



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**3.0 TESLA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE MEME
LEZYONLARININ KARAKTERİZASYONUNDA DİFÜZYON
TENSOR GÖRÜNTÜLEME PARAMETRELERİNİN YERİ,
PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE HİSTOPATOLOJİ İLE
KORELASYONU**

Dr. CAN ONAYGİL

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2015



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**3.0 TESLA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE MEME
LEZYONLARININ KARAKTERİZASYONUNDA DİFFUZYON
TENSOR GÖRÜNTÜLEME PARAMETRELERİNİN YERİ,
PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE HİSTOPATOLOJİ İLE
KORELASYONU**

Dr. CAN ONAYGİL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. ERKİN ARIBAL

İSTANBUL, 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde her alanda bana destek veren, bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, başta çok değerli tez hocam Prof. Dr. Erkin Arıbal ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Feyyaz Baltacıoğlu olmak üzere, bölümümüz öğretim üyeleri Prof. Dr. Davut Tüney, Prof. Dr. Gazanfer Ekinci, Prof. Dr. İhsan Nuri Akpınar, Doç. Dr. N. Çagatay Çimşit, Yrd. Doç. Dr. Rabia Ergelen ve Yrd. Doç. Dr. Onur Buğdaycı ve bölümümüzün değerli uzman doktorlarına teşekkür ederim. Ayrıca asistanlığım boyunca manevi desteğini esirgemeyen, tüm zorluklarda yanımda duran ve bana güç veren sevgili eşim Emel Onaygil'e, beni dünyaya getiren, eğitim sürecimde büyük özverilerde bulunan, varlıklarıyla hayatımı anlamlı kılan annem Sermin Onaygil ve babam Oktay Onaygil'e, beraber çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma ve tezimde emeği geçen Merve Dabağolu ve Arif Bal başta olmak üzere hastanemizin Radyoloji Bölümünün tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Eylül, 2015

Dr. Can ONAYGİL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Anatomisi.....	3
2.2. Meme Lezyonları.....	5
2.2.1. Benign lezyonlar	5
2.2.2. Karsinom riskini arttıran benign lezyonlar.....	11
2.2.3. Duktal karsinoma in situ	12
2.2.4. İnvaziv meme karsinomu	12
2.3. Görüntüleme Yöntemleri.....	18
2.3.1. Mamografi ve ultrasonografi	18
2.3.2. Manyetik rezonans görüntüleme	20
2.3.3. Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
3.1. Hasta Seçimi	33
3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	34
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi	35
3.4. Lezyonların Histopatolojik Değerlendirmesi	36
3.5. İntrinsik Alt Tiplerin Klinikopatolojik Karşılıklarının Belirlenmesi	36
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Hasta ve Lezyon Özellikleri.....	38
4.2. Histopatolojik Bulgular	38

4.3.	Lezyonların Difüzyon Tensor Özellikleri.....	39
4.4.	Difüzyon Tensor Parametrelerinin Tanısal Değeri.....	43
4.4.1.	ROC eğrisi analizi	43
4.4.2.	Lojistik regresyon analizi	47
4.5.	DT Parametrelerinin ADC Değerleri ile Karşılaştırılması	47
4.6.	DT Parametrelerinin Histopatolojik Prognostik Faktörler ile İlişkisi	50
4.6.1.	ER durumu ile DT parametrelerinin ilişkisi	51
4.6.2.	HER-2 durumu ile DT parametrelerinin ilişkisi	52
4.6.3.	Ki-67 durumu ile DT parametrelerinin ilişkisi	53
4.6.4.	İntrinsik alt tiplerin immunohistokimyasal karşılıkları ile DT parametrelerinin ilişkisi	55
5.	TARTIŞMA	57
6.	SONUÇ.....	66
	KAYNAKLAR	67

