



T.C.

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MEME KANSERİ MOLEKÜLER ALT TIPLERİNİN
MR GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. AYÇA SEYFETTİN
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SİNEM KARAZİNCİR**

HATAY – 2020

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

MEME KANSERİ MOLEKÜLER ALT TIPLERİNİN
MR GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYÇA SEYFETTİN
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SİNEM KARAZİNCİR

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER.....	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	iv
V. ŞEKİL LİSTESİ.....	v
VI. RESİM LİSTESİ.....	vi
VII. KISALTMALAR ve SİMGELER.....	vii
VIII. TEŞEKKÜR.....	ix
IX. ÖZET.....	x
X. ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. Meme embriyolojisi ve fizyolojisi.....	4
2.2.Meme anatomisi.....	5
2.3.Memenin Benign Lezyonları	12
2.3.1.Gelişimsel Anomaliler	12
2.3.2.İnflamatuvar ve Benzeri Lezyonlar	12
2.3.3.Nonneoplastik Lezyonlar	13
2.3.4.Neoplastik Lezyonlar	17
2.4. Memenin Malign Lezyonları	19
2.4.1. İnvaziv Olmayan Meme Karsinomu	19
2.4.2.İnvaziv Meme Karsinomu	20
2.5. Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri	28
2.6. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme	30
2.7. ACR BI-RADS Atlası.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR.....	60
8. EKLER.....	73
9. ÖZGEÇMİŞ.....	74

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Meme kanseri moleküler alt tipleri	29
Tablo 2. Hastaların moleküler alt tipleri.....	40
Tablo 3. Hastaların histopatolojik tanıları	41
Tablo 4. Moleküler alt tiplerin kitle - kitlesel olmayan kontrastlanma olma oranları.....	42
Tablo 5. Kitlesel olmayan kontrastlanmaların dağılım ve internal kontrastlanma paternleri.....	42
Tablo 6. Kitlesel lezyonların şekil, kontur özellikleri ve kontrastlanma paternleri ..	44
Tablo 7. Moleküler alt tiplerin kitle şekil özellikleri.....	44
Tablo 8. Moleküler alt tiplerin kitle kontur özellikleri.....	45
Tablo 9. Olguların erken ve geç faz kinetik özellikleri	46
Tablo 10. Moleküler alt tiplerin erken faz kinetik özellikleri	47
Tablo 11. Moleküler alt tiplerin geç faz kinetik özellikleri.....	47
Tablo 12. Moleküler alt tiplere göre ADC değerleri	48
Tablo 13. Moleküler alt tiplere göre unifokal - multifokal ve/veya multisentrik olma oranları.....	49
Tablo 14. Moleküler alt tiplere aksiller LAP eşlik etme oranları.....	49

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kinetik eğri değeriendirilmesi	38
Şekil 2. Lezyonların kitle ve kitlesel olmayan kontrastlanma olarak dağılımları.....	41



VI. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Memenin embriyolojik gelişimi	5
Resim 2. Meme anatomisi	6
Resim 3. Meme başı areola kompleksi	7
Resim 4. Memenin arteriyel ve venöz dolaşımı	10
Resim 5. Memenin lenfatik drenajı	11
Resim 6. HER-2(+) invaziv duktal karsinom olgusunda substrakte dinamik görüntülerde sol meme ÜDK'nın tamamını dolduran kitlesel olmayan kontrastlanma.....	43
Resim 7. Sol meme ÜDK'da patoloji sonucu Luminal-B (HER-2 pozitif) invaziv duktal karsinom olan segmental dağılım gösteren kitlesel olmayan kontrastlanmanın A'da T1 A, B'de T2 A, C ve D'de dinamik sekanslara ait görüntüleri.....	43
Resim 8. Luminal-A alt tipinde düzensiz şekil ve kontur özelliğine sahip kitle lezyonunun A'da T1 A, B'de T2 A, C ve D'de dinamik sekanslara ait görüntüleri.....	45
Resim 9. Triple(-) alt tipinde yuvarlak şekil ve kontur özelliğine sahip kitle lezyonunun A'da T1 A, B'de T2 A, C ve D'de dinamik sekanslara ait görüntüleri.....	46
Resim 10. Luminal-B alt tipindeki bir olguya ait erken fazda hızlı, geç fazda tip 2 kinetik eğri	48

VII. KISALTMALAR ve SİMGELER

ACR	: American College of Radiology
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
ALND	: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
AMF	: Anterior mamarian fasya
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DKİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELTD	: Ekstralobüler terminal duktus
EPI	: Echo planar imaging
ER	: Östrojen Reseptörü
FISH	: Floresan İnsitu Hibridizasyon
HER-2	: Human epidermal growth factor receptor
HMKÜ	: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
İDK	: İnvaziv Duktal Karsinom
İLK	: İnvaziv Lobuler Karsinom
İLTD	: İntralobüler terminal duktus
İMK	: İnflamatuvar Meme Kanseri
LAP	: Lenfadenopati
LKİS	: Lobüler Karsinoma İn Situ
MFMS	: Multifokalite ve/veya multisentrisite
MG	: Mamografi
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PMF	: Posterior mamarian fasya
PR	: Progesteron Reseptörü
PSL	: Posterior suspansör ligaman
ROI	: Region of interest
SLNP	: Sentinel lenf nodu biyopsisi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

T	: Tesla
T1 A	: T1 ağırlıklı
T2 A	: T2 ağırlıklı
TDLÜ	: Terminal Duktal Ünite
TE	: Time echo
TR	: Time repetition
US	: Ultrason
USG	: Ultrasonografi
ÜDK	: Üst Dış Kadran
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör



VIII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca bana her konuda örnek ve destek olan, uzmanlık tezimin hazırlanmasında büyük bir emek ve anlayışla yol gösteren, bölümümüzün öğretim üyesi, anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım olmasından dolayı ayrı ayrı şanslı hissettiğim değerli hocam Prof.Dr. Sinem KARAZİNCİR'e; bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak uzmanlık eğitimime büyük katkı sağlayan değerli hocalarım Prof.Dr.Hanifi BAYAROĞULLARI, Dr.Öğr.Üyesi Fatma ÖZTÜRK KELEŞ, Dr.Öğr.Üyesi Gülen BURAKGAZİ ve Dr.Öğr.Üyesi Alperen KAYALI'ya;

Asistanlık sürecini her zaman mutlu anılarla hatırlamamı sağlayacak olan, birlikte öğrendiğimiz, bu sürece dair olumlu ve olumsuz her şeyi birlikte yaşadığımız başta Dr.Burcu DÜZEL ASIG olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemi çok büyük bir emek ve özveri ile sağlayan; hem hekimlik mesleğinde hem de hayatın diğer alanlarında bana rol model olan hayattaki en büyük destekçilerim annem Dr.Nursel SEYFETTİN, babam Dr.Salim SEYFETTİN ve ablam Dr.E.Pınar SEYFETTİN ÇELİK'e;

Asistanlığımın son senesinde aramıza katılıp hayatımızın en anlamlı kısmını dolduran, en büyük moral ve neşe kaynağım biricik yeğenim CAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayça SEYFETTİN

HATAY 2020

IX. ÖZET

MEME KANSERİ MOLEKÜLER ALT TİPLERİNİN MR GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

Amaç: Çalışmamızda meme kanserinin önemli bir prognostik belirleyicisi olan moleküler alt tiplerinin manyetik rezonans (MR) görüntüleme özelliklerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Patoloji sonucuna göre meme kanseri tanısı bulunan 104 hastanın preoperatif MR tetkikleri 5.Baskı Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) atlasına retrospektif olarak incelendi. BI-RADS'a göre olgular kitle veya kitlesel olmayan kontrastlanma olarak ayrıldı. Olguların arka plan parankim kontrastlanmaları değerlendirildi. Kitlelerin şekil, kontur, kontrastlanma özellikleri; kitlesel olmayan kontrastlanmaların ise dağılım ve internal kontrastlanma paternleri ve tüm olguların kinetik özellikleri,ADC değerleri, multifokal/multisentrik (MFMS) olma durumları, lezyonlara eşlik eden bulgular incelendi. Moleküler alt tipler ile MR bulguları istatistiksel olarak Kruskal Wallis testi ve ki-kare testleri kullanılarak araştırıldı.

Bulgular: Moleküler alt tipler ile kitle/ kitlesel olmayan kontrastlanma olma arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,017$). En yüksek kitlesel olmayan kontrastlanma oranına (%70) sahip alt tip HER-2 (+)'ti. Kitlelerin şekil ($p=0,001$) ve kontur ($p=0,002$) özelliklerinin moleküler alt tiplere göre farklılık gösterdiği izlendi; Luminal tiplerin daha çok düzensiz şekilli ve düzensiz/spiküle konturlu; HER-2 ve Triple(-) alt tiplerin ise daha çok oval/yuvarlak şekilli ve düzgün konturlu olduğu dikkati çekti. Aksiller lenfadenopati en sık (%64.3) Triple (-) alt tipinde izlendi ($p=0,033$). Hızlı kontrastlanma oranı en yüksek olan (%71.4) alt tip Triple (-) olup erken faz kinetik eğrileri ile alt tipler arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,048$).

Sonuç: Bu çalışmada moleküler alt tipler ile birçok MR bulgusu arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup daha geniş olgu serilerinde, prospektif olarak yapılacak ileriki çalışmalar bu konudaki bilgi birikimimizi arttıracaktır.

Anahtar kelimeler: BI-RADS, meme kanseri, manyetik rezonans, moleküler alt tip, MRG



X. ABSTRACT

MR IMAGING PROPERTIES OF BREAST CANCER MOLECULAR SUB-TYPES

Aim: In our study, it was aimed to investigate the magnetic resonance (MR) imaging properties of molecular subtypes, that are an important prognostic marker of breast cancer.

Material and method: Preoperative MR examinations of 104 patients, diagnosed with breast cancer according to pathology report, were retrospectively reviewed according to the 5th Edition of Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) atlas. According to BI-RADS, cases were divided into mass or non-mass enhancement. Background parenchymal enhancement of cases were examined. Shape, margin and contrast features of mass enhancements and distribution and internal contrast patterns of non-mass enhancements were examined; finally multifocal/ multicentric (MFMS) status, ADC values, kinetic curves and findings accompanying lesions were examined in all cases. Molecular subtypes and MRI findings were compared by using chi-square and kruskal-wallis tests.

Results: The relationship between molecular subtypes and mass/ non-mass enhancement was statistically significant ($p=0,017$). The subtype with the highest non-mass contrast (enhancement) ratio (%70) was HER-2 (+). It was observed that the shape ($p = 0.001$) and margin ($p = 0.002$) features of the masses differed according to molecular subtypes. It was noted that luminal types are mostly irregularly shaped and irregular / spicular margin; HER-2 and Triple (-) subtypes are mostly oval / round shaped and smooth margin. Axillary lymphadenopathy was most commonly (%64.3) observed in Triple (-) subtype ($p = 0.033$). The subtype with the fastest enhancement ratio (%71.4) was Triple (-). A significant relation was found between early phase kinetic curves and subtypes ($p=0,048$).

Conclusion: In this study, a significant relationship was found between molecular subtypes and many MRI findings, and prospective studies in larger case series will increase our knowledge on this subject.

Keywords: BI-RADS, breast cancer, magnetic resonance, molecular subtype, MRI



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser Araştırmaları Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Ajansı'nın elde ettiği verilere göre, meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en yaygın olarak karşılaşılan birinci, tüm popülasyonda ise en sık karşılaşılan ikinci kanser türüdür (1). Her sekiz-on kadından biri yaşamları boyunca meme kanserine yakalanmaktadır (2).

Sağkalım oranları ülkeden ülkeye farklılık göstermekle beraber genel olarak önceki senelere göre sağkalım oranlarında artış dikkati çekmektedir. Bu artışta erken tanı, tedavi olanaklarına ulaşılabilirliğin artması ve yeni geliştirilen tedavi stratejileri rol oynamaktadır (1). Ülkeler arasındaki mortalite farklılıkları Güney Amerika, Asya ve Afrika ülkelerinde güncel tanı ve tedavi yöntemlerine erişimin Kuzey Amerika ve Avrupa Birliği ülkelerine göre kısıtlı olmasından kaynaklanmaktadır. Son teknolojinin getirdiği tanı ve güncel tedavi yöntemlerine erişimde kısıtlılıkların bulunduğu Güney Amerika, Asya ve Afrika ülkelerinde mortalite oranlarında artış izlenmektedir (2).

Meme kanseri prezentasyonu, histopatolojik özellikleri ve klinik seyri bakımından çeşitlilik gösteren bir hastalıktır (3). Klinik davranışları farklılık gösteren, prognostik etkiye sahip olan moleküler alt tiplerin belirlenmesiyle daha da heterojen bir hastalık grubu haline gelmiştir (4).

Son yıllarda ki-67 proliferasyon indeksinin öneminin anlaşılmasıyla , bu moleküler alt tipler Luminal-A, Luminal-B (HER-2 negatif), Luminal-B (HER-2 pozitif), HER-2 pozitif ve Triple (-) olarak 5 gruba ayrılrsa da (5), Perou ve arkadaşlarının klasik klasifikasyonuna göre meme kanseri 4 moleküler alt tipe ayrılmıştır (6). Moleküler alt tipler, östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR),human epidermal growth factor reseptör (HER2) ekspresyonu durumlarına göre belirlenmektedir (7).

Luminal-A alt tipinde östrojen reseptör (ER) ilişkili genlerde yüksek ekspresyon mevcuttur. Progesteron reseptörü (PR) de çoğu zaman pozitif olabilmektedir. Genellikle orta veya düşük gradelidirler. Luminal-A tipik olarak insan epidermal büyüme faktörü (human epidermal growth factor receptor, HER-2) negatiftirler. Luminal-A alt tipi tümörler hormonoterapi tedavisinden yararlanabildiklerinden en iyi prognoza sahip alt tiptir. Luminal-B alt grup tümörlerde ER+ olmakla birlikte ilişkili genlerin ekspresyonu daha düşük seviyededir. Aynı zamanda HER-2 pozitif ve bu nedenle bazal benzeri tipe daha yakındır. Luminal-B tip, hormon reseptörü pozitif kanserler içinde kötü prognozlu olan alt tiptir. Luminal-A ve B tipi kanserler yaklaşık meme kanserlerinin yaklaşık %75'ni oluşturmaktadır. HER-2 pozitif tümör grubunda ER ve PR hormon reseptörleri negatiftir. HER-2 pozitifliği Luminal-B gruptan daha yüksek orandadır. Çoğunlukla yüksek gradeli invaziv duktal karsinomlar olup agresif tümörlerdir (8).

Triple negatif tümörler, ER, PR ve HER-2 negatif olan tümör spesifik tedavi olanakları bulunmayan agresif tümörlerdir (9). Triple negatif tümörler hormonoterapiden ve HER-2 'ye karşı geliştirilmiş olan monoklonal antikor olan trastuzumab'tan fayda görmezler. Güncel temel tedavi seçenekleri kemoterapidir; ancak diğer alt tiplerdeki tümörlere göre kemoterapi yanıtları da kötüdür (10).

Meme kanserinin tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin yanı sıra hormonoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immunoterapi yer almaktadır. Bu üç tedavi seçeneğinin belirlenip tedavi stratejisinin geliştirmesinde moleküler alt tiplendirme önemli rol oynamaktadır (11).

Meme kanserli hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG), lokal evrelemede kullanılan en sensitif görüntüleme yöntemidir (12). Meme MRG, meme kanserinde lezyonun karakteristik özelliğini belirlemede preoperatif evrelemeyi yapmada en sensitif görüntüleme yöntemidir. Meme MRG tekniğindeki yeni gelişmeler tümör morfoloji ve fonksiyonunun belirlenmesinde MR' ın rolünü geliştirmektedir. Kişiye özgü tedavi çağıyla birlikte MRG'nin verdiği bu bilgiler tümör biyolojisini anlamakta ve böylece kişiye özgü tedavinin şekillendirilmesinde klinisyene yol göstermektedir (13).

Tedavi planlanmasında ve hastalık prognozunun belirlenmesinde önemli role sahip olan MRG özellikleri ile aynı role sahip moleküler alt tiplendirme arasındaki ilişkiyi belirlemenin ve MRG özelliklerine bakılarak alt tip tahmini yapılmasının meme kanserli hastalarda prognozunu daha doğru ve erken şekilde belirlenmesine ve bu bilgiler ışığında tedavi planına bütüncül yaklaşıma katkı sağlayacağı düşünülmektedir ve son yıllarda moleküler alt tiplerin meme MRG karakteristikleri önemli bir araştırma konusu haline almıştır.

Literatürde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda triple negatif tümörlerin diğer alt tiplere kıyasla daha yüksek oranda yuvarlak şekilli ve düzgün konturlu olduğu ve daha yüksek oranda halkasal kontrastlanma gösterdiği; irregüler şekil, spiküle kontur ve heterojen kontrastlanmanın Luminal-A alt tipi için daha karakteristik olduğu; HER2 pozitif alt tipin daha çok yuvarlak veya oval şekilli olup lezyon konturlarının spiküle veya düzensiz olduğu (14), triple negatif kanser alt tipinin diğer alt tiplere görece daha benign görüntüleme özelliklerine sahip olduğu (15), meme başı invazyonunun ve aksiller lenf nodu tutulumunun HER 2 pozitif ve Luminal-B subtiplerinde Luminal-A alt tipine kıyasla daha fazla görüldüğü gibi sonuçlara varılmış olup (16) , bu sonuçların geliştirilmesi için konuyla ilgili gelecek çalışmalarının gerekliliğine ve istatistiksel olarak daha güçlü çalışmaların yapılmasının önemine dikkat çekilmektedir (10). Çalışmamızda da meme kanserinin önemli bir prognostik belirleyicisi olan ve tedavi planında yer alan moleküler alt tiplerinin manyetik rezonans (MR) görüntüleme özelliklerini araştırmak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

4.1. Meme embriyolojisi ve fizyolojisi

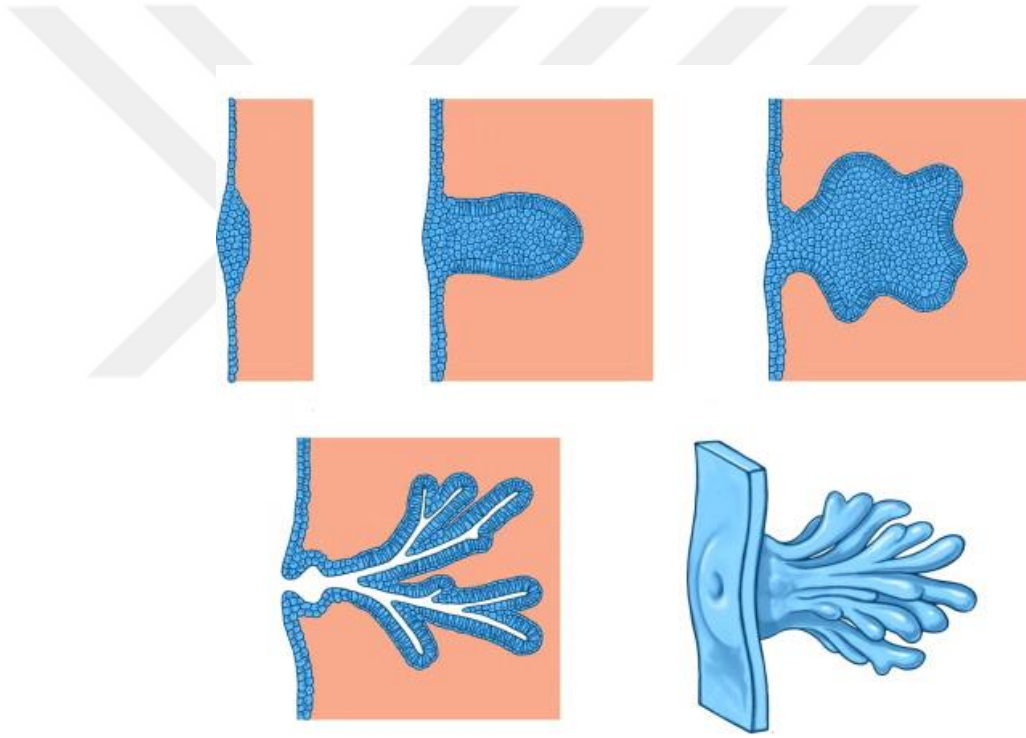
Embriyolojik hayatta memenin ektodermden gelişen epitelyal ve mezodermden gelişen stromal komponenti bulunmaktadır (17). En erken olarak gestasyonun 4-6. haftalarında meme spesifik öncü hücreler görülür ve gestasyonun 35. günü civarında fetal aksilladan inguinal bölgeye dek uzanan ektoderm kökenli süt çizgisi olarak adlandırılan katlantılar oluşur . Bu katlantılar gestasyonun 6-8. haftalarında gerileyip göğüs duvarı mezenkime doğru invajinasyon oluşturur. 12-16. haftalarda areola ve meme başının düz kasları oluşur bu haftalarda epitelyal tomurcuklarda gelişme ve dallanma meydana gelir. 16-20. haftalarda parankimin primitif elemanları meydana gelir. 3. Trimesterde areolada pigmentasyon, lobüllerde farklılaşma gerçekleşir, bu trimesterde gerçekleşen bir diğer olay ise duktusların kanalize olmasıdır (Resim-1) (18).

Pubertede meme gelişimi kadın ve erkekler arasında farklılık gösterir. Erkeklerde androjen duktal ve stromal gelişim için antagonist etki yapar, kadınlarda ise östrojenin duktal ve stromal proliferasyonu sağlayıcı etkisi hakimdir. Sonuç olarak erkeklerde duktus ve stromal yapılar involüsyona uğradığından meme volümünün büyük kısmını yağ doku oluşturur. Kadınlarda ise pubertede östrojenin etkisiyle duktal sistem elongasyona uğrar ve kalınlaşır, periduktal bağ doku oluşur (3).

