

Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapy Response with Dynamic Contrast Enhanced Breast Magnetic Resonance Imaging in Locally Advanced Invasive Breast Cancer

Lokal İleri İnvaziv Meme Kanseri Olgularında Neoadjuvan Kemoterapiye Yanıtın Dinamik Kontrastlı Meme MRG ile Değerlendirilmesi

Naciye Sinem Gezer¹, Ozge Orbay¹, Pinar Balcı¹, Merih Guray Durak², Binnaz Demirkan³, Serdar Saydam⁴

¹Department of Radiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

²Department of Pathology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

³Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

⁴Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Objective: The reliability of traditional methods such as physical examination, ultrasonography (US) and mammography is limited in determining the type of treatment response in patients with neoadjuvant chemotherapy (NAC) application for locally advanced breast cancer (LABC). Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) is gaining popularity in the evaluation of NAC response. This study aimed to compare NAC response as determined by dynamic contrast-enhanced breast MRI in patients with LABC to histopathology that is the gold standard; and evaluate the compatibility of MRI, mammography and US with response types.

Materials and Methods: The US, mammography and MRI findings of 38 patients who received NAC with a diagnosis of locally advanced breast cancer and surgical treatment were retrospectively analyzed and compared to histopathology results. Type of response to treatment was determined according to the "Criteria in Solid Tumors Response Evolution 1.1" by mammography, US and MRI criteria. The relationship between response types as defined by all three imaging modalities and histopathology were evaluated, and the correlation of response type as detected by MRI and pathological response and histopathological type of breast cancer was further determined. For statistical analysis, the chi-square, paired t test, correlation and kappa tests were used.

Results: There is a statistical moderate positive correlation between response type according to pathology and MRI (kappa: 0.63). There was a weak correlation between response type according to mammography or US and according to pathology (kappa: 0.2). When the distribution of treatment response by MRI is stratified according to histopathological types, partial response was higher in all histopathological types similar to the type of pathologic response. When compared with pathology MRI detected treatment response accurately in 84.2% of the patients.

Conclusion: Dynamic contrast-enhanced breast MRI appears to be a more effective method than mammography or US in the evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy. MRI evaluation of locally advanced breast cancer is accepted as the appropriate radiological approach.

Key words: Cancer, chemotherapy, breast, MRI, neoadjuvant, response

ÖZET

Amaç: Neoadjuvan kemoterapi (NAK) uygulanan lokal ileri meme kanseri (LİMK) hastalarında, tedaviye yanıt tipinin belirlenmesinde, Fizik muayene, ultrasonografi (US) ve mamografi gibi geleneksel yöntemlerin güvenilirliği sınırlıdır. NAK yanıtının değerlendirilmesinde dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımı giderek artmaktadır. Bizim çalışmamızda, LİMK olan hastalarda kontrastlı dinamik meme MRG ile belirlenen NAK yanıtının altın standart olan histopatoloji ile karşılaştırılması; MRG, mamografi ve US ile yanıt tipleri arasındaki uyumun araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Lokal ileri meme kanseri tanısı ile NAK gören ve cerrahi uygulanan 38 hastanın US, mamografi ve MRG incelemeleri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve histopatolojik sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Mamografi, US ve MRG ile "Response Evolution Criteria in Solid Tumors 1,1" kriterlerine göre tedaviye yanıt tipi belirlenmiştir. Her üç görüntüleme yöntemi ve histopatolojik olarak belirlenen yanıt tipleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş, MRG ile saptanan ve patolojik olarak belirlenen yanıt tipleri ile meme kanserinin histopatolojik tipi arasındaki ilişkiyi bakılmıştır. İstatistiksel analizlerde ki-kare, bağımlı gruplarda t testi, korelasyon ve kappa testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Patolojik yanıt tipi ve MRG yanıt tipi arasında istatistiksel açıdan orta düzeyde pozitif korelasyon mevcuttur (kappa: 0,63). Mamografi veya US ile belirlenen yanıt tipiyle patolojik yanıt tipi arasında zayıf uyum bulunmuştur (kappa: 0,2). Olguların MRG yanıt tiplerine göre histopatolojik dağılımına bakıldığında; patolojik yanıt tipi ile benzer olarak tüm histopatolojik tiplerde parsiyel yanıt daha fazla bulunmuştur. Patoloji ile karşılaştırıldığında MRG, olguların %84,2' sinde tedavi yanıtını doğru olarak saptamıştır.

Sonuç: Kontrastlı dinamik meme MRG, neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde mamografi ve US' den daha etkin bir yöntem olarak görülmektedir. Lokal ileri meme kanserlerinin MRG ile değerlendirilmesi uygun radyolojik yaklaşım olarak görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Kanseri, kemoterapi, meme, MRG, neoadjuvan, yanıt

Giriş

Tümör çapı 5 santimetrenin üzerinde olan veya cilt ve göğüs duvarı tutulumu bulunan, ipsilateral supraklaviküler, infraklaviküler, internal mammaryan veya fiske aksiler lenf nodu saptanan meme kanserleri, lokal ileri meme kanserleri (LİMK) içerisinde tanımlanır. Bu özellikler genel olarak evre 3A ve B tümörlere uymaktadır. LİMK operabl ve inoperabl olarak da sınıflandırılabilir. İnoperabl LİMK hastalarında neoadjuvan kemoterapi (NAK) standart tedavi yöntemi olup hastalısız ve total yaşam süresini uzatır (1). Operabl olan hastalarda ise

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Naciye Sinem Gezer, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey
Phone / Tel.: +90 232 412 59 34 mail / e-posta: drsinemgezer@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 16.01.2014
Accepted / Kabul Tarihi: 23.02.2014

mastektomi yerine meme koruyucu cerrahiye izin verir (2-7). 5500 hastadan oluşan bir meta-analiz çalışmasında, NAK ve cerrahi kombinasyonu, cerrahi ve adjuvan kemoterapi protokolü ile karşılaştırılmıştır (4). Her iki grupta sağ kalım süreleri benzer olmakla birlikte NAK ve cerrahi kombinasyonu uygulanan hastalarda hem mastektomi oranı, hem de yan etki görülme sıklığı anlamlı düşük bulunmuştur (4).

Ancak tüm hastalarda neoadjuvan kemoterapiye tam patolojik yanıt alınamamaktadır. Hangi hastalarda tedaviye tam yanıt, hangilerinde tama yakın yanıt alındığının erken dönemde saptanması, hastanın takibi ve sağ kalımında büyük önem taşımaktadır (2, 3). Tedaviye yanıt-sız olguların erken dönemde tanınması kemoterapi ajanının değiştirilmesi, toksisite ve komplikasyonların azaltılması ve en kısa zamanda yeni tedavi rejimlerinin planlanması açısından önemlidir (1). NAK yanıtı ile hastaliksız ve total sağkalım arasında da net bir ilişki vardır (8).

