

Dinamik MR-mamografi ile tümör anjiyogenezinin değerlendirilmesi

Nermin Tunçbilek, Ercüment Ünlü, Hakkı Muammer Karakaş, Bilge Çakır, Filiz Özyılmaz

AMAÇ

Meme lezyonlarının dinamik MR-mamografideki kontrastlanma şekilleri ile mikrovasküler dansite-leri arasındaki korelasyonu niceliksel olarak değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mamografi ve/veya ultrasonografi ile kitle tesbit edilen 46 kadın hasta çalışma kapsamına alındı. Spin-eko sekansı ile saptanan lezyonlar aksiyal planda 3 boyutlu fast low angle shot sekansı ile dinamik olarak incelendi. Eksizyonel biyopsi veya mastektomi materyallerinde faktör VIII-related antijen ile yapılan immünohistokimyasal işaretleme sonrası mikrovasküler dansite ölçümleri yapıldı. Dinamik-MR mamografi ile elde edilen kontrastlanma paternleri ve mikrovasküler dansite ölçümleri Student T testi, Pearson moment korelasyon katsayıları ve tek yönlü ANOVA ile değerlendirildi.

BULGULAR

Malign lezyonlarda üç farklı kontrastlanma şekli gözlemlendi. Bunlar, 120 saniye içinde tepe sinyal intensite (SI) ve geç fazlarda düşüş (25 olgu); erken fazda yüksek tutulum ve geç fazlarda plato oluşumu (9 olgu); tepe oluşturmayan SI artışı idi (5 olgu). Benign lezyonlarda ise, 5 olguda tepe oluşturmayan SI artışı ve 2 olguda erken fazda yüksek tutulum ve geç fazlarda plato oluşumu tanımlandı. Paramanyetik kontrast madde uygulanmasını izleyen maksimum sinyal artış oranı ile mikrovasküler dansite arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r=0.322$, $p=0.029$).

SONUÇ

Maksimum sinyal artış oranı ve kontrast tutulum eğri tiplerinin tanımlanması ile yapılan analiz, incelenen tümörün mikrovasküler dansite ortalamasını tahmin etmede yardımcı olmaktadır. Bu yöntem, meme malignitelerinde prognostik indikatör olarak kullanılabilir.

Meme kanseri, 40 yaş üzerindeki kadınlarda kanser ölümlerinde ilk sırayı almaktadır. Meme kanser olgularında tümör prognozunun tahmininde çeşitli faktörlerin rolü olduğu bilinmektedir. Meme kanserlerinde prognostik faktörler; uygun tedavi seçimi, benzer risk taşıyan hasta grupları arasında karşılaştırmalı tedavi ve tedavide yeni stratejilerin geliştirilmesine izin vermesi gibi üç ana sebepten dolayı önemlidir (1).

Tümörün çapı ve invazyonu yanısıra, histopatolojik tipi, grade'i ve özellikle aksillar lenf nodu metastazı klasik prognostik faktörlerdir. Klinikte kullanılan bir diğer prognostik faktör tümör anjiyogenezidir. Gelişmekte olan tümör dokusu 1-2 mm çapa ulaşana kadar çevre dokulardan diffüzyonla beslenmekte olup, daha büyük boyutlara ulaştıklarında yeni kapiller damar oluşumuna, yani anjiyogeneze gereksinim duymaktadırlar. Anjiyogenez; proanjiyogenik ve antianjiyogenik regülatörler arasındaki dengenin bozulması ile başlayan, tümör progresyonunda ve metastazında anahtar rolü oynayan oldukça düzenli ve çok basamaklı bir süreçtir. Normal dokuda çoğunlukla anjiyogenik faktörler dominanttır (2,3).

Çalışmamızın amacı, benign ve malign meme kitlelerinin dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikleri ile anjiyogenezi arasındaki korelasyonu değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Aralık 1998 ve Ağustos 2000 tarihleri arasında mamografi ve/veya ultrasonografi (US) ile memede solid kitle tesbit edilen 46 kadın hasta çalışma kapsamına alındı. Cerrahi girişim öncesi tüm hastalar, pron pozisyonunda çift sarmallı özel meme sargısı kullanılarak 1.0 T Magnetom Impact Expert (Siemens, Erlangen, Almanya) cihazı ile incelendi. 19 mastektomi, 12 kadranektomi ve 15 eksizyonel biopsi ile tüm olgularda histopatolojik tanı sağlandı. Tüm olguların MRG ve histopatolojik özellikleri tek tek ve kombine olarak değerlendirilmeye alındı.