Gebelik meydana gelmesi durumunda lobuler doku fonksiyonel maturiteye erişip laktasyona hazırlanmak için hormonal etkilere bağlı olarak farklılaşır. Doğumu takiben prolaktin hormonu lobuler epitelyal hücreleri süt proteinlerini üretmek, salgılatmak; lobuler alveol çevresindeki myoepitelyal hücreleri ise oksitosin bağımlı kontraksiyonu gerçekleştirmek için uyarır. Emzime kesildiğinde lobular epitelyal hücreler gebelik öncesi nonfonksiyone durumuna geri döner. Menapozal dönemi

takiben lobuler ve duktal meme dokusunda atrofi, glandüler dokuda involüsyonu ile yağ ve bağ dokuya yer değişim gerçekleşir (19).

Dinamik bir organ olan memede menstruasyona 3-4 gün kalınca hacmi artışı ve nodüler yapıda belirginleşme meydana gelir. Bunun nedeni artan östrojendir ve memelerde hassasiyet, dolgunluk, ağrı gibi semptomlara sebep olur. Menstrüel siklusun sonunda memelerdeki semptomlar progesteronun etkisi ile azalır. Siklusun 3-7. günlerinde östrojenin etkisi hücre proliferasyonuna ve lobüllerdeki asiner hücrelerde mitoz artışına sebep olur. Siklusun takip eden 8-14. günlerinde mitoz azalır. Siklusun 15-20. günleri kapsayan luteal fazda, lobüllerde vakuoller gelişir ve duktuslarda sekresyon izlenir (20).



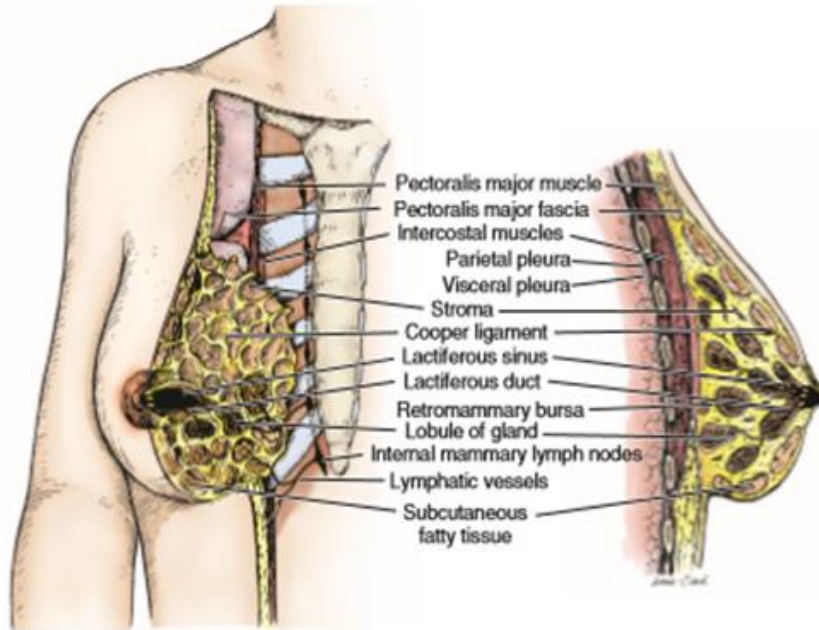
Resim 1. Memenin embriyolojik gelişimi (18)

2.2.Meme anatomisi

Meme toraks ön duvarda her iki tarafta medialde sternum, lateralde ise ön aksiller çizgiler arasında yer alan, ikinci ve altıncı interkostal aralıklar arasında yerleşim gösteren bir apokrin bezdir (21). Pektoral kasların (M.pektoralis major ve minor) üzerinde, subkutan yağlı doku içinde yüzeysel olarak yerleşimlidir Laktasyon

dışında 50-400 gr ağırlığında, 10-12 cm çapında olan memenin kalınlığı orta kısımda 5-7 cm'dir. Laktasyon döneminde ise ağırlığı genellikle 500 gramın üzerine çıkar (22).

Pectoralis major kasının inferolateral marjini boyunca aksillaya uzanım gösteren küçük miktarda meme dokusu bulunabilir ve bu oluşum Spence'in aksiller kuyruğu (processus axillaris) olarak adlandırılır. Bazı kadınlarda bu oluşum palpabl hale gelebilir, inspeksiyonla görülebilir. Meme dokusu ile derin pektoral fasya arasında gevşek bağ dokusundan oluşan bir potansiyel boşluk (retromammariyan bursa) bulunur. Bu alan az miktarda yağ içerir ve bundan dolayı meme dokusunun pektoral kas üzerinde sınırlı oranda hareketine izin verir. Memenin duruşunu belirleyen ise asıcı (suspensory ligamentler = Cooper bağları) bağlardır ve meme dokusunu deriye ve derin süperfisiyal fasyaya tutturur (Resim-2). Memenin santralinde meme başı yer alır ve areola adı verilen sirküler pigmente deri ile çevrelenir. Areolada, gebelik ve laktasyon dönemlerinde, boyutsal artış ve renk koyulaşması izlenir. Meme dokusunun 2/3'ü pectoralis majör kasının, 1/3'ü ise serratus anterior kasını örten derin pektoral fasya üzerinde oturur. Aksiller kuyruktan dolayı oluşan memenin göz yaşı şeklinden ve toraks duvarı konturundan dolayı olgudan olguya değişebilmekle birlikte meme dokusunun yaklaşık % 75'i meme başının lateralinde yer alır (23).



Resim 2. Meme anatomisi (24)

Memenin Segmental Anatomisi:

Lob: Yetişkin memesi, anterior ve posterior mamarian fasyadan (PMF) uzanan fasyal kılıflar ve mamarian duktuslar ile ayrılan yaklaşık 15-20 lobdan oluşur

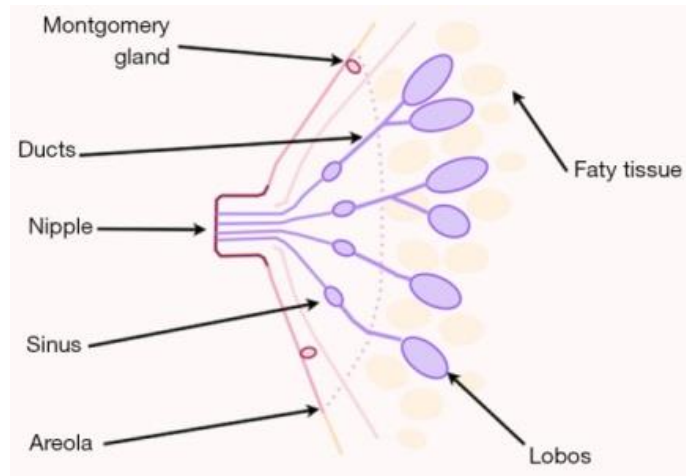
Terminal duktus: Segmental duktusların uç dallarından oluşur. Ekstralobüler terminal duktus (ELTD) ve intralobüler terminal duktus (İLTD) olarak iki kısma ayrılır, ELTD ve İLTD iç tabakası epitelyal hücrelerden dış tabakası miyoepitelyal hücrelerden oluşur.

Lobül: Asinüsler ve İLTD ile sonlanan ince duktuslardan oluşur .

Terminal duktal lobüler ünite (TDLÜ): Lobül ve ELTD'lerden oluşur. Memenin fonksiyonel glandüler ünitesidir. İnvaziv kanserlerin çoğu TDLÜ'den köken alır. Duktal karsinoma in-situ (DKİS) buradan ana ve segmental kanallara uzanabilir .

Meme Başı-Areoler Kompleksi:

Meme başı yüzeyinin boyun kısmına 8-12 ana duktus ağzı açılır. Mamarian duktuslar meme başında radyal dizilimle birleşirler. Meme başında; subdermal yerleşimli düz kaslar, duysal sinir uçları ve yağ bezleri bulunur. Areolada; apokrin ter bezleri, kıl folikülleri ve aksesuar areolar bezler (Montgomery) bulunur (Resim-3). Areoler dermiste meme başı düz kasları ile devamlılık gösteren düz kaslar bulunur.



Resim 3. Meme başı areola kompleksi (25)

Memenin Zonal Anatomisi:

Premammar (subkutanöz) zon: Anteriyordan cilt, posteriyordan anterior mamarian fasya (AMF) ile sınırlanır. Subkutanöz yağ dokusu, vasküler yapılar ve anteriyor suspansör ligaman (ASL), Cooper ligamanlarını içerir. Cooper ligamanları memeye destek sağlar .

Mamarian zon: Anteriyordan AMF, posteriyordan posteriyor mamarian fasya (PMF) ile sınırlanır. Duktusların büyük bir kısmını, TDLÜ'leri, stromal yağ ve bağ dokusunu içerir .

Retromamarian zon: Anteriyordan PMF, posteriyordan göğüs duvarı ile sınırlanır. Yağ dokusu ve PMF'yi göğüs duvarına bağlayan posterior suspansör ligaman (PSL)'i içerir (26).

Memenin Sinirleri:

Memenin innervasyonu T3-T5 interkostal sinirlerin anterior dallarından sağlanır. Areola ve meme başının dermisinde çok sayıda serbest sinir uçları bulunur. Meme başının ereksiyonu areola ve meme derisinde bulunan çok sayıda Ruffini ve Krause cisimcikleri ile sağlanır.

Memenin Arterleri:

Vasküler yapılar; superomedyal, superolateral ve derin yüzden meme içerisine dağılırlar. Memenin medyal ve santral kesiminin yaklaşık %60'ını subklavian arterden köken alan sternum laterali boyunca uzanan internal mammaryan arter besler (Resim-4).

Memenin, çoğunluğu üst dış kadran olmak üzere, yaklaşık %30'unu çoğunlukla aksiller arterden köken alan ve pektoralis minor kasının aksiller kenarı boyunca uzanan lateral torasik arter besler.

Memenin geriye kalan %10'luk kısmını posterior 3, 4 ve 5. interkostal arterler, torakoakromiyal arterin pektoral dallar ve subskapular arterler besler (26).

Memenin Venleri:

Genellikle arterlere eşlik etmeyen yüzeyel venöz sistem ve genellikle arterlere eşlik eden derin venöz sistemden oluşur. Yüzeyel venöz sistem Meme başı-areoler kompleks düzeyinde anastomoz yapar (sirkulus venozus) ve memenin periferinden derin venöz sisteme katılırlar. Derin venöz sistem posterior interkostal ven dalları, aksiller ven dalları ve internal mammaryan ven dallarından oluşur (26).

Vertebral pleksus (Batson pleksusu); kapaksız venöz kanallar içerir. Posterior interkostal damarlar ile olan komşulukları nedeniyle meme kanserinin vertebral, kostal ve beyin hematojen metastazları için potansiyel bir rota oluşturur (26).

Meme venlerinin dağılımı anastomozları, metastatik embolilerin rotasını oluşturarak meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler.

Buna göre meme kanseri uzak organ metastazları aşağıdaki rotaları izleyerek gelişir :

Aksiller ven → Innominate ven → Vana Cava Süperior → Akciğer kapiller ağı

İnternal mamarian ven → Innominate ven → Vana Cava Süperior → Akciğer kapiller ağı

İnterkostal venler → Azygos venleri → Vana Cava Süperior → Akciğer kapiller ağı

1. İnterkostal venler → Vertebral venöz pleksuslar → Vertebra metastazları (27).



Resim 4. Memenin arteriyel ve venöz dolaşımı (18)

Memenin Lenfatik Sistemi

Memenin lenfatik sisteminin bilinmesi,hastalık yayılımının belirlenmesinde ve oluşturulacak tedavi stratejisinde önemli rol oynar (28).

Memenin lenfatik drenajı lobları arasındaki bağ dokusu ve duktus duvarlarında bulunan lenf ağı ile başlar.Bezin santral kısmından gelen damarlar areolanın altında bulunan karışık bir lenf ağına geçer.Bu lenf ağı aynı zamanda bezin santral kısmını örten deri,areola ve meme başından lenf damarları alır.Bunların efferentleri kendi aralarında birleşerek iki ana kök oluştururlar.Bu kökler de, koltuk altı lenf nodüllerinden nodi pektoralise açılırlar.Memenin medial ve lateral kısmını drene eden damarlar göğüs duvarını delerek nodi parasternalese geçerler .Seyrek olarak memenin üst bölümünden çıkan bir lenf damarı pektoralis majör kesini delerek infraklavikular lenf nodlarına bağlanır.Memenin lenf damarlarının %75 i aksiller lenf nodüllerine özellikle medial yarısından gelen geri kalan bölümü parasternal lenf nodlarına açılır (Resim-5) (29).

Metastatik yayılımı belirlemede koltukaltı lenf bezleri üç seviyede incelenir;

Level I grubu: Minör pektoral kasın lateral kenarının lateralinde,

Level II grubu: Minör pektoral kasın arkasında,

Level III grubu: Minör pektoral kasın medial kenarının medialinde yer alır (30).

Meme lenf akımının çoğu bölgesel lenf bezlerine yukarıda açıklandığı şekilde taşınırsa da kanser yayılımı yönünden önemli olan bazı ikincil yollar şu şekilde sıralanabilir :

Bir tarafın meme derisi lenfatikleri karşı tarafın deri lenfatikleri ile birleşir; böylece bir memede başlayan kanser öteki memeye veya koltuk altına yayılabilir.

Memenin alt iç kadranı ksifoid proçese çok yakındır ve bu bölgedeki lenfatikler linea albanın üstündeki ince kısmı aracılığı ile periton boşluğuna açılırlar. Alt-iç kadranın kanserleri bu yolla karaciğer üzerinde ve pelvis organlarında implantasyon metastazlarını yapabilirler.

Memenin alt-iç ve alt-dış kadranındaki lenfatiklerin bir kısmı rektus abdominis kası kılıfını delerek geçen arterler boyunca ilerler ve rektus kası lenfatikleri ile birleşmeler yaparlar. Tümör hücreleri bu yolu izleyerek göbek etrafına ve oradan da ligamentum rotundum aracılığı ile karaciğer içine varabilirler.

Her iki mamma interna lenf zincirleri arasında ince bağlantılar vardır. Bir taraftaki metastazlar kolayca öbür tarafa geçebilirler (31)



Resim 5. Memenin lenfatik drenajı (18)

2.3.Memenin Benign Lezyonları

2.3.1.Gelişimsel Anomaliler

Supernumer veya aberan meme dokusu olarak da adlandırılan ektopik meme memenin en sık konjenital anomalisidir.Süt çizgileri boyunca görülür en çok görüldüğü yerler göğüs, duvarı vulva ve aksilladır.Bunlardan en sık görüldüğü yer aksilladır.Nadir de olsa ektopik meme dokusunun süt çizgileri dışında dizde, uyluk lateralinde,kalçada, yüzde, kulakta, uyluk lateralinde ve boyunda bulunabilir. Ektopik eme dokusu meme başı, areola, glandüler doku komponentleri bulundurabilir.Sadece meme başı bulunduğu zaman politeli, glandüler dokuda bulunduğu zaman polimasti adını alır.

Bir diğer gelişimsel anomali meme dokusunun gelişmemesi yani hipoplazidir.Meme dokusunun hipoplazisi genellikle ulnar-mammary sendromu, Poland sendromu, Turner sendromu ve konjenital adrenal hiperplazisi gibi genetik hastalıklarla ilişkilidir (32).

2.3.2.İnflamatuvar ve Benzeri Lezyonlar

Akut Mastit

Puerperal ya da laktasyon mastiti olarak da bilinen akut mastit genellikle emzirme ile ilişkili olarak postpartum ilk 3 ayda görülür.Yanlış emzirme tekniğine bağlı oluşan süt stazı, meme başı çatlakları ile stres ve uykusuzluğa bağlı annenin immun sistemindeki zayıflama akut mastitinin oluşmasına zemin hazırlayan faktörlerdir (14) .

Granülamatöz Mastit

Enfektif etyolojiler, yabancı cisimler, otoimmün hastalıklar nedeni ile oluşan granülamatöz reaksiyonlar memeyi tutabilir.Etyolojiyi belirlemede

histopatolojik incelemenin yanında mikrobiyolojik ve immünolojik testler gereklidir. Çok çeşitli mikroorganizmalar granülatöz mastit nedeni olabilir (14) .

Meme tüberkülozu çok nadir görülen bir hastalıktır. Klinik ve radyolojik bulguları spesifik olmadığı için kafa karışıklığına yol açıp meme kanseri ve pyojenik abselerle karıştırılabilir. Kesin tanısı histopatolojik bulgularla beraber mikroskopide veya kültürde tüberküloz basilinin görülmesi ile konulur (33).

Yabancı Cisim Reaksiyonu

Meme agumentasyonu veya meme kanser cerrahisi sonrası rekonstruksiyon amaçlı kullanılan silikon, parafin gibi materyaller yabancı cisim kaynaklı granülatöz reaksiyonlara yol açabilirler. Bundan materyalin direkt olarak meme dokusuna enjekte edilmesi veya ekstrakapsüler rüptürü sorumludur. Oluşan granülomların nedeni silikon materyali etrafına toplanan çok çekirdekli dev hücrelerdir. Fibrozis ve buna bağlı gelişen kontraksiyonla bulgu verebilir (14) .

Subareolar Abse

Laktiferöz duktus epitellerindeki skuamöz metaplaziye bağlı oluşan obstrüksiyon nedeni ile oluşurlar. Subareolar abseler tekrarlamaya ve fistulize olmaya eğilimlidir. Patogenenezini tam olarak aydınlatılmamakla beraber literatürdeki bildirilen vakaların büyük çoğunluğunda hastalar sigara içicisidir (34).

2.3.3. Nonneoplastik Lezyonlar

Kistler

Terminal duktal ünitten (TDLU) kaynaklanan yuvarlak ve oval şekilli sıvı dolu lezyonlar olan kistler kadınlarda en sık görülen meme lezyonudur. En sık 35- 50 yaşları arasında görülürler. Sıklıkla rastlantısal olarak saptanan asemptomatik

lezyonlardır ancak ağrı ile bulgu da verebilirler.Tanı koymada ilk tercih edilecek yöntem USG olmalıdır (35).

Basit, komplike ve kompleks kistler olmak üzere üç sınıfa ayrılırlar. Basit kistler BI-RADS 2 kategorisine giren ultrasonografide anekoik, posteriorunda güçlenmesi bulunan, oval veya yuvarlak şekilli ılımlı lobulasyon gösterebilen lezyonlardır.Kalsiyum içeriğine bağlı ince duvar kalsifikasyonu da bulundurabilirler.BI-RADS 2 kategorisine girerler.

Komplike kistler soliter olmaları halinde BI-RADS 3 kategorisine alınan basit kistlerin aksine anekoik değil internal ekojen komponentlerinden ötürü ultrasonografide hipoeikoik olarak izlenen lezyonlardır.Mikrokist kümeleri boyutları 1 ile 7 mm arasında değişen yer yer 0.5 mm'den ince septasyonlarla ayrılan birbirleri ile birleşme eğilimde olan küme yapmış kistlerden oluşan lezyonlardır komplike kist olarak değerlendirilirler.

Kompleks kistler BI-RADS 4 kategorisine giren 0.5 mm' den kalın cidar veya septasyonlar içeren solid komponenti bulunan kistik lezyonlardır (36).

Duktal Ektazi

Duktal ektazi etyolojisi belli olmayan genellikle subareolar bölgede yerleşimli duktusların ana bazen de daha perifer duktal yapı genişliklerinin 3 mm'nin üzerine çıkacak şekilde dilatasyonu ile seyreden benign bir durumdur. Asemptomatik olabileceği gibi ağrı ve hassasiyetle de bulgu verebilir, palpe edilebilir bazen de spontan meme başı akıntısı nedeni olabilirler. Sıvı ile dolu olabileceği gibi yoğun sekresyon debris içerebilirler. Duktus içeriği kalsifiye olursa mamografide sekretuar kalsifikasyonlar olarak izlenirler. MRG'de retroareolar bölgeden uzanan dilate kanallar T2 ağırlıklı (T2 A) sekanslarda genellikle hiperintensite ve T1 ağırlıklı (T1 A) sekanslarda ise içeriğine göre değişken sinyal intensitelerinde izlenebilirler (17).

Yağ Nekrozu

Yağ nekrozu, memedeki yağ hücrelerinin travma veya iskemi nedeni ile skar dokusuyla yer değiştirmesiyle ve palpabl hale gelmesiyle oluşur. Etiyolojide en yaygın olarak geçirilmiş meme cerrahisi bulunmakla beraber opere olmayan hastalarda geçirilmiş travma, biyopsi, radyoterapi ve enfeksiyonlar yağ nekrozu nedenleridir. Sigara kullanımı, obezite, ileri yaş, meme kanser tedavisi almış olmak yağ nekrozu için predispozan faktörlerdir. Yağ nekrozu radyolojik olarak malignite ile karıştırılabilir. Mamografide yağ nekrozu tipik kist görünümü olan düzgün konturlu radyolüsen kitleler şeklinde görülebileceği gibi fibrozis düzeyine bağlı olarak anormal opasitede alanların eşlik ettiği küme yapmış pleomorfik kalsifikasyonlar olarak görülüp maligniteyle karıştırılabilirler. Ultrasonografide ise artmış ekojenite, posterior gölgelenmesi olan anekoik kistik kistik veya hipoeoik solid lezyon olarak görülebileceği gibi sonografik olarak bulgu vermeyebilirler.

Yağ nekrozunu karsinomlardan ayırmada MR kullanılır. Yağ nekrozu MR'da sıklıkla T1 A yağ baskılı sekanslarda oval veya yuvarlak hipointens kitleler şeklinde görülür ve intravenöz (IV) kontrast madde verimi ardından kontrastlanmazlar (37).