Neoadjuvan tedaviye cevabın erken saptanmasında, fizik muayene, ultrasonografi (US), mamografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve moleküler görüntüleme kullanılmaktadır. Fizik muayene, ultrasonografi (US) ve mamografi gibi geleneksel yöntemlerin güvenilirliğinin sınırlı olması nedeniyle NAK'a yanıtın değerlendirilmesinde dinamik kontrastlı MRG kullanımı giderek artmaktadır (9, 10). MRG, fizik muayene ve mamografiden farklı olarak, dens memelerde de fibrozis ve tümör dokusunu birbirinden ayırt edebilir (3). Tümör boyutunu daha kesin yansıtır ve neoadjuvan kemoterapi sonrasında rezidüel hastalık boyutunu tahmin etmede ultrasonografi, mamografi veya fizik muayeneden daha güvenilirdir. Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda, sitotoksik kemoterapi ajanlarının antianjiyotik etkileri tümör vaskülaritesini, dolayısıyla kontrastlanmasını azaltır. Kontrastlı dinamik meme MRG'de, canlı rezidüel tümör dokusu ise kontrastlanma göstereceğinden daha kolay ayırt edilebilir. Yapılan çalışmalarda MRG'nin neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde sensitivitesi %50-%100 arasında bildirilmiştir (2). Bu yüksek sensitivite, MRG'nin fibroglandüler doku ve meme dokusu içindeki tedavi edilmemiş hipervasküler tümör dokusunu ayırt edebilmesine bağlıdır.

Bizim çalışmamızda, LİMİK olan hastalarda kontrastlı dinamik meme MRG ile belirlenen NAK yanıtının altın standart olan histopatoloji ile karşılaştırılması; MRG, mamografi ve US ile yanıt tipleri arasındaki uyumun araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Ocak 2002-Ekim 2011 tarihleri arasında LİMİK tanısı ile NAK gören ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'na gönderilen hastanın arşiv radyoloji görüntüleri retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. NAK öncesinde veya sonrasında MRG çekilmemiş, cerrahi uygulanmamış ve histopatolojik sonuçları bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil olan 38 hastanın NAK öncesinde ve NAK sonrası ilk 1-3 ay içinde elde olunanın US, mamografi ve dinamik kontrastlı MRG incelemeleri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve postoperatif histopatolojik sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Araştırmanın etik izni "Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu"ndan alınmıştır.

Olgulara uygulanan kemoterapi protokollerinde antrasiklin ve taksan grubu kemotöropetik ilaçlar kombine kullanılmış ve 4+4 kürüklük tedavi verilmiştir. Ayrıca c-erb-B2 reseptörü pozitif olan 8 olgunun tedavisine trastuzumab eklenmiştir.

Mammografi incelemeleri dijital mamografi cihazında (Lorad Selenia; Hologic, Danbury, USA) düşük kVP ve yüksek mAs ile rutin inceleme protokolü olan kraniokaudal ve mediolateral-oblik pozisyonlarda yapılmıştır. Gerekli hastalarda ek inceleme pozisyonlarına başvurulmuştur. Meme US incelemeleri Philips HD-11 SE ultrasonografi cihazı (Koninklijke Philips Electronics, the Netherlands) ile yüksek rezolüsyonlu lineer prob kullanılarak, mammografi incelemeleri ile eş zamanlı gerçekleştirilmiştir.

Tüm hastaların dinamik kontrastlı meme manyetik rezonans incelemeleri bölümümüzde bulunan 1.5 Tesla MRG cihazı (Gyroscan Achieva; Philips, Best, the Netherlands) ile SENSE- Meme koil kullanılarak, aksiyel planda gerçekleştirilmiştir. Meme görüntülemesi raporlarında Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) adı verilen kategorizasyon sistemi kullanılmıştır. Rutin manyetik rezonans parametreleri olarak tüm hastalardan Turbo Spin Eko (TSE) T1 ağırlıklı aksiyel (repetition time (TR): 476 msn, echo time (TE): 8.0 msn, flip angle: 90, matris: 288, field of view (FOV): 400, rectangular FOV: 100, kesit kalınlığı: 3 mm, kesit aralığı: 0 mm, number of excitation (NEX): 2) ve T2 ağırlıklı aksiyel (TR: 5726 msn, TE: 120 msn, flip angle: 90 matris: 448, FOV: 400, rectangular FOV: 100, kesit kalınlığı: 3 mm, kesit aralığı: 0 mm, NEX: 2) kontrastlı dinamik T1 ağırlıklı aksiyel ve postkontrast T1 ağırlıklı aksiyel sekanslar uygulanmıştır. Dinamik çalışma için TR/TE: 5.6/2.7, flip angle: 10 derece, matris: 448, FOV: 400, rectangular FOV: 100, kesit kalınlığı: 1 mm ve kesit aralığı: 0,3 mm olarak programlanmıştır. Her kesit için elde olunan ön görüntüler ardından tüm hastalara venöz yolla, 0,1 mmol/kg dozda gadopentetat dimeglumine enjeksiyonu yapılmış, yağ baskılı THRIVE sekansı kullanılarak 30 sn aralar ile tekrarlamalı görüntüler elde edilmiştir. Ardından T1 ağırlıklı yağ baskılamalı postkontrast aksiyel (TR: 550 msn, TE: 8.0 msn, flip angle: 90, matris: 288, FOV: 400, rectangular FOV: 100, kesit kalınlığı: 3 mm, kesit aralığı: 0 mm, number of excitation (NEX): 2) görüntüler elde olunmuştur. İnceleme sonrası cihazın standart substraksiyon fonksiyonu kullanılarak erken ve geç kontrastlı kesitler kontrastsız kesitlerden çıkartılarak, çıkarmalı görüntüleri elde edilmiştir. Elde edilen görüntüler View Forum'da değerlendirilerek farmakokinetik eğriler oluşturulmuş ve PACS sistemi ile kayıt edilmiştir.

NAK öncesi ve sonrasında mamografi ve meme US ile belirlenen tümör boyutu, meme MRG' de ölçülen tümör boyutu ile karşılaştırılmıştır. Yapılan ölçümlerde "Response Evolution Criteria in Solid Tumors" (RECIST 1.1 kriterleri)' e göre en büyük tek çap, multifokal multisentrik lezyonlarda ise tüm hedef lezyonların uzun aksları toplamı kullanılmıştır. Manyetik rezonans görüntüleri değerlendirilirken, kitlenin

Tablo 1. RECIST 1.1 kriterlerine göre neoadjuvan kemoterapiye yanıt tipleri

Tam yanıt	Tüm hedef lezyonların ortadan kalkması
Parsiyel yanıt	Tümörün en uzun çapındaki %30 ve üzerinde küçülme
Progresif hastalık	Tümörün en uzun çapında %20 ve üzerindeki artış - tümör çapında 5 mm'lik artış - yeni lezyon ortaya çıkması
Stabil hastalık	Tümör çapında %20'den az artış veya %30'dan az küçülme

Tablo 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası MRG / Mamografi / US ile saptanan tümör boyutları

Yöntem	Tedavi öncesi tümör boyutları (cm)		Tedavi sonrası tümör boyutları (cm)	
	Min/Maks	Ortalama*	Min/Maks	Ortalama*
Mamografi	0/16	4,1±3,0	0/10	2,4±2,6
US	0/16	3,9±3,1	0/10	2,6±2,7
MRG	0,8/16	5,2±2,8	0/6	2,07±1,6

*Ortalama değer ± standart sapma
US: Ultrasonografi; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; cm: santimetre; min: minimum; maks: maksimum

sayısı ve yayılımı, multisentritesi, şekli, kontur özellikleri, nekroz varlığı, zaman/intensite eğri tipi (Tip 1, 2, 3), kontrastlanma paterni (homojen, heterojen, noktasal, ağsı, dallanan, kaldırım taşı, çevresel, parlak iç bölmeler-siyah iç bölgeler) ve kontrastlanma hızı (hızlı, orta ve yavaş) kaydedilmiştir. Ayrıca meme parankim tipi, eşlik eden bulgular (pektoral kas invazyonu, mikrokalsifikasyonlar, cilt ödemi) ve aksiller lenf nodu durumu değerlendirilmiştir. Patoloji raporlarındaki tümör boyutu, NAK sonrası rezidü değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilmiş olup operasyon sonrasında her üç yöntemle (mamografi, meme US, meme MRG) değerlendirilen tümör boyutu ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca meme kanserinin histopatolojik tipi kaydedilmiştir.