KISALTMALAR DİZİNİ

ADC:	Apparent Diffusion Coefficient
BI-RADS®:	Breast Imaging Reporting and Data System
DCIS:	Ductal Carcinoma in Situ – İn Situ Duktal Karsinom
DT:	Diffusion Tensor – Difüzyon Tensor
DW:	Diffusion Weighted – Difüzyon Ağırlıklı
ER:	Estrogen Receptor - Östrojen Reseptörü
EPI:	Echo-Planar Imaging – Eko-Planar Görüntüleme
FA:	Fractional Anisotropy – Fraksiyonel Anizotropi
FISH:	Fluoresence in Situ Hybridization – Floresan in Situ Hibridizasyon
HER2:	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2
GA:	Geodesic Anisotropy – Jeodezik Anizotropi
LCIS:	Lobular Carcinoma in Situ – İn Situ Lobüler Karsinom
MD:	Mean Diffusivity – Ortalama Difüzivite
MR:	Magnetic Resonance – Manyetik Rezonans
NST:	No Special Type - Özellik Göstermeyen Tipte
PR:	Progesteron Receptor - Progesteron Reseptörü
PGSE:	Pulsed Gradient Spin Echo – Pulsed Gradient Spin Eko
RD:	Radial Diffusivity – Radyal Difüzivite
RF:	Radiofrequency - Radyofrekans
ROC:	Receiver Operating Characteristic - Alıcı İşletim Karakteristiği
SPAIR:	Spectral Adiabatic Inversion Recovery
TDLU:	Terminal Ductal Lobular Unit – Terminal Duktal Lobüler Ünite
TE:	Time to Echo
US:	Ultrasound - Ultrason
WHO:	World Health Organization - Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Bu çalışmayla difüzyon tensor (DT) görüntüleme parametrelerinin meme lezyonlarında malign-benign lezyon ayrımındaki etkisinin gösterilmesi, standart difüzyon ağırlıklı (DW) görüntülemenin apparent diffusion coefficient (ADC) değeri ile karşılaştırması ve malign lezyonlardaki immunohistokimyasal prognostik belirteçler ve subtip karşılıkları ile ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Toplam 92 olguya meme manyetik rezonans (MR) görüntülemesi sırasında DT görüntüleme uygulanmıştır. Eigenvalue'ler, λ_1 - λ_3 , λ_1 - λ_2 , λ_2 - λ_3 , ortalama difüzite (MD), radyal difüzite (RD), fraksiyonel anizotropi (FA), relatif anizotropi (RA) ve jeodezik anizotropi (GA) değerlerinin içinde bulunduğu DT görüntüleme parametreleri her lezyonda ölçülmüştür. Malign ve benign lezyonlara ait DT görüntüleme parametreleri birbirleri ve ADC değerleri ile karşılaştırılmıştır. Malign lezyonlarda DT görüntüleme parametrelerinin östrojen reseptörü (ER), insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER-2) ve Ki-67 durumları ve immunohistokimyasal subtip karşılıkları ile korelasyonu araştırılmıştır.

Malign lezyonlarda benign lezyonlara göre MD, RD, λ_1 , λ_2 , ve λ_3 değerleri anlamlı düşük, FA, RA ve GA değerleri ise anlamlı yüksek izlenmiştir ($p < 0.001$). ER pozitif meme kanserlerinde ER negatif meme kanserlerine göre RD, λ_2 , ve λ_3 değerleri anlamlı düşük, FA, RA ve GA değerleri ise anlamlı yüksek olarak izlenmiştir ($p < 0.05$). Ki-67 proliferasyon indeksi ile FA, RA, GA, λ_1 - λ_3 ve λ_1 - λ_2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($p = < 0,05$).

Sonuç olarak, bu çalışma ile meme lezyonlarında malign-benign ayrımında DT görüntülemenin yararlı tanısal bilgiler sağladığı gösterilmiştir. Bunun da ötesinde çeşitli DT görüntüleme parametreleri immunohistokimyasal prognostik biyobelirteçlerden ER ve Ki-67 proliferasyon indeksi ile korelasyon göstermişlerdir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: difüzyon tensor görüntüleme, fraksiyonel anizotropi, meme kanseri, östrojen reseptörü, Ki-67.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the diagnostic performances of the diffusion tensor (DT) imaging parameters in the differentiation of malignant from benign tumors, and to investigate the variations in DTI parameters according to the immunohistochemical biomarkers and their surrogates of the intrinsic subtypes in early breast cancer patients, and to compare them with ADC values of standard diffusion-weighted (DW) imaging.