Radyal Skar

Gerçek bir skar dokusu olmayan cerrahi veya travma ile ilişkisi olmayan idopatik lezyonlardır. Genel olarak boyutları 1 cm'nin altında olduğunda radyal skar 1 cm nin üzerinde olduğunda kompleks sklerozan lezyon olarak isimlendirilirler. Mamografide ayrı bir kitle görünümü oluşturmazlar tipik görünümü santralinde radyolüsen alanın eşlik ettiği parankimal distorsiyon veya asimetrik dansitedir (17).

Radyal skar atipik proliferatif lezyonlar ile ilişkilidir ve invaziv karsinom gelişimi için öncü olabilirler. Ayrıca spiküle görünümü maligniteyi taklit eder ve karsinomdan ayırımını zorlaştırır bundan dolayı cerrahi eksizyonu önerilir (38).

Galaktosel

Laktasyon dönemindeki kadınlarda en sık görülen benign meme lezyonudur.Genellikle emzirme kesildikten sonra sütün memede birikimine bağlı olarak görülür .Kuboid veya yassı epitelle döşeli kistik lezyonlardır, inflame olmaları ve nekrotik debris içermeleri sıktır. Mamografik görünümü yağ ve proteinöz içerik oranına ve sıvının dansite ve viskozitesine bağlı olarak değişir.Mediolateral grafide izlenen yağ-sıvı seviyelenmesi galaktosel için diagnostik bir bulgudur (39).

Lipom

Lipomlar vücuttaki benign tümörlerin %4 -%5'ini oluşturan yavaş büyüyen primer mezenkimal tümörlerdir.Genellikle toraks ve ekstremitelerdeki subkutan yağ dokuda görülürler. Memede görülme sıklığı net olarak bilinmemektedir. Literatürde paradoksal olarak memede lipom görülme sıklığının yaygın ve nadir olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Genellikle ağrısız,yuvarlak, yumuşak, hareketli kitleler şeklinde bulgu verirler. Ultrasonografide genellikle normal yağ dokusuna göre izoekoik düzgün konturlu homojen kitleler şeklinde görülürler. Mamografide iyi sınırlı, enkapsüle, radyolüsen kitleler şeklinde görülürler ve genellikle komşuluğundaki meme dokusunda kompresyona neden olurlar. Nadiren yağ nekrozuna bağlı olarak tipik halkasal kalsifikasyon içerirler (40).

Mondor Hastalığı

Mondor hastalığı özellikle torakoabdominal duvar anterolateralindeki subkutanöz venleri tutan özel bir tromboflebitir. Bazı çalışmalar Mondor Hastalığı ile primer veya metastatik meme kanseri arasında ilişki olduğunu bildirir de bu ilişki hala kanıtlanmış bir durum değildir. Ultrasonografide genişlemiş akımı azalmış tespih taneleri görünümü veren venlerle karakterizedir, genellikle memenin üst dış

kadranında görölürler. Akut vakalarda venlerin içindeki trombüsler de görölabilir (41).

2.3.4.Neoplastik Lezyonlar

Fibroadenom

Fibroadenomlar memenin yaygın olarak görünen benign lezyonlarındadır.Genellikle 30 yaş altı genç erişkinlerde görölürler. Epitelyal ve stromal dokunun proliferasyonundan oluşan hiperplastik lezyonlardır. Sıklıkla sert, mobil, ağrısız, palpabl olabilen kitlelerdir (42).

Fibroadenom ultrasonografide klasik olarak düzgün konturlu, ovoid şekilli, cilde paralel yerleşimli homojen hipo veya izoekoik ince ekojenik kapsülle çevrili kitleler olarak görölürler. İnce fibröz internal septasyonlar içerebilir, birkaç. Keskin lobülasyon gösterebilir. Arka plan ekojenitesi normal olabilir veya güçlenme gösterebilir (43).

Fibroadenomlar mamografide klasik olarak çevre parankime göre izodens dens memelerde çevre dokudan ayrımı zor olabilen bazen lobüle konturlu yuvarlak veya oval, iyi sınırlı kitlelerdir. Dejenere olmu fibroadenomlarda kalsifikasyonlar sıklıkla görölür. Dejenere fibroadenomlarda görülen benign kalsifikasyonlar periferik rim şeklindeki kalsifikasyonlar ve santral patlamış mısır şeklindeki kaba kalsifikasyonlardır.

MR görünümüleri histolojik natürlerine bağlı olarak değişir. Miksoid fibroadenom olarak adlandırılan yüksek selüleriteli fibroadenomlar yüksek su içeriğine bağlı olarak T1’de hipointens, T2’de hiperintens olarak görölürler.Fibrotik fibroadenomlar ise su içeriğinden fakir olduklarından T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens olarak görölürler.Parsiyel fibrotik fibroadenomlarda ise T2 hipointensitesi sklerotik alanlarla sınırlıdır. Kontrastlanma paternleri de histolojik subtiplerine göre değişkenlik gösterir. Miksoid tipte olanlar hızlı ve güçlü kontrastlanma gösterirken,fibrotik tipte olanlar minimal kontrastlanır ya da kontrastlanmazlar. İnternal septasyon içerenlerin septaları ise genellikle kontrastlanmaz (44).

İntraduktal Papillom

Memenin papiller lezyonları benign papillomlardan invaziv papiller karsinomlara kadar değişen geniş bir spektrumdur. Son yıllarda tarama ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle papiller lezyon saptanma sıklığında artış gözlenmektedir (45).

İntraduktal papillomlar santrali fibrovasküler çevresi epitel ile kaplı laktiferöz duktuslar içerisinde yerleşimli proliferatif lezyonlardır. Gelişim lokalizasyonlarına göre santral lokalizasyonluysa soliter, periferik lokalizasyonlu ise multifokal olabilir. Periferik yerleşimli multifokal lezyonlar papillamatozis olarak kabul edilir ve karsinom gelişimi için yüksek insidansla karakterizedir (46).

MRG, papiller lezyonları saptamada etkili bir yöntemdir. T2'de eşlik eden duktal genişleme ile beraber periferinde kresent şeklinde sıvı intensiteleri bulunan intraduktal yerleşimli fokal kitleler şeklinde görülürler (47).

Hamartom

Hamartomlar böbrek, akciğer, deri ve meme gibi çeşitli organlarda görülebilen benign lezyonlardır. Meme hamartomları matür meme elemanlarının disorganize bir şekilde büyümesi ile oluşur. Çeşitli oranlarda glandüler epitel, yağ doku, fibröz doku içerebilirler. Ultrasonografik görünüm özellikleri açısından geniş spektrumlulardır. Genel olarak düzgün konturlu, oval şekilli, heterojen ekojeniteye sahip lezyonlar olarak görülürler. Hipoekoik alanlar epitelyal ve yağ, hiperekoik komponentler ise fibröz bileşenlerini temsil eder (48).

Meme hamartomları mamografide tipik görünüme sahiptir, yağ içeriğine bağlı olarak radyolüsen görünürler, düzfüm kontura sahiptirler ve genellikle ince bir kapsülü bulunur. MR'da düzgün konturlu hipointens rime sahip lezyonlardır, genellikle heterojen yağ intensitesindedirler ve kontrast madde verimi ardından heterojen kontrastlanma gösterebilirler (49).

Benign Filloides Tümör

Filloides tümörler memenin nadir görülen fibroepitelyal lezyonlarından. Hipselüler mezenkimal komponentle çevrili çift katlı epitel tabakadan oluşurlar. Histopatolojik olarak benign, borderline ve malign olarak sınıflandırılırlar (50).

Filloides tümörlerin çoğu benign olmakla beraber görüntüleme özelliklerine göre benign malign ayrımı yapılamaz ve hatta bazen biyopsi sonrası histopatolojik ayrımları bile güçtür (51).

2.4. Memenin Malign Lezyonları

2.4.1. İnvaziv Olmayan Meme Karsinomu

Duktal karsinoma in situ (DKİS)

Duktal karsinoma in situ (DKİS), hayati tehlikesi olmayan düşük gradeli lezyondan invazif meme kanseri gelişimi için odak olan yüksek gradeli lezyonları içerisine alan geniş spektrumlu non invaziv meme kanseridir. DKİS'in karakteristik histolojisi duktustların basal membranı ile sınırlandırılmış malign epitelyal hücre proliferasyonudur. DKİS'lar yapısal paternine solid, kribriform, papiller ve mikropapiller grade'ine göre yüksek, orta, düşük olarak sınıflandırılırlar. Ayrıca komedonun nekrozunun varlığı veya yokluğuna göre de sınıflandırılırlar (52).

Literatürde DKİS'in çok çeşitli ultrasonografik bulguları belirtilmekle beraber USG genel olarak duktal DKİS'in saptanmasında ve değerlendirilmesinde en değersiz yöntem olarak kabul edilir. Ancak USG mamografide saptanan bulguların biyopsisin yapılmasında rehberlik edebilir. DKİS, USG'de benign görünümlü, kistik komponentler içeren kompleks, pseudomikrokistik görünüm içeren kitleler, hipoekoik düzensiz şekilli kitleler şeklinde, ekojenik odak ve dilate duktus gibi kitlesel olmayan şekillerde prezente olabilir.

Mamografide genellikle kitle, distorsyon, asimetri ile ilişkisiz kuşkulu morfolojik kalsifikasyonlar şeklinde görülürler (53).

Meme MRG DKİS'in kalsifiye ve kalsifiye olmayan formlarının belirlenmesinde USG ve MG'ye kıyasla çok daha yüksek sensitiviteye sahiptir (54). MR'da genellikle kitlesel olmayan kontrastlanmalar şeklinde görülürler, nadiren kontrastlanan kitleler şeklinde de görülebilirler. DKİS ile ilişkili olarak tanımlanan kitlesel olmayan kontrastlanmaların en sık internal kontrastlanma paterni ardışık nodüler, dağılım paterni ise segmentaldir. İnternal kontrastlanma paterni olarak kümeleşen halkasal tipinde DKİS ile ilişkili olduğu son çalışmalarda belirtilmektedir (55).

Lobuler Karsinoma in Situ (LKİS)

Lobüler karsinoma in situ (LKİS), meme kanseri için bir risk faktörü ve meme kanserinin bağımsız bir prekürsörüdür (56). LKİS tanısı almış olan hastalarda meme kanseri görülme oranı normal popülasyona göre 8 – 10 kat fazladır (57).

DKİS'in aksine gerçek bir erken evre kanser olarak değil de kanser gelişimi için risk faktörü olan bir lezyon olarak değerlendirilir. Yapılan çalışmalarda multifokal ve bilateral olma sıklığı yüksek oranlarda bildirilmiştir. Konvansyonel yöntemler için tanımlanmış karakteristik bir görüntüleme bulgusu bulunmamaktadır (58).

2.4.2. İnvaziv Meme Karsinomu

Tümör hücrelerinin bazal membranı delerek stromal alana geçiş yaptıkları yani invaze ettikleri böylece bölgesel lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon ve uzak organ metastazı yapabildikleri durumudur (59).

invaziv Duktal Karsinom – Spesifiye Edilmemiş Tip

En sık izlenen invaziv meme karsinomu alt grubu olan invaziv duktal karsinom (İDK), tüm meme kanseri olgularının yaklaşık % 60-80'ini oluşturur. Terminal duktal lobüler ünitiden köken alan epitelyal tümördürler. Büyük kısmı irregüler konturlu ya da spiküle konturlu kitle lezyonu olarak izlenmekle beraber zaman zaman makroskobik olarak nispeten düzgün sınırlı nodüler görünümde olabilirler (60).

İDK'da tümoral hücreler genellikle trabeküler, tabaka-benzeri yapılar, asiner yapılar ya da kümeler şeklinde dizilim gösterir. Patolojik özelliklerine göre iyi, orta, az diferansiye olarak ayrılırlar. İyi diferansiye karsinomlarda nadir mitoz izlenirken belirgin tübül oluşumları, küçük yuvarlak nükleuslu tümör hücreleri vardır. Orta derece diferansiye olanlarda tübül oluşumlarının yanı sıra solid kümeler ya da tek tek infiltratif tümör hücreleri de bulunur, bu tümörlerde nükleer pleomorfizm derecesi ve mitoz daha fazladır. Az diferansiye karsinomlarda ise nekroz alanları ve bir kısmı atipili olan mitozlar bulunur, düzensiz solid kümeler oluşturmuş, belirgin pleomorfik nükleuslu hücrelerden oluşurlar. İnvaziv tümöre sıklıkla eşlik eden orta ya da yüksek dereceli DKİS alanları vardır. İDK'ların çoğunda östrojen reseptör (ER) pozitifdir, %15-30'luk bir kısmında ise HER 2 pozitifliği bulunur (61).

Mamografide; sıklıkla düzensiz sınırlı kitleler olarak izlenirler. Spesifiye edilmiş tipler olan medüller müsinöz ve papiller karsinomların aksine düzgün konturlu, yuvarlak şekilli lezyonlar olarak da izlenebilirler. Mamografik olarak en sık yüksek dansiteli spiküler, düzensiz sınırlı kitle şeklinde bulgu verirler, olguların yaklaşık %30'unda mikrokalsifikasyon görülür. Asimetri, yapısal distorsyon, cilt kalınlaşması, ciltte veya meme başında retraksiyon, aksiller lenfadenopati eşlik edebilen bulgulardır (57).

Ultrasonografide hipoekoik ve heterojen iç yapıda izlenirler, desmoplastik reaksiyona bağlı olarak periferik hiperekojenite izlenebilir. Posteriorunda gölgelenme oluşturabilirler. Genellikle boyları enlerinden fazladır. Oluşturdukları yapısal distorsyon sonografik olarak da görülebilir. Cilde dik yani vertikal oryantasyon

gösterirler. Fizik muayene bulguları ile uyumlu olarak US probu altında sert ve fiks lezyonlardır (58).

İnvaziv duktal karsinomlar MRG’de sıklıkla kontrast tutan kitleler olarak görülürler sıklıkla düzensiz veya spiküle konturludurlar. Heterojen iç yapıdadırlar ve kontrast sonrası periferik halkasal kontrastlanma (rim enhancement) sık görülür. Kinetik değerlendirmede erken dönemde yoğun kontrastlanma ve geç dönemde hızlı yıkınma özelliği (tip3 eğri) gösterirler veya plato (tip2 eğri) yaparlar (57) .

İnvaziv Duktal Karsinom – Spesifiye Edilmiş Tipler

Medüller Karsinom

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre medüller meme karsinomu iyi sınırlı çevre dokuda itilmeye yol açan lenfoplazmositik infiltrasyon ve baskın lenfoplazmositik infiltrasyonun ve az miktarda stromanın eşlik ettiği kötü diferansiye hücrelerden oluşur. Histolojik olarak tübüler diferensiyasyonda fakirdir ve %75 kadarı sinsityal yapılardan oluşur (62).

USG ve MG’ de düzgün sınırlı olan malign kitlelerdendirler. Yapılan çalışmalarda genelde MG’de oval veya yuvarlak şekilli kalsifikasyon içermeyen kitleler, USG’de oval ve lobuler kitleler şeklinde görülürler (63). Yapılan çalışmalarda en sık görülen MRG bulguları düzgün sınır, lobule şekil, homojen veya heterojen kontrastlanma geç fazlarda periferik kontrastlanma, tip 2 veya tip 3 kinetik eğridir (64).

Müsinöz Karsinoma

Pür müsinöz karsinom ve mikst müsinöz karsinom olmak üzere iki subtipi bulunun DSÖ sınıflamasına göre yüksek oranda ekstraselüler epitelyal mukus

içeriğiyle tanımlanan karsinomlardır. Pür tipin prognozu mikst tipe göre daha iyidir (65).

MG ve USG’de genellikle mikrolobülasyon gösteren kitleler şeklindedirler, USG’de kistik komponentler içerebilirler. Mamografide düzgün sınırlı olması ve sonografik olarak homojen ekojenitede olması daha iyi prognozlu olan pür tipte daha siktir (66). MRG’de T2A’da müsin içeriğindeki suya bağlı olarak çok hiperintens görülürler (62).

Papiller Karsinoma

Meme kanserinin yaklaşık %1-2 ‘sini oluşturan nadir görülen bir alt tiptir (67). İleri yaşlarda görülürler ortalama yaş 63-67’dir. Palpabl kitle ya da meme başı retraksyonu başvuru sebepleridir. Hastaların yaklaşık yarısında retroareolar - subareolar yerleşimlidirler. İntraduktal özellik gösteriyorsa papiller duktal karsinoma in-situ, kistik komponent içeriyorsa intrakistik papiller karsinom, kistik komponent içermiyorsa solid papiller karsinom olarak adlandırılır. Prognozu spesifiye edilmemiş İDK’dan iyidir. Mamografide; yuvarlak, oval ya da lobüle kitle şeklinde olabildiği gibi sınırları belirsiz olabilir. Mikrokalsifikasyon ya da dilate duktus eşlik edebilir. USG’de; hipoekoik solid veya kompleks kistik kitleler görülebilir. Çoğunlukla vasküler lezyonlar olup yapılan Doppler US incelemesinde kanlanma görülebilir.

MRG’de; intrakistik papiller karsinoma özgü bulgular vardır. İntrakistik papiller karsinomlar genellikle düzgün konturlu yuvarlak ya da oval kitleler şeklinde görülür. Periferden santrale protrude olan ara intensitedeki solid komponentlerden ötürü heterojendiler. Kist içeriğinin natürüne göre değişik sinyal intensitelerinde olup sıvı-sıvı seviyelenmesi gösterebilirler. Kist içeriği seröz ise T1 A hipointens, T2 A hiperintensdir. Kist içeriği hemorajikse kanamanın evresine göre değişik sinyal intensitelerinde görülebilirler . Kontrastlı görüntülerde kist duvarında, septasyonlarda ve mural solid komponentlerde kontrastlanma görülebilir (68).

Mikropapiller Karsinom

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %0.7-3'ünü oluşturan nadir görülen agresif seyir gösteren bir alt tipidir. Yapılan çalışmalarda en sık görülen klinik bulgusu palpabl kitle olarak bildirilmiştir. Malignite açısından yüksek kuşku uyandıran görüntüleme özelliklerine sahiptirler. Mamografide genellikle yüksek dansiteli, düzensiz şekilli, spiküle konturlu sıklıkla mikrokalsifikasyon içeren kitleler şeklinde görülürler. USG'de genellikle düzensiz şekilli belirsiz konturlu hipoeoik kitleler şeklinde görülürler, posteriorlarında gölgelenme veya güçlenme vermezler. Regional lenf nodu tutulumları sıktır. Literatürde mikropapiller karsinomun MRG özelliklerinin araştırıldığı geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamakla beraber tümör yayılımını multifokalite –multisentrisiteyi belirleyerek tedavi planını oluşturmada MRG diğer invaziv kanserlerde olduğu gibi önemli bir görüntüleme yöntemidir (69).

Tübüler Karsinom

Tübüler karsinomlar, meme kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluştururlar. Daha çok genç kadınlarda görülen ve yavaş büyüme paternine sahip tümörlerdir. %12-40 oranda bilateral görülürler. Diğer invaziv meme kanserlerine göre daha iyi prognozlu ve daha az metastaz yapma eğilimindedir. Histolojik olarak radial skarla karışır ve onun zemininde geliştiği düşünülmektedir. Mamografide sıklıkla mikrokalsifikasyon içeren, meme parankimiyle eşit ya da daha dens spiküle kitle şeklindedir. Ultrasonografide ise akustik gölge veren irregüler şekilli hipoeoik solid lezyonlar olarak izlenirler (70).

Yapılan çalışmalarda tübüler karsinomun MRG'de T2 A'da hiperintens olup hipointens septasyonlar içerdiği bildirilmiştir (71).

İnvaziv Lobüler Karsinom

İnvaziv lobüler karsinom (İLK) insidansı yapılan çalışmalarda değişiklik göstermekle beraber İLK, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluştururlar. Multiple ve bilateral olma olasılığı İDK'ye göre daha fazladır. Mamografideki yalancı negatiflik diğer invazif kanserlere oranla daha fazladır(yaklaşık olarak %19) çünkü İLK'ye mamografik olarak tanı konulması güçtür.Mamografide genellikle normal fibroglandüler dokuya göre daha düşük opasitede veya fibroglandüler dokuyla eş opasitededirler. Kraniokaudal (KK) projeksiyonlarda saptanma oranı, mediolateral oblik (MLO) projeksiyonlara göre daha fazladır. USG, MG ile beraber kullanıldığında İLK'nin saptanma oranı artmaktadır. USG, MG'ye göre multifokalite ve multisentrisiteyi belirlemekte üstündür, ayrıca USG'de tümör boyutları MG'ye kıyasla gerçeğe daha yakın olarak belirlenir.USG biyopsiye klavuzluk etmesi açısından da önemlidir. Ultrasonografide genellikle belirsiz veya spikule konturlu, düzensiz şekilli veya açılı hipoekoik veya heterojen ekojenitede, posterior akustik gölgelenmesi bulunan kitleler şeklinde görülürler. Daha nadir olarak USG'de düzgün sınırlı kitleler, kitle imajı olmaksızın fokal gölgelenmeler şeklinde görülebilirler bazen de USG'de bulgu vermeyebilirler. Son yıllarda MG ve USG ile beraber MRG'nin kullanılmasıyla İLK saptanma oranında artış izlenmiştir. MRG lezyon boyutlarını belirlemede, multifokalite ve multisentrisiteyi saptamada diğer görüntüleme yöntemlerine göre üstünlük sağlamaktadır. Soliter irregüler, spiküler ya da kötü sınırlı kitleler şeklinde görülebilir. Dominant bir lezyon içerisinde multipl kontrast tutan odaklar olarak izlenebilir. Bölgesel ya da fokal heterojen kontrastlanma, yapısal distorsyon olarak da izlenebilirler. MRG'de kontrastlanma paterni genellikle diğer invazif kanserlerin aksine hızlı kontrastlanma ve washout şeklinde değildir genellikle maksimum kontrastlanmaya geliş gecikmelidir ve lezyonların çok az bir kısmında washout gözlenir (72).