MR-mamografik incelemede, birinci etapta lezyonların lokalizasyon ve kontrastsız morfolojilerini tanımlamak amacıyla aksiyal planlı T1 ağırlıklı spin-echo (SE) (TR/TE/NEX 640/14/2), T2A TSE (4200/90/2) ve yağ baskılanarak (FS) T2A sekanslarda görüntüler alındı. Bu sekanslardan sonra, lezyonun tamamı kesit alanı içerisine girecek şekilde 3D fast low angle shot (FLASH) sekansı uygulandı. Kullanılan sekans parametreleri (14/7/1), flip angle (FA) 25°, bant genişliği 150 kHz, kesit kalınlığı 2,5 mm ve matriks 90x256 idi. Pre-kontrast çekimi takiben

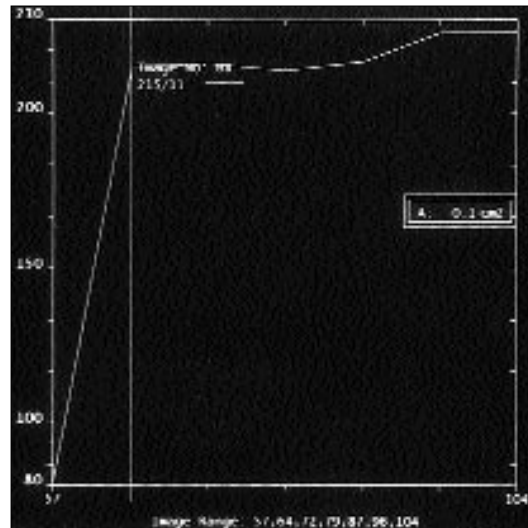
N. Tunçbilek (E), E. Ünlü, H. M. Karakaş, B. Çakır
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı,
Edirne

F. Özyılmaz
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
Edirne

Gelişi: 01.10.2001 / Kabulü: 23.05.2002



A



B

Resim 1. A. 56 yaşında olgunun subtraksiyon görüntüsünde, sol meme dış kadranda irregüler konturlu, yoğun kontrast tutulumu gösteren kitle. **B.** Zaman-sinyal intensite eğrisinde, kitlede erken dönemde tepe kontrast tutulumu gözlenmekte (Tip A) (Histopatolojik tanı: İnvaziv lobüler karsinom, lobüler karsinoma in situ)

0.2 mmol/kg kontrast madde (gadopenetate dimeglumine) en geç 10 sn içinde IV-bolus şeklinde enjekte edildi. Bunu takiben 10-20 ml serum fizyolojik verildi. Prekontrast 3D FLASH parametreleri kullanılarak, aksiyal planda her biri yaklaşık 30 sn süren 6 seri çekimden oluşan dinamik inceleme gerçekleştirildi. Çekim sonrası post-kontrast görüntülerden prekontrast görüntüler çıkartılarak "subtraksiyon" görüntüleri elde edildi.

Görüntü analizi

Kitlelerin sinyal özelliği ve morfolojik görünümü: T1 ve T2 A SE sekanslarda lezyonların sinyal intensiteleri (SI) glandüler yapı ile karşılaştırılarak izo-, hipo- ve hiperintens olarak tanımlandı. Tümör konturları düzgün, lobüle, irregüler ve spiküler olmak üzere dört grupta irdelendi. Kitlelerin kontrast tutulum paterni ve dinamiği; periferik, homojen yada heterojen olarak gruplandırıldı. Lezyonların zaman-SI eğrisinden elde edilen değerler kullanılarak, kontrast madde enjeksiyonundan sonra her dakika için relatif intensite artışları yüzde olarak hesaplandı.

Zaman SI eğrileri Buadu ve arkadaşlarının (4), çalışması örnek alınarak, lezyonların tepe SI ve kontrast maddenin yıkanma özelliklerine dayanan dört ayrı tipde sınıflandırıldı.

Tipler arasında ayırım kriterleri:

Tip A:120 saniye içinde (erken faz) tepe SI ve geç fazlarda düşüş,

Tip B: Erken fazda yüksek tutulum ve takip eden geç fazlarda plato oluşumu (tepe SI 120-240 saniyeler içinde),

Tip C: Tepe SI oluşmaksızın inceleme boyunca intensitede artış olması,

Tip D: İnceleme süresince anlamlı SI artışı olmamasıdır.

Histopatolojik değerlendirme

Patoloji arşivindeki, bu olgulara ait blok, hematoksilen eozin (H+E) ile boyalı preparat ve raporları tekrar gözden geçirildi. Her olgu histolojik tanı ve mikrovasküler dansite (MVD) açısından yeniden değerlendirildi. Her olgudan tümör-çevre doku geçişini yansıtan birer örnek doku bloğu seçildi. Bu bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler elde edildi. Kesitlere immunohistokimyasal yöntem ile poliklonal faktör VIII-related antigen (FVIII-RA) uygulandı.

