bir patolojinin izlenmediği durumlarda, normal değerlendirmeyi tanımlamak amacıyla kullanılır.

BI-RADS 2: Benign bulguları (Meme içi lenf nodları, stabil kitleler, implantlar, cerrahi klips materyalleri, kistler, yağ içeren lezyonlar gibi) tanımlamak için kullanılır.

Yüksek riskli gruplar için Kategori 1 ve 2 bulguları olan olgularda yıllık MG ve MRG takibi önerilir.

BI-RADS 3: Olası benign patolojilerin varlığında kullanılır. Bu gruptaki bir lezyonun malign olma olasılığı %2'nin altındadır. Takip için 6 sonra kontrol MRG çekilir. Lezyonun stabil olduğu bu çekimde gösterilebilirse 6 ay sonra kontrol MRG çekilir. Lezyon hala stabilse BI-RADS 3 kategorisinde tutularak bir yıl sonra tekrar kontrol edilir. Bu çekimde de değişiklik yoksa yorumlayan radyoloğun insiyatifi dahilinde lezyon kategorisi BI-RADS 2'ye düşürülebilir.

BI-RADS 4: Karakteristik olarak malign olmamakla beraber kanser olabilme olasılığının var olduğu lezyonları içerir. Bu gruba dahil edilen lezyonların malign olma riski %2 ile %95 arasında değişmektedir. Bu gruptaki lezyonlar için histopatolojik tanıya yönelik girişimsel işlemler önerilmektedir.

BI-RADS 5: Bu kategoride meme karsinomu oldukları neredeyse kesin (≥ %95) olan lezyonlar yer alır. Eski BI-RADS sınıflamalarında, iğne biopsileri günümüzde olduğu kadar sık kullanılmadığından, BI-RADS 5 tanısı konduğunda doku örneklemesine gerek kalmadan hasta tedaviye yönlendirilmekteydi. Ancak günümüzde tedavi öncesi perkütan biyopsi ile tanı kesinleştirilmelidir.

BI-RADS 6: Bu kategoride biopsi ile malign olduğu kanıtlanmış ancak henüz cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi gibi tedavi yöntemleri uygulanmamış lezyonlar yer almaktadır. Tanısal amaçlı ek bir girişime ihtiyaç yoktur.

Tablo 5. BI-RADS değerlendirme kategorileri ve yönetimi

Değerlendirme	**Yönetim**	**Malignite Olasılığı**
Kategori 0: Tamamlanmamış- Ek görüntülemeye ihtiyaç var.	MG veya hedefe yönelik USG	
Kategori 1: Negatif	Kümülatif yaşam boyu risk % ≥ 20 ise rutin MRG takip	%0 malign
Kategori 2: Benign	Kümülatif yaşam boyu risk % ≥ 20 ise rutin MRG takip	%0 malign
Kategori 3: Muhtemel benign	Kısa aralıklarla (6 ay) takip	≤ 2% malign
Kategori 4: Şüpheli	Doku örneklemesi	% 2-95 malign
Kategori 5: Büyük olasılıkla malign	Doku örneklemesi	≥ 95% malign
Kategori 6: Kanıtlanmış malignite	Uygun zamanda cerrahi eksizyon	

2.6.3.2. Meme MRG Endikasyonları

1) Preoperatif tümor evrelemesi: MRG meme kanserinin evrelenmesinde, lezyon boyutunun doğru ölçümünde, karşı memede lezyon varlığının araştırılmasında multifokalite ve multisentrisitenin değerlendirilmesinde MG ve USG'ye göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Bu, evreleme hastanın prognozu ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesine olanak sağlar. MRG klinik ve mamografi ile birlikte kullanıldığında yeni tanı almış invaziv meme karsinomlu hastaların preoperatif lokal yayılımı

değerlendirmedeki duyarlılığı %99'dur. Tümör boyutunun gerçeğe yakın tespitinde de MRG mamografiye göre daha doğru sonuç vermektedir. Preoperatif meme MRG yapılan hastaların %27'sinde multifokal- multisentrik kanser tespit edilmiştir. Evreleme amaçlı meme MRG yapılan meme kanserli olguların %3'ünde karşı memede okült senkronize malign kitle saptanmıştır. Ayrıca bu olgularda MRG'nin negatif prediktif değeri %99.8'dir. İnvaziv lobüler karsinomunun uzanımının, göğüs duvarı ve pektoral kas invazyonunun gösterilmesinde de MRG mamografi ve USG'ye göre üstündür (95, 103).

2) Neoadjuvan kemoterapiye yanıtının değerlendirilmesi: İleri evre tümörlerde tümör yükünü azaltarak meme koruyucu girişimlere olanak sağlamak amacı ile neoadjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. Lokal ileri meme kanserli olgularda, MR inceleme kemoterapiden önce, kemoterapi esnasında ve sonrasında tedaviye yanıtın ve rezidüel hastalığın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bir çok çalışma meme kanserinde kemoterapi yanıtının değerlendirilmesi ve rezidü tümör dokusunun gösterilmesinde meme MRG'nin mamografi, USG ve klinik değerlendirmeye göre daha iyi sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (95, 103).

3) Lumpektomi Sonrası Pozitif Cerrahi Sınır ve Rezidü Tümörün Değerlendirilmesi: Meme koruyucu cerrahi son yıllarda meme kanserli hastalarda giderek artan sıklıkta yapılan cerrahi protokoldur. Bu hastalarda her bir yıl için lokal rekürrens riski %1-2 civarındadır. Preoperatif meme MR si olmayan ve lumpektomi sonrası pozitif cerrahi sınır saptanan olgularda rezidüel hastalığı değerlendirmede ve olası multisentirisite, multifokaliteyi değerlendirmede kullanılır. Postoperatuar dönemde gerçekleştirilecek MR incelemesi değişik çalışmalara göre en erken operasyondan 14 - 28 gün sonra olmalıdır. Cerrahi sınır pozitif olan olgularda rezidü tümör dokusu tespitinde MRG'nin duyarlılığı %61-86'dır (95, 103).

4) Meme kanseri için yüksek riskli hastaların taranması: Meme MRG meme kanseri taramasında konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine yardımcı bir modalitedir. Meme kanseri için yüksek risk taşıyan hastalar BRCA-1, BRCA-2 gen mutasyonu olanlar ile on ların test edilmemiş birinci derece yakınları, 10-30 yaş arasında göğüs bölgesine radyoterapi uygulananlar, Li-Fraumeni, Cowden ve Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu olan hastalar ve onların birinci derece yakınlarıdır. Ayrıca yaşam

boyu meme kanseri gelişme riski %20-25 olan kadınlarda ve LKİS öyküsü olan olgularda meme MRG tarama yöntemi olarak tavsiye edilmektedir (103, 104).

5) Okült primer meme kanseri: Meme kanserlerinin %1'i mamografi ve USG negatif iken ilk metastaz ile özellikle de aksiller lenf nodu metastazı ile ortaya çıkar. Bu olguların üçte ikisinde primer meme kanseri MRG ile tespit edilebilir (95).

6) Şüpheli konvansiyonel görüntüleme bulgularının karakterizasyonu: Mamografik-sonografik olarak belirsiz veya şüpheli olan biyopsi için uygun lokalizasyon belirlenemeyen lezyonların değerlendirilmesinde MRG yarımcı olabilir (95, 104).

7) İnflamatuar meme kanseri: Meme kanserlerinin %4-6'sını oluşturur. Klinik ve görüntüleme özellikleri akut mastit ile benzerdir. Eğer biyopsi sonucunda belirsizlik var ise akut mastit olgularının yeterli antibiyoterapi sonrasında MRG ile değerlendirilmesi altta yatan inflamatuar meme kanserini göstermede yardımcı olur (104).

8) Meme implantlarının değerlendirilmesi: Meme implantlı olgularda rüptürlerin saptanmasında meme MR yaklaşık %78-100 duyarlılık ve % 63-91 özgüllük değerlerine sahiptir. Meme MR endikasyonları arasında tek kontrast madde gerektirmeyen uygulamadır. En sık görülen intrakapsüler slikon rüptüründe kollabe olmuş implantın içinde implantı çevreleyen fibröz kapsül MRG'de anahtar deliği görünümüne neden olur (95, 103).

9) Spontan meme başı akıntısının değerlendirilmesi: Hemorajik meme başı akıntısı şikayeti olan ancak mamografi, duktografi ve US de lezyon izlenmeyen olgularda MRG yararlıdır (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 09.01.2015 tarihli, 2015/20 sayılı onayı ile gerçekleştirildi.

Ocak 2011 ile Ocak 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında; meme kanseri tanısı histopatolojik olarak konulan ve meme MRG tetkiki yapılan 330 olgu retrospektif olarak tarandı.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Patoloji Anabilim Dalından olguların patoloji raporlarına ulaşıldı. ER ve PR için tümör hücrelerinde preperatın bütün alanları incelendi. Sadece çekirdekler ile sınırlı boyanma pozitif kabul edildi. HER2 için karakteristik membranöz (Chicken-Wire) boyanma 0, 1+, 2+ ve 3+ olarak skorlandı. 0 ve 1+ negatif, 3+ pozitif kabul edildi. 2+ lezyonların kromogenik in situ hibridizasyon (CISH) testi ile HER2/ kromozom 17 oranı değerlendirildi. Oran >2.2 olanlar pozitif kabul edildi.

ER, PR ve HER2 durumuna göre olgular 4 alt tip olarak gruplandırıldı; Lüminal A (ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif), Lüminal B (ER ve/veya PR pozitif, HER2 pozitif), HER2 (ER, PR negatif, HER2 pozitif) ve tripl negatif (ER, PR, HER2 negatif). Ayrıca lezyonların histolojik tipleri de kaydedildi.

Eksizyonel biyopsi yapılan 47 olgu, MRG'de bulgusu olmayan 6 olgu, neoadjuvan tedavi öncesi MRG'si olmayan 1 olgu, MRG'de lezyonda kontrast tutulumu izlenmeyen 2 olgu, HER2 sonucu olmayan 5 olgu, laktasyon döneminde olan 2 olgu, MRG'si diyagnostik olmayan 2 olgu ile aksiller yerleşim nedeniyle lezyonu değerlendirilemeyen 2 olgu (Toplam 67 olgu) çalışma dışı bırakıldı. Meme kanseri tanısı alan ve tedavi

öncesi MRG'si bulunan 263 olgu çalışmaya dahil edildi. 4 olguda aynı anda karşı memede de malign lezyon mevcut idi. 1 olguda aynı memede farklı zamanlarda lezyon gelişti. 5 olguda ise aynı anda aynı memede kitle ve kitlesel olmayan kontrastlanma mevcut idi.

3.1. Görüntüleme Tekniği

Meme MR çekimleri 1.5 Tesla (T) MRG cihazında (Philips Gyroscan Intera, Best, the Netherlands) meme koili ile kliniğimizin rutin Meme MR protokolüyle gerçekleştirildi. Çekim öncesi hastalar yapılacak işlem hakkında bilgilendirilerek çekim sırasında hareketsiz kalmalarının önemi anlatıldı. Çekim öncesinde tüm hastalara antekübital intravenöz (iv) damar yolu açıldı. Hastalar pron pozisyonunda, memeleri koilin içerisine gelecek şekilde yatırıldı.

Rutin meme MR inceleme protokolü olarak tüm hastalarda, aksiyal planda TSE T1 yağ baskısız ve T2 ağırlıklı yağ baskılı ve baskısız görüntüler, aksiyal planda prekontrast ve dinamik postkontrast gradient eko 3D T1 ağırlıklı görüntüler alınmıştır. Meme MRG inceleme protokülüne göre rutin 0,1 - 0,2 mmol / kg dozda antekubiteal bölgeden damar yolu açılarak gadolinyum içeren kontrast madde kullanılmıştır. Dinamik çalışmada kontrast enjeksiyonu sonrası T1 ağırlıklı 3D THRIVE sekansında 80 sn aralıklarla 6 kez tekrarlanan, aksiyal düzlemde görüntü elde edildi.

TSE T1 ağırlıklı sekanslar için parametreler TR: 550 msn, TE: 11 msn, matriks: 256 x 205, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0 mm şeklindeydi. TSE T2 ağırlıklı sekansta TR: 5000 msn, TE: 120 msn, matriks: 256 x 180, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0 mm' idi. T2 ağırlıklı yağ baskılı sekansta ise TR: 5619 ms, TE: 70 ms, TI: 165 ms, matriks: 254x204, kesit kalınlığı: 3.2 mm ve kesit aralığı 0.32 mm' idi. Kontrastlı dinamik çalışma için TR:4.9 msn, TE: 2.4 msn, matriks: 348 x 338, kesit kalınlığı 1,10 mm ve kesit aralığı 0,3 mm olarak programlanıp görüntüler alınmıştır.