The prospective study included 85 patients with 92 enhancing breast lesions. DT imaging was performed during the breast MRI at 3.0 T. DT imaging parameters including eigenvalues, λ_1 - λ_3 , λ_1 - λ_2 , λ_2 - λ_3 , mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD), fractional anisotropy (FA), relative anisotropy (RA), and geodesic anisotropy (GA) were measured in each lesion. DT imaging parameters were compared between malign, benign lesions. The ADC values compared with DT imaging parameters. In malign lesions DT imaging parameters were correlated with estrogen receptor (ER), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) and Ki-67 status and immunohistochemical surrogates of the intrinsic subtypes.

MD, RD, λ_1 , λ_2 , and λ_3 values were significantly lower in malign lesions than benign lesions and malign lesions exhibited significantly higher values of FA, RA and GA ($p < 0.001$). In ER-positive breast cancer RD, λ_2 , and λ_3 values were lower than ER-negative breast cancer with significant difference ($p < 0.05$). On the contrary FA, RA and GA values were higher in ER-positive breast cancer ($p < 0.05$). Ki-67 expression showed statistically significant, negative correlation with FA, RA, GA, λ_1 - λ_3 and λ_1 - λ_2 values ($p < 0.05$).

In conclusion, this study showed that DT imaging provides useful diagnostic information to differentiate malignant and benign breast lesions. Moreover, various DT imaging parameters showed correlation with ER and Ki-67 status.

KEYWORDS: diffusion tensor imaging, fractional anisotropy, breast cancer, estrogen receptor, Ki-67.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri günümüzde halen dünya çapında kadın mortalite ve morbiditesinin en önemli sebeplerinden birisidir. Kadınlarda görülen kanser türlerinin %31'ini meme kanseri oluşturmaktadır ve kansere bağlı ölümlerin %17-18'i meme kanseri nedeniyle olmaktadır (1, 2). Konvansiyonel manyetik rezonans (MR) uygulamaları, meme kanseri tanısında mamografinin yanında önemli bir görüntüleme modalitesi olarak kabul edilmektedir (2, 3). Yapılan çalışmalar MR görüntüleme ile meme kanseri tanısında multifokal odak değerlendirmesinin ve kontralateral memenin değerlendirilmesinin daha etkili bir şekilde yapılabildiğini, MR görüntülemenin biyolojik olarak agresif karakterdeki duktal karsinoma insitu (DCIS) vakalarını göstermede mamografiye göre çok daha etkin bir yöntem olduğu göstermiştir (4).

MR ile lezyonlarda morfolojik ve kinetik analizler yapılarak malign- benign ayrımında diagnostik kriterler geliştirilmiştir. Konvansiyonel MR uygulamalarında benign-malign lezyon ayrımında yüksek sensitivite (%86-100) değerlerine ulaşılırken, spesifite aynı oranda izlenmemiştir (3). Bu durum araştırmacıları konvansiyonel MR uygulamasının spesifitesini ek sekanslar ile yükseltme arayışına sokmuştur (5,6).

Konvansiyonel MR uygulamalarının yanına difüzyon ağırlıklı (DW) görüntüleme eklenerek yapılan apparent diffusion coefficient (ADC) değeri ölçümlerinin, MR uygulamasının spesifitesini arttırdığı ve bu sayede meme lezyonlarında malign-benign ayrımının daha doğru yapılabileceği ortaya konmuştur (5-8).