Kesitler üzerinde küçük büyütmede (X 40) en yoğun damar yapısı bulunan alan tespit edilip, ileri büyütmede (X 200) oküler grid kullanılarak, grid üzerindeki alan içine düşen damar sayısı sayıldı. Matsubayashi (5), Peters (6), Buadu (7) ve arkadaşlarının, yaptıkları çalışmalar örnek alınarak her olguda tümörün periferik ve santral bölümlerinden üç ayrı alan sayılarak ortalama damar sayısı tespit edildi. Patolog MR bulgularını bil-

meksizin sayımı yaptı.

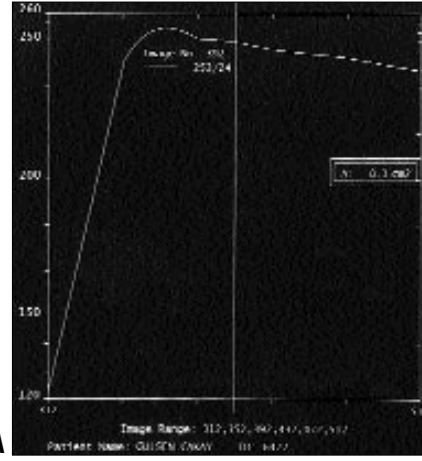
İstatistiksel hesaplamalarda, Kruskal-Wallis, Kolmogorov-Smirnov, Student-T, tek yönlü ANOVA, Fisher's exact ve Pearson's moment korelasyon testleri kullanıldı.

Bulgular

Olguların yaşları 22-80 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 49.5 ± 12.9 olarak saptandı. Olguların tümüne cerrahi girişim ile histopatolojik olarak tanı konuldu. Otuzdokuz olguda malign ve 7 olguda benign tümör tanımlandı. Malign lezyonların histopatolojik sınıflamasında, 30 olguda invaziv duktal karsinom, 4 olguda invaziv lobüler karsinom, 2 olguda medüller karsinom ve 3 olguda ise, invaziv duktal ve lobüler komponentin birlikte olduğu invaziv mikst karsinom belirlendi. Benign olan 7 olgu ise, fibroadenom tanısı aldı.

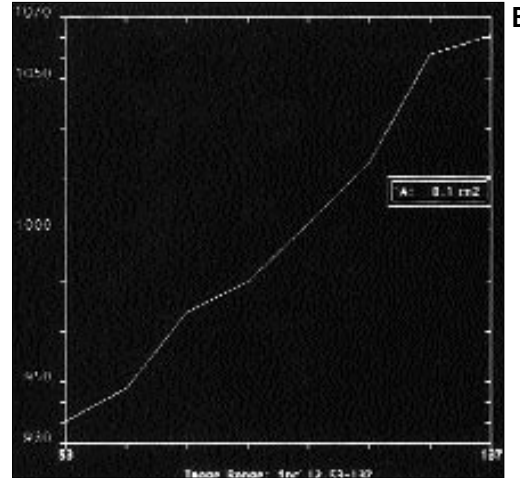
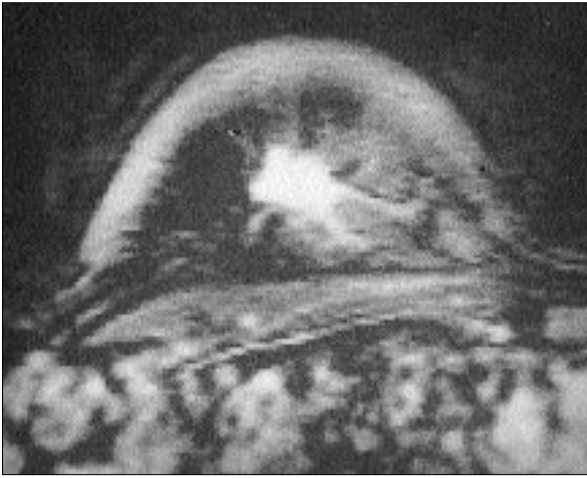
Malign lezyonların boyutları 0,5-4 cm arasında değişmekteydi. Oniki lezyon 2 cm'den küçük ve 27 lezyon 2 cm veya daha büyük olarak saptandı. Benign lezyonların boyutları ise 1-2,5 cm arasında değişmekte olup; 5 lezyon 2 cm'den küçük bulundu.