RECIST 1.1 kriterlerine göre NAK yanıtı; tam yanıt, parsiyel yanıt, progresif hastalık ve stabil hastalık olmak üzere gruplandırılmıştır. MRG incelemede kontrast tutan lezyon bulunmaması, mamografi ve meme US incelemede ise kitle lezyonunun tamamen kaybolması komplet yanıt olarak değerlendirilmiştir. Patoloji raporunda invaziv odak saptanmaması ise patolojik tam yanıt olarak kabul edilmiştir. RECIST 1.1 kriterlerine göre NAK'a yanıt tipleri Tablo 1'de özetlenmektedir.

İstatistiksel değerlendirmede, NAK öncesi mamografi ve meme US ile saptanan tümör boyutu, meme MR ile saptanan tümör boyutuyla ve NAK sonrasında radyolojik değerlendirmelerde saptanan tümör boyutu, patoloji raporunda belirtilen tümör boyutu ile karşılaştırılmış ve aralarındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Mamografi, meme US, meme MRG ile saptanan yanıt tipleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ayrıca MRG ile saptanan ve patolojik olarak belirlenen yanıt tipleri ile meme kanserinin histopatolojik tipi arasındaki ilişkiye bakılmıştır. İstatistiksel olarak ki-kare, bağımlı gruplarda t testi, korelasyon ve kappa testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) veya uygun yerlerde yüzde olarak verilmiştir. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS (sürüm 15.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır.

Bulgular

Otuz sekiz olgunun yaş ortalaması 49,84 (SD 12.17) olup meme parankimi olguların 6 tanesinde BIRADS 1, 14 tanesinde BIRADS 2, 14 tanesinde BIRADS 3 ve 4 tanesinde BIRADS 4 olarak belirlenmiştir. Tedavi öncesinde 38 olgunun hepsine tru-cut biyopsi ve dinamik kontrastlı meme MRG incelemesi yapılmıştır. 2 olgunun tedavi öncesi mamografi ve US incelemesi bulunmamaktadır.

Patoloji sonuçlarına göre 10 olguda invaziv duktal karsinom komponenti, 12 hastada invaziv lobuler karsinom komponenti belirgindir. 5 hastada invaziv duktal karsinom + invaziv lobuler karsinom, 3 hastada medüller benzeri invaziv duktal karsinom, 1 hastada mikst invaziv meme kanseri ve 1 hastada inflamatuvar meme kanseri görülmüştür. 6 tanesinde histopatolojik tip invaziv meme karsinomu olarak belirtilmiştir.

MRG'de izlenen kitlesel lezyonların, 14 tanesi multisentrik uzanımlı ve heterojen kontrastlanan; 4 tanesi diffüz büyüyen heterojen kontrastlanan; 6 tanesi spiküler kenarlı homojen kontrastlanan; 3 tanesi düzensiz sınırlı; 2 tanesi çevresel kontrastlanma gösteren; 2 tanesi nodüler kontrastlanan; 4 tanesi inflamatuvar kanser ile uyumlu kitle (ciltte ödem ve birleşme eğilimi gösteren kitlesel lezyonlar) görünümündedir. 2 tanesinde memede ödem ve bölgesel kontrastlanma bulguları mevcuttur. 1 olguda düzensiz sınırlı lezyon ve santralinde nekrotik alan izlenmiştir. 2 olguda cilt ve pektoral kas invazyonu mevcuttur.

Tedavi öncesinde mamografi ile saptanan ortalama tümör çapı 3 cm, US ile saptanan ortalama tümör çapı 3,1 cm, MRG ile saptanan ortalama tümör çapı 5,2 cm'dir. Tedavi sonrasında saptanan ortalama tümör çapları sırasıyla MRG' de 1,6 cm, mamografide 2,6 cm, US' de 2,7 cm'dir. Tablo 2 tedavi öncesi ve tedavi sonrasında her üç görüntüleme yöntemi ile saptanan tümör boyutlarını göstermektedir.

Kitlesel lezyon çapı açısından mamografi ve US arasında Pearson korelasyon testi ile istatistiksel olarak yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r:0,9$, $p < 0,005$) ancak mamografi ve MRG ($r:0,7$, $p < 0,005$) ve US ($r:0,6$, $p < 0,005$) arasında orta derecede korelasyon mevcuttur. US incelemesinde tümörler genel olarak MRG' ye göre daha küçük ölçülmüştür. 2 olguda US' de tümör saptanmamış, 4 olguda da tümör çapı MRG' ye göre daha büyük ölçülmüştür. Tedavi sonrasında tümör çapı açısından MRG ve patoloji arasında istatistiksel olarak orta derecede korelasyon mevcuttur ($r:0,4$, $p:0,007$). MRG, 38 olgunun 26'sında rezidü tümör çapını doğru olarak saptamıştır. Mamografi ve patoloji arasında ($r:0,2$, $p:0,1$) veya US ve patoloji arasında ise istatistiksel olarak korelasyon saptanmamıştır ($r:0,1$, $p:0,4$).

NAK öncesinde yapılan farmakokinetik değerlendirmede, kitlesel lezyonlarda tip 2 (%44,7) ve tip 3 (%55,3) eğri formu gözlenmiş olup tedavi sonrası tip 2 eğri (%65,8) çoğunluktadır. 4 olguda (%10,5) tedavi öncesi görülmeyen benign tip 1 eğri ortaya çıkmıştır ve tip 3 eğri oranında belirgin düşüş mevcuttur. Tedavi öncesi kitlesel lezyonların büyük bölümü heterojen (%70) ve hızlı (%60,5) kontrastlanma gösterirken, tedavi sonrasında kontrastlanma hızları belirgin azalmış olup sadece 10,5% inde hızlı kontrastlanma görülmüştür. Bununla birlikte kontrastlanma paternlerinde belirgin farklılık olmamıştır. Olguların 5 tanesinde MRG' de tam yanıt bulunduğundan kitlesel lezyon saptanmamıştır. 1 olguda da belirgin kontrastlanma olmamasına rağmen lezyon lokalizasyonunda diğer sekanslarda kitlesel lezyon ile uyumlu görünüm bulunduğundan tedaviye parsiyel yanıt ile uyumlu olarak kabul edilmiştir. Toplam 6 olguda kontrastlanma paterni değerlendirilmemiştir. NAK öncesi ve sonrasında dinamik kontrastlı MRG bulguları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Olgular verilen kemoterapi protokolü açısından oldukça homojendir. Antrasiklin ve taksan grubu kemotöropetik ilaçlar kombine kullanılır.