İnflamatuvar Meme Karsinomu

İnflamatuvar meme kanseri (İMK), tüm meme kanserleri içerisinde %2-5 oranında görülen nadir bir kanser subtipidir. Agresif seyreder ve 5 yıllık sağ kalım

oranı düşüktür. Genellikle 3 ay içerisinde gelişen hızlı başlangıçlı semptomlarla karakterizedir. Bulgular genellikle non palpabl kitle ile beraber eritem, ödem, deride portakal kabuğu bulgusudur. Etkilenen meme boyutları genellikle artmıştır, etkilenen memede ısı artışı ve hassasiyet vardır. Bulgular inflamasyonu taklit eder ama İMK'nın adının aksine gerçek bir inflamatuvar komponenti yoktur. Tipik mamografi bulguları memede genişleme, stromal kabalaşma, dansitede ve deri kalınlığında diffüz artış ve eşlik eden büyümüş lenf nodlarıdır. Daha nadir olarak multipl kitleler, pleomorfik kalsifikasyonlar ya da yapısal distorsyon olarak görülebilir. Ultrasonografinin tanıda en önemli rolü biyopsiye klavuzluk yapmasıdır. İMK'nın en sık görülen mamografi bulguları ise diffüz veya segmental kitlesel olmayan kontrastlanma ve cilt kalınlığında diffüz artıştır (73).

Malign Filloides Tümör

Malign filloides tümörler fibroadenom gibi benign kitleleleri taklit edebilen memenin nadir görülen bir lezyonudur. Tipik olarak hızlı büyüme ile karakterizedir. Genellikle 35 ile 55 yaşları arasında görülürler (74). Genellikle sert palpabl kitleler şeklinde görülürler ve ortalama boyutları 3 ile 5 cm arasında değişir (75). Filloides tümörlerin çoğu benigndir ancak görüntüleme özelliklerine göre benign malign ayrımı yapmak ve hatta bazen biyopsi sonrası histopatolojik olarak benign malign ayrımı yapmak güçtür (48).

Memenin Paget Hastalığı

Memenin paget hastalığı genellikle altta yatan bir in-situ veya invazif karsinom ile ilişkili olarak görülen meme başı-areola kompleksinin nadir bir patolojisidir. Meme başı-areola kompleksinde ekzamatöz değişiklikler ağrı ve kaşıntı ile karakterizedir. Mamografi bulguları cilt, meme başı ve areola kalınlığında artış, meme başı retraksiyonu subareolar yerleşimli veya diffüz dağılımlı malign karakterli

mikrokalsifikasyonlar kitle veya kitleler veya yapısal distorsiyon olabilir. Bu hastalarda özellikle de mamografi negatif olduğunda ultrasonografi tanıda kullanılmalıdır (75).

Meme Sarkomu

Memenin primer sarkomu memenin mezenkimal dokusundan kaynaklanan son derece nadir görülen heterojenite gösteren bir hastalık grubudur. Mamografi bulguları nonspesifik olmakla beraber mamografide nonspiküle konturlu dens kitleler şeklinde görülürler ve mikrokalsifikasyon sıklıkla gözlenmez. Meme sarkomlarında USG, MG'den daha tanısal bir görüntüleme yöntemidir, USG'de sıklıkla hiperkoik ve gölgelenmesi bulunmayan kitleler şeklinde görülürler. MRG'de sıklıkla hızlı kontrastlanma ve wash-out gösterirler (76).

Ekstramamarian Malignitelerin Meme Metastazları

Ekstramamarian organların meme metastazları nadir görülürler ve kötü prognoza sahiplerdir. Memeye metastazı en sık görülen kanserler; melanom, lenfoma, over kanseri, akciğer kanseri, nöroendokrin tümörler ve sarkomlardır. Klinik ve görüntüleme bulguları oldukça çeşitlidir ve tanıda kombine edilmelidir. MG, USG, MRG, bilgisayarlı tomografi ve, PET bilgisayarlı tomografi görüntüleme yöntemlerinin tanıda yer vardır. Mamografide genellikle düzgün sınırlı, yuvarlak şekilli dens kitleler şeklinde görülürler ve sıklıkla benign kitleleri taklit ederler. Primer meme kanserinde olduğu gibi metastazlar da en sık üst dış kadran yerleşimlidir. Genellikle desmoplastik reaksiyon göstermedikleri için spiküle konturlu değildirler meme başı ve cilt retraksiyonu göstermezler. Genellikle kalsifikasyon izlenmez ancak over kanserinin meme metastazında psammom cisimciklerine bağlı sıklıkla kalsifikasyon görülürler. Memeye nadiren metastaz yapan hepatoselüler karsinom, medüller tiroid kanseri ve gastrik kanserlerin meme metastazlarında

kuşkulu morgolojik kalsifikasyon görüldüğü literatürde bildirilmektedir. USG'de genellikle mamografideki gibi yuvarlak veya oval şekilli kitleler şeklinde görülürler, düzgün, belirsiz veya mikrolobule konturlu olabilirler. Genellikle kanlanmanın rölatif olaark daha fazla olduğu subkutonöz doku veya meme parankimine bitişik komşulukta yerleşimlidir. Genellikle hipoeoik olmakla beraber değişik ekojenitelerde görülebirlirler (77).

MR'da çoğu metastatik lezyon T1A'da düşük, T2A'da ara sinyal intestitesinde izlenirler. Melanom metastazları farklı olarak T1A'da hiperintens görülürler. Kontrastlı sekanslarda erken fazda homojen ve hızlı kontrastlanma gösterirler geç fazda ise plato çizer veya wash-out gösterirler (78).

2.5. Meme Kanseri Moleküler Alt Tipleri

2013 senesinde toplanan 13.St.Gallen Uluslararası Meme Konferansı konsensus kararına göre meme kanseri moleküler olarak 5 ayrı alt tipe ayrılmıştır, bu moleküler alt tipler Luminal-A, Luminal-B (HER-2 negatif), Luminal-B (HER-2 pozitif), HER-2 pozitif ve triple negatiftir (5) .Bu alt tiplendirme meme kanserinin prognozundaki ve tedavi planındaki yeri nedeni ile son 20 yılda önem kazanan ER, PR, HER-2 reseptör durumuna ve ki-67 proliferasyon indeksine göre yapılmaktadır (79). ER ve PR durumları için yapılan araştırmalarda %1'in üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilmektedir(80). HER-2 pozitifliği ise iki gruba ayrılmakta olup 3+ olanlar doğrudan başka incelemeye gerek kalmadan pozitif olarak kabul edilmektedir. 2+ olanlarda ise ileri bir incelemeye gerek duyulmaktadır bu ileri inceleme floresan insutu hibridizasyon (FİSH) yöntemidir FİSH sonucuna göre pozitif olanlar pozitif olarak kabul edilmektedir. Diğerleri yani Skor 0 ve 1+ olanlar ise doğrudan ileri bit incelemeye gerek duyulmadan negatif olarak kabul edilmektedir. ki-67 proliferasyon indeksi için ise %14 ve üzerinde olanlar pozitif kabul edilmektedir(81). ER ve/veya PR pozitif, HER-2 negatif, ki- 67 proliferasyon indeksi %14'ün altı olan hastalar Luminal-A; ER ve/veya PR pozitif, HER-2 negatif, ki- 67 proliferasyon indeksi %14 ve üzeri olan hastalar Luminal-B (HER-2 negatif);

herhangibir ki-67 proliferasyon indeksine sahip olup ER ve/veya PR pozitif, HER-2 pozitif olan hastalar Luminal-B (HER-2 pozitif); herhangibir ki-67 proliferasyon indeksine sahip olup ER, PR ve HER-2'nin her üçü de negatif olan hastalar triple negatif; herhangibir ki-67 proliferasyon indeksine sahip olup ER,PR negatif, HER-2 pozitif olan hastalar HER-2 pozitif olarak sınıflandırılmaktadır (tablo 1)(79) .

Tablo 1. Meme kanseri moleküler alt tipleri(79)

Moleküler Alt Tip	ER ve PR	HER-2	Ki-67
Luminal-A	ER + ve/ veya PR+	HER-2 -	<%14
Luminal-B (HER-2 Negatif)	ER + ve/ veya PR+	HER-2 -	≥%14
Luminal-B (HER-2 Pozitif)	ER + ve/ veya PR+	HER-2 +	Herhangi
Her-2 (+)	ER -, PR -	HER-2 +	Herhangi
Triple (-)	ER -, PR -	HER-2 -	Herhangi

Luminal - A kanserler tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %40-50'sini oluşturmakta olup en sık görülen meme kanseri moleküler alt tipidir ve bu kanserler en iyi prognoza sahiplerdir. İyi diferansiye olan bu tümörler düşük proliferasyon indeksine sahiptirler, lokal rekürrens ve nüks oranları en düşük tümörlerdir.

Luminal-B kanserler ise Luminal-A kanserlerden sonra %15-20 oranı ile en sık görülen ikinci moleküler alt tiptir. Luminal-B kanserler, Luminal-A olanlar ile karşılaştırıldıklarında daha kötü differansiye ve daha agresif seyir gösteren tümörlerdir, daha kötü prognozludurlar. Kemik metastazları daha sıktır. Daha genç hastalarda ve daha büyük kitleler olarak karşımıza çıkarlar lenf nodu metastazları Luminal-A ile karşılaştırıldığında daha sık görülür.

HER-2 pozitif kanserler ise tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık % 15-20'sini oluştururlar. Yüksek proliferasyon indeksine sahip kötü diferansiyeli kanserlerdir ve 5 yıllık sağ kalım oranları yaklaşık %12'dir.

Triple negatif kanserler tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluştururlar. Genellikle genç hasta grubundagörülürler. Yüksek gradelidirler, ilk 3

yılda rekürrens ya da relaps oranları yüksektir. Kemoterapiye yanıtları iyi olmakla beraber sağ kalım oranları düşüktür. Akciğerlere ve santral sinir sistemine ve diğer visseral organlara metastazları sık olarak görülür (82).

2.6. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme

Meme MRG, güncel görüntüleme yöntemleri arasında kanser saptamada en sensitif yöntem olup MG ve USG 'nin yanında meme görüntüleme pratiğinin vazgeçilmez bir modalitesi haline gelmiştir. Meme MRG'nin ana endikasyonları bilinen kanserin evrelendirilmesi, yüksek risk grubundaki hastalarda meme kanseri taraması ve neo-adjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesidir.

Meme MRG tek başına değil USG ve MG ye de hakim radyologlar tarafından bu görüntüleme yöntemlerine tamamlayıcı olarak bir bütün halinde değerlendirilmelidir (83).

Meme MRG ile ilgili yapılan çalışmalar kontrast madde kullanmadan yapılan tetkiklerin diagnostik değerinin düşük olduğunu gösterdiğinden meme MRG'de standart olarak gadolinyum kontrast maddesi kullanılmaktadır. Premenapozal kadınlarda meme dokusunun kontrastlanması menstrüel siklus gününe göre farklılıklar göstermektedir. Premenopazal hastalarda MR çekimine en uygun günler menstrüel siklusun 5 ila 12.günleri arasındır. MR çekimi siklusun diğer günlerinde gerçekleştirilirse yalancı kontrastlanmalara neden olacağından kafa karışıklığına neden olur. Damar yolu hasta MR masasında uygun pozisyonu aldıktan sonra açılmalıdır, uygun uzunlukta katater kullanılarak enjeksiyondan önce hasta ve masa hareketinden kaçınılmalıdır.Kontrast madde otomatik enjektör yardımı ile verilmelidir. Hareket artefaktlarına engel olabilmek için hastaya mümkün olan en rahat şekilde pozisyon verilmelidir. MRG incelemesi için bilateral meme koili kullanılmalıdır. Hasta pron pozisyonunda yatırılarak memeler koillere yerleştirilmelidir. Memeler hareket artefaktlarını daha da azaltmak için desteklenebilir ancak sıkıştırılmamalıdır. Çekime başlamadan önce her iki memenin meme başları aşağı bakacak şekilde mümkün olan en derin pozisyonunda olduğu kontrol edilmelidir.

Memeleri daha geniş bir şekilde alabilmek için genellikle kollara hastanın başının üzerinde olacak şekilde değil vücudunun her iki yanında uzanacak şekilde pozisyon verilir (84).

Morfolojik özelliklerin daha iyi değerlendirilebilmesi ve keskinliğinin artması için kesit kalınlığı az olmalıdır. Kesit kalınlığı arttıkça parsiyel volüm etkisi nedeniyle görüntü flulaşır ve kitlesel olmayan küçük bölgesel kontrastlanmalara karşı duyarlılık azalır. Parsiyel volüm etkisi nedeniyle MRG incelemede doğru olarak karakterize edilebilecek en küçük lezyon, kesit kalınlığının en az iki katı genişlikte olmalıdır. Bu nedenlerle kesit kalınlığının tercihen 1.5-2 mm en fazla 3 mm olması önerilmektedir (85)

Yeteri kadar yüksek bir spasyal çözünürlük elde etmek için en az 1.5 Tesla (T) MR kullanılmalıdır. Multiparametrik meme MRG protokolünde temel olarak T1, T2 A görüntüler ve diffüzyon ağırlıklı sekanslar (DWI) yer almaktadır. Dinamik görüntüler T1A ağırlıklı kontrastlı sekanslar üzerinde elde edilmektedir.

T1 AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEME (T1A):

T1 A görüntüler genellikle aksiyel planda alınır böylece hem görüntüler daha hızlı elde edilir hem de diğer sekanslara göre her iki memenin bir arada incelenmesi daha optimal gerçekleştirilir. Görüntüler yağ baskısız veya yağ baskılı olarak alınabilir. Öncelikle kontrast madde verilmeden görüntüler alınır daha sonra kontrastlı incelemeye geçilir. Kontrast maddenin maksimum dozu kilogram başına 0.01 mmol'dur; daha yüksek dozlarda daha iyi performans elde edildiğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Otomatik enjektör hızı tercihen 2 ml/sn'ye ayarlanır. Kontrast madde bolusu ortalama 20 ml hacminde salin ile beraber yapılır.

T2 AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEME (T2A):

Yağ baskılı ve yağ baskılamasız T2A sekanslar meme MR protokolünde yer alır. Yağ baskılı T2A sekanslarda kistik lezyonlar, perifokal ve prepektoral ödem

incelenirken, yağ baskısız T2A görüntüler lezyon morfolojisinin belirlenmesinde yardımcıdır. Perifokal ve prepektoral ödem hem malign lezyonlarda daha fazla görülerek lezyonların benign-malign ayrımında faydalıdır. Hem de bilinen meme kanserli hastalarda kötü prognoz faktörüdür. T2A 'da yüksek sinyal intensitesine sahip lezyonların çoğu benign'dir (kist, apokrin metaplazi, miksoid fibroadenom, yağ nekrozu, lenf nodları). Çoğu kanser yüksek selüleritesi ve düşük sıvı içeriği nedeni ile parankime göre daha düşük sinyal intensitesindedirler. Ancak müsinöz, metaplastik ve nekrotik içeriği bulunan kanserler T2A'da yüksek sinyal intensitesinde görülebilirler (64).

DİFÜZYON AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME (DAG):

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme su moleküllerinin ısı dalgalanma kaynaklı random Brownian hareketini yansıtır (86).

Difüzyon izotropik ve anizotropik olmak üzere ikiye ayrılır. İzotropik difüzyon Mikroyapıları rastgele dağılan maddelerin difüzyonuna izotropik, mikroyapıları belli bir düzen içerisinde dizilmiş yapıların difüzyonuna ise anizotropik difüzyon denilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler EPI (echo planar imaging) gibi hızlı sekanslarla elde olunur. Difüzyon ağırlıklı görüntülerin elde edilmesinde 180 derece puls öncesinde ve sonrasında gradientler uygulanır. Uygulanan bu gradientlerin ardından hareketli dokular sinyal kaybına uğrar, hareketinde kısıtlama olan yapılar ise sinyal kaybına uğramaz. Birimi s/mm^2 olan b değeri uygulanan gradientin gücü ve süresini gösterir. b değerinin artması difüzyon duyarlılığını artırır. ADC (apparent diffusion coefficient) haritaları her voksel için farklı b değerindeki difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki sinyal intensitesinin b değerinin logaritmasının oluşturacağı ilişkinin eğimi hesaplanarak elde edilen görüntülerdir. Birimi mm^2/sn 'dir. ADC görüntülerinde T2 etkisi ortadan kaldırılarak lezyondaki difüzyon etkisi belirgin hale getirilir. Meme kanseri difüzyon kısıtlılığına yol açan bir patolojidir ve difüzyon görüntüleme ADC değerleri yardımıyla bunu sayısal olarak göstermek mümkündür Malign lezyonlarda ADC değeri (0.95-1.20) benign

lezyonlara (1.35-1.66) ve normal meme dokusuna (1.51-1.90) göre daha düşüktür (66).

MR SPEKTROSKOPİ:

MR spektroskopisi incelenen dokuya ait biyokimyasal özellikler hakkında bilgi veren ileri bir MR görüntüleme yöntemidir. Tümör aktivitesinin göstergesi olan kolin seviyesinin ölçümünü esas alır. Benign - malign tümör ayrımı ve neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesi potansiyel kullanım alanlarıdır. Meme görüntülemesinde klinik kullanıma tam olarak girmeyen çeşitli kısıtlılıkları olan bir tekniktir ve çok merkezli, geniş kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardı (87).

2.7. ACR BI-RADS Atlası

American College of Radiology 'nin (ACR) yayınladığı The Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®) mamografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemesinde izlenen meme patolojilerinin raporlanmasını standardize eden bir sistemdir.

ACR, BI-RADS atlasını ilk kez 1993 senesinde yayımlamış olup; 1995, 1998, 2003 senelerinde sırasıyla 2., 3., 4. BI-RADS atlasları yayımlanmıştır. Son olarak 2013 senesinde 5.baskı BI-RADS atlası yayımlanmıştır. Bu son baskıda her görüntüleme yöntemi için birtakım değişikliklere yer verilmiştir.

5.baskı BI-RADS atlasına göre meme MRG raporlanırken; fibroglandüler doku miktarı ve arka plan parankim kontrastlanması belirtilmelidir. Kontrastlanan lezyon fokus, kitle ya da kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde kategorize edilir. Kontrastlanan lezyon kitle ise şekil ve kontur özellikleri ve kontrastlanma paterni belirtilmelidir. Kitlesel olmayan kontrastlanma ise dağılımı ve internal kontrastlanma

paterni belirtilmelidir. Lezyon tarif edilirken MRG 'de izlenen eşlik eden diğer bulgular belirtilmelidir.

Meme kitleleri şekillerine göre yuvarlak, oval, düzensiz; sınırlarına göre düzgün, düzensiz, spiküler ; internal kontrastlanma özelliklerine göre homojen, heterojen, halkasal ve kontrast tutmayan internal septasyonlar olarak tanımlanmışlardır. Kitlesel olmayan kontrastlanma ise dağılımlarına göre fokal, lineer, segmental, bölgesel, multiple bölgesel, diffüz; internal kontrastlanma paternlerine göre ise homojen, heterojen, küme yapan(clumped), kümeleşen halkasal (clustered ring) olarak tanımlanmıştır. Meme başı çekintisi, meme başı invazyonu, ciltte çekinti, ciltte kalınlaşma, cilt invazyonu, aksiller lenfadenopati, pektoral kas invazyonu, göğüs duvarı invazyonu ve yapısal distorsiyon eşlik eden bulgular olarak değerlendirilmektedir (88).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Nisan 2014 – Aralık 2019 tarihleri arasında, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi (HMKÜ) Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde meme kanseri tanısı alan ve radyoloji anabilim dalında preoperatif meme MRG tetkiki yapılmış olan 125 hastanın tetkikleri retrospektif olarak değerlendirilek yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi (HMKÜ) Tıp Fakültesi Etik Kurulundan çalışma için onay alınmıştır (2019-04 karar sayılı) (EKLER).

Geçirilmiş meme operasyonu bulunan 2 hasta, patoloji sonucu moleküler sınıflandırma için yetersiz olan 13 hasta, MRG tetkikleri diagnostik olmayan 2 hasta ve nüks meme kanserli 4 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Kriterleri karşılayan toplam 104 hasta bulunmaktaydı.

Olguların immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak bakılmış olan ER, PR ve HER-2 durumları ve ki-67 proliferasyon indeksi incelendi. İmmunohistokimyasal değerlendirme yapılırken incelenen hücrelerin %1'nden fazlasının hücre çekirdeklerinde immunoreaktivite gözleniyorsa ER ve PR pozitif olarak kabul edildi (89). HER-2 için yapılan immunohistokimyasal incelemede hücrelerin %10'undan fazlasının membranında tam, halkasal ve kuvvetli boyanma olması 3+, tam ancak zayıf veya orta düzeyde membran boyanması 2+, tam olmayan ve güçlükle ayırtedilebilen membran boyanması 1+, hücrelerin %10'undan azında güçlükle seçilebilen ve tam olmayan membran boyanması 0 olarak kabul edildi. 2+ olanlar için bir ileri inceleme olan floresan insutu hibridizasyon (FISH) sonucu değerlendirildi, FISH sonucu pozitif gelenler pozitif olarak kabul edildi. 0 ve 1+'ler doğrudan HER-2 negatif, 3+'ler ise doğrudan HER-2 pozitif olarak değerlendirildi (90).