Philips MRG konsolunda standart olarak bulunan çıkarma (substraksiyon) programı kullanılarak; piksel bazında kontrast öncesi görüntüler, karşılığı olan kontrast sonrası görüntülerden çıkarılarak, kontrastlanma profilinin ortaya konmasında yardımcı olan substrakte seriler elde olundu. MRG çalışma konsolu üzerindeki mean curve programında dinamik kontrastlı görüntülerden kontrastlanan lezyonlara ROI (Region of Interest) ile kontrast-zaman eğrisi çizdirildi.

3.2. MR Görüntülerinin Analizi

Meme MR görüntüleri meme radyolojisinde tecrübeli akademisyen radyolog ve kıdemli radyoloji asistanı tarafından, moleküler alt tiplerden habersiz olarak değerlendirildi. MR bulguları 2013 yılında yeniden düzenlenen ACR BI-RADS–MRI Lexicon Classification baz alınarak değerlendirildi.

Dinamik serilerde izlenen normal fibroglandüler doku kontrastlanması, arka plan kontrastlanması olarak ifade edilir. %25'den az fibroglandüler doku kontrastlanması minimal, %25-50 hafif, %50-75 orta, %75'in üstü belirgin olarak derecelendirildi.

Lezyonlar morfolojik özelliklerine göre kitle ve kitlesel olmayan kontrastlanma olarak iki gruba ayrıldı. 3 boyutu olan yer kaplayan lezyonlar kitle olarak değerlendirildi. Kontrastlı THRIVE 3D görüntülerden oluşturulan çıkartma görüntülerinde kitle lezyonları kontur, şekil, kontrast tutulum özellikleri açısından değerlendirildi. Ayrıca T2 ağırlıklı TSE görüntülerde kitlelerin sinyal intensiteleri normal fibroglandüler elemanlar ile karşılaştırılarak hipointens, izointens ve hiperintens olarak değerlendirildi.

Kitleler şekillerine göre; oval, yuvarlak ve irregüler olarak, konturlarına göre; düzgün sınırlı, düzensiz sınırlı ve spiküler sınırlı olarak sınıflandırıldı. Kontrastlanma şekillerine göre; homojen, heterojen, halkasal kontrastlanma veya koyu internal septasyon olması şeklinde gruplandırıldı. Ayrıca kitle boyutları ölçüldü. Multifokalite ve multisentrisite açısından indeks lezyon dışı tümör odakları değerlendirildi. Aynı kadrandaki ana lezyon dışındaki tümör odakları multifokalite, farklı kadrandaki tümör odakları multisentrisite açısından anlamlı kabul edildi.

Dinamik serilerde zaman-sinyal eğrisi için kitlenin nekrotik olmayan kısmından en az 3 farklı noktadan alınan ölçümler kullanıldı. En şüpheli eğri temel alındı. Postkontrast ilk 2 dakikadan sonra sinyal intensite eğrisinin şekline bakıldı. Geç imajlarda sinyal artışının devam etmesi tip 1, sabit kalması tip 2, en az %10 azalma göstermesi tip 3 eğri olarak adlandırıldı.

Kitlesel olmayan kontrastlanmalar memede kitle konfigürasyonu oluşturmayan, belirli dağılım özellikleri gösteren lezyonlardır. Bu lezyonlar dağılımlarına göre; fokal, lineer, segmental, bölgesel, multiple bölgesel ve diffüz olarak, kontrastlanma şekillerine göre homojen, heterojen, kaldırım taşı (clumped) ve kümelenmiş halka olarak sınıflandırıldı.

Görüntüler meme başı retraksiyonu-invazyonu, cilt kalınlaşması-retraksiyonu-invazyonu, ödem, aksiller lenfadenopati, pektoral kas invazyonu gibi ek bulguların varlığı açısından da değerlendirildi. Ödem; yok, cilt ödemi, perilezyonel ödem, prepektoral ödem, cilt+ perilezyonel ödem, perilezyonel+ prepektoral ödem ve cilt+ perilezyonel+ prepektoral ödem olarak sınıflandırıldı. Aksiler lenfadenopatilerde (LAP) kısa çapın 1 cm'den büyük olması, yağlı hilusun kaybolması ve kortikal kalınlaşma malignite lehine yorumlandı.

3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için Kruskal-Wallis H testi, nitel değişkenler için kikare exact testi kullanıldı.

Kestirimlerde Monte Carlo simülasyonu kullanılarak 1000 örneklem çekildi. Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Dunn's testi veya iki oran testleri ile yapıldı.

Verilerin analizi R 3.2.0 (www.r-project.org) programı ile yapıldı.

$p<0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Meme kanseri tanısı histopatolojik olarak konulan ve meme MRG tetkiki yapılan 263 olguda 273 indeks tümör çalışmaya dahil edildi.

273 lezyonun 175'i (%64.1) Lüminal A, 47'si (%17.2) Lüminal B, 26'sı (%9.5) HER2, 25'i (9.2) triple negatif olarak sınıflandırıldı.

Olguların yaş ortalaması 50.1 ± 11.7 idi. Yaş ortalaması Lüminal A sınıfında 50.3 ± 11.4, Lüminal B sınıfında 48.3 ± 11.6, HER2 sınıfında 50.9 ± 12.1, Triple negatif sınıfında 51.0 ± 14.0 idi. Yaş ile moleküler alt tipler arasında yapılan Kruskal-Wallis H istatistiki analizine göre anlamlı bir ilişki yoktu (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6. Yaş için moleküler alt tiplere göre tanımlayıcı istatistikler

	Sınıf	N	Mean	Std. Sapma	Std. Error	Minimum	Maximum	p
Yaş	Lüminal A	175	50.34	11.41	.863	21	82	.466
	Lüminal B	47	48.28	11.60	1.692	26	86	
	HER2	26	50.85	12.08	2.370	28	68	
	Triple negatif	25	50.96	13.93	2.787	29	76	

Histolojik tümör tipleri; İDK (n=230), İLK (n=17), DKİS (n=6), invaziv müsinöz karsinom (n=5), yaygın in situ alanlar içeren İDK (n=4), invaziv medüller karsinom (n=3),invaziv papiller karsinom (n=3), invaziv kribriform karsinom (n=1), invaziv mikropapiller karsinom (n=1), nöroendokrin karsinom (n=1), sekretuar karsinom

(n=1), yaygın in situ alanlar içeren invaziv papiller karsinom (n=1) idi. Gruplar arasında histolojik tümör tipleri açısından istatiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Gruplara göre olguların arka plan kontrastlanma dereceleri Tablo 7'de özetlenmiştir. Arka plan kontrastlanma derecesi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 7. Gruplara göre olguların arka plan kontrastlanma dereceleri

Arka Plan Kontrastlanması	Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Minimal	44 (%25.1)	17 (%36.2)	11 (%42.3)	10 (%40.0)	.448
Hafif	85 (%48.6)	19 (%40.4)	12 (%46.2)	11 (%44.0)	
Orta	36 (%20.6)	9 (%19.1)	2 (%7.7)	2 (%8)	
Belirgin	10 (%5.7)	2 (%4.3)	1 (%3.8)	2 (%8.0)	

Çalışmamızda 273 lezyonun 223'ünde (% 82) kitlesel, 50'sinde (% 18) kitlesel olmayan kontrastlanma saptanmıştır. Lüminal A grubunda 147 (%84) lezyon kitlesel, 28 (%16) lezyon kitlesel olmayan; Lüminal B grubunda 41 (%87.2) lezyon kitlesel, 6 (%12.8) lezyon kitlesel olmayan; HER2 grubunda 14 (%53.8) lezyon kitlesel, 12 (%46.2) lezyon kitlesel olmayan; triple negatif grupta 21 (%84) lezyon kitlesel, 4 (%16) lezyon kitlesel olmayan kontrastlanma olarak değerlendirildi (Tablo 8). Ki kare istatistiki analize göre gruplar ile kontrastlanma formu arasında anlamlı bir ilişki vardı (p<0.05). Çoklu grup karşılaştırmasınada HER2 grubundaki lezyonlar Lüminal A ve Lüminal B grubundaki lezyonlara göre istatiksel anlamlı olarak daha sık kitlesel olmayan kontrastlanma göstermektedir.

Tablo 8. Gruplara göre kontrastlanma formu

Kontrastlanma formu	Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Kitlesel	147 (%84)	41 (%87.2)	14(%53.8)	21 (%84)	**.002**
Kitlesel olmayan	**28 (%16)**	**6 (%12.8)**	**12(%46.2)**	4 (%16)	

Kitle şekilleri oval, yuvarlak ve irregüler olarak değerlendirildi. Kitle şekli Lüminal A grubunda 3 (%2) lezyonda yuvarlak, 17 (%11.6) lezyonda oval, 127 (%86.4) lezyonda irregüler; Lüminal B grubunda 0 (%0.0) lezyonda yuvarlak, 2 (%4.9) lezyonda oval, 39 (%95.1) lezyonda irregüler; HER2 grubunda 0 (%0.0) lezyonda yuvarlak, 3 (%21.4) lezyonda oval, 11 (%78.6) lezyonda irregüler; triple negatif grupta 1 (%1.8) lezyonda yuvarlak, 12 (%57.1) lezyonda oval, 8 (%338.1) lezyonda irregüler idi (Tablo 9). Ki kare istatistiki analize göre gruplar ile kitle şekli arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$). Çoklu grup karşılaştırmasına göre oval kitle şekli Lüminal A ve Lüminal B grubuna göre triple negatif grubunda anlamlı olarak daha sık görülmektedir. İrregüler şekil ise triple negatif grubuna göre Lüminal A ve Lüminal B grubunda anlamlı olarak daha sık görülmektedir. Yuvarlak şekil açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Tablo 9. Gruplara göre kitle şekilleri

Kitle şekli	Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Yuvarlak	3 (%2)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	1 (%1.8)	**<0.0001**
Oval	**17 (%11.6)**	**2 (%4.9)**	3 (%21.4)	**12 (%57.1)**	
İrregüler	**127 (%86.4)**	**39 (%95.1)**	11 (%78.6)	**8 (%38.1)**	

Kitle konturları düzgün sınırlı, düzensiz sınırlı, spiküler sınırlı olarak değerlendirildi. Lüminal A grubunda 5 (%3.4) lezyon düzgün sınırlı, 75 (%51.0) lezyon düzensiz sınırlı, 67 (%45.6) lezyon spiküler sınırlı; Lüminal B grubunda 0 (%0.0) lezyon düzgün sınırlı, 28 (%68.3) lezyon düzensiz sınırlı, 13 (%31.7) lezyon spiküler sınırlı; HER2 grubunda 2 (%14.3) lezyon düzgün sınırlı, 8 (%57.1) lezyon düzensiz sınırlı, 4 (%28.6) lezyon spiküler sınırlı; Triple negatif grubunda 11 (%52.4) lezyon düzgün sınırlı, 8 (%38.1) lezyon düzensiz sınırlı, 2 (%9.5) lezyon spiküler sınırlı idi. Ki kare istatistiki analize göre gruplar ile kitle konturu arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$). Çoklu grup karşılaştırmasına göre düzgün sınırlı kitleler Lüminal A ve Lüminal B grubuna göre triple negatif grubunda anlamlı olarak daha sık görülmektedir. Spiküler sınırlı kitleler ise triple negatif grubuna göre Lüminal A grubunda daha sık görülmüştür. Düzensiz sınır açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (TAablo 10).

Tablo 10. Gruplara göre kitle konturları

Kitle konturu	Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Düzgün sınırlı	**5 (%3.4)**	**0 (%0.0)**	2 (%14.3)	**11 (%52.4)**	**<0.0001**
Düzensiz sınırlı	75 (%51.0)	28 (%68.3)	8 (%57.1)	8 (%38.1)	
Spiküler sınırlı	**67 (%45.6)**	13 (%31.7)	4 (%28.6)	**2 (%9.5)**	

Kitleler kontrastlanma şekillerine göre; homojen, heterojen, halkasal kontrastlanma veya koyu internal septasyon olması şeklinde değerlendirildi. Kitle kontrastlanması Lüminal A grubunda 7 (%4.8) lezyonda homojen, 105 (%71.4) lezyonda heterojen, 34 (%23.1) lezyonda halkasal, 1 (%0.7) lezyonda koyu internal septasyon; Lüminal B grubunda 3 (%7.3) lezyonda homojen, 31 (%75.6) lezyonda heterojen, 7 (17.1) lezyonda halkasal; HER2 grubunda 11 (%78.6) lezyonda heterojen, 3 (%21.4) lezyonda halkasal; triple negatif grubunda 13 (%61.9) lezyonda heterojen, 8 (%38.1) lezyonda halkasal kontrastlanma olarak değerlendirildi (Tablo 11). Kitle kontrastlanma şekli ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 11. Gruplara göre kitle kontrastlanma şekilleri

Kitle kontrastlanması	Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Homojen	7 (%4.8)	3 (%7.3)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	.647
Heterojen	105(%71.4)	31 (%75.6)	11 (%78.6)	13 (%61.9)	
Halkasal	34 (%23.1)	7 (%17.1)	3 (%21.4)	8 (%38.1)	
Koyu internal septasyon	1 (%0.7)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	

Kitle çapı lezyonların en geniş yerinden ölçüldü. Gruplara göre ortalama kitle boyutları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Gruplara göre ortalama kitle boyutları

	Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Kitle boyutu (mm)	25.4±13.8 (7-108)	26.4±9.7 (11-46)	33.9±12.0 (17-62)	31.5±12.8 (13-65)	**.005**

Kitle boyutuna göre gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.005; p<0.05). Gruplar arasında ortalama kitle boyutu açısından saptanan anlamlı istatistiksel farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için bu gruplar arasında ikili karşılaştırılmalar yapıldı. HER 2 ve tripl negatif grubundaki kitleler Lüminal A grubundaki kitlelere göre istatiksel olarak anlamlı şekilde daha büyük boyutta izlendi (Tablo 13).