Tablo 3. Olguların neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası MRG bulguları

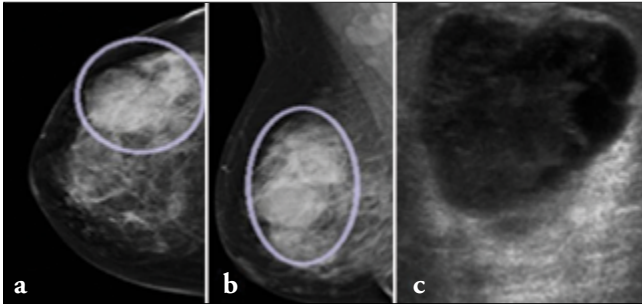
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası*
		n (%)	n (%)
Farmakokinetik eğri tipi	Tip 1	0 (0)	4 (10,5)
	Tip 2	17 (44,7)	25 (65,8)
	Tip 3	21 (55,3)	3 (7,9)
Kontrastlanma paterni	Homojen	9 (23,7)	4 (10,5)
	Heterojen	27 (70)	26 (68,4)
	Çevresel	2 (5,3)	2 (5,3)
Kontrastlanma hızı	Yavaş	3 (7,9)	7 (18,4)
	Orta	12 (31,6)	21 (55,3)
	Hızlı	23 (60,5)	4 (10,5)

*6 olgunun tedavi sonrası MRG'sinde kontrastlanma gösteren fokal lezyon olmadığından farmakokinetik değerlendirmeleri yapılamamıştır.
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Tablo 4. Neoadjuvan kemoterapi protokolleri

Verilen tedavi (*)	Sayı	%
4 kür FEC + 4 kür D / P	23	60,5
4 kür EC + 4 kür D / P	8	21
4 kür FEC + 4 kür DT	6	16
6 kür TAC	1	2,5
Toplam	38	100

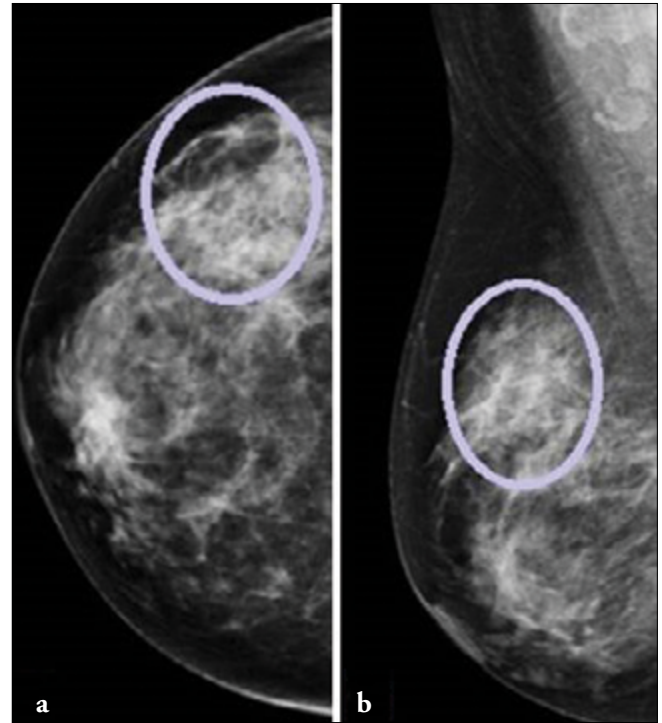
*F: 5-Fluorourasil; E: epirubicin; C: cyclophosphamide; D: dosetaksel; P: paklitaksel; A: adriamisin



Resim 1. a-c. Sol memede kitle yakınması ile başvuran 55 yaşındaki olgunun (olgu 1) tedavi öncesi mamografi ve US incelemeleri. Sol meme kraniokaudal ve mediolateral oblik pozisyonlarda mamografi görüntüleri (a, b). Sol meme US görüntüsü (c). Sol meme ÜDK-ADK bileşke düzeyinde ÜDK'ye doğru uzanım gösteren, US' de kistik-solid komponentler içeren, lobüle konturlu kitlesel lezyonlar izlenmektedir. Sol aksillada lenfadenopati görülmektedir. Bulgular multisentrik-multifokal meme tümörü ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir

miş ve 4+4 kürlük tedavi verilmiştir. Olguların sadece birine 6 kür tedavi verilmiştir. 38 olgudan 18 tanesinde c-erb-B2 reseptörü pozitif olup bunlardan 7 tanesinin tedavisine trastuzumab eklenmiştir. Kemoterapi protokolleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

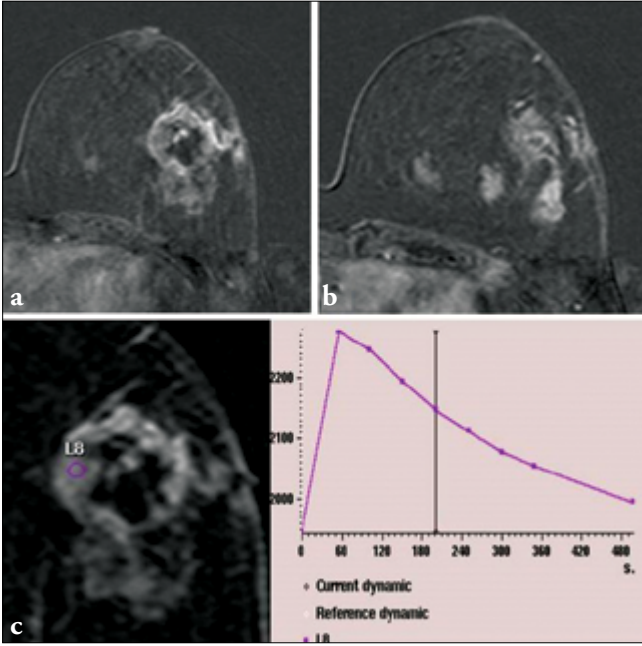
NAK sonrasında 38 olgunun hepsine dinamik kontrastlı meme MRG, 22 tanesine mamografi ve 19 tanesine US incelemesi yapılmıştır. Mamografi ve US yanıt tipleri arasında istatistiksel açıdan yüksek düzeyde