Günümüzde DW görüntülemenin standartlarını geliştiren difüzyon tensor (DT) görüntüleme yöntemi mevcuttur. DT görüntüleme, DW'dan farklı olarak difüzyonu en azından 6 yönden kodlayarak, suyun hareketini detaylı olarak karakterize eder. DT görüntüleme patofizyoloji ve dokunun mikrostrüktürü hakkında diğer görüntüleme yöntemlerinden elde edilemeyecek değerli bilgiler sağlamaktadır. Bu özelliği ile DT görüntüleme beyin beyaz cevher patolojilerini değerlendirmede başarı ile kullanılmaktadır (9,10).

Daha önce normal meme dokusunun DT görüntüleme özelliklerini değerlendiren çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalar sonucu kanserin meme dokusu parankiminin normal su difüzyon anisotropisini bozacağı öngörülmüştür (11,12).

Literatürde meme lezyonlarında DT görüntüleme yönteminin malign-benign ayrımındaki tanısal başarısını araştıran birkaç adet çalışma mevcuttur (13-17). Bu çalışmaların sonucunda daha geniş kapsamlı, histopatolojik olarak daha detaylı desteklenmiş yeni çalışmaların yapılması gerekliliği bildirilmiştir (13-16).

Bu çalışma DT görüntüleme yönteminin histopatolojik korelasyon ile meme lezyonlarında malign-benign ayrımındaki etkisini, malign lezyonlarda ise östrojen reseptörü (ER), insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER-2) ve Ki-67 gibi immunohistokimyasal prognostik belirteçler ve subtip karşılıkları ile ilişkisini değerlendirmeyi hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi

Memeler ektodermiden meydana gelmiş, seks hormonlarının etkisinde gelişen modifiye apokrin ter bezleridir. Hem erkeklerde ve hem de kadınlarda bulunmasına karşın, erkeklerde rudimenter ve işlevsizdir (18).

Erişkin kadında memeler göğüs ön duvarının her iki yarısında, ikinci ile altıncı interkostal aralıklar arasında, medialde sternumun lateral kenarıyla, lateralde ön aksiller çizgi arasında lokalize fasyalardan oluşan bir yatakta bulunur (19).

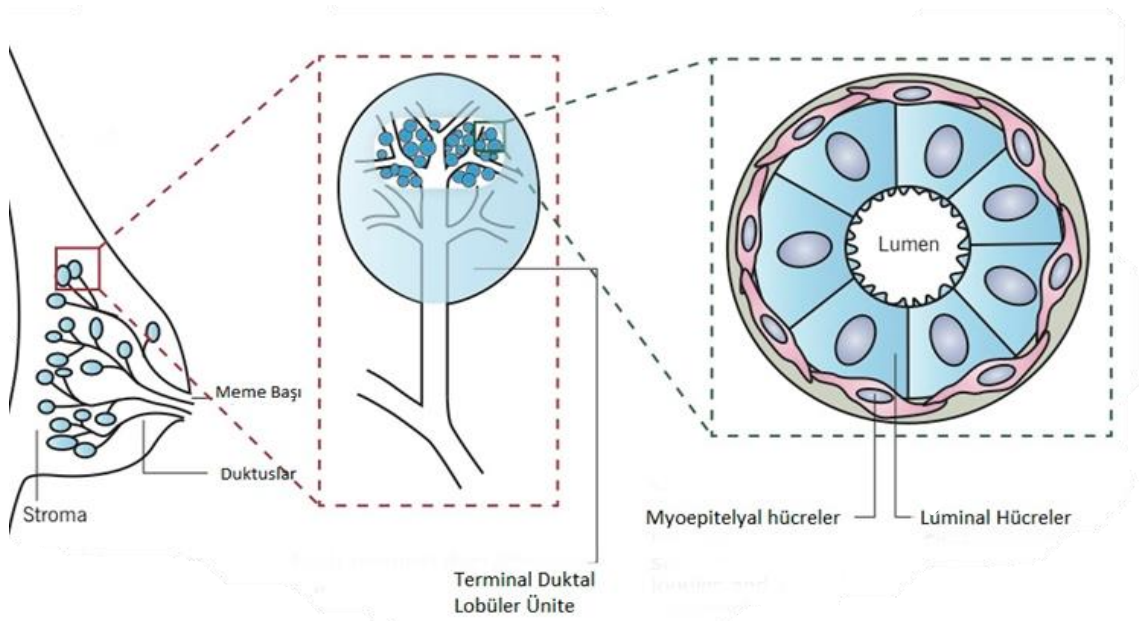
Fasyalardan oluşan bu yatağın 2/3'ünü pektoralis majör kasını örten pektoral fasya, diğer 1/3'ünü serratus anterior kasını saran fasya oluşturur. Meme ile pektoral fasya arasında, memenin pektoral kas üzerinde hareket etmesine izin veren retromammarian boşluk (bursa) adı verilen yağ dokusu bulunur. Meme pektoralis majör kası inferolateral kenarı boyunca aksillar fossaya uzanım göstererek aksiller kuyruğu (Spence kuyruğu) oluşturur (19).