Malign tümör tanısı alan 39 olguda, MRG'de 7 lezyon lobüle, 12 lezyon irregüler ve 20 lezyon spiküler konturlu olarak belirlendi. Benign tümör tanısı alan 7 olguda, lezyonlar düzgün (n=5) ve lobüle (n=2) konturlu olarak



Resim 2. A. 47 yaşında olguda, sağ meme retroareolar bölgede santral nekroz alanı dışında periferik kontrast tutulumu gösteren irregüler konturlu kitle.

B. Zaman-sinyal intensite eğrisinde, erken fazda yüksek kontrast tutulumu ve geç fazda plato oluşumu mevcut (Tip B) (Histopatolojik tanı: invaziv duktal karsinom, in situ duktal karsinom).



Resim 3. A. 39 yaşında olguda, sağ meme glandüler yapı derinliğinde kontrast tutulumu gösteren spiküler konturlu kitle. **B.** Zaman sinyal intensite eğrisinde kitlede inceleme boyunca artan kontrastlanma (Tip C) (Histopatolojik tanı: Invaziv duktal karsinom, in situ duktal karsinom).

tanımlandı .

Otuzdokuz malign tümör olgusunda, T1A sekansda lezyonların 24'ü hipointens ve 15'i izointens iken, T2A sekanslarda, 14'ünde izointens, 6'sında hipointens ve 19'unda heterojen hiperintensite saptandı. Benign lezyonlar, T1A sekansda izointens (n=3) ve hipointens (n=4), T2A sekanslarda ise hipointens (n=2), izointens (n=2) ve heterojen hiperintens (n=3) olarak saptandı.

Malign lezyonlarda zaman-SI eğrisi, 25 lezyonda tip A (%64.1) (Resim 1), 9 lezyonda tip B (%23.1) (Resim 2) ve 5 lezyonda tip C (%12.8) (Resim 3) olarak değerlendirildi. Benign lezyonlarda ise 5 olguda tip C (%71.4) (Resim 4), 2 olguda tip B (%28.6) zaman-SI eğrisi tanımlandı. Tip D SI eğrisi hiçbir olguda gözlenmedi (Grafik 1, Tablo 1).

Maksimum kontrastlanma zamanı, malign lezyonların 14'ünde (%35.9) ve benign lezyonların ise tümünde (%100) 120 sn'den büyük olarak tesbit edildi.

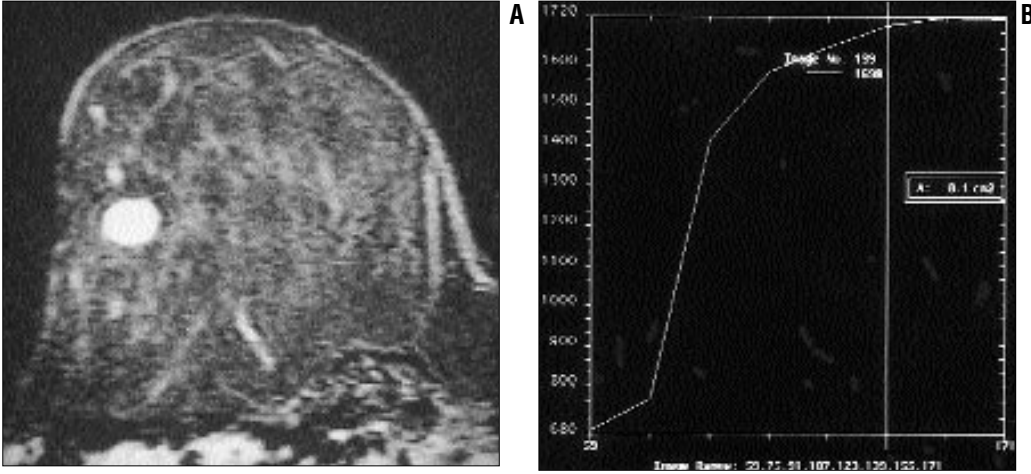
Dinamik MR-mamografik incelemede, 39 malign lezyonun, 30'unda heterojen (%76.9), 9'unda homojen (%23.1) kontrast tutulumu belirlendi. 39 malign lezyonda; heterojen kontrastlanan 30 lezyonun 22'sinde (%73.3) erken periferik kontrast tutulumu tanımlandı. Benign lezyonlarda ise 4 lezyonda homojen (%57.1), 3 lezyonda heterojen (%42.9) kontrastlanma gözlemlendi ve hiçbir olguda erken periferik kontrast tutulumu saptanmadı.