Tablo 13. Grup boyutlarının ikili karşılaştırmada saptanan p değerleri

Gruplar	**p değeri**
LüminalA – LüminalB	.676
LüminalA – HER2	**.021**
LüminalA – Triple negatif	**.046**
LüminalB – HER2	.063
LüminalB – Triple negatif	.143
HER2 - Triple negatif	.595

Multifokalite ve multisentrisite açısından indeks lezyon dışı tümör odakları değerlendirildi. Aynı kadranda ana lezyonun tümör fokusları multifokalite, farklı kadrandaki tümör fokusları multisentrisite açısından anlamlı kabul edildi. Lüminal A

grubunda 102 (%69.4) lezyon unifokal, 17 (%11.6) lezyon multifokal, 28 (%19.0) lezyon multisentrik; Lüminal B grubunda 28 (%68.3) lezyon unifokal, 5 (%12.2) lezyon multifokal, 8 (%19.5) lezyon multisentrik; HER2 grubunda 6 (%42.9) lezyon unifokal, 5 (%35.7) lezyon multifokal, 3 (%21.4) lezyon multisentrik; triple negatif grubunda ise 18 (%85.7) lezyon unifokal, 2 (%9.5) lezyon multifokal, 1 (%4.8) lezyon multisentrik olarak değerlendirildi (Tablo 14).

Tablo 14. Gruplara göre tümör yaygınlığı

Yaygınlık	Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Unifokal	102 (%69.4)	28 (%68.3)	6 (%42.9)	18 (%85.7)	.095
Multifokal	17 (%11.6)	5 (%12.2)	5 (%35.7)	2 (%9.5)	
Multisentrik	28 (%19.0)	8 (%19.5)	3 (%21.4)	1 (%4.8)	

HER2 grubundaki kitleler istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte diğer gruptaki kitlelere göre multifokal-multisentrik olma eğilimindedir.

Dinamik serilerde kitlelerden yapılan ölçümlerden elde edilien zaman-sinyal eğrileri tip 1 (persistan), tip 2 (plato) ve tip 3 (wash out) olarak değerlendirildi. Grupların eğri dağılımı Tablo 15'de özetlenmiştir. Gruplar arasında eğri tipi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 15. Grupların eğri dağılımı

Eğri tipi	Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Tip 1	13 (%8.8)	1 (%2.4)	0 (%0.0)	1 (%4.8)	.157
Tip 2	90 (%61.2)	19 (%46.3)	10 (%71.4)	12 (%57.1)	
Tip 3	44 (%29.9)	21 (%51.2)	4 (%28.6)	8 (%38.1)	

Gruplara göre lezyonların yağ baskısız T2A sinyal intensiteleri Tablo 16'da özetlenmiştir. Ki kare istatistiki analize göre gruplar ile kitle sinyal intensitesi arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$). Çoklu grup karşılaştırmasına göre triple negatif grubundaki lezyonlar Lüminal A grubundaki lezyonlara göre anlamlı olarak hiperintens izlendi.

Tablo 16. Gruplara göre lezyonların yağ baskısız T2A sinyal intensiteleri

Yağ baskısız T2 sinyali	Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Hipointens	47 (%32.0)	8 (%19.5)	3 (%21.4)	4 (%19.0)	**.005**
İzointens	72 (%69.2)	22 (%53.7)	5 (%35.7)	5 (%23.8)	
Hiperintens	**28 (%19.0)**	11 (%26.8)	6 (%42.9)	**12 (%57.1)**	

Gruplara göre lezyonların yağ baskılı T2A sinyal intensiteleri Tablo 17'de özetlenmiştir. Gruplar arasında yağ baskılı T2A sinyal intensitesi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 17. Gruplara göre lezyonların yağ baskılı T2A sinyal intensiteleri

Yağ baskılı T2 sinyali	Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Hipointens	16 (%10.9)	1 (%2.4)	1 (%7.1)	1 (%4.8)	.315
İzointens	43 (%29.3)	8 (%19.5)	3 (%21.4)	4 (%19.0)	
Hiperintens	88 (%59.9)	32 (%78.0)	10 (%71.4)	16 (%76.2)	

Kitlesel olmayan kontrastlanmalar dağılımlarına göre; fokal, lineer, segmental, bölgesel, multiple bölgesel ve diffüz olarak sınıflandırıldı. Gruplara göre kitlesel olmayan kontrastlanma gösteren lezyonların dağılımı Tablo 18'de özetlenmiştir. Gruplar arasında kitlesel olmayan kontrastlanma dağılımı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05).

Kitlesel olmayan kontrastlanmalar kontrastlanma şekillerine göre homojen, heterojen, kaldırım taşı (clumped) ve kümelenmiş halka olarak sınıflandırıldı. Tüm gruplarda en sık kontrastlanma şekli heterojen kontrastlanma olarak görüldü (Tablo 19). Ancak gruplar arasında kontrastlanma şekli açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 18. Gruplara göre kitlesel olmayan kontrastlanma gösteren lezyonların dağılımı

Kitlesel olmayan kontrastlanma dağılımı	Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Fokal	2 (%7.1)	1 (%16.7)	3 (%25.0)	1 (%25.0)	.506
Lineer	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
Segmental	11(%39.3)	3 (%50.0)	0 (%0.0)	2 (%50.0)	
Bölgesel	4 (%14.3)	1 (%16.7)	3 (%25.0)	0 (%0.0)	
Multiple bölgesel	4 (%14.3)	0 (%0.0)	3 (%25.0)	0 (%0.0)	
Diffüz	7 (%25.0)	1 (%16.7)	3 (%25.0)	1 (%25.0)	

Tablo 19. Gruplara göre kitlesel olmayan kontrastlanma şekilleri

KOK kontrastlanma şekli	Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Homojen	3 (%10.7)	0 (%0.0)	1 (%8.3)	1 (%25.0)	.794
Heterojen	22 (%78.6)	5 (%83.3)	7 (%58.3)	2 (%50.0)	
Kaldırım taşı (clumped)	2 (%7.1)	1 (%16.7)	3 (%25.0)	1 (%25.0)	
Kümelenmiş halka	1 (%3.6)	0 (%0.0)	1 (%8.3)	0 (%0.0)	

Görüntüler meme başı ve cilt retraksiyonu açısından değerlendirildi (Tablo 20). Ki kare istatistiki analize göre gruplar ile meme başı ve cilt retraksiyonu arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$). Çoklu grup karşılaştırmasına göre triple negatif grubundaki lezyonlarda diğer gruplardaki lezyonlara göre anlamlı olarak daha az meme başı-cilt retraksiyonu izlendi.

Tablo 20. Gruplara göre meme başı ve cilt retraksiyonu

		Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Meme başı-cilt retraksiyonu	Var	46(%26.3)	5(%10.6)	5 (%19.2)	1(%4.0)	**.015**
	Yok	129(%73.7)	42(%89.4)	21(%80.8)	2(%96.0)	

Görüntüler meme başı invazyonu açısından değerlendirildi (Tablo 21). Gruplar arasında meme başı invazyonu açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 21. Gruplara göre meme başı invazyon durumu

		Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Meme başı invazyonu	Var	22 (%12.6)	5 (%10.6)	3 (%11.5)	4 (%16.0)	.941
	Yok	153(%87.4)	42(%89.4)	23(%88.5)	21(%84.0)	

Görüntüler cilt kalınlaşması açısından değerlendirildi (Tablo 22). Gruplar arasında cilt kalınlaşması açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 22. Gruplara göre cilt kalınlaşması

		Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Cilt kalınlaşması	Var	42(%24.0)	10(%21.3)	11(%42.3)	4 (%16.0)	.124
	Yok	133(%76.0)	37(%78.7)	15(%57.7)	21(%8.0)	

Görüntüler aksiller LAP açısından değerlendirildi (Tablo 23). Gruplar arasında aksiller LAP açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 23. Gruplara göre aksiller LAP durumu

		Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Aksiller LAP	Var	58(%33.1)	19(%40.4)	12(%46.2)	10(%40.0)	.513
	Yok	117(%66.9)	28(%59.6)	14(%53.8)	15(%60.0)	

Görüntüler kas invazyonu açısından değerlendirildi (Tablo 24). Gruplar arasında kas invazyonu açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 24. Gruplara göre kas invazyon durumu

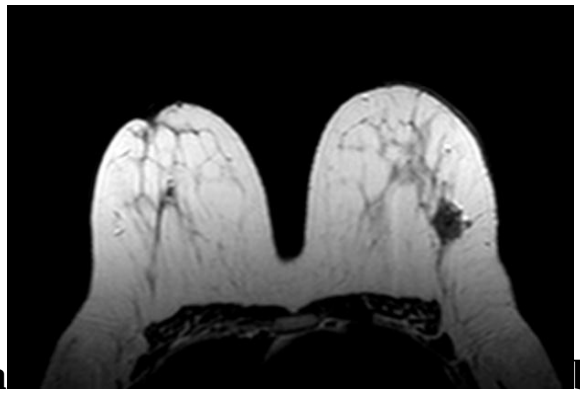
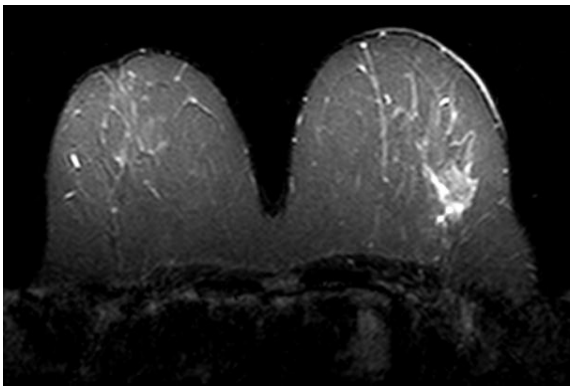
		Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Kas invazyonu	Var	2(%1.1)	3(%6.4)	1(%3.8)	1(%4.0)	.150
	Yok	173(%98.9)	44(%93.6)	25(%96.2)	24(%96.0)	

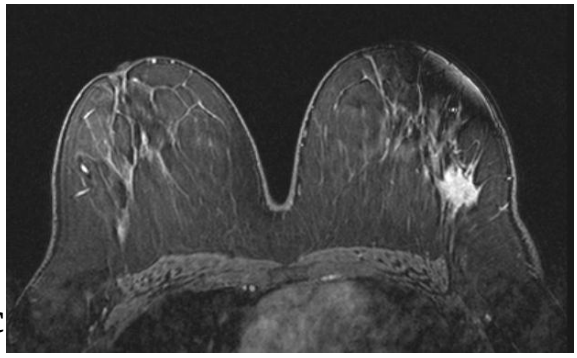
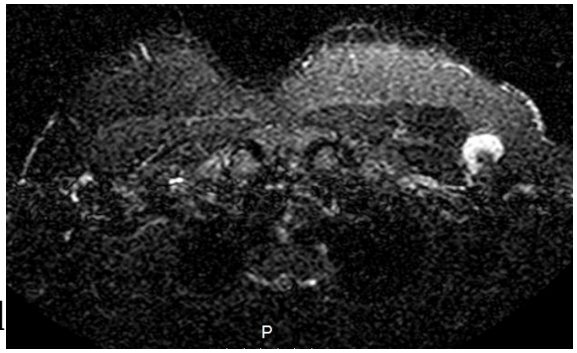
Görüntüler ödem açısından; yok, cilt ödemi, perilezyonel ödem, prepektoral ödem, cilt+ perilezyonel ödem, perilezyonel+ prepektoral ödem ve cilt+ perilezyonel+ prepektoral ödem olarak değerlendirildi (Tablo 25). Ki kare istatistiki analize göre gruplar ile ödem arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$). Çoklu grup karşılaştırmasına göre perilezyonel+ prepektoral ödem ile cilt+ perilezyonel+ prepektoral ödem HER2 grubunda Lüminal A grubuna göre anlamlı olarak daha sık görülmektedir.