Meme, üzerini kaplayan cildin dermisine sağlam cilt ligamanları (*Ligamentum retinacula cutis*) ve asıcı Cooper ligamanları ile sıkıca bağlıdır. Memenin superior kesimlerinde daha gelişmiş olan Cooper ligamanları fibröz bağ dokusundan oluşur ve meme bezindeki lobulleri destekler. Memenin en çıkıntılı merkez noktasında meme başı (*papilla mammaria*) bulunur. Areola olarak adlandırılan pigmente cilt ile çevrilidir. Areolada çok sayıda sebace bez, ter bezi ve modifiye meme dokusu olan Montgomery bezleri bulunmaktadır. Sebace bezler gebelikte genişler ve ürettikleri yağlı salgı ile meme başını ve areolayı emzirme süresince oluşabilecek mekanik hasara karşı korur. Meme başı konik veya silindirik şekildedir, içerisinde kıl folikülü, yağ veya ter bezi bulunmaz (19, 20).

Memeyi besleyen arterler medialde internal mamarian (torasik) arter ve perforan dalları, lateralde ise aksiller arter ile dalları olan torakoakromial, lateral ve dorsal torasik arterlerdir. Memenin yüzeysel venleri areola etrafında ve derinin hemen

altında geniş bir ven ağı meydana getirirler. Derin venler ise arterlere eşlik ederler. Yüzeyel ve derin venler anastomoz yaparlar. Venöz drenajın büyük kısmı aksiller vene olmaktadır. Ayrıca internal mamarian, lateral torasik, epigastrik ve interkostal venler de venöz drenajda rol oynar. Lenfatik sistem yüzeyel ve derin lenfatik pleksustan oluşur. Her iki pleksus subareolar bölgede anastomoz yapar. Memenin lenfatik drenajının %75'i aksiller lenf nodlarına gerçekleşir. Ayrıca internal mamarian ve interkostal zincirlere de drenaj olmaktadır. Memenin innervasyonu 2.-6. interkostal sinirlerin lateral ve kütanöz dalları ile olur (19).

Meme parankiminde terminal kanallar, asinuslar ve özelleşmiş destekleyici stromadan oluşan 15-20 adet tubuloalveoler glandüler doku lobu (*lobus glandulae mammae*) bulunur. Her bir lobül meme başına açılan bir laktifer duktus (*ductus lactiferi*) aracılığı ile drene olur. Her bir lobda duktüllerin (asinus) ve onların açıldığı terminal duktusları içeren 20-40 adet terminal duktal-lobüler ünite (TDLU) bulunur (Şekil 1).



Şekil 1. TDLU ve memenin histolojik yapısı

TDLU memenin en küçük fonksiyonel yapısal birimidir. TDLU'de terminal kanallar, özelleşmiş lobüler stromadaki yerleşim yerine göre ekstralobüler veya

intralobüler olabilir. Lobüllerin içindeki stroma ince kollajen fibriller, yoğun retikülün ve çok sayıda küçük damar içeriği sayesinde özelleşmiş bir yapıya sahiptir ve interlobüler stromadan daha hücrelidir. Terminal duktuslar subsegmental (majör) duktuslara, subsegmental duktuslar da laktifer (segmental) duktuslara açılır. Herbir laktifer duktus meme başına doğru seyir gösterip laktifer sinüs olarak isimlendirilen dilate segmentlerini oluşturup, meme başında birleşir. Laktifer duktusların çevresinde radial yerleşimli düz kas lifleri ve çevresinde yoğun bağ dokusu bulur. Bu düz kasları değişik stimuluslar ile meme başının erekte olmasını sağlar (19, 20).