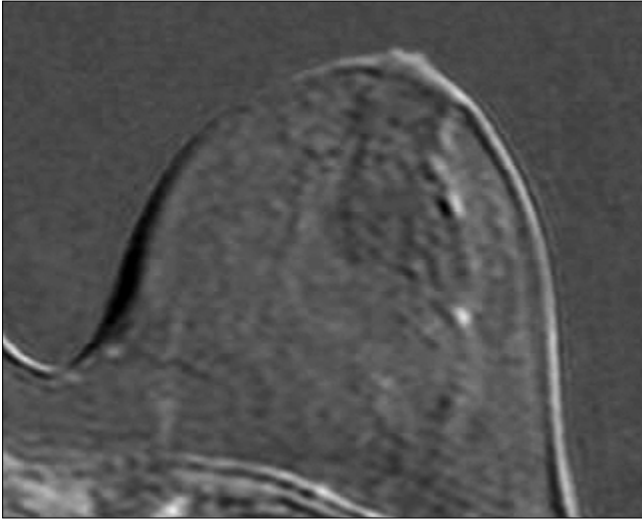
Resim 2. a-b. Olgu 1'in tedavi sonrası kraniokaudal ve mediolateral oblik pozisyonlarda mamografi görüntüleri. Olguya ait önceki inceleme ile karşılaştırıldığında, sol memede yer alan kitlesel lezyonun boyutsal olarak belirgin gerilediği izlenmektedir (a, b). Mamografi yanıt tipi "parsiyel yanıt" ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir

pozitif uyum mevcuttur (kappa: 0,9). MRG yanıt tipi ile mamografi veya US yanıt tipi arasında ise istatistiksel açıdan zayıf uyum mevcuttur (kappa: 0,1). Tedavi sonrası patolojik yanıt tipi ile mamografik yanıt tipi veya patolojik yanıt tipi ile USG yanıt tipi arasında kappa testi ile istatistiksel açıdan zayıf uyum bulunmuştur (kappa: 0,2). Resim 1-5, mamografi ile NAK yanıt tipi "parsiyel" olarak değerlendirilen ancak MRG'de ve histopatolojik değerlendirmede "tam yanıt" saptanan olgunun radyolojik incelemelerini göstermektedir.

Otuz sekiz olguda tedavi sonrası patolojik tam yanıt oranı %15,8, MRG'de tam yanıt oranı %13,2'dir. MRG, 38 olgunun 32 (%84,2)



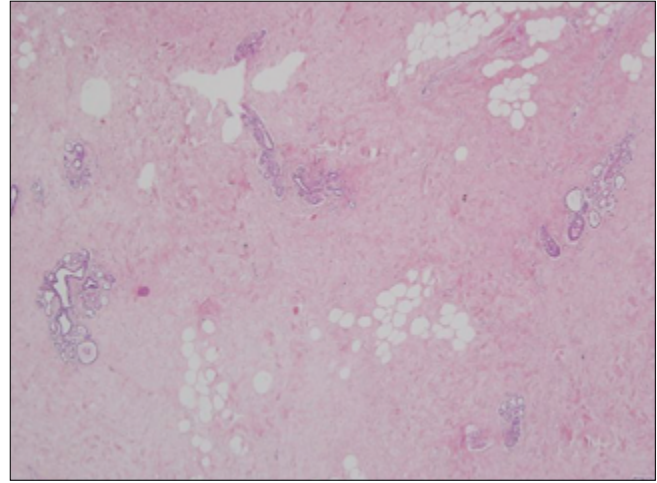
Resim 3. a-c. Olgu 1' in tedavi öncesi dinamik kontrastlı MRG incelemesi. Çıkarmalı görüntüde sol meme dış kadranda, alt kadrandan üst kadrana doğru uzanan, nekrotik özellikte, 6,5 cm boyutta, cilde invazyon gösteren, lobüle, düzensiz konturlu kitlesel lezyon izlenmektedir (a, b). Diğer kadrarlarda da değişik boyutlarda, en büyüğü 2 cm çapa ulaşan, benzer morfolojik ve kinetik özellikler gösteren odaklar görülmektedir (b). Farmakokinetik değerlendirme tip 3 eğri ile uyumludur (c).



Resim 4. Olgu 1'in tedavi sonrası çıkarmalı MRG' de, sol memede kitle lezyonu ya da patolojik kontrastlanma izlenmemektedir. MRG yanıt tipi "tam yanıt" ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir

tanesinde NAK'a yanıt tipini patoloji ile karşılaştırıldığında doğru olarak saptamıştır. Patolojik yanıt tipi ve MRG yanıt tipi arasında kappa testi ile istatistiksel açıdan orta düzeyde pozitif korelasyon mevcuttur (kappa: 0,63). Tablo 5, NAK sonrasında her üç görüntüleme yöntemi ile saptanan ve patolojide belirlenen yanıt tiplerini göstermektedir.

NAK sonrası 38 olgunun 17 tanesine meme koruyucu cerrahi, 16 tanesine modifiye radikal mastektomi (MRM) ve 5 tanesine basit mastektomi uygulanmıştır. Meme koruyucu cerrahi uygulanan olguların NAK sonrası MRG'de saptanan rezidü tümör boyutları 4 cm'nin altın-



Resim 5. Olgu 1'in NAK ardından yapılan modifiye radikal mastektomi operasyonu sonrasında histopatolojik değerlendirilmesinde, kemoterapiye bağlı değişiklikler, yaygın fibrozis, lobüler atrofi alanları izlenmektedir. Tümör hücresi saptanmamış olup tedaviye "tam yanıt" mevcuttur. Patolojik ve MRG yanıt tipi uyumludur

da olup aksiller lenf nodları tedavi sonrası kaybolmuştur. Bu olguların 16 tanesinde MRG yanıt tipi ile patolojik yanıt tipi uyumludur ve rezidü tümör çapları arasında 2 olgu dışında MRG ve patoloji arasındaki maksimum çap farkı 1 cm'dir. Resim 6-10, NAK sonrası "stabil hastalık" olarak değerlendirilen ancak MRG'de ve histopatolojik değerlendirmede "parsiyel yanıt" saptanan olgunun radyolojik incelemelerini göstermektedir.

İnvaziv lobüler karsinom olgularının %25'inde, invaziv duktal karsinom olgularının %7'sinde, invaziv duktal + invaziv lobüler karsinom olgularının %16'sında ve diğer patolojik tip grubun %7'sinde patolojik tam yanıt izlenmiştir. Olguların patolojik yanıt tiplerine göre histopatolojik dağılımına bakıldığında; %73,7'sinde parsiyel yanıt bulunduğundan, tüm tiplerde parsiyel yanıt daha fazla olarak görülmektedir. İnvaziv duktal karsinom olan 14 olgudan 1 tanesinde patolojik tam yanıt vardır. İnvaziv lobüler karsinom olan 12 olgunun 3 tanesinde tam yanıt izlenmiştir. Diğer gruba dahil edilmiş olan invaziv meme kanseri, invaziv duktal + invaziv lobüler karsinom, inflamatuvar karsinom olan 12 olgudan 2 tanesinde patolojik tam yanıt mevcuttur. Olguların MRG yanıt tiplerine göre histopatolojik dağılımına bakıldığında; patolojik yanıt tipi ile benzer olarak parsiyel yanıt çoğunlukta olduğundan tüm histopatolojik tiplerde parsiyel yanıt daha fazla olarak görülmektedir.