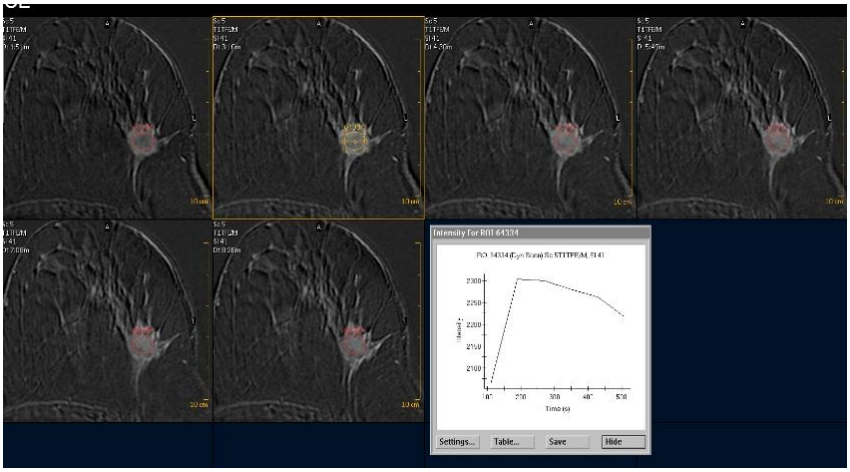
Tablo 25. Gruplara göre ödem durumu ve dağılımı

Ödem	Lüminal A	Lüminal B	HER2	Triple negatif	p değeri
Yok	41(%23.4)	10(%21.3)	3(%11.5)	2(%8.0)	.006
Cilt ödemi	7 (%4.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
Perilezyonel ödem	83(%47.4)	25(%53.2)	8(%30.8)	15(%60.0)	
Cilt+perilezyonel ödem	30(%17.1)	7(%14.9)	5(%19.2)	1(%4.0)	
Perilezyonel+ prepektoral ödem	**4(%2.3)**	2(%4.3)	**4(%15.4)**	3(%12.0)	
Cilt+perilezyonel+ prepektoral ödem	**10(%5.7)**	3(%6.4)	**6(%23.1)**	4(%16.0)	

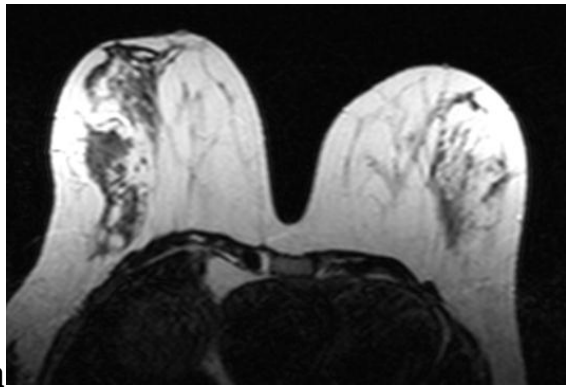
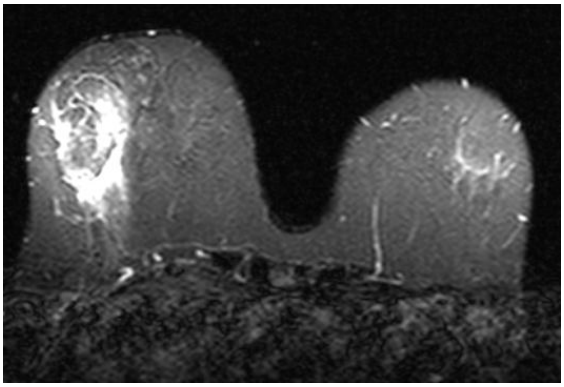
5. OLGU ÖRNEKLERİ

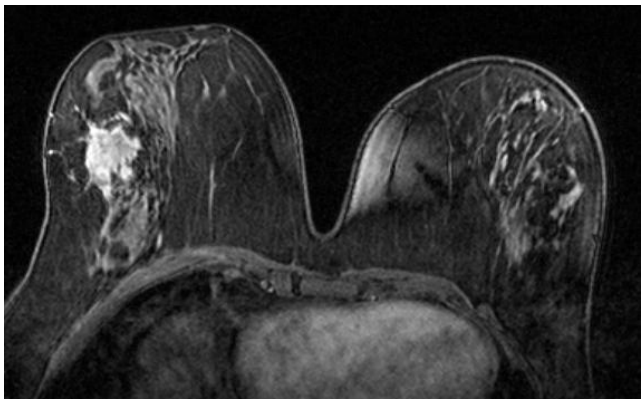
a  b 

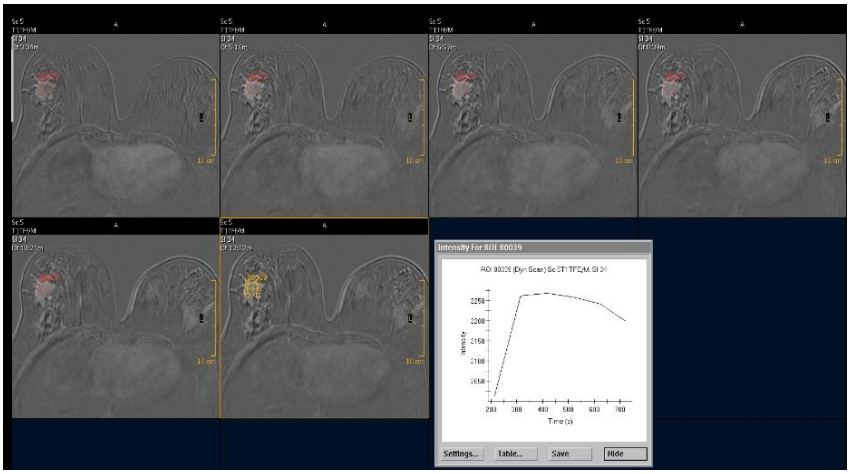
c  d 

e 

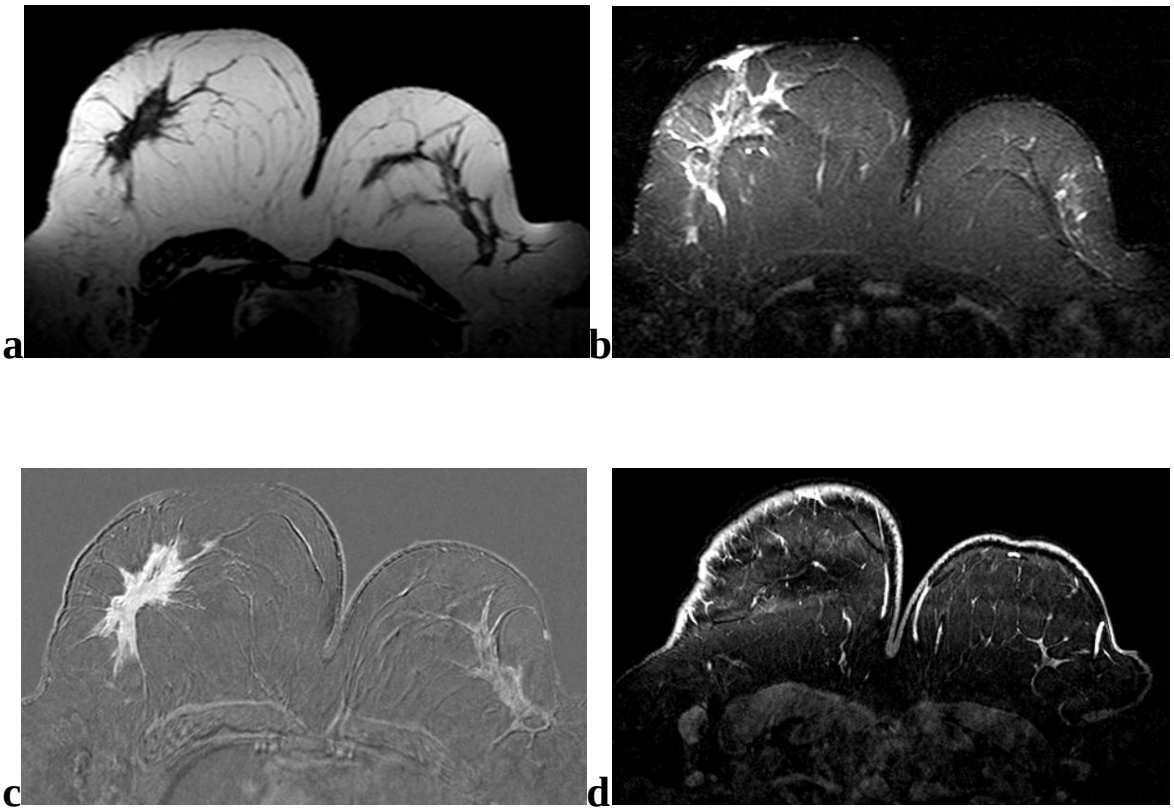
1. Olgu; Sol meme alt dış kadranda Lüminal A grubu İDK tanısı alan 52 yaşında kadın hasta. Yağ baskısız T2A görüntüde hipointens (a), minimal perilezyonel ve cilt ödeminin eşlik ettiği (b), heterojen kontrastlanan (c), irregüler şekilli, spiküle sınırlı, 32 mm boyutunda kitle mevcut idi. Sol aksiller fossada kalın korteksli lenf nodu mevcuttu (d). Lezyondan yapılan ölçümlerde tip 3 kinetik eğri elde edildi (e).