Malign kitlelerde intratümöral damar sayıları 14-34 ve fibroadenomlarda ise 18-22 arasında değişmekte idi. Malign kitlelerde ortalama MVD

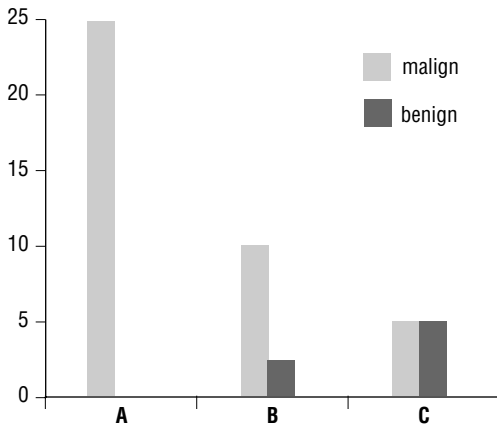
23.46±5.07 iken, fibroadenomlarda 19.86±1.57 olarak hesaplandı. Malign kitleler ve fibroadenomların kontrastlanma paternleri intratümöral MVD ortalamaları ile karşılaştırıldığında malign kitlelerde MVD ortalamaları, fibroadenomlara oranla daha yüksek bulundu (t=3.583; p=0.001) (Grafik 2).

Zaman SI eğri tipleri ile MVD arasında anlamlı farklılık bulundu (F=9.877; p=0.000). Varyanslar heterojen olduğu için tamhane çoklu karşılaştırma testi uygulandı ve Tip A'nın MVD düzeyinin Tip C'nin MVD düzeyinden daha yüksek olduğu saptandı (p=0.000). Tip B ve C arasında (p=0.111) ve Tip A ve B arasında (p=0.294) ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildi.

Kısa sürede (≤120 sn) tepe SI oluşturan tümörlerin, uzun sürede (>120



Resim 4. A. 45 yaşında, olgunun subtrakte imajında kitilde yoğun homojen kontrastlanma. **B.** Zaman-sinyal intensite eğrisinde tepe oluşturmayan kontrast tutulumu (Tip C) (Histopatolojik tanı: fibroadenom).



Grafik 1. Lezyonların zaman-sinyal intensite eğri tiplerinin dağılımı. (A: Tip A zaman-sinyal intensite değişimi, B: Tip B zaman-sinyal intensite değişimi, C: Tip C zaman-sinyal intensite değişimi.)

Tablo 1. Malign ve benign lezyonların histopatolojik tipleri ile zaman-sinyal intensite eğri tiplerinin sayısal dağılımı

Histopatolojik tip	Zaman-sinyal intensite tip eğrisi			Toplam
	A	B	C	
İnvaziv duktal karsinom (n=30)	17	9	4	30
İnvaziv lobüler karsinom (n=4)	4	-	-	4
İnvaziv mikst karsinom (n=3)	3	-	-	3
Medüller karsinom (n=2)	1	-	1	2
Fibroadenom (n=7)	-	2	5	7
Toplam (n=46)	25	11	10	46

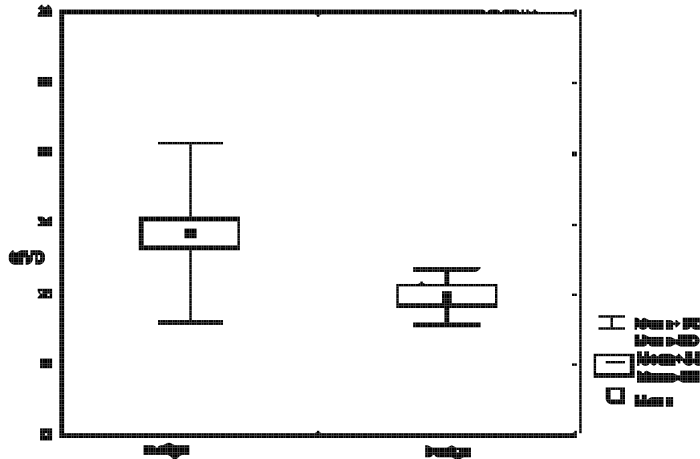
sn) tepe SI oluşturan tümörlere göre anlamlı derecede yüksek MVD'lere sahip oldukları bulundu ($t=2.407$; $p=0.021$).

Otuzdokuz malign tümörde yapılan

paramanyetik kontrast madde uygulamasını izleyen birinci dakikadaki kontrast tutulumunun yüzde değişimleri ve MVD arasında ($r=0.488$; $p=0.001$) ve maksimum kontrast tutu-

lum yüzde değişim oranı ile MVD arasında ($r=0.322$; $p=0.029$) (Grafik 3) anlamlı korelasyon saptandı.