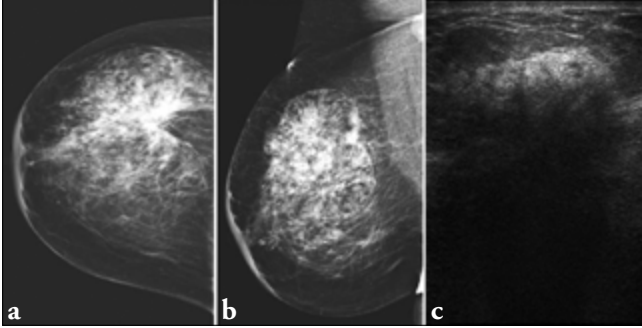
Tartışma ve Sonuçlar

Günümüzde LİMK'da NAK güvenilir bir standart tedavi yaklaşımıdır. NAK'ye klinik ve patolojik primer tümör yanıtını, uzun dönem sağkalımın bir göstergesi ve hastalığın yönetilmesinde kullanılabilir bir prognostik faktör olarak bildiren yayınlar vardır (11, 12). Tedavi sırasında tümörün kemoterapiye erken yanıtı, hastaya özel tedavi protokollerinin oluşturulmasını sağlayabilir (13). En önemli avantajlarından biri de başlangıçta MKC için uygun olmayan tümörün küçülmesi veya kaybolması sonucunda seçilmiş bazı vakalarda MKC şansı vermesidir (14). Bu konuda Singletary ve arkadaşları (15) tarafından M.D. Anderson Kanser Merkezi'nde yapılan ilk çalışmada lokal ileri 143 hastanın NAK sonrası mastektomi spesmenlerindeki patolojik bulgulara göre, %23 hastanın MKC uygulanabilir hale geldiği görülmüştür. Bu sonuçları takiben Bonadonna ve arkadaşları (16) yaptıkları başka bir çalışmada neoadjuvan kemoterapinin meme koruyucu cerrahi oranla-

Tablo 5. Neoadjuvan kemoterapi sonrası yanıt tipleri*

	Tam yanıt n (%)	Parsiyel yanıt n (%)	Stabil hastalık n (%)	Progresif hastalık n (%)	Toplam n (%)
Patoloji	6 (15,8)	28 (73,7)	3 (7,9)	1 (2,6)	38 (100)
MRG	5 (13,2)	28 (73,7)	4 (10,5)	1 (2,6)	38 (100)
Mamografi	7 (18,4)	5 (13,2)	8 (21,1)	2 (5,3)	22 (58)
US	5 (13,2)	4 (10,5)	8 (21,1)	2 (5,3)	19 (50,1)

US: Ultrasonography; MRI: magnetic resonance imaging

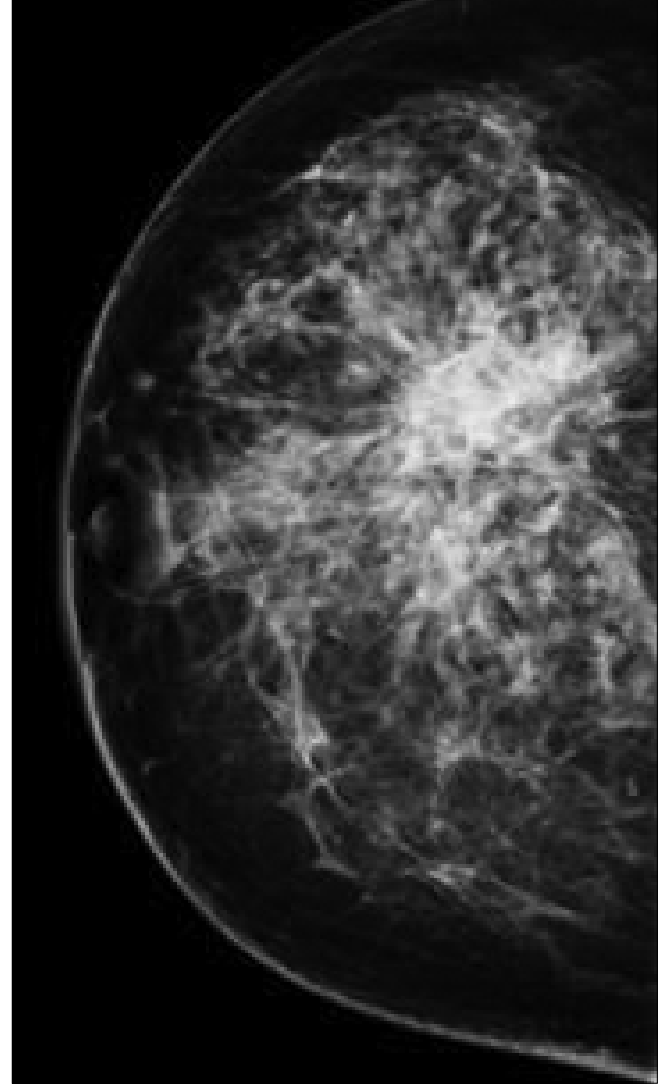


Resim 6. a-c. Sol memede kitle şikayeti ile başvuran 48 yaşındaki olgunun (olgu 2) sol meme kraniokaudal ve mediolateral oblik pozisyonda mamografi görüntüleri (a, b). Sol meme US görüntüsü (c). Sol meme ÜDK'de, net olarak boyutu ölçülemeyen, diffüz büyüyen tümör ile uyumlu, US'de sınırları net olarak değerlendirilemeyen, hipekoik heterojen BIRADS -5 kitlesel lezyon izlenmektedir

rını artırdığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi sonrası olguların 17 (%44,7) tanesine meme koruyucu cerrahi uygulanmıştır.

Meme koruyucu cerrahi planlamasında, cerrahi sınır negatifliğinin sağlanabilmesi için rezidü tümör boyutunun doğru şekilde saptanması önem taşımaktadır. Ancak mamografinin NAK' ye yanıtın değerlendirilmesinde limitasyonları vardır. Dens meme parankimi, ödeme bağlı yoğunluk artışları, diffüz büyüyen tümörlerde lezyon sınırlarının tam seçilememesi bu limitasyonlar arasında sayılabilir. Yine ödem nedeniyle memenin optimum kalitede sıkıştırılmaması ve uygun kalitede görüntü elde edilememesi de zorluklar arasındadır. Tüm bu nedenlerden dolayı fizik muayene ve mamografi, neoplastik doku ve fibrozisi birbirinden ayırt edemeyebilir. Son yıllarda neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidüel tümör boyutunu tahmin eden ve hastaların meme koruyucu cerrahi için uygun olup olmadığını belirleyen bazı nomogramların geliştirilmesi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (14, 17).