a  b 

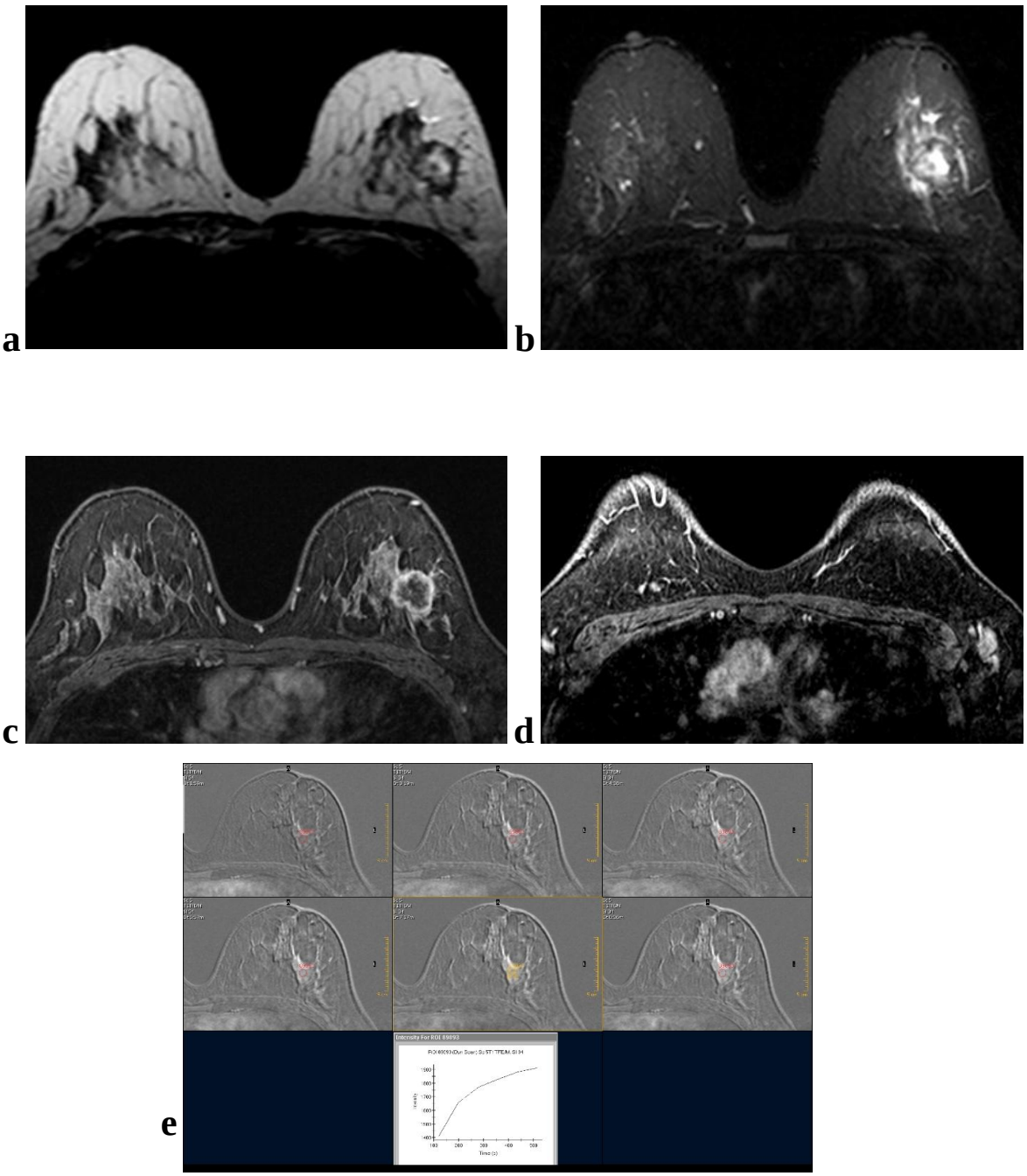
c 

d 

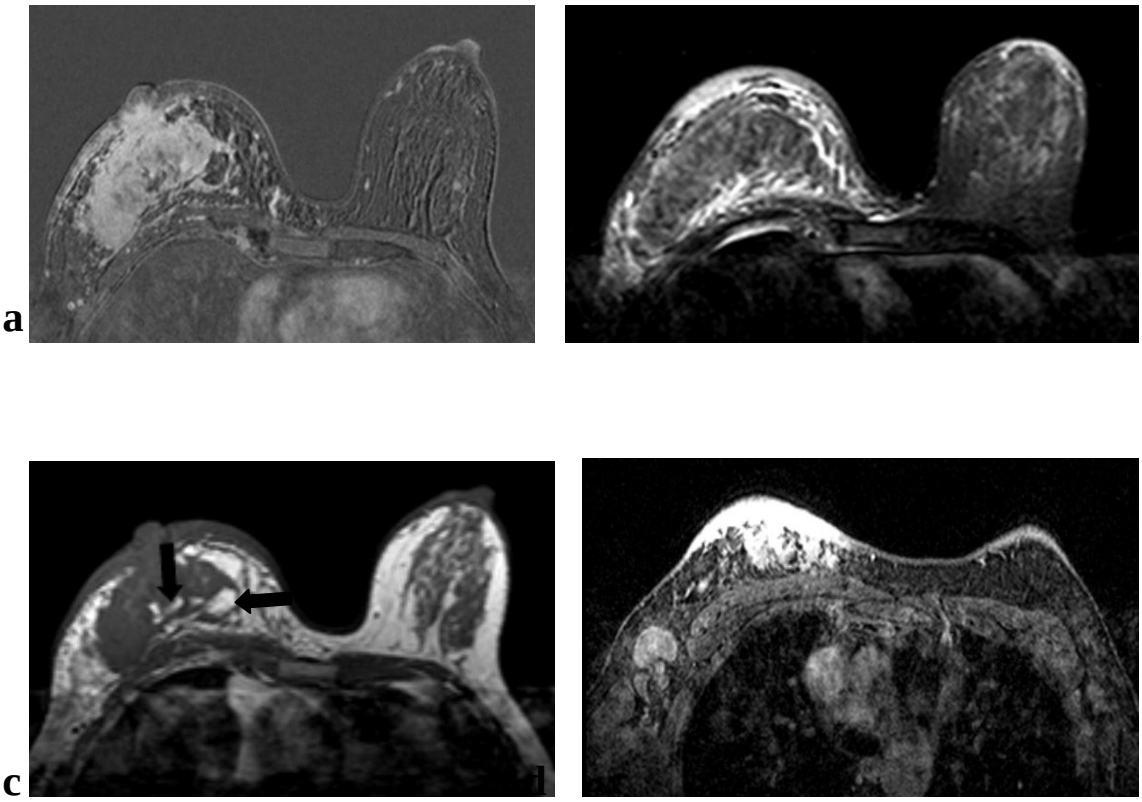
2. Olgu; Sağ meme alt dış kadranda Lüminal B grubu İDK tanısı alan 39 yaşında kadın hasta. Yağ baskısız T2A görüntüde izointens (a), perilezyonel ödemin eşlik ettiği (b), heterojen kontrastlanan (c), irregüler şekilli, düzensiz sınırlı, 41 mm boyutunda kitle mevcut idi. Lezyondan yapılan ölçümlerde tip 3 kinetik eğri elde edildi (d).



3. Olgu; Sağ meme üst dış kadranda Lüminal B grubu İLK tanısı alan 42 yaşında kadın hasta. Yağ baskısız T2A görüntüde hipointens (a), perilezyonel ve cilt ödeminin eşlik ettiği (b), çıkartmalı görüntüde heterojen kontrastlanan (c), irregüler şekilli, spiküler sınırlı, 90 mm boyutunda kitle mevcut. Sağ aksiller fossada asimetrik kortikal kalınlaşması bulunan lenf nodu mevcut (d).

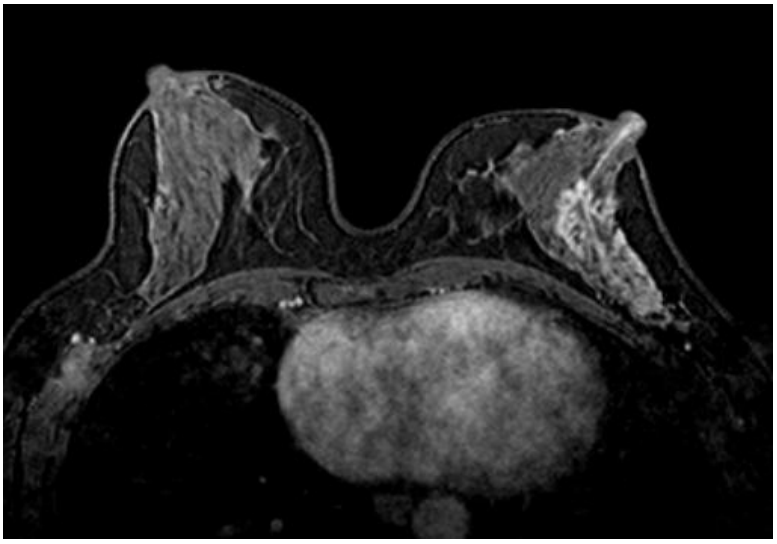


4. Olgu; Sol meme üst dış kadranda triple negatif grubu İDK tanısı alan 42 yaşında kadın hasta. Yağ baskısız T2A görüntüde hiperintens (a), perilezyonel ödemin eşlik ettiği (b), halkasal kontrastlanan (c), oval şekilli (lobüle şekli de içerir), düzenli sınırlı, 33 mm boyutunda kitle mevcut. Sol aksiller fossada asimetrik kortikal kalınlaşması bulunan lenf nodu mevcut (d). Lezyondan yapılan ölçümlerde tip 1 kinetik eğri elde edildi (e).

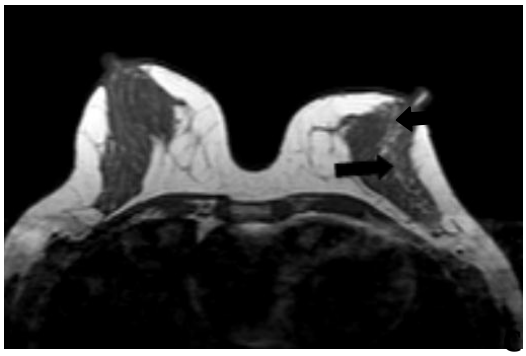


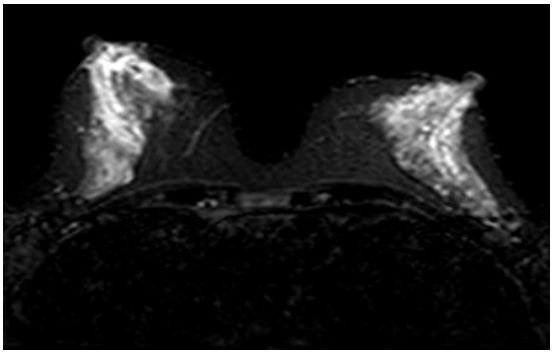
5. Olgu; Sağ memede tüm kadranları dolduran lezyonu olan ve Lüminal A grubu İDK tanısı alan 42 yaşında kadın hasta. **a;**Sağ memede çıkartmalı görüntüde diffüz heterojen kitlesel olmayan kontrastlanma, meme başı retraksiyonu, cilt-meme başı invazyonunu gösteren kontrastlanmalar mevcut. **b;** Sağ memede yağ baskılı T2A görüntüde diffüz ödem mevcut. **c;** Yağ baskısız T1A görüntüde lezyon düzeyinde yağlı doku interpozisyonları mevcut (oklar). **d;** Sağ aksiller fossada asimetrik kortikal kalınlaşması bulunan, yağlı hilusu kaybolan lenfadenopatiler mevcut.

a



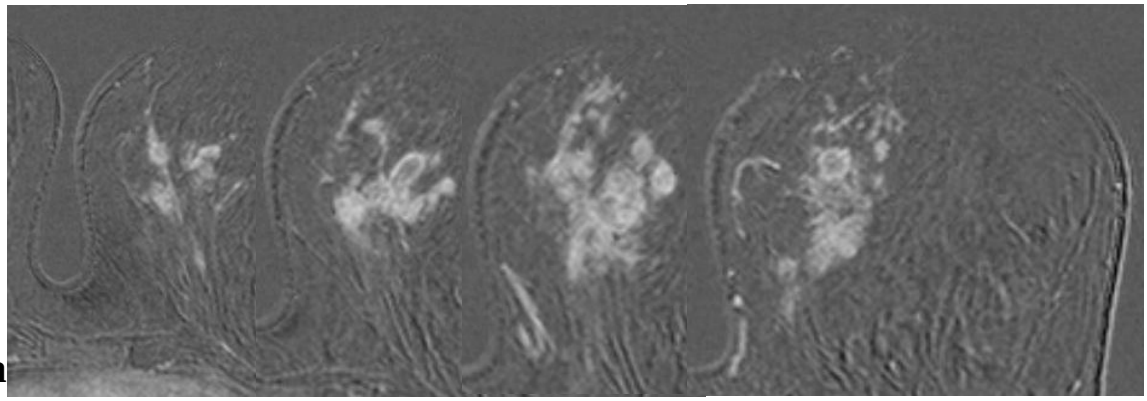
b



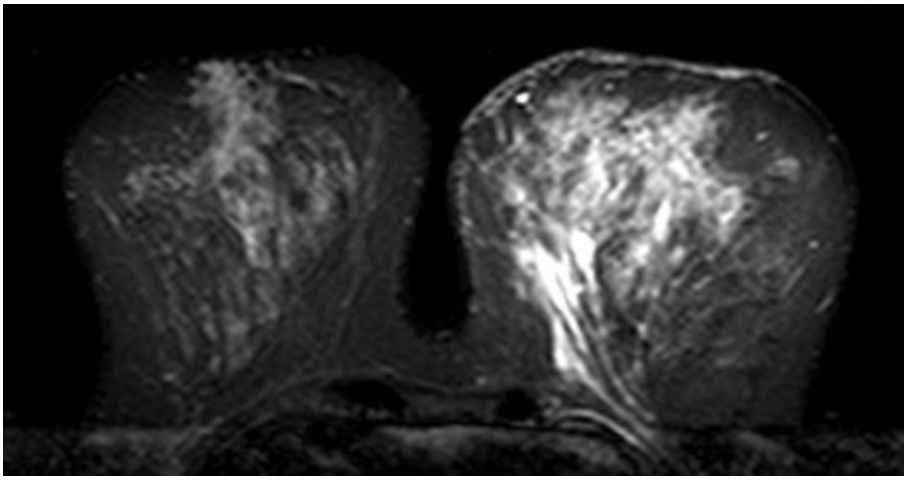


6. Olgu; Sol meme orta dış kadranda lezyonu olan ve Lüminal B grubu İDK tanısı alan 51 yaşında kadın hasta. **a;** Dinamik T1A görüntüde sol meme orta dış kadranda segmental heterojen kitlesel olmayan kontrastlanma mevcut. **b;** Yağ baskısız T1A görüntüde lezyon düzeyinde yağlı doku interpozisyonları mevcut (oklar). **c;** Ödem izlenmedi.

a



c



7. Olgu; Sol meme iç kadranlarda lezyonu olan ve HER 2 grubu İDK tanısı alan 56 yaşında kadın hasta. **a;** Çıkartmalı ardışık görüntülerde sol meme iç kadranlarda multiple bölgesel kümelenmiş halka tarzında kitlesel olmayan kontrastlanma izleniyor. **b;** Sol memede yağ baskılı T2A görüntüde diffüz ödem ve cilt kalınlaşması izleniyor.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri heterojen bir hastalıktır. Benzer histopatolojik özelliklere sahip meme kanserleri farklı klinik seyirler göstermektedir. Bu durum meme kanserlerinin gen ekspresyonunu temel alarak farklı moleküler alt tiplere ayrılmasına neden olmuştur (4, 5). Moleküler alt tiplerin kesin ayrımı için DNA dizilim analizi gereklidir. Ancak DNA dizilim analizi pahalı ve zaman alıcı olduğu için klinik pratikte immünhistokimyasal belirteçlere (ER, PR ve Her2 durumu) bakılarak moleküler alt tipler belirlenir (9, 10).