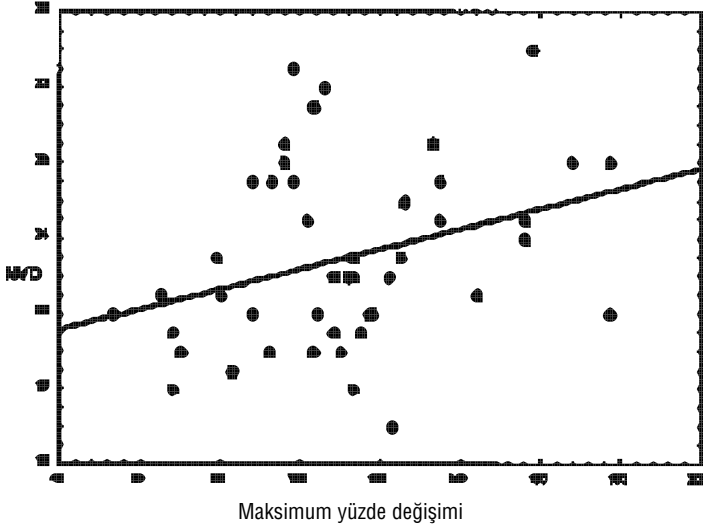
Kırkaltı olgunun kontrastlanma paternleri ile MVD ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($t=0.275$; $p=0.785$).



Grafik 2. Malign ve benign tümörlerde mikrovasküler dansite (MVD) ortalamaları.

Tartışma

Kontrastlı dinamik MR-mamografi, meme kanseri teşhisinde son zamanlarda gelişen oldukça duyarlı bir görüntüleme yöntemi olup, seçilmiş meme hastalarında tamamlayıcı diagnostik modalite olarak sunulmaktadır. MRG'de konvansiyonel sekanslar meme lezyonlarında morfolojik özellikleri belirlerken, kontrastlı dinamik MR-mamografinin lezyon vaskülarizasyonunu yansıttığı bilinmektedir. Bu metodun temeli lezyonların kont-



Grafik 3. Malign tümörlerin maksimum yüzde değişimleri ve mikrovasküler dansiteleri (MVD) arasındaki korelasyon.

rast tutulum hızlarına dayanmaktadır. Meme kanserlerinde saptanan hızlı kontrastlanma, tümörde artmış vaskülarite ve kapiller permeabilite nedeniyledir (3, 8).

Kontrastlı MR-mamografi, kansinomlardaki normal meme dokusuna oranla artmış vaskülarizasyonu, tümör kapillerlerindeki yüksek permeabilite ve tümör dokusundaki geniş ekstrasellüler kompartmanları göstererek mamografi ve US'yi tamamlayıcı rol oynamaktadır (9). Ancak neovaskülarizasyon sadece malignitede görülmemektedir. Benign patolojiler, özellikle fibroadenom, proliferatif mastopati ve kronik mastit gibi birçok antitede de anjiyogenez tanımlanmaktadır. Yara iyileşmesinde ise, anjiyogenez doğal bir olay olup, kan akımını hızlandırarak ve metabolitlerin atılımını arttırarak daha kısa zamanda iyileşmeyi sağlar (10). Diğer yandan, bazı kansinomlarda ise düşük derecede neovaskülarizasyona rastlanmaktadır. Karsinomların büyük çoğunluğunda erken kontrastlanma görülmekle birlikte, %5-12'sinde dakikalar sonra orta derecede tutulum bildirilmiştir (11).

Primer ve metastatik tümörlerin büyümesi yeterli kan akımına bağlıdır. Benign tümörler hızlı büyüyen malign tümörlere oranla daha düşük vaskülarizasyona sahiptirler. Çeşitli araştırmalarda, gelişmekte olan tümör dokusunun 1-2 mm çapa ulaşana dek çevre dokulardan difüzyonla beslendiği, ancak daha büyük boyutlarda yeni kapiller damar oluşumuna ihtiyaç duydukları

gösterilmiştir (3,10,12).

Meme kansinimleri tümör içinde yeni kan damarı gelişmesine neden olmaktadır ve tümörün büyümesi ile metastaz özelliği anjiyogeneze bağlıdır. Kanserojen hücrelerin damar yapıcı özelliğe sahip olmaları, anjiyogenezi sağlayan faktörler ile inhibe eden faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır (13).

Stomper ve arkadaşları (14); 45 hastada, 48 benign ve malign lezyonun kontrastlı MR mamografide kontrastlanma parametreleri ile MVD'leri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada, malign ve benign lezyonların MVD'leri arasında anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte, MR amplitüdü yüksek (2 dakikadan önce kontrastlanan) lezyonlarda yüksek MVD tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda, kısa sürede (≤ 120 sn) tepe oluşturan tümörlerin, uzun sürede (>120 sn) tepe oluşturan tümörlere göre anlamlı derecede yüksek MVD'lere sahip oldukları bulundu ($p=0.021$).