Moleküler alt tiplendirmeler St.Gallen sınıflamasına göre yapıldı . ER ve/veya PR pozitif, HER-2 negatif, ki- 67 proliferasyon indeksi %14'ün altı olan hastalar Luminal-A; ER ve/veya PR pozitif, HER-2 negatif, ki- 67 proliferasyon indeksi %14 ve üzeri olan hastalar Luminal-B (HER-2 negatif); herhangi bir ki-67 proliferasyon indeksine sahip olup ER ve/veya PR pozitif, HER-2 pozitif olan hastalar Luminal-B (HER-2 pozitif); herhangi bir ki-67 proliferasyon indeksine sahip olup ER, PR ve HER-2'nin her üçü de negatif olan hastalar triple negatif; herhangi bir ki-67 proliferasyon indeksine sahip olup ER,PR negatif, HER-2 pozitif olan hastalar HER-2 zengin alt tipine dahil edildi. Böylece hastalar Luminal-A, Luminal-B (HER-2 negatif), Luminal-B (HER-2 pozitif), triple negatif ve HER-2 zengin olmak üzere 5 alt tipe ayrıldı (5).

MR tetkiki, 1.5-T MR (Philips Achieva) cihazı ile 7 kanallı dedike meme koili kullanılarak pron pozisyonda gerçekleştirildi. T1 A, T2 A, yağ baskılı T2A , dinamik ve substrakte(çıkarmalı) dinamik seriler , DAG elde edildi. T1 A sekanslar için TR/TE=350-550/8 ms, kesit kalınlığı: 3 mm; T2 A için TR/TE=2500-5000/120 ms , kesit kalınlığı=3 mm idi. Dinamik görüntüler 3D FFE THRIVE sekansı ile 60 sn. aralarla 6 kez tekrarlamalı biri kontrastsız olmak üzere toplamda 7 görüntü olacak şekilde elde edildi. Gadolinyum içeren kontrast madde IV olarak 0,1 mmol/kg dozda otomatik enjektörle verildikten sonra 20 ml salin infüzyonu yapıldı. Dinamik görüntüler Philips MR konsolunda standart olarak bulunan substraksiyon programı kullanılarak; piksel bazında kontrast öncesi görüntüler kontrast sonrası görüntülerden çıkarılarak kontrastlanma profilinin ortaya konmasında yardımcı olan substrakte (çıkartmalı) seriler elde olundu. DAG ise TR/TE=1000/84 msn; kesit kalınlığı=3 mm olacak şekilde yağ baskılama tekniği uygulanılarak elde edildi. Her bir kesit için b=0 ve b=750 mm²/sn olan iki farklı b değeri kullanıldı.

Difüzyon gradientleri birbirine dik olarak 3 ayrı yönde (x,y,z) uygulandı. MR cihazının konsolunda, 64 software aracılığıyla ADC değerleri otomatik olarak ölçülerek ADC harita görüntüler hazırlandı.

Hastaların MR görüntüleri hangi moleküler alt tipe ait oldukları bilinmeden iş istasyonunda 5.baskı BI-RADS atlasına göre biri deneyimli iki radyolog tarafından değerlendirildi.

MR görüntülerde arka plan kontrastlanması, lezyonların morfolojik ve kinetik özellikleri, multifokal/ multisentrisite durumu, DAG özellikleri eşlik eden bulgular değerlendirildi.

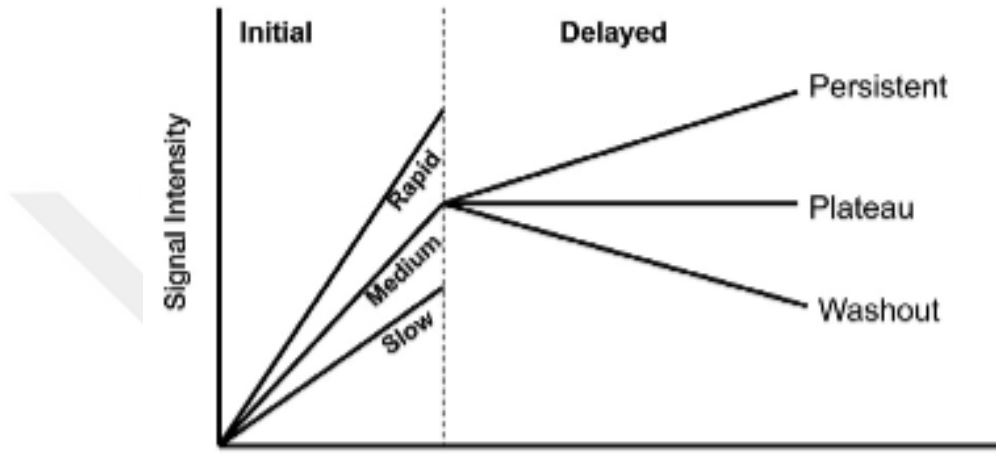
Arka plan parankim kontrastlanması ilk kontrastlı kesitlerde yapılan görsel kalitatif değerlendirme ile minimal, hafif, orta, belirgin olarak kategorize edildi.

Morfolojik olarak lezyonlar BI-RADS 5 atlasına göre kitlesel ya da kitlesel olmayan kontrastlanma olarak sınıflandırıldı. T1 ve T2 ağırlıklı serilerde sinyal intensiteleri fibroglandüler dokudan farklılık gösteren ,yer kaplayıcı etkisi olan fibroglandüler dokudan sınırları net olarak ayırt edilebilen lezyonlar kitle değerlendirildi. Kitle olarak kabul edilen lezyonların şekil, kontur özellikleri ve kontrastlanma paterni değerlendirildi. Şekillerine göre yuvarlak, oval, düzensiz; konturlarına göre düzgün, düzensiz, spiküle; internal kontrastlanma özelliklerine göre homojen, heterojen, halkasal ve kontrast tutmayan septa olarak değerlendirildi.

Dinamik serilerde kontrast tutulumu gösterip T1A ve T2A da karşılığı olmayan fibroglandüler dokudan ayırt edilemeyen lezyonlar kitlesel olmayan kontrastlanma olarak kabul edildi. Kitlesel olmayan kontrastlanma dağılım ve internal kontrastlanma özelliklerine göre incelendi. Bir kadranın %25'inden azını kaplayan kontrastlanmalar fokal, duktal traseye uyacak şekilde çizgisel olan kontrastlanma lineer; bir duktusun ve dallarının kapladığı alana uyan ve tepesi meme başına bakan bir üçgen şeklinde olan kontrastlanmalar segmental, bir kadranın % 25 'inde fazlasını kaplayan kontrastlanma bölgesel, bölgesel kontrastlanmanın birden fazla olduğu durumlarda multiple bölgesel, tüm memeyi kaplayan kontrastlanma diffüz kitlesel olmayan kontrastlanma; internal kontrastlanma paternlerine göre ise homojen, heterojen, küme yapan (clumped), kümeleşen halkasal (clustered ring) olarak sınıflandırıldı .

Kinetik eğri iş istasyonunda lezyon sinyal intensite-zaman eğrileri çizilerek elde edildi. Çizilen kinetik eğri yardımı ile lezyonların erken ve geç fazlardaki kontrastlanma özellikleri belirlendi. Erken fazda ilk iki dakikada lezyon sinyal intensitesi %50'nin altında artıyorsa yavaş, %50- 100 arasında artıyorsa orta,

%100'ün üzerinde artıyorsa hızlı kontrastlanma olarak kabul edildi, ilk iki dakikadan sonraki geç fazda ise %10'dan fazla artış peristan kontrastlanma (Tip-1 kinetik eğri), %10'dan fazla azalma wash-out (Tip-3 kinetik eğri) ve sinyal intensitesinde %10'dan fazla artış veya azalma olmaması plato (Tip-2 kinetik eğri) olarak kabul edildi. (Şekil 1) (91).



Şekil 1. Kinetik eğri değerlendirilmesi (92)

Aynı kadranda birden çok lezyonun bulunması multifokal, farklı kadrarlarda birden çok lezyonun olması veya 5 cm'den büyük tek bir lezyon bulunması ise multisentrik tutulum olarak değerlendirildi (92). Fokal ,multifokal, multisentrik ve karşı meme tutulumu biyopsi veya cerrahi sonrası patoloji sonuçlarıyla konfirme edildi.

Lezyonların difüzyon özellikleri incelenirken ise her lezyondan 3'er adet ROİ (regions of interest) kullanılarak yapılan ADC ölçümlerin mm^2/sn cinsinden ortalaması alındı. ROİ'ler seçilirken tümörlerin nekrotik ve kistik komponentlerinin alınmamasına dikkat edildi.

Eşlik eden bulgulardan meme başı çekintisi, meme başı invazyonu, ciltte çekinti, ciltte kalınlaşma, cilt invazyonu, aksiller lenfadenopati, pektoral kas invazyonu, göğüs duvarı invazyonu ve yapısal distorsiyon araştırıldı. Ayrıca 5. baskı BI-RADS atlasında olmayan perilezyonel, prepektoral ödem varlığı da eşlik eden bulgular olarak değerlendirildi. Meme başı, cilt, pektoral kas ve göğüs duvarı

invazyonu kontrastlı serilerde değerlendirildi bu alanlarda kontrastlanmanın olması invazyon olarak kabul edildi.

MR’da kortikal kalınlaşma,yuvarlak şekil, boyut artışı gibi kuşkulu morfolojik özellikler gösteren ve patolojik oldukları tru-cut biyopsi ve/veya operasyon sonucu ile teyit edilmiş lenf nodları aksiller lenfadenopati olarak kabul edildi.

İstatiksel Analiz:

Araştırma sonunda elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 21.0 istatistik paket programına girildi. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapıldı. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için frekans (%), ortalama-ortanca değer, standart-sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov Testleri kullanıldı. Veriler, normal dağılıma uymadığı için analizlerde non-parametrik testler kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05’den daha küçük değerler önemli olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, Nisan 2014- Aralık 2019 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi (HMKÜ) Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde invaziv meme kanseri tanısı alan ve preoperatif meme MRG'si bulunan 104 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $49,07 \pm 9,51$ (min=26-maks=71) idi.

Moleküler alt tiplerine göre hastaların %26,0'ı luminal-A, %31,7'si Luminal-B (HER-2 pozitif), %19,2'si luminal-B (HER-2 negatif), %13,5'i triple (-), %9,6'sı HER-2(+) olup en sık görülen alt tip Luminal-B (HER-2 pozitif) idi (Tablo-2).

Tablo 2. Hastaların moleküler alt tipleri

Moleküler Alt Tip	n	(%)
Luminal-A	27	26,0
Luminal-B (HER-2 pozitif)	33	31,7
Luminal-B (HER-2 negatif)	20	19,2
Triple (-)	14	13,5
HER-2(+)	10	9,6
Toplam	104	100

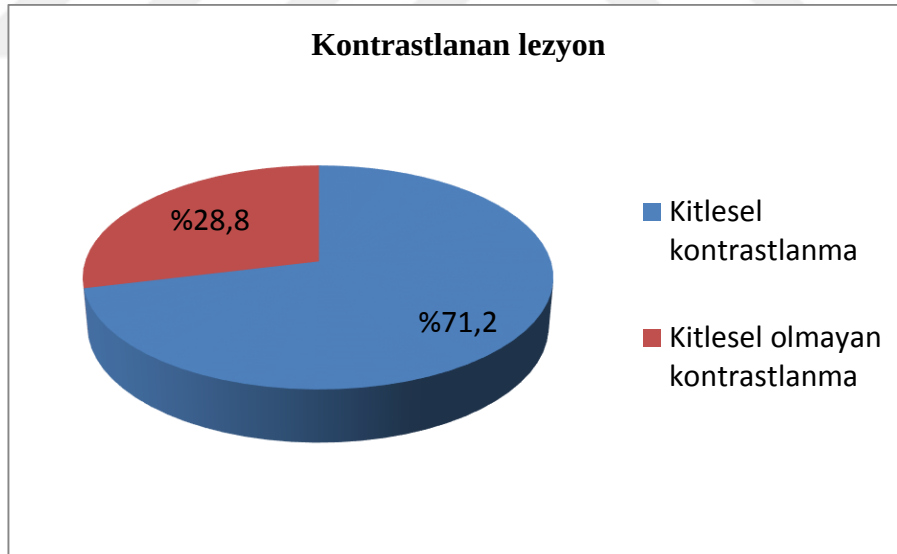
Histopatolojik olarak olguların 89'u (%85,6) invaziv duktal karsinom, 12'si (%11,5) invaziv lobüler karsinom, 3'ü (%2,9) ise medüller karsinomdu (Tablo 3). İnvaziv duktal karsinomların 18'i Luminal-A, 50'si Luminal-B, 12'si triple(-), 9'u HER-2 (+); invaziv lobüler karsinomların 9'u Luminal-A, 3'ü Luminal-B; Medüller karsinomların 2'si triple (-) ,1'i HER-2 (+) idi.

Tablo 3. Hastaların histopatolojik tanıları

Histopatolojik Tanı	n	(%)
İnvaziv Duktal Karsinom	89	85,6
İnvaziv Lobüler Karsinom	12	11,5
Medüller Karsinom	3	2,9
Toplam	104	100

Moleküler alt tipler ile arka plan parankim kontrastlanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamasa da ($p=0,074$), Triple (-) ve HER-2 (+) tümörler Luminal tiplere kıyasla daha yüksek oranda (%27,3; %33,3) belirgin arka plan parankim kontrastlanmasına sahipti.

Lezyonların 74'ü (%71,2) kitle; 30'u (%28) kitlesel olmayan kontrastlanma şeklindeydi (Şekil 2).



Şekil 2. Lezyonların kitle ve kitlesel olmayan kontrastlanma olarak dağılımları

Moleküler alt tipler ile kitle-kitlesel olmayan kontrastlanma dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş olup ($p=0,017$) Luminal-A alt tipinin %63'ü, Luminal-B (HER-2 pozitif)'in %81,8'i, Luminal-B (HER-2 negatif)'in %80'i, Triple(-)'in %78,6 sı, HER-2(+)'in %30'u kitle şeklinde

izlenmekteydi (Tablo 4). Kitlesel olmayan kontrastlanma en sık HER-2 (+) alt tipte izlenmiştir (Resim 6).

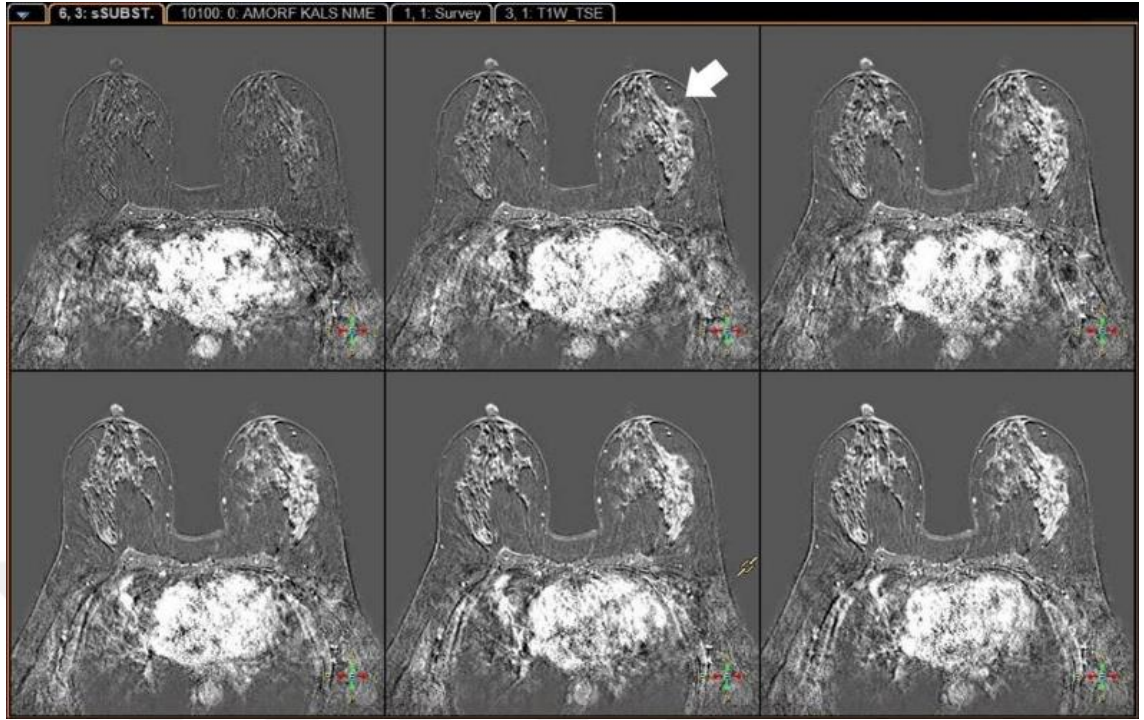
Tablo 4. Moleküler alt tiplerin kitle - kitlesel olmayan kontrastlanma olma oranları

	Kitle		Kitlesel olmayan		
Moleküler Alt Tip	n	(%)	n	(%)	p*
Luminal-A	17	63,0	10	37,0	0,017
Luminal-B (HER-2 pozitif)	27	81,8	6	18,2	
Luminal-B (HER-2 negatif)	16	80,0	4	20,0	
Triple (-)	11	78,6	3	21,4	
HER-2 (+)	3	30,0	7	70,0	
*Ki Kare Testi					

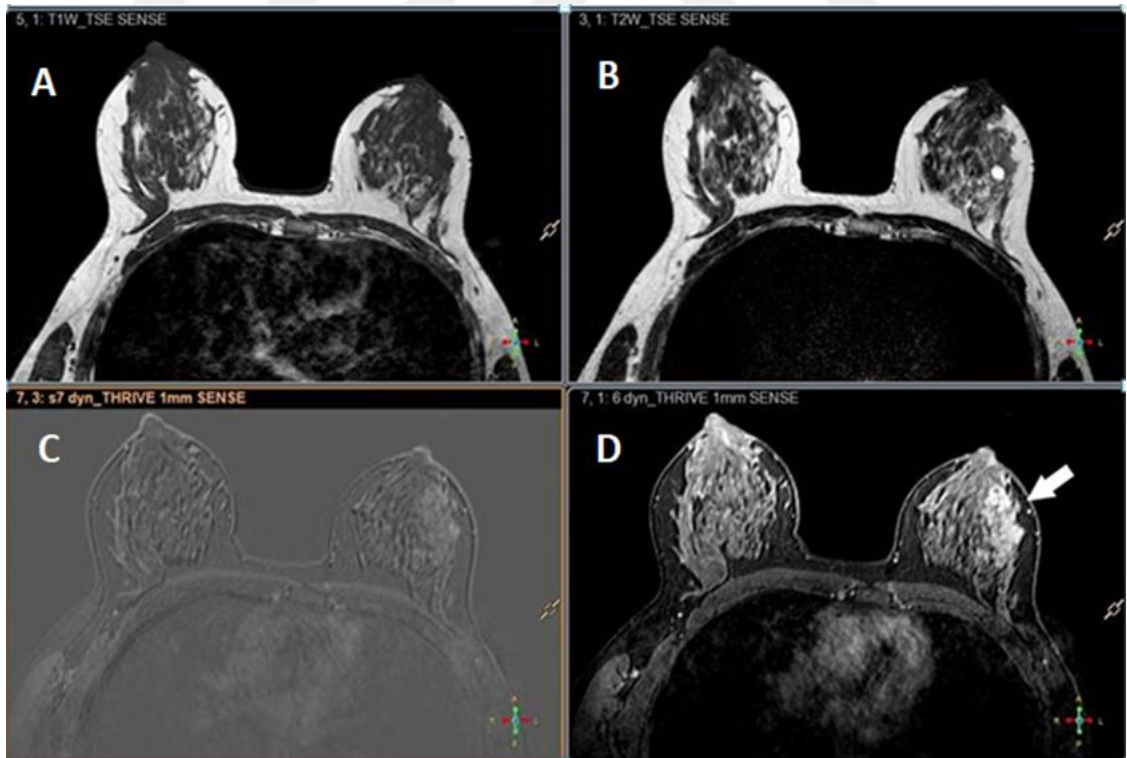
Kitlesel olmayan kontrastlanma olan olguların (Resim 6,7) dağılım ve internal kontrastlanma paternleri Tablo 5’te özetlenmiş olup en sık (%31) segmental dağılım ve internal kontrastlanma paterni olarak da en sık (%60) heterojen kontrastlanma izlenmiştir. Moleküler alt tipler ile dağılım- internal kontrastlanma paternleri arasındaki ilişki hasta sayısı az olduğundan istatistiksel olarak değerlendirilememiş olup, Luminal-A’ların daha çok (4/10) diffüz; Luminal-B’lerin daha çok (4/10) segmental; Triple (-)’lerin eşit oranda bölgesel (1/3), multiple bölgesel (1/3), segmental (1/3); HER-2 (+)’lerin daha çok (3/7) bölgesel dağılım göstermekte olduğu dikkati çekmiştir.