Farklı moleküler alt tip meme kanserlerinin klinik prezantasyonu, radyoterapi, kemoterapiye yanıtı ve prognozu çeşitlilik göstermektedir. Bu nedenle moleküler alt tipe göre kişiselleştirilmiş tedavi planı düzenlenmektedir. Son yıllarda alt tip meme kanserlerinin özellikle MR görüntüleme özellikleri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Her olgudan edinilen bilgiye göre alt tiplerin özellikleri daha iyi anlaşılacak ve tedavi yaklaşımları geliştirilecektir.

Değerlendirme sonucunda olgularımızın büyük çoğunluğunun (%64.1) literatür ile uyumlu olarak Lüminal A grubunda olduğunu tesbit ettik (M7, 14, 66, m14). Bunu sıklık sırasıyla Lüminal B (%17.2), HER2 (%9.5) ve triple negatif (%9.2) grupları izlemekteydi.

Costantini ve ark. (105) ile Mazurowski ve ark. yaptıkları çalışmada triple nagatif grubun diğer gruplara göre daha erken yaşlarda görüldüğünü göstermişlerdir. Lin ve ark. (106) ise farklı olarak Lüminal A'nın gençlerde daha fazla görüldüğünü bulmuşlar ve 1028 Asya'lı kadın olguda buldukları bu sonuçların etnik farklılıktan kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Youk ve ark. (107) ile Grimm ve ark. (66) ise hasta yaşı ve moleküler alttipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır.

Bizim çalışmamızda olguların yaş ortalaması Lüminal A sınıfında 50.3, Lüminal B sınıfında 48.3, HER2 sınıfında 50.9, triple negatif sınıfında 51.0 idi. İstatistiksel olarak hasta yaşı ve moleküler alttipler arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Her grupta en sık histolojik tip İDK, ikinci sıklıkta ise İLK idi. Literatürde DKİS'da HER2 ekspresyonunun İDK'a göre daha sık olduğu belirtilmektedir (108, 109, 110). DKİS ve yaygın in situ alanlar içeren İDK olguları HER2 sınıfında Lüminal A sınıfına göre daha sık bulundu ancak olgu sayısı az olduğu için (sırasıyla 4-2) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Costantini ve ark. (105) ile benzer şekilde histolojik tip ile gruplar arasında istatiksel fark bulamadık.

Literatürde gruplar ile APK derecesini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Kim ve ark. (111) 178 hastayla yaptıkları çalışmada APK'yı düşük (minimal-hafif) ve yüksek (orta-belirgin) olarak derecelendirmişler ve gruplar ile APK derecesi arasında anlamlı fark bulamamşlardır. Chen ve ark. (112) meme kanseri nedeniyle neoadjuvan KT alan olguların tedaviye yanıtı ile sağlıklı karşı meme APK'sını değerlendirmişlerdir. ER + ve ER – gruplar ile HER2 + ve HER2 – gruplar arasında APK derecesi açısından anlamlı fark bulamamışlardır. Çalışmamızda Kim ve ark. (111) ile benzer şekilde tüm gruplarda en sık minimal-hafif APK izledik ancak gruplar ile APK derecesi arasında anlamlı istatiksel fark bulamadık.

Tüm gruplarda en sık kitlesel kontrastlanan lezyonlar görülür. Uematsu ve ark. (113) yaptıkları çalışmada Lüminal A grubundaki lezyonların % 37'sinin kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde olduğunu göstermişlerdir. Costantini ve ark. (105) ise HER 2 grubundaki lezyonların % 29 oranında kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kitlesel olmayan kontrastlanma Costantini ve ark. ile benzer şekilde HER 2 grubunda Lüminal A ve B grubuna göre anlamlı olarak daha sık bulunmuştur.

Kitle şeklini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Youk ve ark. (107) oval-yuvarlak şeklin triple negatif grubundaki lezyonların, irregüler şeklin ise Lüminal ve HER 2 grubundaki lezyonların özelliği olduğunu göstermişlerdir. Uematsu ve ark. (113) triple negatif grubundaki lezyonların % 82 oranında oval, yuvarlak veya lobular şekilli olduğunu göstermişlerdir. Costantini ve ark. (105) ise kitle şeklini regüler ve irregüler olarak sınıflandırmışlar, triple negatif gruptaki lezyonların regüler şekilli, Lüminal grubundaki lezyonların ise irregüler şekilli olduğunu göstermişlerdir. HER 2

grubundaki lezyonların şekli açısından fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da Costantini ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzer şekilde triple negatif gruptaki lezyonlar anlamlı olarak oval şekilli iken Lüminal A ve B grubundaki lezyonlar ise çoğunlukla irregüler şekilli olarak bulundu. Kitle şekli açısından HER 2 grubundaki lezyonlar diğer gruptaki lezyonlar ile benzer özellikler göstermekteydi.

You ve ark. (107), Costantini ve ark. (105) ile Uematsu ve ark. (113) yaptıkları çalışmalarda düzenli kitle sınırının triple negatif grubundaki lezyonlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Kawashima ve ark. (114) kitle sınırlarını düzenli ve düzensiz olarak sınıflandırdıkları çalışmada düzensiz kitle sınırının Lüminal A grubundaki lezyonlarla, düzenli kitle sınırının ise HER 2 grubundaki lezyonlar ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde düzgün sınırlı lezyonlar triple negatif grubunda, spiküler sınırlı lezyonlar ise Lüminal A grubunda anlamlı olarak sık bulunmuştur.

Youk ve ark. (107), Costantini ve ark. (105) ile Uematsu ve ark. (113) halkasal kontrastlanmanın triple negatif grubundaki lezyonların özelliği olduğunu göstermişlerdir. Literatürde diğer gruplardaki lezyonlarda en sık heterojen kontrastlanma tanımlanmıştır (13, 107, 113). Çalışmamızda tüm gruplarda en sık heterojen kontrastlanma izlenmiştir. Halkasal kontrastlanma en sık triple negatif grubundaki lezyonlarda izlenmiştir. Ancak kontrastlanma şekli açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Yapılan çalışmalara göre tümör çapı moleküler alttiplere göre farklılık göstermektedir. Youk ve ark. (107), Kim ve ark. (115) triple negatif grubundaki lezyonların Lüminal grubundaki lezyonlara göre daha büyük boyutlu olduğunu göstermişlerdir. Costantini ve ark. (105) triple negatif ve HER 2 grubundaki lezyonların diğer gruplardaki lezyonlara göre daha büyük boyutlu olduğunu göstermişlerdir. Grimm ve ark. (66) ise HER 2 grubundaki lezyonların daha büyük boyutlu olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak HER 2 ve triple negatif grubundaki kitleler Lüminal A grubundaki kitlelere göre istatiksel olarak anlamlı şekilde daha büyük boyutta izlenmiştir.

Wiechmann ve ark. (62) 6072 olguluk bir çalışmalarında multifokalite / multisentrisite varlığının subtiplerle ilişkili olduğunu ve HER2 eksprese eden grupta diğerlerine göre anlamlı olarak fazla görüldüğünü tespit etmişlerdir. Multifokalite / multisentrisite

görülme oranının HER2 eksprese eden tipte lüminal A'dan 1,6 kat, lüminal B'de ise yine lüminal A'dan 0,5 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır (62). Costantini ve ark. (105) yaptıkları çalışmada gruplar arasında multifokalite ve multisentrisite açısından fark bulamamışlardır. Uematsu ve ark. (113) unifokalitenin triple negatif grubundaki lezyonlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Grimm ve ark. (66) multifokalite ve multisentrisitenin Lüminal B ve HER 2 grubunda anlamlı olarak daha sık olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte en sık multifokalite / multisentrisite görülen grup, literatürle benzer şekilde HER2 eksprese eden gruptu. Ayrıca literatürle uyumlu olarak triple negatif grubundaki lezyonlar % 85.7 oranında unifokal bulundu.

Youk ve ark. (107) tüm gruplarda kitlelerden yapılan ölçümlerde en sık tip 3 eğri elde etmişlerdir. Ancak eğri tipi açısından Lüminal, HER2 ve triple negatif grupları arasında fark izlememişlerdir. Costantini ve ark. (105) tüm gruplarda en sık tip 2 eğri elde etmişlerdir ve triple negatif grupta tip 2 eğri anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Kawashima ve ark. (114) Lüminal A grubunda tip 2, Lüminal B ve HER 2 grubunda tip 3 eğriyi sık olarak izlemişlerdir. Ancak eğri tipi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Uematsu ve ark. (113) triple negatif grubu ile Lüminal A grubunu karşılaştırdıkları çalışmada tip 1 eğrinin anlamlı olarak triple negatif grubundaki lezyonlarda sık görüldüğünü göstermişlerdir. Blaschke ve ark. (116) da gruplar arasında eğri tipi açısından fark bulamamışlardır. Görüldüğü gibi literatürde gruplar arasında eğri tipi açısından ortak bir kanı yoktur. Bizim çalışmamızda da Lüminal B grubunda en sık tip 3 eğri, diğer gruplarda ise tip 2 eğri bulundu. Ancak gruplar arasında eğri tipi açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Uematsu ve ark. (113) yağ baskılı T2A görüntülerde lezyonları hipo-izointens, hiperintens ve belirgin hiperintens olarak üç grupta değerlendirdikleri çalışmalarında T2A görüntülerde belirgin hiperintensitenin triple negatif gruptaki lezyonlarla ($p=0.002$) ve tümör içi nekrozla ($p<0.001$) ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Dogan ve ark. (117) kitle santralinde T2A yüksek sinyalli kontrastlanmayan alanın tümör içi nekroza karşılık geldiğini ve triple negatif gruptaki lezyonların %48' inde görüldüğünü bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda lezyonlar yağ baskılı T2A görüntülerde hipo-izointens, hiperintens ve belirgin hiperintens olarak değerlendirilmiştir.

Costantini ve ark. (105) da yağ baskılı T2A görüntülerde lezyonları hipo-izointens, hiperintens ve belirgin hiperintens olarak üç grupta değerlendirdikleri çalışmalarında T2A belirgin hiperintensitenin triple negatif gruptaki lezyonlarda diğer gruplardaki lezyonlara göre anlamlı olarak daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmada lezyonlar triple negatif, HER2 ve lüminal olarak gruplandırılmıştır. Triple negatif grupta %42.8 hiperintens, %52 belirgin hiperintens (toplam %94.8), HER2 grubunda %60.5 hiperintens, %28.9 belirgin hiperintens (toplam %89.4), lüminal grubunda %70 hiperintens, %16.4 belirgin hiperintens (toplam %86.4) olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hiperintens lezyonlar Lüminal A grubunda %59.9, Lüminal B grubunda %78 (Lüminal grupta %64.7), HER2 grubunda %71.4 ve triple negatif grubunda ise %76.2 oranında izlendi. Çalışmamızdaki lezyonların hiperintensite oranları Costantini ve ark. (105)'nın çalışmasındaki toplam hiperintensite oranlarına benzerdir. Ancak gruplar arasında yağ baskılı T2A sinyal intensitesi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu durum lezyonların hiperintens ve belirgin hiperintens olarak iki ayrı grupta değerlendirilmemesine bağlanmıştır.

Literatürde lezyonlar yağ baskılı T2A görüntülerde değerlendirilmiş olup farklı moleküler altipteki lezyonların yağ baskısız T2A sinyal özelliklerini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda hiperintens lezyonlar Lüminal A grubunda %19.0, Lüminal B grubunda %26.8, HER2 grubunda %42.9 ve triple negatif grubunda ise %57.1 oranında izlendi. Triple negatif grubundaki lezyonlar Lüminal A grubundaki lezyonlara göre anlamlı olarak hiperintens izlendi.