Meme kanserleri, benign tümörler ve normal glandüler dokuya oranla daha fazla ve hızlı kontrastlanma göstermektedirler. Hızlı kontrastlanma tümörün neovaskülarizasyonu ile ilişkilidir. Weidner (3) meme kanserli hastalardaki yaşam süresi ve tümör anjiyogenezi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk kişidir. Bu araştırmada, meme kanserlerinde invazyon ve metastatik potansiyel ile tümör anjiyogenezi arasındaki pozitif korelasyon direkt

MVD sayımı ile demonstre edilmiştir. Tümördeki faktör VIII antikorlarını immunohistokimyasal boyama yöntemi ile en çok vasküler alandan aldıkları dokuyu mikroskopik olarak inceleyip, damarlanma miktarını ölçmüşlerdir. MVD'si fazla olan tümörü yüksek anjiyogenik aktiviteye sahip olarak tanımlamışlardır. Kırkdokuz kansinom olgusunun, anjiyogenik aktivitesi düşük olan 19'unda metastaz görülmezken, diğer 30'unda, yeni kapiller oluşumu ve metastaz saptamışlardır. Sonuç olarak, tümör içindeki MVD'nin, muhtemelen tümör hücrelerinin uzak bölgelere yayılmasındaki vasküler pencerenin direkt ölçümü olabileceğini ve bu vasküler pencere konsepti ile damar dansitesi ve kontrastlanma arasındaki ilişkiyi desteklemekte yardımcı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Buadu ve arkadaşlarının (4) çalışmasında, meme lezyonlarının MR-mamografideki kontrastlanma paternleri ile intratümöral MVD'leri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Tümörler arasında ve aynı tümörde intratümöral kontrastlanma oranı ve homojeniteleri arasında farklılıklar gözlemlenmiştir. Bu farklılıkların, özellikle periferik kontrastlanma gösteren tümörlerde bölgesel MVD'nin dağılımından kaynaklandığı belirtilmiştir. Mikrokapiller dansite ve dağılımının, tümörün heterojen kontrastlanma ve kontrast tutulum oranında majör rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Periferik kontrastlanan invaziv kansinomlarda yüksek periferik, düşük santral MVD tanımlanmıştır ve bu durum dezmozoplazi ve/veya santral nekroz ile bağlantılı bulunmuştur. Zaman SI profili, araştırmamızda olduğu gibi dört tipte incelenmiştir. Aynı çalışmada, lezyonların zaman-SI eğri tipleri ile MVD'ler arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca malign tümörlerde MRG bulguları ile tümör büyüme paterni, lenf nodu metastazı, grade, nekroz ve/veya fibrozis varlığı arasında korelasyon tanımlanmıştır.

Fibroadenomların rekürren invaziv kansinomlardan daha düşük MVD'ye sahip oldukları bilinmektedir. MRG'de invaziv kansinomların ço-

ğunda kontrastlanma gözlenirken, benign lezyonlarda (fibroadenom) değişken düzeylerde kontrastlanma paterni saptanmaktadır ve özgül değildir. Dinamik kontrastlı MR görüntülemesinde kontrastlanma yüzde değişim oranı, fibroadenomları karsinomlardan ayırt etmede oldukça önemli bir parametredir. Erken santral kontrastlanma ve gecikmiş periferik Sİ artımı fibroadenomlarda karakteristik bulgu olarak sunulmuştur (15). Bizim çalışmamızda, malign kitlelerde ağırlıklı olarak heterojen ve periferik, fibroadenomlar da ise homojen kontrast tutulumu gözlemlendi. Malign kitlelerde ortalama MVD 23.46 ± 5.07 iken, fibroadenomlarda 19.86 ± 1.57 olarak hesaplandı. Malign kitleler ve fibroadenomların kontrastlanma paternleri ile intratümöral MVD ortalamaları karşılaştırıldığında, malign kitlelerin MVD ortalamaları fibroadenomlara göre daha yüksek bulundu.

Bulgularımızın ışığı altında, dinamik MR-mamografik inceleme ile MVD ve damar dağılımının kontrast maddenin tutulumunda önemli rol oynadığı gözlemlendi. Zaman SI eğri tipleri ile MVD ortalamaları arasında anlamlı farklılık mevcuttu. MVD ortalama-

larının erken tepe oluşturan tümörlerde yüksek olduğu saptandı. Malign kitlelerde MVD ortalamaları benign kitlelere oranla yüksek bulundu. Sonuç olarak; meme kanserlerinde bağımsız ve yüksek istatistiksel doğrulukta prognostik gösterge olan ne-

ovaskularizasyon, kontrastlı dinamik MR-mamografide tümör vaskülaritesi ve anjiyogenez değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir yöntem olup, seçilmiş olgularda ve kemoterapiye yanıtın takibinde önerilebileceği kanısına varıldı.