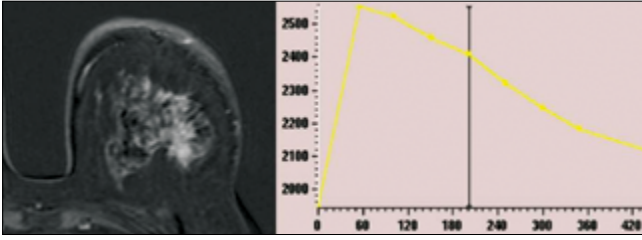
Çalışmamızda, MRG ile 38 olgunun 26' sında rezidü tümör çapı doğru olarak saptanmış olup MRG' nin NAK sonrasında tümör çapını belirlemede mamografi veya US'ye üstün olduğu histopatoloji ile korele edilerek gösterilmiştir. Meme koruyucu cerrahi uygulanan 17 olgunun 15 tanesinde MRG ve patoloji arasındaki maksimum rezidü tümör çap farkı 1 cm' dir. Ancak her zaman akıld tutulmalıdır ki, patolojide tümör boyutunun lezyonun kapladığı toplam genişlik olarak belirtilmesi nedeniyle, milimetrik tümör odağı olan olgularda MRG' ye göre patolojide daha fazla tümör çapı saptanmaktadır. Ayrıca MRG' de patolojik kontrastlanma saptanmazken, patolojide birkaç adet invaziv hücre görülen olgular da vardır. Bizim olgularımızın 2 tanesinde birkaç odakta 1-2 mm' lik invaziv tümör dokusu görülmesi nedeniyle MR ve



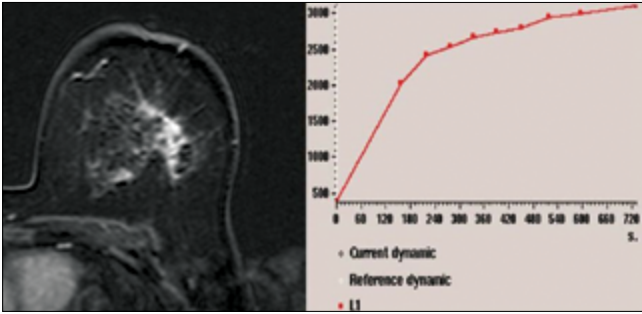
Resim 7. Olgu 2'nin tedavi öncesi yapılan tru-cut biyopsinin histopatoloji sonucu invaziv lobuler karsinom gelmiş, 8 kür kemoterapi uygulanmıştır. Tedavi sonrası mamografi yanıt tipi "stabil hastalık" olarak değerlendirilmiştir.

patolojik yanıt tipleri arasında uyumsuzluk ortaya çıkmıştır.

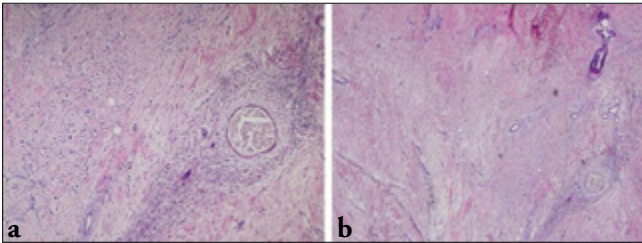
NAK yanıtının değerlendirilmesinde en geniş çap farkı tek başına önemlidir. Ancak MRG ile tedaviye yanıtı değerlendirirken sadece çap ölçümü kullanılmasının bazı sınırlılıkları vardır. Başlangıçta multipl nodüller şeklinde kontrast tutan veya NAK sonrası parçalı - yamasal şekilde yanıt veren tümörlerde, gerçek tümör boyutunu belirlemek



Resim 8. Olgu 2'nin tedavi öncesi MRG incelemesi ve farmakokinetik eğrisi. Sol memede ağırlıklı olarak orta ve dış kadranda yer alan, alt kadrandan üst kadrana yayılım gösteren, yaklaşık 5x6 cm boyutunda, yaygın, diffüz büyüyen BIRADS-5 tümör ile uyumlu lezyon izlenmektedir. Sol meme cildi kalın görünümündedir.



Resim 9. Olgu 2'nin tedavi sonrası MRG incelemesi. Sol memede izlenen kitlesel lezyonda yaklaşık %40 oranında boyutsal küçülme saptanmış, farmakokinetik eğri tipi tip 3'den tip 1'e dönmüştür. MRG yanıt tipi "parsiyel yanıt" olarak değerlendirilmiştir.



Resim 10 a, b. Olgu 2'nin modifiye radikal mastektomi operasyonu sonrası histopatolojik incelemesinde invaziv lobuler karsinom ve kemoterapiye sekonder değişiklikler izlenmektedir (a: küçük büyütme, b: büyük büyütme). Patolojik yanıt tipi "parsiyel yanıt" olarak değerlendirilmiş olup MRG sonucu ile uyumludur.

zorlaşmaktadır. Ayrıca kitlesel lezyon içerisinde nekroz olması durumunda, canlı rezidü tümör dokusu küçülmüş olmasına rağmen boyutu MRG' de daha büyük ölçülebilir. Bizim çalışmamızda da literatürü destekleyecek şekilde, NAK sonrasında tümör çapı açısından MRG, mamografi ve US' ye üstün bulunmakla birlikte patolojik çap ile arasında istatistiksel olarak orta derecede korelasyon saptanmıştır. MRG, 38 olgunun ancak 26'sında rezidü tümör çapını doğru olarak belirleyebilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı tedaviye yanıtı saptamada başka parametrelere de ihtiyaç vardır. Bunlar arasında, total tümör volümü, sinyal kontrastlanma paternindeki değişiklik ve pik sinyal kontrastlanmasındaki değişiklik sayılabilir (10).

Literatürde NAK'ye yanıt veren olgularda wash-out gösteren tip 3 farmakokinetik eğrilerin düzleştiği (tip 1) veya plato çizdiği (tip 2) belirtilmektedir (18, 19). Balu Maestro ve arkadaşları (20) tedavi sonrası tümörde erken ve ilk kontrastlanmanın kaybolmasını tam patolojik yanıt olarak kabul etmişlerdir. Rieber ve arkadaşları (18), 1 kür kemoterapi sonrası, farmakokinetik eğrideki düzleşmenin ya da kinetik

eğrinin wash-out segmentinin kaybolmasının ve 4 kür kemoterapi sonrası kontrastlanma yokluğunun tam patolojik yanıtı gösterdiğini saptamıştır. Bizim olgularımızda tedavi ile Tip 3 farmakokinetik eğri oranı %55,3'ten %7,9'a düşmüştür. Tedaviye parsiyel yanıt veren olgularda Tip 1 ve Tip 2 eğri çoğunluktadır. Tedavi öncesi hızlı kontrastlanma paterni gösteren kitlesel lezyonların, tedavi sonrası orta ve yavaş kontrastlanma gösterdiği ve kontrastlanma oranlarının azaldığı gözlenmiştir.

Literatürde LİMK olgularında NAK'a tümör yanıtını belirlemede MRG ile patoloji arasında yüksek korelasyon bildirilmiştir (korelasyon katsayısı: 0,75-0,93) (21). MRG'nin patoloji ile karşılaştırıldığında neoadjuvan kemoterapi yanıtını doğru saptama oranlarını %63,3, %69, %94,8, %80 olarak bildiren yayınlar vardır (10, 18, 20). Bu yayınların hasta sayıları 15-60 arasında değişmekte olup kemoterapi ve MR protokolleri birbirinden farklıdır. Bizim çalışmamızda olguların %84,21'inde MRG tedavi yanıtını doğru olarak saptamış olup mamografi veya US'ye üstündür.