Literatürde gruplar ile kitlesel olmayan kontrastlanmaları dağılımına göre değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Youk ve ark. (107) Lüminal, HER2 ve triple negatif grupların MR özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmada kitlesel olmayan kontrastlanmaları dağılımına göre fokal, lineer, segmental, duktal ve bölgesel olarak sınıflandırmışlardır ve gruplar arasında kitlesel olmayan kontrastlanma dağılımı açısından anlamlı istatistiksel fark bulamamışlardır (p=0.912). Uematsu ve ark. (113) triple negatif grupta %5 (3), lüminal grupta %33 (39) lezyonu kitlesel olmayan kontrastlanma formunda değerlendirdikleri çalışmada her iki grupta da segmental kontrastlanmayı daha sık olarak bulmuşlardır. Dogan ve ark. (117) 44 triple negatif hastayla yaptıkları çalışmada %22.7 (10) lezyonu kitlesel olmayan kontrastlanma formunda değerlendirmişlerdir. 3 olguda segmental, 3 olguda bölgesel, 3 olguda

multiple bölgesel ve 1 olguda diffüz kontrastlanma izlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da Lüminal A, Lüminal B ve triple negatif gruplarında en sık segmental kontrastlanma izlendi. Ancak gruplar arasında kitlesel olmayan kontrastlanma dağılımı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Literatürde gruplara göre kitlesel olmayan kontrastlanmaları şekline göre değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Youk ve ark. (107) Lüminal, HER2 ve triple negatif grupların MR özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmada kitlesel olmayan kontrastlanmaları şekillerine göre homojen, heterojen ve kaldırım taşı (clumped) olarak sınıflandırmışlardır ve gruplar arasında kitlesel olmayan kontrastlanma şekli açısından anlamlı istatistiksel fark bulamamışlardır (p=0.481). Dogan ve ark. (117) 44 triple negatif hastayla yaptıkları çalışmada %22.7 (10) lezyonu kitlesel olmayan kontrastlanma formunda değerlendirmişlerdir. Bu lezyonların %70'inde heterojen kontrastlanma izlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da tüm gruplarda heterojen kontrastlanma izlendi. Ancak literatür ile benzer şekilde istatistiksel olarak gruplar ile kitlesel olmayan kontrastlanma şekli arasında anlamlı ilişki saptayamadık.

Literatürde gruplar ile meme başı ve cilt retraksiyonu ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Malign meme lezyonlarındaki meme derisindeki çekintiler Cooper ligamanlarının infiltre olması ile gelişen fibrozisden kaynaklanır (16, 17, 18). Lüminal A tümörler genellikle yavaş büyüyen, histolojik olarak fibröz komponenti zengin olan spiküler kenarlı lezyonlardır (114). Bizim çalışmamızda Lüminal A grubunda triple negatif grubuna göre meme başı-cilt retraksiyonu anlamlı olarak daha sık bulundu. Bunun nedeni olarak Lüminal A lezyonların spiküler konturlu olması ve Cooper ligamanlarını infiltre etmesi, triple negatif lezyonların ise daha düzgün konturlu olması düşünüldü.

Literatürde gruplar ile meme başı invazyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Grimm ve ark. (66) 441 hastayla yaptıkları çalışmada lezyonları Lüminal A, Lüminal B, HER2 ve bazal tip olarak sınıflandırmışlar ve gruplar arasında meme başı invazyonu açısından fark bulamamışlardır. Çalışmamızda meme başı invazyonu en sık triple negatif grupta (%16), sonra sırasıyla Lüminal A (%12.6), HER2 (%11.5) ve Lüminal B (%10.6) gruplarında bulundu. Grimm ve ark. (66) ile benzer şekilde çalışmamızda istatistiksel olarak gruplar ile meme başı invazyonu arasında anlamlı ilişki saptayamadık.

Literatürde gruplar ile cilt kalınlaşması arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda cilt kalınlaşması en sık HER2 grubunda (%42.3), sonra sırasıyla Lüminal A (%24.0), Lüminal B (%21.3) ve triple negatif (%16.0) gruplarında bulundu. Gruplar arasında cilt kalınlaşması açısından istatiksel olarak anlamlı ilişki saptayamadık.

Birçok araştırmacı lenf nodu metastazı ile moleküler alttipler arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamıştır. En sık lenf nodu metastazının görüldüğü grup HER2 eksprese eden tip olarak bildirilmektedir (62, 118, 119, 120). Kim ve ark. (118) lenf nodu metastazının HER2 eksprese eden tipte bazal-like gruba oranla daha sık görüldüğünü, ancak genel olarak evre değerlendirildiğinde aralarında fark olmadığını göstermişlerdir. Bazal-like tipteki tümörlerin de lüminal tipe göre daha fazla lenf nodu metastazı gösterdiği saptanmıştır (105, 120, 121). Bununla birlikte bazal-like tipi en az metastaz yapan grup olarak bulan araştırmacılar da vardır (118). Youk ve ark. (107) lenf nodu metastazı ile moleküler alttipler arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır. Çalışmamızda aksiller LAP en sık HER2 grubunda (%46.2), sonra sırasıyla Lüminal B (%46.2), triple negatif (%40.0) ve Lüminal A (%33.1) gruplarında bulundu. Ancak gruplar ile aksiller LAP arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptayamadık.

Literatürde gruplar ile kas invazyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Grimm ve ark. (66) 441 hastayla yaptıkları çalışmada lezyonları Lüminal A, Lüminal B, HER2 ve bazal tip olarak sınıflandırmışlar ve gruplar arasında kas invazyonu açısından fark bulamamışlardır. Çalışmamızda kas invazyonu en sık Lüminal B (%6.4), sonra sırasıyla triple negatif grupta (%4), HER2 (%3.8) ve Lüminal A (%1.1) gruplarında bulundu. Grimm ve ark. ile benzer şekilde çalışmamızda istatistiksel olarak gruplar ile kas invazyonu arasında anlamlı ilişki saptayamadık.

Alili ve ark. (122) HER2 grubundaki lezyonlarda perilezyonel ödemin lüminal kanserlere göre daha sık bulunduğunu belirtmişlerdir. Costantini ve ark. (105) 225 hastayla yaptıkları çalışmada lezyonları Lüminal, HER2 ve triple negatif olarak gruplandırmışlardır. Çalışmada ödem açısından sadece perilezyonel ödemi değerlendirmişlerdir. Triple negatif grubundaki lezyonlarda perilezyonel ödemin diğer gruplara göre anlamlı olarak daha sık olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ödem; yok, cilt ödemi, perilezyonel ödem, prepektoral ödem, cilt+ perilezyonel ödem, perilezyonel+ prepektoral ödem ve cilt+ perilezyonel+ prepektoral ödem olarak

değerlendirildi. Tüm gruplarda en sık perilezyonel ödem görüldü. Perilezyonel ödem %60 oranında en sık triple negatif grubunda izlendi ancak perilezyonel ödem açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Perilezyonel+ prepektoral ödem ile cilt+ perilezyonel+ prepektoral ödem HER2 grubunda Lüminal A grubuna göre istatiksel anlamlı olarak daha sık bulundu. Ancak literatürde bununla ilgili çalışma bulunmamaktadır.

6. SONUÇLAR

- HER2 grubundaki lezyonlar Lüminal A ve Lüminal B grubundaki lezyonlara göre daha sık kitlesel olmayan kontrastlanma göstermektedir.

- Oval kitle şekli Lüminal A ve Lüminal B grubuna göre triple negatif grubunda, irregüler şekil ise triple negatif grubuna göre Lüminal A ve Lüminal B grubunda daha sık görülmektedir.

- Düzgün sınırlı kitleler Lüminal A ve Lüminal B grubuna göre triple negatif grubunda, spiküler sınırlı kitleler ise triple negatif grubuna göre Lüminal A grubunda daha sık görülmektedir.

- HER 2 ve tripl negatif grubundaki kitleler Lüminal A grubundaki kitlelere göre daha büyük boyutta izlenmektedir.

- HER2 grubundaki kitleler istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte diğer gruptaki kitlelere göre multifokal-multisentrik olma eğilimindedir.

- Triple negatif grubundaki lezyonlar Lüminal A grubundaki lezyonlara göre anlamlı olarak hiperintens izlenmektedir.

- Triple negatif grubundaki lezyonlarda diğer gruplardaki lezyonlara göre daha az meme başı-cilt retraksiyonu izlenmektedir.

- Perilezyonel+ prepektoral ödem ile cilt+ perilezyonel+ prepektoral ödem HER2 grubunda Lüminal A grubuna göre daha sık görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tuncbilek N, Karakas HM, Oktem OO. Dynamic magnetic resonance imaging in determining histopathological prognostic factors of invasive breast cancers. European Journal of Radiology. 2005;53:199–205.
2. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. In: Collaboration with Bassler R (Winter PF, Trans.). Diagnostic breast imaging. Stuttgart, New York: Thieme. 1997, pp. 221–64.
3. Hulka, C.A., et al., Patients' opinion of mammography screening services: immediate results versus delayed results due to interpretation by two observers. AJR Am J Roentgenol, 1997;168(4):1085-9.
4. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406(6797):747–52.
5. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98(19): 10869–74.
6. Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. Cancer Res 2008;68(9):3108–14.
7. Fernández-Morales LA, Seguí MA, Andreu X, et al. Analysis of the pathologic response to primary chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer grouped according to estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status. Clin Breast Cancer 2007;7(7):559–64.
8. Tran B, Bedard PL. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. Breast Cancer Res 2011;13(6):221.
9. Huber KE, Carey LA, Wazer DE. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: impact on prognosis, patterns of recurrence, and response to therapy. Semin Radiat Oncol 2009;19(4):204–10.
10. Lam SW, Jimenez CR, Boven E. Breast cancer classification by proteomic technologies: current state of knowledge. Cancer Treat Rev 2014;40(1):129–38.

11. Guiu S, Michiels S, André F, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. Ann Oncol 2012;23(12):2997–3006.

12. Berg W, G.L., NessAiver M, Carter W, Bhargavan M, Lewis R et al. , Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR Imaging in preoperative assessment of Breast Cancer. Radiology, 2004. 233(830-49).

13. Trop I, LeBlanc SM, David J, Lalonde L, Tran-Thanh D, Labelle M, El Khoury MM. Molecular classification of infiltrating breast cancer: toward personalized therapy. Radiographics. 2014 Sep-Oct;34(5):1178-95.

14. Mazurowski MA, Zhang J, Grimm LJ, Yoon SC, Silber JI. Radiogenomic analysis of breast cancer: luminal B molecular subtype is associated with enhancement dynamics at MR imaging. Radiology. 2014 Nov;273(2):365-72.

15. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy . In: Thorax: Breast. Moore KL. 4th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999; 72–9.

16. April EW. Clinically Anatomy. In: Introduction to Clinically Anatomy: Breast. 3rd edition. Williams&Wilkins A Waverly Company, 1996; 12–4.

17. Daniel B. Kopans. Breast İmaging Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2007; 29–614.

18. Rosen PP. Breast pathology. 4th Edition. Philadelphia, Lipincott Williams Wilkins, 2002

19. Netter, F. H. The Ciba collection of medical illustrations. Acompilation of painting s on the normal and pathologicanatomy of the reproductive system.10th ed. New Jersey: Ciba-Geigy Corporation; 1996.

20. Ross MH, Romrell LJ. Histology. A text and atlas. Baltimore: Williams and Wilkins,1989

21. EE Üstün, Mamografi Atlası, İzmir Güven ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2000.

22. Page DL, Anderson TJ: Diagnostic histopathology of the breast. Edinburg: Churchill Livingstone, 1987;4-10.

23. Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. In: Johnson D ,editor. Pectoral Girdle and Upper limb. In: Gatzoulis MA ,editor. Thorax .40 th ed. Spain : Churchill & Livingstone ; 2008. p. 791-822, 909-38, 1534-46,1591-94.

24. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel cerrahi cilt 1.Türkiye, İstanbul. Nobel, 2002;537-42.

25. Foteını Hassıotoy and Donna Geddes. Anatomy of the Human Mammary Gland: Current Status of Knowledge. Clinical Anatomy, 2012.

26. Robert A. Jesinger, Grant E. Lattin Jr, Elizabeth A. Ballard, et al. Vascular Abnormalities of the Breast: Arterial and Venous Disorders, Vascular Masses, and Mimic Lesions with Radiologic- Pathologic Correlation. RadioGraphics 2011; 31:E117–E136

27. Ceylan I, Uysal S, Törüner A. Meme hastalıkları. Alıç B. Cerrahi. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1996;239-77

28. Kabat GC, Jones JG, Olson N, et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. Cancer Causes Control. 2010;21(6):821-8.

29. Snell RS. (Çeviri: Dr. Mehmet Yıldırım) George Washington Üniversitesi. Tıp Fakültesi Öğrencileri için klinik anatomi. 6 baskı. İstanbul: Nobel-Yüce Tıp Kitabevleri, 2006;383-84.

30. Onat D. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi, Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi,1996;39-77.

31. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. Radiology 1989; 170:411-15.

32. Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Sullivan DC. MR imaging of ductal carcinoma in situ. Radiology. 1997;202(2):413–20

33. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. A meta analysis. JAMA. 1995; 274: 381–82

34. Heywang SH, Dershaw DD, Schreer I. Diagnostic Breast imaging Second Edition, Thieme 2001.

35. Thomas Stavros. Breast Ultrasound, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

36. Calay Z. İntraduktal Karsinom ve Lobüler Neoplazi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi no:54, 2006; 73-8.

37. Silverstein MJ: Intraductal breast carcinoma. Clinical factors influencing treatment choice. Abstr: 7th International Congress on Senology, Island of Rhodes, 1992.

38. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 1996; 77/11:2267-74

39. Facius M, Renz DM, Neubauer H et al. Characteristics of ductal carcinoma in situ in magnetic resonance imaging. Clin Imaging. 2007; 31(6):394–400.

40. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, et al. Ductal carcinoma in situ: MR imaging histopathologic correlation. Radiology 1995; 196: 415-19.

41. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, et al. Correlation of lesion appearance and histologic findings for the nodes of a breast MR imaging interpretation model. Radiographics 1999; 19: 79-92.

42. Viehweg P, Lampe D, Buchmann J, et al. In situ and minimally invasive breast cancer: morphologic and kinetic features on contrast-enhanced MR imaging. Magma 2000; 11: 129-37.

43. Habib Rahbar, Savannah C. Partridge, Wendy B. DeMartini, et al. In Vivo Assessment of Ductal Carcinoma in Situ Grade: A Model Incorporating Dynamic Contrastenhanced and Diffusion-weighted Breast MR Imaging Parameters. Radiology: Volume 263: Number 2—May 2012

44. Szabó BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. Eur Radiol. 2003;13: 2425–35.

45. Ellis IO, Cornelisse CJ, Schnitt SJ, Sasco AJ, Sastre-Garau X, Kaaks R. Invasive breast carcinomas. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2003.

46. Weigelt, B. & Reis-Filho, J. S. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? Nat Rev Clin Oncol 2009; 6:718-30. (PMID: 19942925)

47. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? Radiology 1999; 211: 101-10.

48. Lopez J, Bassett L. Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Spectrum of Mammographic, US, and MR Imaging Findings. RadioGraphics. January 2009; 29: 165-76.

49. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. Cancer 1983; 52(9):1551-7.

50. Paramagul CP, Helvie MA, Adler DD. Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving diagnostic sensitivity. Radiology 1995; 195:231–34.

51. Jay R. Harris, Marc E. Lippman, Monica Morrow, C. Kent Osborne. Diseases of the Breast Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

52. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). Robins and Kotran Pathologic Basis of Disease. Seventh edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.

53. Yoo J, Woo O. Kim Y. Et al. Can MR Imaging Contribute in Characterizing Well-circumscribed Breast Carcinomas? . RadioGraphics. October 2010; 30: 1689-704.

54. Tabár LK, Dean PB, Tot T. Mammographic-Histologic Correlation of Tumor Masses, Asymmetric Densities, and Architectural Distortion. Breast Imaging RSNA Syllabus 2005; 9-29.

55. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. Update of breast MR imaging architectural interpretation model. Radiology 2001; 219:484–94.

56. Shin S, Schneider HB, Cole FJ Jr, Laronga C. Follow-up recommendations for benign breast biopsies. Breast J. 2006; 12:413-7

57. Lam WW, Chu WC, Tse GM, Ma TK. Sonographic appearance of mucinous carcinoma of the breast. AJR Am J Roentgenol 2004;182(4):1069–74.

58. Gallager HS. Pathologic types of breast cancer: their prognoses. Cancer 1984;53(suppl3): 623–9.

59. Kuhl CK. MRI of breast tumors. Eur Radiol 2000; 10:46–58.

60. Compton, C.C., Byrd, D.R., Garcia-Aguilar, J., Kurtzman, S.H., Olawaiye, A., Washington, M.K. AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook. Springer 2012, pp. 419 - 440

61. Rosen PP. Invasive Duct Carcinoma: Assesment of Prognosis, Morphologic Prognostic Markers and Tumor Growth Rate. In: Rosen's Breast Pathology. Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009;358–94.

62. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, Jacks LM, Patil SM, King T, Morrow M. Presenting Features of Breast Cancer Differ by Molecular Subtype. Ann Surg Oncol 2009.

63. Schnitt SJ, Collins LC. Normal Anatomy and Histology, Invasive Breast Cancer. In: Interpretation of Breast Biopsies. Fifth edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2009;1–21, 249–322.

64. Sobol H. BRCA1-p53 relationship in hereditary breast cancer. Int J Oncol. 1997;10:349–53.

65. Taylor-Papadimitriou J, Stampfer M, Bartek J, Lewis A, Boshell M, Lane EB. Keratin expression in human mammary epithelial cells cultured from normal and malignant tissue: relation to in vivo phenotypes and influence of medium. J Cell Sci 1989;94:403–13.

66. Grimm LJ, Johnson KS, Marcom PK, Baker JA, Soo MS. Can breast cancer molecular subtype help to select patients for preoperative MR imaging? Radiology. 2015 Feb;274(2):352-8.

67. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Et al. Breast cancer classification and prognosisbased on gene expression profiles from a population-based study. Proc NatlAcad Sci USA 2003;100(18):10393–8.

68. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer :understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. J Natl Cancer Inst 2006;98(4):262–72.

69. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated ob¬servation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100(14):8418–23.

70. Guarneri V, Conte P. Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. Oncologist 2009;14(7):645–56.

71. Paik S, Shak S, Tang G. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 2004;351(27):2817–26.

72. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. J Clin Oncol 2010; 28(1): 92-8.

73. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010; 375(9712): 377-84.

74. Tokuda Y, Suzuki Y, Saito Y, Umemura S. The role of trastuzumab in the management of HER2-positive metastatic breast cancer: an updated review. Breast Cancer 2009; 16(4): 295-300.

75. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. N Engl J Med 2009;360(8):790–800.

76. Alvarez RH, Valero V, Hortobagyi GN. Emerging targeted therapies for breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(20):3366–3379.

77. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Vina JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. Cancer Treat Rev 2010;36(3):206–15.

78. Tuncel E. Klinik Radyoloji, 2. Baskı. Güneş & Nobel , Bursa 2008.

79. Mahadevappa M., AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents, 10.1148/rg.246045102 RadioGraphics 2004; 24: 1747-60.

80. American College of Radiology: Standarts for the performance of diagnostic Mammography and problem solving breast evaluation (Adopted by the ACR Council 1994). In: ACR Digest of Official Actions. Reston, VA, American College of Radiology,1994.

81. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. CA Cancer J Clin. 2004; 54: 41–52.

82. Leung JWT. Screening mammography reduced morbidity ofbreast cancer treatment. AJR 2005;184:1508–9.

83. Mehmet Halit Yılmaz. Meme Kanserinde Radyolojik Tanı ve Değerlendirme, İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fakultesi Surekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No:54, Aralık 2006; s.27-30.

84. Sachin Prasad N,Dana Houserkova. The Role of Various Modalities in Breast Imaging, Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2007, 151(2):209–18.

85. Itoh A, Ueono E, Tohno E, et al. Breas disease; clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology 2006;239:341-50

86. Regener DM, Hesley GK, Hangiandreau NJ, et al. Breast lesions: evalation with US strain imagin-clinical experiense of ultıple observers. Radiology 2006;238:425-37.

87. American College of Radiology. Standard for the breast ultrasound examination Reston (VA): American College of Radiology; 2002.

88. Heli Reinikainen, R.b.D.M.P.a.P.C.-G.S., Complementary Imaging of Solid Breast Lesions. Acta Univ. Oul. D., 2003: p. 734.

89. Morris EA, Breast cancer imaging with MRI. Radiol Clin North Am. 2002 May 40(3):443-66

90. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, et al. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. Am J Roentgenol. 2003 Apr;180(4):901-10

91. Heywang-Kobrunner, S.H., et al., Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. Eur J Radiol, 1997; 24(2):94-108.

92. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. Radiology. 2007; 244:356–78

93. Hochman, M.G., et al., Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. Radiology, 1997; 204(1):123-9.

94. Kristoffersen Wiberg, M., et al., Value of MR imaging in clinical evaluation of breast lesions. Acta Radiol, 2002; 43(3): 275-81.

95. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Colin C, Cornford E, et al.; European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. Eur Radiol, 2015.

96. Cubuk R. , Tasali N., Narin B., Keskiner F., Celik L. , Guney S. Correlation between breast density in mammography and background enhancement in MR mammography: Radiol med, 2010; 115:434–41

97. Hambly NM, Liberman L, Dershaw DD, Brennan S, Morris EA. Background parenchymal enhancement on baseline screening breast MRI: impact on biopsy rate and short-interval follow-up. Am J Roentgenol, 2011;196:218-24.

98. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas). Reston, Va, U.S.A.: American College of Radiology; 2013.

99. King V, Gu Y, Kaplan JB, et al. Impact of menopausal status on background parenchymal enhancement and fibroglandular tissue on breast MRI. Eur Radiol, 2012.

100. King V, Kaplan J, Pike MC, et al. Impact of tamoxifen on amount of fibroglandular tissue, background parenchymal enhancement, and cysts on breast magnetic resonance imaging. Breast J, 2012; 18:527-34.

101. Orel SG, S.M., MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of the breast cancer. Radiology, 2001; 220:13-30.

102. Teifke A, Lehr HA, Vomweg TW, et al. Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast enhanced MRI of the breast. AJR Am J Roentgenol 2003; 181: 655-62.

103. Amy Argus, and Mary C. Mahoney. Indications for Breast MRI: Self-Assessment Module. AJR 2011; 196:S29–S33 0361–803X/11/1963–S29

104. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010; 46(8):1296-316.

105. Costantini M, Belli P, Distefano D, Bufi E, Matteo MD, Rinaldi P, et al. Magnetic resonance imaging features in triple-negative breast cancer: comparison with luminal and HER2-overexpressing tumors. Clin Breast Cancer. 2012 Oct;12(5):331-9.

106. Lin CH, Liau JY, Lu YS, Huang CS, Lee WC, Kuo KT, et al. Molecular subtypes of breast cancer emerging in young women in Taiwan: evidence for more than just westernization as a reason for the disease in Asia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(6):1807–14.

107. Youk JH, Son EJ, Chung J, Kim JA, Kim EK. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes. Eur Radiol. 2012 Aug;22(8):1724-34.

108. Allred DC, Clark GM, Molina R, Tandon AK, Schnitt SJ, Gilchrist KW, et al. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive breast cancer. Hum Pathol, 1992; 23:974–979.

109. Barnes DM, Bartkova J, Camplejohn RS, Gullick WJ, Smith PJ, Millis RR. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein: why does this occur more frequently in ductal carcinoma in situ than in invasive mammary carcinoma and is this of prognostic significance? Eur J Cancer, 1992; 28:644–48

110. Jang M, Kim E, Choi Y, Lee H, Kim Y, Kim J, et al. FGFR1 is amplified during the progression of in situ to invasive breast carcinoma. Breast Cancer Res. 2012; 14(4):R115.

111. Kim MY, Choi N, Yang JH, Yoo YB, Park KS. Background parenchymal enhancement on breast MRI and mammographic breast density: correlation with tumour characteristics. Clin Radiol. 2015 Jul;70(7):706-10.

112. Chen JH, Yu HJ, Hsu C, Mehta RS, Carpenter PM, Su MY. Background Parenchymal Enhancement of the Contralateral Normal Breast: Association with Tumor Response in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. Transl Oncol. 2015 Jun;8(3):204-9.

113. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. Radiology 2009;250 (3): 638–47.

114. Kawashima H, Inokuchi M, Furukawa H, Ikeda H, Kitamura S. Magnetic resonance imaging features of breast cancer according to intrinsic subtypes: correlations with neoadjuvant chemotherapy effects. Springerplus. 2014 May 9;3:240.

115. Kim WH, Han W, Chang JM, Cho N, Park IA, Moon WK. Location of triple-negative breast cancers: comparison with estrogen receptor-positive breast cancers on MR imaging. PLoS One. 2015 Jan 21;10(1):e0116344.

116. Blaschke E, Abe H. MRI phenotype of breast cancer: Kinetic assessment for molecular subtypes. J Magn Reson Imaging. 2015 Mar 9.

117. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. AJR Am J Roentgenol. 2010 Apr;194(4):1160-6.

118. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. Hum Pathol 2006;37(9):1217–26.

119. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, Perou CM, Nielsen TO. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res. 2008;14(5):1368–76.

120. Zhao J, Liu H, Wang M, Gu L, Guo X, Gu F, Fu L. Characteristics and prognosis for molecular breast cancer subtypes in Chinese women. J Surg Oncol 2009;100(2):89–94.

121. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res 2007;13(15 pt 1): 4429–34.

122. Alili C, Pages E, Curros Doyon F, Perrochia H, Millet I, Taourel P. Correlation between MR imaging - prognosis factors and molecular classification of breast cancers. Diagn Interv Imaging. 2014 Feb;95(2):235-42.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr.Soner ÖZMEN'e ait **'Farklı Moleküler Alttip Meme Kanserlerinin Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları'** adlı çalışma, jürimiz tarafından Radyodiyagnostik Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih 28/09/2015

Başkan: Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK İmza

Üye : Yrd. Doç. Dr. Serap DOĞAN İmza

Üye: Doç. Dr. Ahmet SAVRANLAR İmza