EVALUATION OF ANGIOGENESIS WITH CONTRAST ENHANCED MR-MAMMOGRAPHY

PURPOSE: Quantitative evaluation of the correlation between dynamic MR mammographic contrast enhancement and microvessel densities in breast lesions.

MATERIALS AND METHODS: Fortysix female patients with breast masses, detected by mammography and/or ultrasonography, were included in the study. Lesions detected in spin echo images were investigated dynamically using 3D- fast low angle shot axial images. After excisional biopsy or mastectomy, immunohistochemical staining with factor VIII-RA was performed, followed by microvessel density measurements. Contrast enhancement patterns in dynamic magnetic resonance mammography were compared with microvessel density measurements using Student's-t test, Pearson moment correlation coefficients, and one-way ANOVA.

RESULTS: Malignant lesions exhibited three different enhancement patterns: A peak enhancement within 120 seconds (early phase), followed by a decrease in the delayed phase (25 cases); an increase in the early phase followed by a plateau in the delayed phase (9 cases); and an increase throughout the examination without any peak (5 cases). In benign lesions, signal intensity did not exhibit a peak in 5 cases, whereas in 2 cases enhancement was increased in the early phase followed by a plateau in the delayed phase. Statistically significant correlation was found between microvessel density and the rate of maximal signal increase following the paramagnetic contrast application ($r=0.322$, $p=0.029$).

CONCLUSION: The analyses of maximal percent signal increase and enhancement curve patterns may help us to predict the microvessel density of breast lesions, and may also be used as a prognostic indicator in breast malignancies.

TURK J DIAGN INTERVENT RADIOL 2002; 8:496-501

Kaynaklar

1. Sainsbury JRC, Anderson TJ, Morgan DAL, Dixon Jm. ABC of breast diseases:breast cancer. BMJ 1994; 309:1150-1153.
2. Schreer I, Lüttges J. Breast cancer: early detection. Eur Radiol 2000; 10:331-338
3. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. N Eng J Med 1991; 324:1-8.
4. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, et al. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. Radiology 1996; 200: 639-649.
5. Matsubayashi R, Matsuo Y, Edakuni G, Satoh T, Tokunoga o, Kudo S. Breast masses with peripheral rim enhancement on dynamic contrast-enhanced MR images: correlation of MR findings with histologic features and expression of growth factors. Radiology 2000; 217:841-848.
6. Peters C, Medl M, Mirau M, et al. Color-coded and spectral doppler flow in breast

- carcinomas-relationship with the tumor microvasculature. Breast Cancer Res Treat 1998; 47:83-89.
7. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, et al. Patterns of peripheral enhancement in breast masses: correlation of findings on contrast medium enhanced MRI with histologic features and tumor angiogenesis. J Comput Assist Tomogr 1997; 21:421-430.
8. Chenevert TL, Helvie MA, Aisen AA, et al. Dynamic three-dimensional imaging with partial k-space sampling: initial application for gadolinium-enhanced rate characterization of breast lesions. Radiology 1995; 196:135-142.
9. Friedrich M. MRI of the breast: state of the art. Eur Radiol 1998; 8:707-725.
10. Frouge C, Guenebretiere JM, Contesso G, Paola RD., Blery M. Correlation between contrast enhancement in dynamic magnetic resonance imaging of the breast and tumor angiogenesis. Invest Radiol 1994; 29: 1043-1049.
11. Kinkel K, Helbich TH, Esserman LJ, Barclay J. Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions. AJR 2000; 175:35-43.

12. Axelsson K, Ljung BM, Moore DH, et al. Tumor angiogenesis as a prognostic assay for invasive ductal breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 1995; 87:997-1008.
13. Heimann R, Ferguson D, Powers C, Recont WM, Weichselbaum RR, Hellman J. Angiogenesis as a predictor of long-term survival for patients with node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1764-1769.
14. Stomper PC, Winston JS, Herman S, Klippenstein DL, Arredondo RA, Blumenson LE. Angiogenesis and dynamic MR imaging gadolinium enhancement of malignant and benign breast lesions. Breast Cancer Res Treat 1997; 45:19-46.
15. Boetes C, Barentz JO, Mus RD, et al. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced turboflash subtraction technique. Radiology 1994; 193:777-781.