Çalışmamızın limitasyonlarından biri diffüz büyüme gösteren inflamatuvar meme kanserli olgularda tümör çapının değerlendirilmesinin güç olmasıdır. MRG'nin, dağınık yerleşimli küçük tümörleri saptamada ve hafif kontrastlanan rezidüel tümörü göstermede sınırlılıkları vardır. Bizim olgularımızda klinik olarak inflamatuvar meme kanseri ile uyumlu 3 hastada patolojik rezidü tümör boyutu ve MRG' de saptanan rezidü tümör boyutu farklıdır. Bu olgularda ödem nedeniyle MRG tümör boyutunu olduğundan daha küçük olarak saptamıştır. Diğer bir limitasyon MRG incelemelerinde her hastanın difüzyon ağırlıklı görüntüleri elde olunmadığından NAK yanıtını değerlendirmede bir parametre olarak kullanılamamış olmasıdır. Olgu sayımızın az olması da çalışmamızın limitasyonlarından biridir.

Neoadjuvan KT uygulanan LİMK hastalarının radyolojik değerlendirilmesinde başlıca 3 aşama bulunmaktadır. Birincisi tanı aşamasında tümörü ve yaygınlığını saptamak, ikincisi KT sırasında tedaviye yanıtı doğru şekilde saptayarak uygun kemoterapi rejiminin uygulanmasını sağlamak, üçüncüsü ise rezidü tümör boyutunu ve uzanımlarını saptayarak cerrahi planlamanın doğru yapılmasını, eğer meme koruyucu cerrahi yapılacaksa cerrahi sınırların tümör içermeyecek şekilde çıkartılmasını sağlamaktır. Geleneksel yöntemler kemoterapiye bağlı fibrozis nedeniyle hastalığın gerçek yaygınlığını değerlendirmede tam doğru sonuç vermeyebilir. MRG, doku vaskülarizasyonunu değerlendirmesi ve canlı tümörü fibrotik dokudan ayırt edebilmesi nedeniyle, hastalığın gerçek yaygınlığını değerlendirmede daha avantajlıdır. Tümör boyutunu daha kesin yansıtır ve NAK sonrasında rezidüel hastalığı tahmin etmede mamografi ve US' den daha güvenilirdir. Bizim çalışmamızda da histopatolojik verilerle karşılaştırıldığında, kontrastlı dinamik meme MRG, neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde mamografi ve US' den daha etkin bir yöntem olarak görülmektedir. Lokal ileri meme kanserlerinin, invaziv olmaması, tekrar ölçümlerin yapılabilmesi ve gelecek tedaviye yol gösterici olması nedeniyle MRG ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Oral informed consent was taken from the patients who participated in this study.

Author Contributions: Concept - Ö.O., P.B.; Design - N.S.G., S.S.; Supervision - P.B.; Materials - S.S.; Data Collection and/or Processing - Ö.O.; Analysis and/or Interpretation - N.S.G., Ö.O.; Literature Review - N.S.G.; Writer - N.S.G., Ö.O.; Critical Review - M.G.D., B.D.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - Ö.O., P.B.; Tasarım - N.S.G., S.S.; Denetleme - P.B.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Ö.O.; Analiz ve/veya yorum - N.S.G., Ö.O.; Literatür taraması - N.S.G.; Yazıyı yazan - N.S.G., Ö.O.; Eleştirel İnceleme - M.G.D., B.D.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Chen JH, Su MY. Clinical application of magnetic resonance imaging in management of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Biomed Res Int* 2013; 2013:348167. (PMID: 23862143)
2. Le-Petross HC, Hylton N. Role of breast MR imaging in neoadjuvant chemotherapy. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2010; 18:249-258. (PMID: 20494310) [CrossRef]
3. Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, Gibbs P, Turnbull LW. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 91:1-10. (PMID: 15868426) [CrossRef]
4. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94:1189-1200. (PMID: 17701939) [CrossRef]
5. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26:778-785. (PMID: 18258986) [CrossRef]
6. Schneeweiss A, Marme' F, Ruiz A, Manikhas AG, Bottini A, Wolf M, Sinn HP, Mansouri K, Kennedy L, Bauknecht T. A randomized phase II trial of doxorubicin plus pemetrexed followed by docetaxel versus doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel as neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Ann Oncol* 2011; 22:609-617. (PMID: 20732932) [CrossRef]
7. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, Buzdar AU, Smith IE, Symmans WF, Singh B, Winer EP. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008; 26:814-819. (PMID: 18258991) [CrossRef]
8. Raina V, Kunjahari M, Shukla NK, Deo SV, Sharma A, Mohanti BK, Sharma DN. Outcome of combined modality treatment including neoadjuvant chemotherapy of 128 cases of locally advanced breast cancer: data from a tertiary cancer center in northern India. *Indian J Cancer* 2011; 48:80-85. (PMID: 21248440) [CrossRef]
9. Vinnicombe SJ, MacVicar AD, Guy RL, Sloane JP, Powles TJ, Knee G, Husband JE. Radiology. Primary breast cancer: mammographic changes after neoadjuvant chemotherapy, with pathologic correlation. *Radiology* 1996; 198:333-340. (PMID: 8596827)
10. Esserman L, Kaplan E, Partridge S, Tripathy D, Rugo H, Park J, Hwang S, Kuerer H, Sudilovsky D, Lu Y, Hylton N. Ann Surg Oncol. MRI phenotype is associated with response to doxorubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in stage III breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:549-559. (PMID: 11456056) [CrossRef]
11. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, Pierde LJ, Griffith KA, Murray S, Hunt KA, Paramagul C, Baker LH. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92:231-238. (PMID: 16155794) [CrossRef]
12. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, Assad L, Poniecka A, Hennessy B, Green M, Buzdar AU, Singletary SE, Hortobagyi GN, Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:4414-4422. (PMID: 17785706) [CrossRef]
13. Ah-See ML, Makris A, Taylor NJ, Harrison M, Richman PI, Burcombe RJ, Stirling JJ, d'Arcy JA, Collins DJ, Pittam MR, Ravichandran D, Padhani AR. Early changes in functional dynamic magnetic resonance imaging predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14:6580-6589. (PMID: 18927299) [CrossRef]
14. Cabioğlu N, Muslumanoglu M, Igcı A, Ozcınar B, Ozmen V, Dagoglu T, Eralp Y, Dincer M, Aslay I, Yavuz E, Tunacı M, Aydın A, Kecer M. Factors effecting local recurrence in breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy: Long term results. *Türk Onkoloji Dergisi* 2008; 23:81-90.
15. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69:2849-2852. (PMID: 1571916) [CrossRef]
16. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, Bartoli C, Coopmans de Yoldi G, Zucali R, Rilke F. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1539-1545. (PMID: 2402015) [CrossRef]
17. Rouzier R, Pusztai L, Garbay JR, Delaloue S, Hunt KK, Hortobagyi GN, Berry D, Kuerer HM. Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 2006; 107:1459-1466. (PMID: 16948128) [CrossRef]
18. Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kühn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002; 12:1711-1719. (PMID: 12111062) [CrossRef]
19. El Khoury C, Servois V, Thibault F, Tardivon A, Olliver L, Meunier M. MR quantification of the washout changes in breast tumors under preoperative chemotherapy: feasibility and preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1499-1504. (PMID: 15855104) [CrossRef]
20. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72:145-152. (PMID: 12038705) [CrossRef]
21. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bently RC, Yu D, Samulski TV, Dewhirst MW. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:1275-1282. (PMID: 14573420) [CrossRef]