Tablo 5. Kitlesel olmayan kontrastlanmaların dağılım ve internal kontrastlanma paternleri

Dağılım Paterni (n=30)	n	(%)
Bölgesel	7	23
Diffüz	5	17
Fokal	4	13
Lineer	1	3
Multiple bölgesel	4	13
Segmental	9	31
İnternal kontrastlanma paterni (n=30)		
Ardışık (clumped) nodüler	6	20
Kümeleşen halkasal	4	13,4
Heterojen	18	60
Homojen	2	6,6



Resim 6. HER-2(+) invaziv duktal karsinom olgusunda substrakte dinamik görüntülerde sol meme ÜDK'nın tamamını dolduran kitlesel olmayan kontrastlanma



Resim 7. Sol meme ÜDK'da patoloji sonucu Luminal-B (HER-2 pozitif) invaziv duktal karsinom olan segmental dağılım gösteren kitlesel olmayan kontrastlanmanın A'da T1 A, B'de T2 A, C ve D'de dinamik sekanslara ait görüntüleri

En sık görülen kitle şekil ve kontur özelliği düzensizdi, kontrastlanma karakteristiklerine göre ise en sık heterojen kontrastlanma görülmekteydi. Kitlelerin şekil, kontur özellikleri ve kontrastlanma paternleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Kitlesel lezyonların şekil, kontur özellikleri ve kontrastlanma paternleri

Kitle Şekil Özelliği (n=74)	n	(%)
Yuvarlak	8	10,8
Oval	9	12,2
Düzensiz	57	77,0
Kitle Kontur Özelliği (n=74)		
Spiküle	24	32,4
Düzgün	15	20,3
Düzensiz	35	47,3
Kitle Kontrastlanma Karakteristiği (n=74)		
Homojen	5	6,5
Heterojen	59	80
Halkasal	10	13,5

Kitlesel lezyonların şekil ve kontur özellikleri ile moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,001$; $p=0,002$). Luminal tipler büyük oranda düzensiz şekil, düzensiz/spiküle kontur (Resim 8) özelliğinde izlendi, Triple(-) ve HER-2 (+) moleküler alt tipteki kitleler büyük oranda oval / yuvarlak şekil ve düzgün kontur (Resim 9) özelliğindeydi. Moleküler alt tiplerin kitle şekil özellikleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

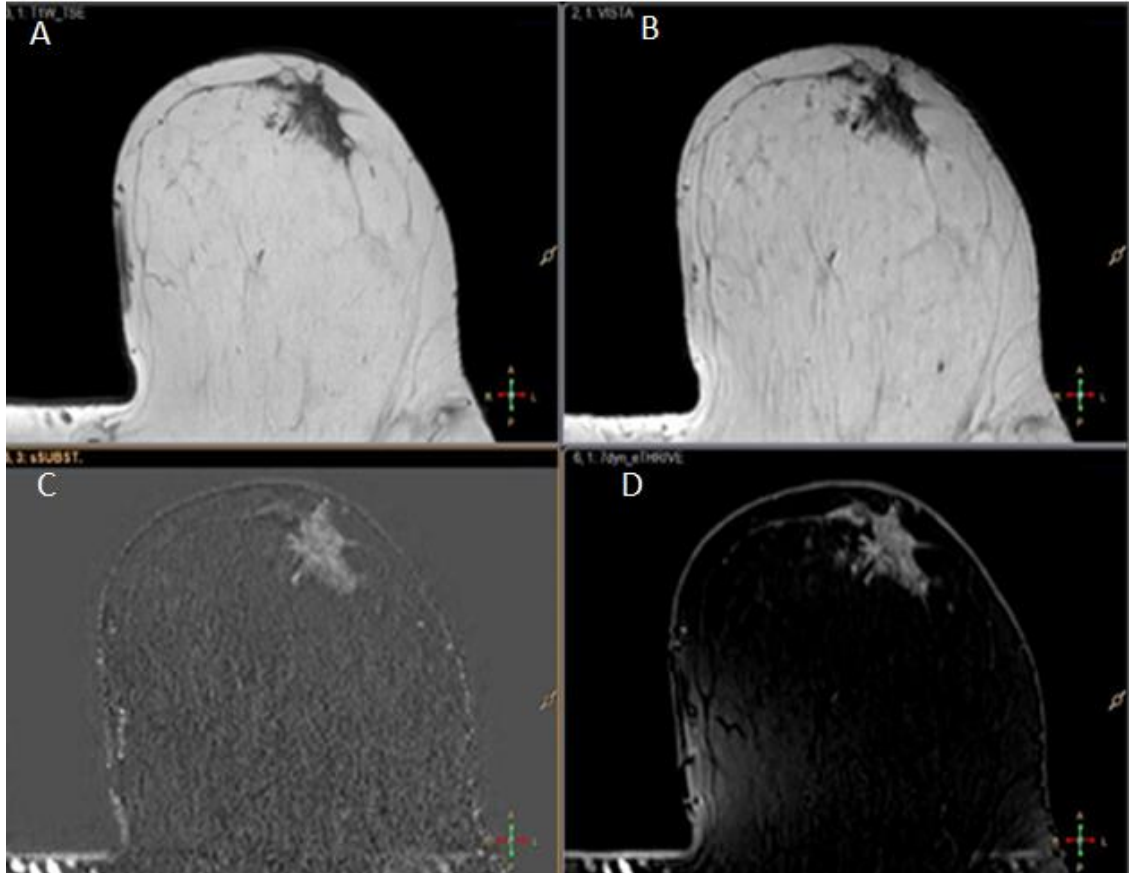
Tablo 7. Moleküler alt tiplerin kitle şekil özellikleri

	Yuvarlak		Oval		Düzensiz		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	p*
Moleküler Alt Tip							
Luminal-A	1	5,9		5,9	15	88,2	,001
Luminal-B(HER-2 pozitif)	2	7,4		7,4	23	85,2	
Luminal-B(HER-2 negatif)	1	6,3		0,0	15	93,8	
Triple (-)	3	27,3	4	36,4	4	36,4	
HER 2 (+)	1	33,3	2	66,7	2	0,0	
*Ki Kare Testi							

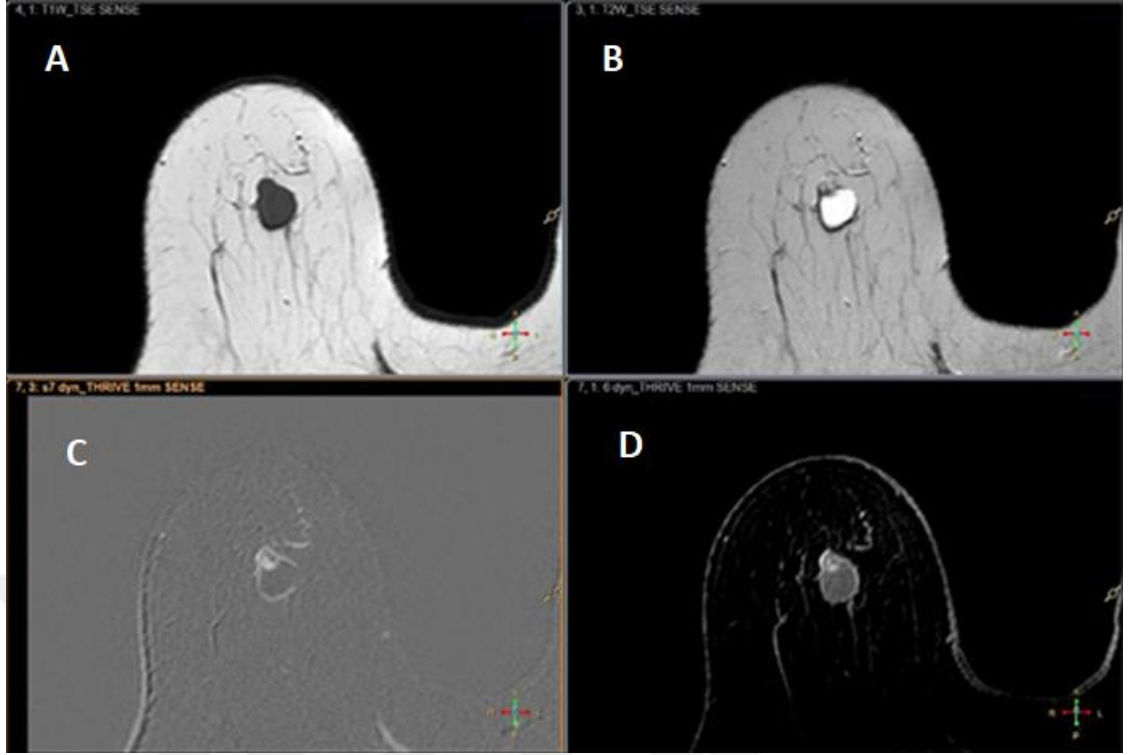
Moleküler alt tiplerin kitle kontur özellikleri Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Moleküler alt tiplerin kitle kontur özellikleri

	Spiküle		Düzgün		Düzensiz		
Moleküler Alt Tip	n	(%)	n	(%)	n	(%)	p*
Luminal-A	8	47,1	2	11,8	7	41,2	,002
Luminal-B(HER-2 pozitif)	8	29,6	4	14,8	15	55,6	
Luminal-B(HER-2 negatif)	8	50,0	1	6,3	7	43,8	
Triple (-)	0	0,0	6	54,5	5	45,5	
HER 2 (+)	0	0,0	3	100,0	0	0,0	
*Ki Kare Testi							



Resim 8. Luminal-A alt tipinde düzensiz şekil ve kontur özelliğine sahip kitle lezyonunun A’da T1 A, B’de T2 A, C ve D’de dinamik sekanslara ait görüntüleri



Resim 9. Triple(-) alt tipinde yuvarlak şekil ve kontur özelliğine sahip kitle lezyonunun A’da T1 A, B’de T2 A, C ve D’de dinamik sekanslara ait görüntüleri.

Yapılan kinetik analizlerde alt tiplere bakılmaksızın erken fazda en sık (%58,7) hızlı kontrastlanma, geç fazda en sık (%54,8) Tip-2 kinetik eğri görülmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların erken ve geç faz kinetik özellikleri

Başlangıç faz	n	(%)
Hızlı	61	58,7
Orta	32	30,8
Yavaş	11	10,6
Geç faz		
Tip 1	19	18,3
Tip 2	57	54,8
Tip 3	28	26,9

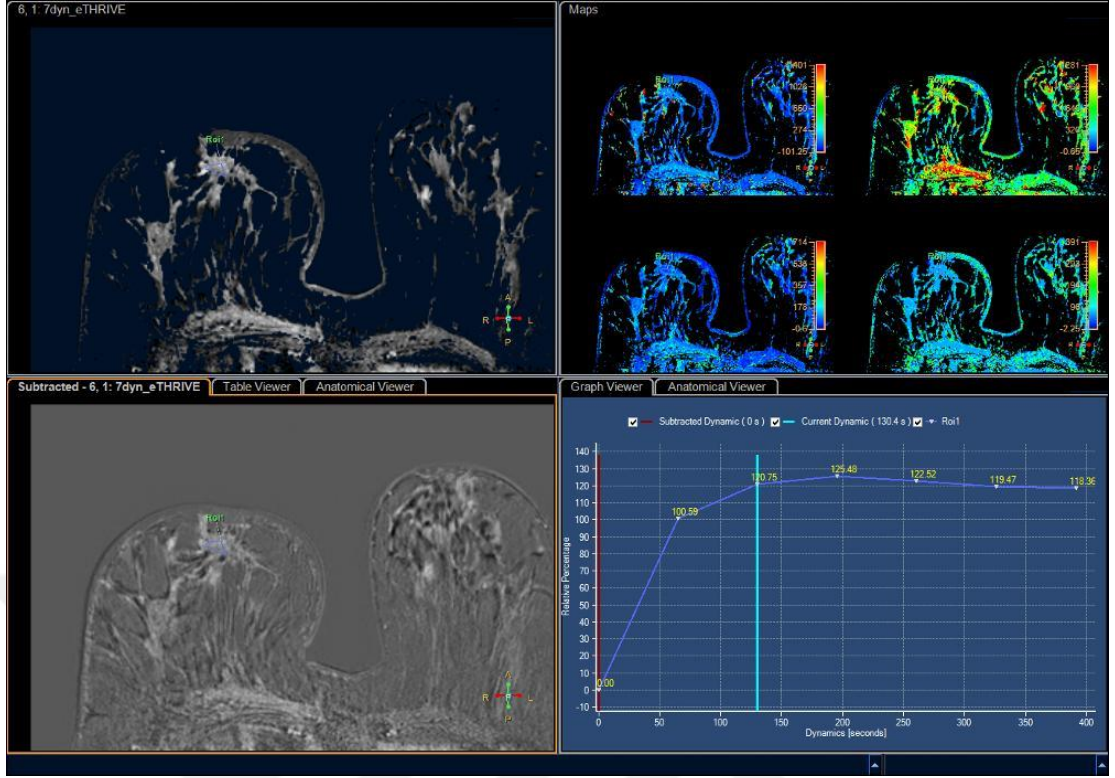
Moleküler alt tiplerin kinetik özelliklerini karşılaştırdığımızda erken fazda istatistiksel olarak anlamlı ilişki var iken ($p=0,048$) geç fazda anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,074$). Buna göre HER-2 (+) 'lerde genellikle erken fazda orta, geç fazda tip-1 kinetik eğri izlenirken diğer alt tiplerde genellikle erken fazda hızlı, geç fazda tip-2 kinetik eğri (Resim 10) izlendi. Alt tiplerin erken ve geç faz kinetik özellikleri Tablo 10 ve Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 10. Moleküler alt tiplerin erken faz kinetik özellikleri

	Hızlı		Orta		Yavaş		
Moleküler Alt Tip	n	(%)	n	(%)		(%)	p*
Luminal-A	16	59,3	8	29,6	3	11,1	0,048
Luminal-B (HER-2 pozitif)	23	69,7	7	21,2	3	9,1	
Luminal-B (HER-2 negatif)	10	50,0	10	50,0	0	0,0	
Triple (-)	10	71,4	2	14,3	2	14,3	
HER-2 (+)	2	20,0	5	50,0	3	30,0	
*Ki Kare Testi							

Tablo 11. Moleküler alt tiplerin geç faz kinetik özellikleri

	Tip 1		Tip 2		Tip 3		
Moleküler Alt Tip	n	(%)	n	(%)	n	(%)	p*
Luminal-A	6	22,2	16	59,3	5	18,5	0,074
Luminal-B (HER-2 pozitif)	4	12,1	17	51,5	12	36,4	
Luminal-B (HER-2 negatif)	1	5,0	15	75,0	4	20,0	
Triple (-)	3	21,4	6	42,9	5	35,7	
HER-2 (+)	5	50,0	3	30,0	2	20,0	
*Ki Kare Testi							



Resim 10. Luminal-B alt tipindeki bir olguya ait erken fazda hızlı, geç fazda tip 2 kinetik eğri

Moleküler alt tiplerin ortalama ADC değerleri Tablo 12’de verilmiş olup ortalama ADC değerleri ile moleküler alt tipler arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,054$), en yüksek ADC değerine sahip alt tip ise HER-2 (+)’di (Tablo 12).

Tablo 12. Moleküler alt tiplere göre ADC değerleri

Moleküler alt tip	Luminal-A	Luminal-B (HER-2 pozitif)	Luminal-B (HER-2 negatif)	Triple(-)	HER-2(+)	p*
ADC Ortanca (min,maks)(mm ² /sn)	0,92 (0,6-1,3)	0,88 (0,5-1,6)	0,75 (0,3-1,1)	0,81 (0,4-1,6)	1,02 (0,7-1,4)	0,054
*Kruskal Wallis Testi						

Olguların %42,3’ünde multifokal ve/ veya multisentrik tutulum vardı. Multifokalite/multisentrisite ile moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,121$); ancak multifokalite/multisentrisitenin en sık

görüldüğü alt tipler Luminal-B(HER-2pozitif) (%57,6), Luminal-B (HER-2 negatif) (%45,0) ve HER-2(+) (%40,0) idi (Tablo 13).

Tablo 13. Moleküler alt tiplere göre unifokal - multifokal ve/veya multisentrik olma oranları

	Unifokal		Multifokal ve/veya multisentrik		
Moleküler Alt Tip	n	(%)	n	(%)	p*
Luminal-A	20	74,1	7	25,9	0,121
Luminal-B (HER-2 pozitif)	14	42,4	19	57,6	
Luminal-B (HER-2 negatif)	11	55,0	9	45,0	
Triple (-)	10	71,4	4	28,6	
HER-2 (+)	6	60,0	4	40,0	
*Ki Kare Testi					

Eşlik eden bulgulardan aksiller LAP ile moleküler alt tipler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,033). Aksiller LAP en yüksek oranda Triple(-) (%64,3) ve ardından Luminal-B(HER-2 negatif) (%60) alt tiplerde izlenmekteydi (Tablo 14).

Tablo 14. Moleküler alt tiplere aksiller LAP eşlik etme oranları

	Yok		Var		
Moleküler Alt Tip		(%)	n	(%)	p*
Luminal-A	90	74,1	7	25,9	0,033
Luminal-B (HER-2 pozitif)	20	60,6	13	39,4	
Luminal-B (HER-2 negatif)	8	40,0	12	60,0	
Triple (-)	5	35,7	9	64,3	
HER-2 (+)	8	80,0	2	20,0	
*Satır Yüzdesi					

İstatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakla beraber meme başı invazyon ve retraksiyonu ile cilt invazyon ve retraksiyonunun en yüksek oranda (%25.9) görüldüğü alt tip Luminal-A idi.

Göğüs duvarı/pektoral kas invazyonu olgularımızdan sadece 1'inde bulunmakta olup bu olgu Luminal-B(HER-2 pozitif) alt tipindeydi.



5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türüdür, tüm popülasyona bakıldığında ise ikinci sırada yer almaktadır. Ülkelerin gelişmişlik seviyelerine göre farklılık göstermekle beraber kanserden ölüm sebepleri arasında ilk sıralarda izlenmektedir (1).

Son yıllarda tanısal yöntemlerdeki ilerleme ve geliştirilen yeni tedavi stratejileriyle beraber tanı ve tedavi olanaklarının artması sağ kalım oranlarında artışa neden olmuştur (2). Yeni tedavi stratejilerinin başında hormonoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immunoterapi gelmektedir. Bu üç tedavi seçeneğinin belirlenip tedavi stratejisinin geliştirmesinde moleküler alt tiplendirme önemli rol oynamaktadır (10). Tedavi stratejisinin belirlenmesindeki öneminin yanında moleküler alt tiplendirme; klinik prezentasyon, metastaz lokalizasyonu, tedaviye yanıt ve nüks oranlarında da belirleyici rol oynamaktadır. Moleküler alt tipler klasik olarak 4 grup halinde incelenmekte olup bunlardan Luminal-A kanserler en iyi prognoza sahip, iyi diferansiye, lokal rekürrens ve nüks oranları en düşük olan alt tiptir, metastazlarının en sık görülme lokalizasyonu kemiklerdir. Luminal-B kanserler, Luminal-A olanlar ile karşılaştırıldıklarında daha kötü differansiyedirler, daha agresif seyir gösterirler ve daha kötü prognozludurlar. Bu iki alt tipin tedavi protokolünde hormonoterapi yer almaktadır. HER-2 (+) kanserler ise yüksek proliferasyon indeksine sahip ve kötü diferansiyedirler, karaciğer ve beyin en sık metastaz lokalizasyonlarıdır. Tedavi protokolünde hedefe yönelik monoklonal antikor ajanlar yer almaktadır. Triple (-)'ler ise alt tipler içerisinde en kötü prognoza sahiplerdir, agresif ve sinsi seyir gösterirler nüks riskleri, yüksek uzak organ metastazları sıktır ve en sık metastaz yaptıkları organlar akciğer ve beyindir, tedavi protokollerinde kemoteröpatikler bulunmaktadır (82, 93).

Literatürde moleküler alt tiplendirme yaparken dörtlü sınıflama ile birlikte son yıllarda ki-67 proliferasyon indeksinin öneminin anlaşılmasıyla ki-67

proliferasyon indeksinin de dikkate alındığı beşli sınıflamayı temel alan farklı çalışmalar bulunmaktadır ve bu çalışmalarda moleküler alt tiplerin görülme sıklıkları arasında farklılıklar gözlenmektedir. Vasconcelos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada moleküler alt tiplerin görülme sıklıkları sırasıyla Luminal-A, Triple(-), Luminal-B (HER-2 pozitif), Luminal-B (HER-2 negatif) ve HER-2(+) olarak bildirilmiştir (94). Cheng ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise moleküler alt tiplerin görülme sıklıkları sırasıyla Luminal-B (HER-2 negatif), Luminal-B (HER-2 pozitif), Luminal-A ve HER-2(+), Triple (-) olarak bildirilmiştir (95). Çalışmamızda 13.St.Gallen Uluslararası Meme Konferansı konsensus kararlarına göre oluşturulan beşli sınıflama temel alınmıştır. Moleküler alt tiplerin görülme sıklıklarına göre sıralaması Luminal-B (HER-2 pozitif), Luminal-A, luminal-B (HER-2 negatif), Triple (-), HER-2(+) şeklindeydi.

Meme kanserlerinin histopatolojik tipleri arasında literatürde invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinomların her moleküler alt tipte karşımıza çıkabileceği, meduller karsinomların ise hormon reseptörü negatif ve genellikle de triple (-) oldukları belirtilmiştir (96, 97). Bizim çalışmamızda da medüller karsinom olgularının 2'si triple(-), 1'i HER-2 (+) idi, invaziv duktal karsinomlar her moleküler alt tipte, invaziv lobüler karsinomlar ise HER-2(+) hariç her tipte karşımıza çıkmaktaydı.

Meme MR' da yüksek arka plan parankim kontrastlanması meme kanseri gelişimi için risk faktörü ve meme kanserli hastalarda kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Artmış arka plan parankim kontrastlanmasının ve karsinogenez fizyopatolojisinde rolü olan mikrovasküler yoğunluk artışının anjiyogenez artışına bağlı olduğu bildirilmektedir (98, 99).

Yüksek arka plan parankim kontrastlanmasına sahip olgularda gecikmiş tanı, agresif seyir, yüksek nüks oranı, neoadjuvant kemoterapiye kötü yanıt gibi kötü prognoz özellikleri bildirilmiştir (98, 100-103).

Kötü prognoza sahip olan hormon reseptörü negatif (triple(-),HER-2(+)) alt tipler) kanserler ile yüksek arka plan parankim kontrastlanması arasındaki pozitif

korelasyonu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (98, 100, 104). Moleküler alt tipler ile arka plan parankim kontrastlanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamakla beraber bizim çalışmamızda da hormon reseptörü negatif Triple (-) ve HER-2 (+) tümörler luminal tiplere kıyasla daha yüksek arka plan parankim kontrastlanmasına sahipti.

Meme kanseri MR’da kitlesel veya kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Grimm ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada meme kanserlerinin %80.9’u kitle, %19.12’i kitlesel olmayan kontrastlanma olarak bildirilmiştir (105). Vilar ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise olguların %67,8’i kitle, %32,2’si kitlesel olmayan kontrastlanmadır (13). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde olguların 74’ü (%71,2) kitle; 30’u (%28) kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde izlenmekteydi. Tüm moleküler alt tipler genellikle kitle şeklinde prezente olmaktadırlar. Kitlesel olmayan kontrastlanmanın en sık görüldüğü moleküler alt tip ise birçok çalışmada HER-2(+) olarak bildirilmiştir. (14, 106, 107). Bu durum HER-2(+) kanserlerin diğer alt tiplere kıyasla daha sık intraduktal komponente sahip olmasıyla açıklanmaktadır (11). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HER-2(+) alt tipte kitlesel olmayan kontrastlanma arasında pozitif korelasyon bulundu.

Kitlesel olmayan kontrastlanmalar ile ilgi yapılan birçok çalışmada malignite açısından en kuşkulu dağılım paterni segmental olarak bildirilmiş olup bu durum karsinomun yaptığı mikroinvazyonlarla ve intraduktal yayılımla açıklanmıştır (108-113). Çalışmamızda da en sık görülen kitlesel olmayan kontrastlanma dağılım paterni segmentaldı. Kitlesel olmayan kontrastlanmaların internal kontrastlanma paternlerine bakıldığında ise yapılan birçok çalışmada malignite açısından en kuşkulu olanlar kümeleşen halkasal ve ardışık nodüler kontrastlanmalar olarak belirtilmiştir (113-117). Kümeleşen halkasal kontrastlanma invaze edilmiş duktus ve sağlam periduktal boşluğu; ardışık nodüler kontrastlanma ise fibröz stroma tarafından sıkıştırılmış multiple duktal yapıları göstermektedir (113). Bizim çalışmamızda ise en sık görülen internal kontrastlanma paterni heterojendi.

Literatürde kitlesel lezyonların morfolojik özellikleri ile moleküler alt tipler arasında MRG ve memenin diğer görüntüleme modaliteleri ile yapılan

birçok çalışmada luminal tiplerin daha çok düzensiz şekil ve düzensiz/spiküle konturlu , Triple(-) ve HER-2 (+) alt tiplerin ise oval/yuvarlak şekil ve düzgün konturlu oldukları bildirilmiştir (14, 105, 106, 118-120). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HER-2 ve Triple(-) tümörler daha çok düzgün, Luminal tipler düzensiz şekil ve kontur özelliğine sahipti. Düzensiz şekil ve düzensiz/ spiküle konturun daha iyi prognoza sahip olan Luminal tiplerde daha sık görülmesinin nedeni olarak durum daha az agresif olan, daha yavaş büyüyen, daha düşük evreli tümörlerin tümörü sınırlamak için çevre dokuda oluşturduğu desmoplastik reaksiyon olarak açıklanmaktadır (15). Diğer alt tiplerde ise düzgün şekil ve kontur özelliğinin görülmesi, bu tümörlerin hızlı büyüme paterni nedeni ile infiltrasyon için zamanlarının olmaması ve sınırların infiltratif olarak değil de itilme şeklinde genişlemesi ile açıklanmaktadır (121).

Kinetik eğri incelemesi lezyonların zaman içerisindeki kontrastlanma karakteristiklerini gösterir. Bunun için zaman-intensite eğrileri kullanılır. Kontrast madde verimi ardından ilk iki dakika erken daha sonrası ise geç faz olarak tanımlanır. Erken fazda lezyon sinyal intensitesi %50'nin altında artıyorsa yavaş, %50- 100 arasında artıyorsa orta, %100'ün üzerinde artıyorsa hızlı kontrastlanma ifade edilir. Geç fazda ise sinyal intensitesinde %10'dan fazla artış peristan kontrastlanma (Tip-1 kinetik eğri) , %10'dan fazla azalma wash-out (Tip-3 kinetik eğri) ve %10'dan fazla artış veya azalma olmaması ise plato (Tip-2 kinetik eğri) olarak değerlendirilir (91).

Karsinogenezin doğasından kaynaklanan artmış anjiyogenetik aktivite, geniş kapiller fenestrasyonlar, arteriovenoz şantlar invaziv meme kanserlerinin genellikle erken fazda hızlı kontrastlanma ve geç fazda wash-out (Tip-3 kinetik eğri) göstermelerini açıklamaktadır. Ancak tüm invaziv kanserler bu paterni göstermez, vasküler heterojeniteden kaynaklı bu kontrastlanma farklılıklarını göstermek için kinetik eğriler kullanılmaktadır (122). Literatürde yapılan çalışmalarda invaziv meme kanserlerinin wash-out gösterme oranları %22-78 arasında değişkenlik göstermektedir (60, 122-124). Bu farklılıklarda MR cihazının T gücünün, koillerdeki kanal sayılarının, farklı çekim planlarının ve MR sekanslarının kullanılmasının etkili olabileceği düşünülmektedir (122). Bizim çalışmamızda ise bu oran %26.9'du.

Moleküler alt tip ile kinetik eğri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda geç faz kinetik özelliklerine bakıldığında , Wang ve arkadaşları olguları wash-out gösterenler ve göstermeyenler diye ayırmış ve en yüksek washout (tip-3 eğri) gösterme orana sahip alt tipi HER-2, en düşük wash-out gösterme oranına sahip alt tipi Luminal-A olarak bulmuşlardır (125). Yapılan bir başka çalışmada da Luminal-A alt tipinin diğer moleküler alt tiplere kıyasla daha az oranda tip 3 kinetik eğriye sahip olduğu dikkati çekmiş ve bu durumun ER'nin neoanjiyogenezi kısıtlaması ile açıklanabileceği belirtilmiştir (126). Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da en düşük wash-out (tip 3 kinetik eğri) oranına sahip alt tip Luminal-A idi.

Erken faz kinetik özelliklerine bakıldığında ise Lester ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Triple(-) tümörlerin hızlı kontrastlama gösterme oranının diğerlerine kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir, bu durumun triple(-) tümörlerdeki yüksek perfüzyon özelliği, yüksek kapiller ağ yoğunluğu ve artmış vasküler permeabilite ile açıklanabileceği belirtilmiştir (127). Bizim çalışmamızda da hızlı kontrastlanma gösterme oranının en yüksek olduğu alt tip Triple(-) idi.

Malign tümörler, yüksek proliferasyon indeksi ile birlikte artan selülerite nedeni ile su moleküllerinin hareketi dolayısıyla difüzyonu kısıtlanacağından düşük ADC değerlerine sahiplerdir (128). 2002 senesinden beri ADC'nin memenin malign-benign lezyonlarını ayırmadaki kullanımını araştıran birçok çalışma yapılmıştır, bu çalışmalarda 80–96% arasında değişen duyarlılık ve 46–91% özgüllük oranları bildirilmiştir (129).

ER'nin birtakım anjiyogenetik faktörleri inhibe ederek tümör perfüzyonunu azaltacağından, HER-2'nin tümöre giden kan hacimini arttırıp perfüzyonu arttıracığından , hücre siklusunun proliferatif fazını gösteren bir antijen olan ki-67'nin ise yüksek mitotik indeks ve selüleriteyi gösterdiğinden ADC değerleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (130). ADC değerleri ile moleküler alt tipler arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (126, 130-135). Çalışmaların sonuçlarındaki bu farklılıkların , kullanılan farklı 'b' değerlerinden, ROI'nin manuel veya otomatik olarak yerleştirilmesi ve yerleştirilen

ROI'nin boyut ve yerleştirildiği alandaki değişikliklerden, kullanılan cihazın 1.5 veya 3.5 T olmasından kaynaklanabileceği bildirilmektedir.

Xie ve arkadaşlarının ADC ölçümlerini histogram analizi temelli haritaları kullanarak bilgisayar destekli olarak yaptığı bir çalışmada triple(-) tümörlerin diğer alt tiplere kıyasla daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu bulunmuş ve bu durumunun triple (-) tümörlerde nekrotik komponent görülme sıklığının fazlalığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür(135). ROI ölçümlerinin manuel olarak yaptığı bir başka çalışmada da Triple (-) tümörlerin diğer tümörlere kıyasla daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu bildirilmiş olupbu durum meme kanserinin heterojen doğası gereği biyolojik davranışının başka reseptörlere bağlı olarak değişebileceği ile açıklanmıştır (134).

Montemezzi ve arkadaşlarının 3 T MR ile yaptığı bir başka çalışmada ise en yüksek ADC değerlerine Luminal-A alt tipinde rastlanmıştır bu durumun olası nedeni olarak bu alt tipte görülen kısıtlanmış neo-anjiyogenetik vasküler disorganizasyon olduğu gösterilmiştir (126).

Jeh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada en yüksek ADC değerlerine sahip olan alt tip HER-2 (+) olarak bildirilmiştir, bu durumun nedeninin HER-2'in vasküler endotelial growth faktör (VEGF)'yi indükleyici etkisinden dolayı artmış anjiyogeneze sekonder gelişen perfüzyon artışı olabileceği belirtilmiştir(133).

Bizim çalışmamızda moleküler alt tipler ile ADC değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamasa da yüksek ortalama ADC değerine sahip alt tip ise HER-2 (+)'di.

Meme kanseri tek bir odakta unifokal olarak görülebileceği gibi birden çok odakta multifokal/multisentrik olarak da karşımıza çıkabilmektedir (136). Multifokal/multisentrik tümörler, lenf nodu metastazı, relaps riski ve multimodaliter tedavi gereksinimin daha fazla olduğu daha düşük sağkalım oranlarına sahip tümörlerdir (137). Multifokalite/multisentritisite varlığı meme koruyucu cerrahi için bir kontrendikasyon oluşturmaktadır (5). Literatürde multifokalite/multisentrisite ile Luminal-B ve HER-2(+) alt tipler arasındaki korelasyonu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır(137-140). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber

çalışmamızda da multifokalite/multisentrisitenin en sık görüldüğü alt tipler Luminal - B ve HER-2 (+) idi.

Meme kanserinde aksiller lenf nodu tutulumu önemli bir kötü prognoz faktörüdür (141). Geçmişte aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) radikal mastektomi yapılan her hastaya uygulanan standart bir prosedürdü, ancak diseksiyona sekonder gelişebilecek seroma, lenf ödem ve sinir hasarı gibi komplikasyonları önleyebilmek için zaman içerisinde sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), ALND'nin yerini almıştır (142). SLNB'nin de ağrı, parastezi, omuz ve kol hareketlerinde kısıtlılık ve ALND'ye göre daha az da olsa lenf ödem gibi komplikasyonları bulunduğu son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin SLNB'inin yerini alabilmesi araştırma konusu haline gelmiştir (143).

Aksiller lenfadenopati varlığını değerlendirmede en sık kullanılan, kolay ulaşılabilir ve güvenli görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (144). Literatürde MR'ın da aksiller lenf nodu metastazı saptamadaki yerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır, bu çalışmalar kullanılan cihaz (1.5/3 T), koil (aksillaya dedike/ dedike olmayan) özellikleri, kontrast ajanlar ve inceleme yapılan sekanslar açısından farklılıklar göstermekte olup standart bir MR protokolü bulunmamaktadır. Bu çalışmalarda lenf nodlarını patolojik olarak kabul etmek için boyut, kısa/uzun aks oranı, şekil ve kontur özellikleri , yağlı hilus kaybı, kortikal kalınlaşma, ADC değerleri, kontrastlanma paterni, sinyal intensitesi gibi değişik kriterler kullanılmıştır (143)

Literatürde moleküler alt tiplerle aksiller lenfadenopati ilişkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. MRG ile yapılan bazı çalışmalarda lenfadenopati pozitifliği en yüksek oranlarda Luminal-B ve HER-2(+) tiplerde(14, 138, 139, 145, 146), Luminal-A ve B tümörlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada A'ya kıyasla Luminal-B alt tipinde (147), ultrasonografi ile yapılan bir çalışmada Triple (-) alt tiptedir (148). Bizim çalışmamızda ise aksiller lenf nodunun en yüksek oranda eşlik ettiği alt tip Triple (-) 'ti.

Meme kanserli hastalarda memebaşı invazyon durumunun preoperatif bilinmesi yapılacak operasyonun şeklini değiştirebilmekte, meme başı invazyonunun

olmadığı durumlarda meme başı koruyucu cerrahi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilmektedir meme başı invazyonunu belirlemede mamografinin ve ultrasonografinin birtakım kısıtlılıkları bulunmakta,MR güçlü bir yöntem olarak görülmektedir (149). MR’da meme başında primer lezyonla devamlılık gösteren kontrastlanma meme başı invazyonu için önemli bir prediktördür(150). Literatürde hormon reseptörü pozitif (Luminal-A ve B) alt tiplerde diğer tiplere kıyasla MR’da meme invazyonunun daha sık olarak görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (138, 149) Bunun yanında yapılan bazı çalışmalarda da meme başı invazyonu HER-2 (+) tümörlerle ilişkili bulunmuştur (139, 151). Meme başı invazyonu tümörün boyutu, meme başına uzaklığı, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu multifokalite/multisentrisite gibi birçok faktörden etkilenmektedir (151).

Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamasa da meme başı invazyonu luminal tiplerde diğerlerine kıyasla daha yüksek oranlarda görüldü.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlar çalışmanın retrospektif olması , hasta sayısının görece olarak az olması nedeniyle alt tiplere düşen hasta sayılarının az olması, diğer görüntüleme modalitelerinden yararlanılmamasıdır.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen moleküler alt tipler ile birçok MR bulgusu arasında anlamlı ilişki bulunması; bu konuda daha geniş olgu serilerinde, prospektif olarak yapılacak olan çalışmalarla birlikte MR’ın gelecekte alt tip karakterizasyonuna yardımcı olarak tedavi planının bir parçası haline geleceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanserinin tedavisinin planlanmasında ve hastalık prognozunun belirlenmesinde önemli role sahip olan moleküler alt tiplerin MR görüntüleme özelliklerinin araştırıldığı çalışmamızda; moleküler alt tip olarak en sık Luminal-B, histopatolojik olarak ise en sık invaziv duktal karsinom izlendi. Olguların büyük çoğunluğu kitle şeklinde prezente olmaktaydı. Kitleler çoğunlukla düzensiz şekil, kontur ve heterojen kontrastlanma özelliğine; kitlesel olmayan kontrastlamalar ise çoğunlukla segmental dağılım paternine sahipti.

MR bulgularına göre moleküler alt tiplere baktığımızda;

Luminal tiplerin büyük oranda düzensiz şekil, düzensiz/spiküle kontur; Triple(-) ve HER-2 (+) moleküler alt tiplerin ise büyük oranda oval / yuvarlak şekil ve düzgün kontur özelliğinde oldukları,

Kitlesel olmayan kontrastlanma olarak prezente olma oranının en yüksek HER-2 (+) alt tipinde olduğu,

Erken fazda hızlı kontrastlanmanın en sık Triple (-) alt tipinde izlendiği,

Aksiller LAP eşliğinin en sık Triple(-), ardından Luminal-B alt tiplerde görüldüğü,

Sonuçlarına varılmış olup varılan bu sonuçlar; daha geniş olgu serilerinde, prospektif olarak yapılacak olan çalışmalarla birlikte MR'ın gelecekte alt tip karakterizasyonuna yardımcı olarak tedavi planının bir parçası haline geleceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Ajansı Meme Kanseri İstatistikleri, <http://www.wcrf.org/int/cancer-factsfigures/data-specific-cancers/breastcancerstatistics>.(Erişim tarihi: 03.03.2020)
2. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. The Lancet. 2017;389(10074):1134-50.
3. Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma—rare types: review of the literature. Annals of Oncology. 2009;20(11):1763-70.
4. Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. Nature reviews Clinical oncology. 2011;9(1):48-57.
5. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2013;24(9):2206-23.
6. Jones RL, Constantinidou A, Reis-Filho JS. Molecular Classification of Breast Cancer. Surgical pathology clinics. 2012;5(3):701-17.
7. Rakha EA, Green AR. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. Pathology. 2017;49(2):111-9.
8. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(29):7350-60.
9. Kaplan HG, Malmgren JA. Impact of Triple Negative Phenotype on Breast Cancer Prognosis. The Breast Journal. 2008;14(5):456-63.
10. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2010;363(20):1938-48.
11. Boisserie-Lacroix M, Hurtevent-Labrot G, Ferron S, Lippa N, Bonnefoi H, Mac Grogan G. Correlation between imaging and molecular classification of breast cancers. Diagnostic and interventional imaging. 2013;94(11):1069-80.
12. Vinnicombe S. How I report breast magnetic resonance imaging studies for breast cancer staging and screening. Cancer Imaging. 2016;16(1):17-.

13. Hennigs A, Riedel F, Gondos A, Sinn P, Schirmacher P, Marme F, et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. *BMC cancer*. 2016;16(1):734.
14. Navarro Vilar L, Alandete German SP, Medina Garcia R, Blanc Garcia E, Camarasa Lillo N, Vilar Samper J. MR Imaging Findings in Molecular Subtypes of Breast Cancer According to BIRADS System. *Breast J*. 2017;23(4):421-8.
15. Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology*. 2008;246(1):58-70.
16. Ha R, Jin B, Mango V, Friedlander L, Miloshev V, Malak S, et al. Breast cancer molecular subtype as a predictor of the utility of preoperative MRI. *AJR American journal of roentgenology*. 2015;204(6):1354-60.
17. Macias H, Hinck L. Mammary gland development. *Wiley interdisciplinary reviews Developmental biology*. 2012;1(4):533-57.
18. Javed A, Lteif A. Development of the human breast. *Semin Plast Surg*. 2013;27(1):5-12.
19. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2014;17(1):3-9.
20. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. *The New England journal of medicine*. 2005;353(3):275-85.
21. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2011;54(1):91-5.
22. Moore KL DA. Clinically Oriented Anatomy. In: *Thorax: Breast*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. 72-9 p.
23. EW. A. Clinically Anatomy. In: *Introduction to Clinically Anatomy: Breast*. 3rd ed: Williams&Wilkins A Waverly Company; 1996. 12-4 p.
24. Anatomy of the breast a, chest wall, and related metastatic sites”; LJ Romrell, KI Bland; *The Breast, Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Vol. I, 4th edition*, eds: KI Bland ve EM Copeland; Saunders Elsevier 2009.
25. Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland Surg*. 2016;5(1):32-6.
26. Berg W BR, Gombos E, Wang S, et al. *Diagnostic Imaging: Breast*. Salt Lake City, Utah: AmirsysInc, 2006;2-30.

27. Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD (Ed). Disease of the breast. 3rd ed. Philadelphia: W B Saunders 1986;516-576.
28. Suami H, Pan WR, Taylor GI. Historical review of breast lymphatic studies. Clinical anatomy (New York, NY). 2009;22(5):531-6.
29. K.Arıncı AE. Anatomi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. 118 p.
30. Krag DN, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in , breast cancer using a gamma probe. Surgical oncology, 2.6: 335-340.
31. Borgstein PJ, et al. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast , cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. Annals of surgery, 232.1: , 81.
32. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. The oncologist. 2006;11(5):435-49.
33. Tewari M, Shukla HS. Breast tuberculosis: diagnosis, clinical features & management. The Indian journal of medical research. 2005;122(2):103-10.
34. Versluijs-Ossewaarde FNL, Roumen RMH, Goris RJA. Subareolar Breast Abscesses: Characteristics and Results of Surgical Treatment. The Breast Journal. 2005;11(3):179-82.
35. Işıl GB. In: Benign Meme lezyonları Ayşenur Oktay Mhgp. 2014.
36. Berg WA, Sechtin AG, Marques H, Zhang Z. Cystic breast masses and the ACRIN 6666 experience. Radiologic clinics of North America. 2010;48(5):931-87.
37. Genova R, Waheed A, Garza RF. Breast Fat Necrosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing,StatPearls Publishing LLC.; 2019.
38. Ha SM, Cha JH. Radial scars/complex sclerosing lesions of the breast: radiologic and clinicopathologic correlation. 2018;18(1):39.
39. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, Heras PdL, et al. Radiologic Evaluation of Breast Disorders Related to Pregnancy and Lactation. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2007;27(suppl_1):S101-S24.
40. Li YF, Lv MH, Chen LF, Wu YF. Giant lipoma of the breast: a case report and review of the literature. Clinical breast cancer. 2011;11(6):420-2.
41. Álvarez-Garrido H, Garrido-Ríos AA, Sanz-Muñoz C, Miranda-Romero A. Mondor's disease. Clinical and Experimental Dermatology. 2009;34(7):753-6.

42. Meng X, Yamanouchi K, Kuba S, Sakimura C, Morita M, Matsuguma K, et al. Giant fibroadenoma of the breast: A rare case in a mature woman. *International journal of surgery case reports*. 2019;63:36-9.
43. Stavros AT (ed). *Breast Ultrasound*. Lippincott Williams & Wilkins.
44. Ciurea AI, Herta HA, Iacoban CG, Fetica B, Rogojan L, Ciortea CA. Fibroadenomas and breast carcinoma: a possible answer to a frequently asked question. A pictorial essay. *Medical ultrasonography*. 2018;20(3):385-91.
45. Moynihan A, Quinn EM, Smith CS, Stokes M, Kell M, Barry JM, et al. Benign breast papilloma: Is surgical excision necessary? *Breast J*. 2019.
46. Kiran S, Jeong YJ, Nelson ME, Ring A, Johnson MB, Sheth PA, et al. Are we overtreating intraductal papillomas? *The Journal of surgical research*. 2018;231:387-94.
47. Sarica O, Uluc F, Tasmali D. Magnetic resonance imaging features of papillary breast lesions. *European journal of radiology*. 2014;83(3):524-30.
48. Liu G, Wang ZL, Zhang MK, He Y, Liu Y. Breast hamartoma: Ultrasound, elastosonographic, and contrast-enhanced ultrasound features. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2019;15(4):864-70.
49. Sevim Y, Kocaay AF, Eker T, Celasin H, Karabork A, Erden E, et al. Breast hamartoma: a clinicopathologic analysis of 27 cases and a literature review. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2014;69(8):515-23.
50. Rodrigues MF, Truong PT, McKevitt EC, Weir LM, Knowling MA, Wai ES. Phyllodes tumors of the breast: The British Columbia Cancer Agency experience. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2018;22(2):112-9.
51. Pascarella S, Maher Z, Goldbach A, Hava S, Choksi R, Schneider C, et al. Giant phyllodes tumor of the breast. *The Breast Journal*. n/a(n/a).
52. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(3):170-8.
53. Shehata M, Grimm L. Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment. 2019;1(3):166-76.
54. Scott-Moncrieff A, Sullivan ME, Mendelson EB, Wang L. MR imaging appearance of noncalcified and calcified DCIS. *Breast J*. 2018;24(3):343-9.
55. Tan EJ, Moey T, Madhukumar P, Leong LC. Clinics in diagnostic imaging (180). Ductal carcinoma in situ (DCIS). *Singapore medical journal*. 2017;58(10):585-92.

56. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surgical pathology clinics*. 2018;11(1):123-45.
57. King TA, Muhsen S, Patil S, Koslow S, Oskar S, Park A, et al. Is there a role for routine screening MRI in women with LCIS? *Breast cancer research and treatment*. 2013;142(2):445-53.
58. Shin H, Lee H-B, Han W, Noh D-Y, Moon H-G. The Roles of Modern Breast Imaging Techniques for Evaluation of Lobular Carcinoma In Situ of the Breast. *J Breast Dis*. 2015;3(2):71-6.
59. Rosen. Paul P. Rosen's Breast Pathology. Third Edition Lippincott Williams & Wilkins (LWW),. 2008
60. Szabo BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Tot T, Bone B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol*. 2003;13(11):2425-35.
61. Pınar B. Meme invazif kanserleri ve diğer malign tümörler. In: Ayşenur Oktay, Meme hastalıklarda görüntüleme. p. 349–81.
62. Stelmach A, Patla A, Skotnicki P, Sas-Korczyńska B. Typical medullary breast carcinoma: Clinical outcomes and treatment results. *The Breast Journal*. 2017;23(6):770-1.
63. Jeong SJ, Lim HS, Lee JS, Park MH, Yoon JH, Park JG, et al. Medullary Carcinoma of the Breast: MRI Findings. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198(5):W482-W7.
64. Tominaga J, Hama H, Kimura N, Takahashi S. MR imaging of medullary carcinoma of the breast. *European journal of radiology*. 2009;70(3):525-9.
65. Kawashima M, Tamaki Y, Nonaka T, Higuchi K, Kimura M, Koida T, et al. MR imaging of mucinous carcinoma of the breast. *AJR American journal of roentgenology*. 2002;179(1):179-83.
66. Lam WWM, Chu WCW, Tse GM, Ma TK. Sonographic Appearance of Mucinous Carcinoma of the Breast. *American Journal of Roentgenology*. 2004;182(4):1069-74.
67. Muttarak M, Lerttumnongtum P, Chaiwun B, Peh WC. Spectrum of papillary lesions of the breast: clinical, imaging, and pathologic correlation. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;191(3):700-7.
68. Rodriguez MC, Secades AL, Angulo JM. Best cases from the AFIP: intracystic papillary carcinoma of the breast. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2010;30(7):2021-7.

69. Adrada B, Arribas E, Gilcrease M, Yang WT. Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast: Mammographic, Sonographic, and MRI Features. *American Journal of Roentgenology*. 2009;193(1):W58-W63.
70. Sheppard DG, Whitman GJ, Fornage BD, Stelling CB, Huynh PT, Sahin AA. Tubular Carcinoma of the Breast. *American Journal of Roentgenology*. 2000;174(1):253-7.
71. Yilmaz R, Bayramoglu Z, Emirikci S, Onder S, Salmaslioglu A, Dursun M, et al. MR Imaging Features of Tubular Carcinoma: Preliminary Experience in Twelve Masses. *European journal of breast health*. 2018;14(1):39-45.
72. Lopez JK, Bassett LW. Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Spectrum of Mammographic, US, and MR Imaging Findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2009;29(1):165-76.
73. Yeh ED, Jacene HA, Bellon JR, Nakhliis F, Birdwell RL, Georgian-Smith D, et al. What radiologists need to know about diagnosis and treatment of inflammatory breast cancer: a multidisciplinary approach. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2013;33(7):2003-17.
74. Shah-Patel LR. Malignant phyllodes breast tumor. *Radiology Case Reports*. 2017;12(4):645-7.
75. Plaza MJ, Swintelski C, Yaziji H, Torres-Salichs M, Esserman LE. Phyllodes tumor: review of key imaging characteristics. *Breast disease*. 2015;35(2):79-86.
76. Al-Benna S, Poggemann K, Steinau HU, Steinstraesser L. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. *Breast cancer research and treatment*. 2010;122(3):619-26.
77. Bitencourt AGV, Gama RRM, Graziano L, Negrao EMS, Sabino S, Watanabe AHU, et al. Breast metastases from extramammary malignancies: multimodality imaging aspects. *The British journal of radiology*. 2017;90(1077):20170197.
78. Surov A, Fiedler E, Holzhausen H-J, Ruschke K, Schmoll H-J, Spielmann R-P. Metastases to the Breast from Non-mammary Malignancies: Primary Tumors, Prevalence, Clinical Signs, and Radiological Features. *Academic Radiology*. 2011;18(5):565-74.
79. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galvan P, Fernandez A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2015;24 Suppl 2:S26-35.

80. Guerra I, Algorta J, Diaz de Otazu R, Pelayo A, Farina J. Immunohistochemical prognostic index for breast cancer in young women. *Molecular pathology* : MP. 2003;56(6):323-7.
81. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with Luminal-B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):736-50.
82. Kondov B, Milenkovic Z, Kondov G, Petrushevska G, Basheska N, Bogdanovska-Todorovska M, et al. Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2018;6(6):961-7.
83. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology*. 2019;292(3):520-36.
84. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008;18(7):1307-18.
85. Gül. Eİ. Meme Manyetik Rezonans Görüntülenmesi. In: Ayşenur Oktay Meme Hastalıklarında Görüntüleme. 2014;p.204.
86. Marini C, Iacconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *Eur Radiol*. 2007;17(10):2646-55.
87. Bartella L, Huang W. Proton (1H) MR Spectroscopy of the Breast. *Radiographics* : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2007;27(suppl_1):S241-S52.
88. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagnostic and interventional imaging*. 2017;98(3):179-90.
89. Hammond E, Hayes D, Dowsett M, Allred D, Hagerty K, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134:907-22.
90. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(20):2105-22.
91. Edwards SD, Lipson JA, Ikeda DM, Lee JM. Updates and revisions to the BI-RADS magnetic resonance imaging lexicon. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2013;21(3):483-93.

92. Milulescu A, Di Marino L, Peradze N, Toesca A. Management of Multifocal-Multicentric Breast Cancer: Current Perspective. *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)*. 2017;112(1):12-7.
93. Xiao W, Zheng S, Yang A, Zhang X, Zou Y, Tang H, et al. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study. *Cancer Manag Res*. 2018;10:5329-38.
94. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *The Breast*. 2016;29:181-5.
95. Cheng S-A, Liang L-Z, Liang Q-L, Huang Z-Y, Peng X-X, Hong X-C, et al. Breast cancer laterality and molecular subtype likely share a common risk factor. *Cancer Manag Res*. 2018;10:6549-54.
96. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *The oncologist*. 2014;19(8):805-13.
97. Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *The journal of breast health*. 2015;11(2):59-66.
98. Kim JY, Kim SH, Kim YJ, Kang BJ, An YY, Lee AW, et al. Enhancement parameters on dynamic contrast enhanced breast MRI: do they correlate with prognostic factors and subtypes of breast cancers? *Magnetic resonance imaging*. 2015;33(1):72-80.
99. Goede V, Fleckenstein G, Dietrich M, Osmers RG, Kuhn W, Augustin HG. Prognostic value of angiogenesis in mammary tumors. *Anticancer research*. 1998;18(3c):2199-202.
100. Li J, Mo Y, He B, Gao Q, Luo C, Peng C, et al. Association between MRI background parenchymal enhancement and lymphovascular invasion and estrogen receptor status in invasive breast cancer. *The British journal of radiology*. 2019;92(1103):20190417.
101. Kim MY, Cho N, Koo HR, Yun BL, Bae MS, Chie EK, et al. Predicting local recurrence following breast-conserving treatment: parenchymal signal enhancement ratio (SER) around the tumor on preoperative MRI. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2013;54(7):731-8.
102. Hattangadi J, Park C, Rembert J, Klifa C, Hwang J, Gibbs J, et al. Breast Stromal Enhancement on MRI Is Associated with Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *American Journal of Roentgenology*. 2008;190(6):1630-6.
103. Hansen NL, Kuhl CK, Barabasch A, Strobel K, Schrading S. Does MRI breast "density" (degree of background enhancement) correlate with mammographic

- breast density? Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2014;40(2):483-9.
104. Dilenzo G, Telegrafo M, La Forgia D, Stabile Ianora AA, Moschetta M. Breast MRI background parenchymal enhancement as an imaging bridge to molecular cancer sub-type. *European journal of radiology*. 2019;113:148-52.
 105. Grimm LJ, Zhang J, Baker JA, Soo MS, Johnson KS, Mazurowski MA. Relationships Between MRI Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) Lexicon Descriptors and Breast Cancer Molecular Subtypes: Internal Enhancement is Associated with Luminal-B Subtype. *Breast J*. 2017;23(5):579-82.
 106. Song SE, Bae MS, Chang JM, Cho N, Ryu HS, Moon WK. MR and mammographic imaging features of HER2-positive breast cancers according to hormone receptor status: a retrospective comparative study. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2017;58(7):792-9.
 107. Park M-J, Park M-Y, Kwon J-O, Park KS, Yu Y-B, Yang J-H, et al. Clinical Significance of Non-Mass-Like Enhancement of Preoperative Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Considering Breast-Conserving Surgery. *Journal of Breast Disease*. 2018;6:20-4.
 108. Liberman L, Morris EA, Lee MJ, Kaplan JB, LaTrenta LR, Menell JH, et al. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. *AJR American journal of roentgenology*. 2002;179(1):171-8.
 109. Asada T, Yamada T, Kanemaki Y, Fujiwara K, Okamoto S, Nakajima Y. Grading system to categorize breast MRI using BI-RADS 5th edition: a statistical study of non-mass enhancement descriptors in terms of probability of malignancy. *Japanese journal of radiology*. 2018;36(3):200-8.
 110. Morakkabati-Spitz N, Leutner C, Schild H, Traeber F, Kuhl C. Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI. *Eur Radiol*. 2005;15(9):2010-7.
 111. Tozaki M, Fukuda K. High-spatial-resolution MRI of non-masslike breast lesions: interpretation model based on BI-RADS MRI descriptors. *AJR American journal of roentgenology*. 2006;187(2):330-7.
 112. Yuen S, Uematsu T, Masako K, Uchida Y, Nishimura T. Segmental enhancement on breast MR images: differential diagnosis and diagnostic strategy. *Eur Radiol*. 2008;18(10):2067-75.
 113. Tozaki M, Fukuda K. High-Spatial-Resolution MRI of Non-Masslike Breast Lesions: Interpretation Model Based on BI-RADS MRI Descriptors. *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(2):330-7.

114. Liberman L, Morris EA, Lee MJ-Y, Kaplan JB, LaTrenta LR, Menell JH, et al. Breast Lesions Detected on MR Imaging: Features and Positive Predictive Value. *American Journal of Roentgenology*. 2002;179(1):171-8.
115. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. Ductal Enhancement on MR Imaging of the Breast. *American Journal of Roentgenology*. 2003;181(2):519-25.
116. Cho YH, Cho KR, Park EK, Seo BK, Woo OH, Cho SB, et al. Significance of Additional Non-Mass Enhancement in Patients with Breast Cancer on Preoperative 3T Dynamic Contrast Enhanced MRI of the Breast. *Iran J Radiol*. 2016;13(1):e30909-e.
117. Sakamoto N, Tozaki M, Higa K, Tsunoda Y, Ogawa T, Abe S, et al. Categorization of non-mass-like breast lesions detected by MRI. *Breast Cancer*. 2008;15(3):241-6.
118. Celebi F, Pilanci KN, Ordu C, Agacayak F, Alco G, Ilgun S, et al. The role of ultrasonographic findings to predict molecular subtype, histologic grade, and hormone receptor status of breast cancer. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2015;21(6):448-53.
119. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology*. 2009;250(3):638-47.
120. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography (Seoul, Korea)*. 2016;35(4):281-8.
121. Wojcinski S, Soliman AA, Schmidt J, Makowski L, Degenhardt F, Hillemanns P. Sonographic Features of Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2012;31(10):1531-41.
122. Millet I, Curros-Doyon F, Molinari N, Bouic-Pages E, Prat X, Alili C, et al. Invasive Breast Carcinoma: Influence of Prognosis and Patient-related Factors on Kinetic MR Imaging Characteristics. *Radiology*. 2014;270(1):57-66.
123. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? *Radiology*. 1999;211(1):101-10.
124. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology*. 2006;238(1):42-53.
125. Wang C, Wei W, Santiago L, Whitman G, Dogan B. Can imaging kinetic parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging be valuable in predicting clinicopathological prognostic factors of invasive breast cancer? *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2018;59(7):813-21.

126. Montemezzi S, Camera L, Giri MG, Pozzetto A, Calio A, Meliado G, et al. Is there a correlation between 3T multiparametric MRI and molecular subtypes of breast cancer? *European journal of radiology*. 2018;108:120-7.
127. Leong LCH, Gombos EC, Jagadeesan J, Fook-Chong SMC. MRI kinetics with volumetric analysis in correlation with hormonal receptor subtypes and histologic grade of invasive breast cancers. *AJR American journal of roentgenology*. 2015;204(3):W348-W56.
128. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2002;16(2):172-8.
129. Kul S, Cansu A, Alhan E, Dinc H, Gunes G, Reis A. Contribution of diffusion-weighted imaging to dynamic contrast-enhanced MRI in the characterization of breast tumors. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;196(1):210-7.
130. Kim SH, Cha ES, Kim HS, Kang BJ, Choi JJ, Jung JH, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2009;30(3):615-20.
131. Nakajo M, Kajiya Y, Kaneko T, Kaneko Y, Takasaki T, Tani A, et al. FDG PET/CT and diffusion-weighted imaging for breast cancer: prognostic value of maximum standardized uptake values and apparent diffusion coefficient values of the primary lesion. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(11):2011-20.
132. Sun K, Chen X, Chai W, Fei X, Fu C, Yan X, et al. Breast Cancer: Diffusion Kurtosis MR Imaging-Diagnostic Accuracy and Correlation with Clinical-Pathologic Factors. *Radiology*. 2015;277(1):46-55.
133. Jeh SK, Kim SH, Kim HS, Kang BJ, Jeong SH, Yim HW, et al. Correlation of the apparent diffusion coefficient value and dynamic magnetic resonance imaging findings with prognostic factors in invasive ductal carcinoma. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2011;33(1):102-9.
134. Sharma U, Sah RG, Agarwal K, Parshad R, Seenu V, Mathur SR, et al. Potential of Diffusion-Weighted Imaging in the Characterization of Malignant, Benign, and Healthy Breast Tissues and Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Frontiers in oncology*. 2016;6:126.
135. Xie T, Zhao Q, Fu C, Bai Q, Zhou X, Li L, et al. Differentiation of triple-negative breast cancer from other subtypes through whole-tumor histogram analysis on multiparametric MR imaging. 2019;29(5):2535-44.
136. Tot T, Gere M, Pekár G, Tarján M, Hofmeyer S, Hellberg D, et al. Breast cancer multifocality, disease extent, and survival. *Human Pathology*. 2011;42(11):1761-9.

137. Vera-Badillo FE, Napoleone M, Ocana A. Effect of multifocality and multicentricity on outcome in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2014;146:235.
138. 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;274(2):352-8.
139. Ha R, Jin B, Mango V, Friedlander L, Miloshev V, Malak S, et al. Breast Cancer Molecular Subtype as a Predictor of the Utility of Preoperative MRI. *American Journal of Roentgenology*. 2015;204(6):1354-60.
140. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Annals of surgical oncology*. 2009;16:2705.
141. Sakorafas GH, Geraghty J, Pavlakis G. The clinical significance of axillary lymph node micrometastases in breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2004;30(8):807-16.
142. Choi HY, Park M, Seo M, Song E, Shin SY, Sohn Y-M. Preoperative Axillary Lymph Node Evaluation in Breast Cancer: Current Issues and Literature Review. *Ultrasound quarterly*. 2017;33(1):6-14.
143. Kuijs VJL, Moossdorff M, Schipper RJ, Beets-Tan RGH, Heuts EM, Keymeulen KBMI, et al. The role of MRI in axillary lymph node imaging in breast cancer patients: a systematic review. *Insights Imaging*. 2015;6(2):203-15.
144. Black D. Axillary Ultrasound: For All, for None, to Diagnose Positive Nodes, or to Support Avoiding Sentinel Lymph Node Biopsy Altogether. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(1):64-9.
145. Öztürk VS, Polat YD, Soyder A, Tanyeri A, Karaman CZ, Taşkın F. The Relationship Between MRI Findings and Molecular Subtypes in Women With Breast Cancer. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2019.
146. Sutton EJ, Dashevsky BZ, Oh JH, Veeraraghavan H, Apte AP, Thakur SB, et al. Breast cancer molecular subtype classifier that incorporates MRI features. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2016;44(1):122-9.
147. Plaza MJ, Handa P, Esserman LE. Preoperative MRI Evaluation of Axillary Lymph Nodes in Invasive Ductal Carcinoma: Comparison of Luminal-A Versus Luminal-B Subtypes in a Paradigm Using Ki-67 and Receptor Status. *American Journal of Roentgenology*. 2017;208(4):910-5.
148. Yun SJ, Sohn YM, Seo M. Risk Stratification For Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients: What Clinicopathological and Radiological Factors of Primary Breast Cancer Can Predict Preoperatively Axillary Lymph Node Metastases? *Ultrasound quarterly*. 2017;33(1):15-22.

149. Augustine P, Ramesh SA, Nair RK, Sukumaran R, Jose R, Cherian K, et al. Nipple Areola Complex Involvement in Invasive Carcinoma Breast. *Indian J Surg Oncol*. 2018;9(3):343-8.
150. Sakamoto N, Tozaki M, Hoshi K, Fukuma E. Is MRI useful for the prediction of nipple involvement? *Breast Cancer*. 2013;20(4):316-22.
151. Weidong L, Shuling W, Xiaojing G, Ronggang L, Yu F, Feng G, et al. Nipple involvement in breast cancer: retrospective analysis of 2323 consecutive mastectomy specimens. *Int J Surg Pathol*. 2011;19(3):328-34.



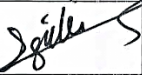
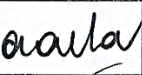
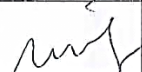
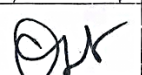
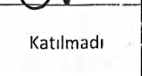
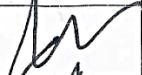
8. EKLER

HMKÜ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL

KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 04	Tarih: 05/09/2019
	KARAR 04- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Sinem KARAZİNCİR "Meme kanseri moloküler alt tiplerinin MR görüntüleme özellikleri" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışma gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL ÜYELERİ		
Çalışma Esası:	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
Etik Kurul Başkanı	Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ	

ETİK KURUL ÜYELERİ								
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki		Katılım		İmza
Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ Başkan	Veteriner	HMKÜ Veteriner Fakültesi Fakültesi	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Hülya YALÇIN Başkan Yrd.	Nükleer Tıp	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. A.Güler OKYAY Başkan Yrd.	Kadın Hast. Ve Doğum	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Alper ASLAN Üye	Beden Eğitimi	HMKÜ BESYO	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Tümay ÖZGÜR Üye	Patoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi .Cengiz ARLI Üye	Kulak Burun Boğaz	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Fatma DUMAN Üye	Anatomi	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Dr.Öğr.Üyesi F. B. ZORTUK Üye	Diş Hekimi	HMKÜ Diş Hekimliği Fakültesi	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Raporlu
Doç.Dr. Oğuzhan ÖZCAN Üye	Tıbbi Biyokimya	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Oğuz AKKUŞ Üye	Kardiyoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Rana CAN Üye	Hemşirelik	HMKÜ Sağlık Hiz. YO	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı

ASLI GİBİDİR
Enver Söda BORAZAN
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sekreteri

9. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adınız : AYÇA

Soyadınız : SEYFETTİN

T.C Kimlik Numaranız : 30943678134

Cinsiyetiniz : KADIN

Doğum Tarihiniz : 22.10.1991

Doğum Yeriniz : ANTAKYA/HATAY

Medeni Haliniz : BEKAR

Ehliyet : B Sınıfı

İkamet adresi:Akdeniz mah. 9.sok. Salim Seyfettin apt. No:1/2 DEFNE/HATAY

Kişisel Özelliklerim :

Sosyal, takım çalışmalarına uyumlu, analitik ve yaratıcı düşünebilen, kolay öğrenebilen, dürüst, saygılı, sakın bir kişiliğe sahibim.

E-Posta : aycaseyfettin@hotmail.com

Cep Telefonu : 0537 3361699

EĞİTİM BİLGİLERİ

İLKOKUL : ÖZEL ANTAKYA ATA KOLEJİ

ORTAOKUL: FATİH SULTAN MEHMET İLKÖĞRETİM OKULU

LİSE : SELİM NEVZAT ŞAHİN ANADOLU LİSESİ

LİSANS : ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DİL : TÜRKÇE

YABANCI DİL : İNGİLİZCE (yds sonucu 65 puan)

ÇALIŞTIĞI KURUMLAR

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI (DEVAM ETMEKTEYİM)