Laktasyonda olmayan memenin boyutunu ve şeklini glandüler yapıyı çevreleyen subkutan yağ dokusunun miktarı belirler. Meme boyutları yaşla, menstrüel siklusla ve gebelikle değişmektedir. Menapoz sonrası hormonal durumdaki değişiklik sonucu meme parankiminde regresyon veya involusyon gerçekleşip, meme parankimi yağ ve bağ dokusu ile yer değiştirir (19, 20).

2.2. Meme Lezyonları

2.1.1. Benign lezyonlar

2.2.1.1. Fibrokistik değişiklikler

Terminal duktuslar, lobüller ve stromal dokudaki fibrozis gelişimi ile sonuçlanan benign hücresel proliferasyondur. Kistlerin, fibrozis ve adenozisin görülmesiyle tanınan histopatolojik bir tanıdır. Değişiklikler geniş bir spektrumu kapsar, asemptomatik veya semptomatik olabilir. Her iki memede veya tek memede fokal, bölgesel veya yaygın olarak izlenebilir. Mammografide adenozis alanları dağınık punktat kalsifikasyonlar, fibrozis fokal asimetrik ve kaba kalsifikasyonlar şeklinde izlenebilir. MR görüntülemesinde meme parankiminde dağınık yerleşimli 5 mm'den küçük fokal kontrast tutulumları izlenir (21-25).

2.2.1.2. Kistler

Kistler TDLU'nin obstrüksiyonuna veya sekresyon dengesizliğine bağlı genişlemeleri sonucu gelişirler. 3 mm'den küçük kistlere mikrokist adı verilir ve normal bir bulgu olarak kabul edilir. 3 mm'den büyük makrokistler yetişkin kadın popülasyonunun %50'sinde izlenir. US görüntülemeye anekoik veya içerisinde ince septalar izlenen kistlerde ileri tetkike ihtiyaç yoktur (21-25).

2.2.1.3. Fibroadenom

Fibroadenom en sık görülen benign solid meme lezyonudur. İçerisinde glandüler, fibrotik komponentleri bulunan, lobul stromasındaki proliferasyonun eşlik ettiği östrojen ile ilişkili benign bir tümördür. Genellikle adolesan dönem ile 40 yaş arasında görülür. Fibroadenomlar %20 oranında birden fazla sayıdadırlar. US'de genellikle düzgün sınırlı oval şekilli ve lobule lezyonlar olarak izlenirler. MR'da lezyon içerisinde kontrast tutmayan siyah septalar izlenir. Mammografide myxoid dejenerasyon gösteren fibroadenomların içerisinde *popcorn* kalsifikasyon olarak bilinen kaba kalsifikasyonlar izlenir (21-23).

Dev veya juvenil fibroadenom olarak adlandırılan daha sellüler bir alt tipi mevcuttur. 10-20 yaş arasında genelde soliter olarak izlenir. Görüntüleme ve histopatolojik olarak filloides tümörden ayrımı zordur (26).

İçerisinde 3 mm'den büyük kistler, sklerozan adenosis, epitelyal kalsifikasyonlar ve papiller apokrin değişiklikler izlenen lezyonlar kompleks fibroadenom olarak adlandırılır (22, 23, 26).

2.2.1.4. Filloides tümörü

Histolojik ve radyolojik olarak fibroadenoma benzerler. Fibroadenoma göre daha yaşlı hastalarda görülür. Hızlı büyüyen, büyük meme kitleleridir. Lezyonların büyük çoğunluğu benign karakterde olmasına karşın, %10-15 oranında malign olabilirler.

Malign tümörlerde akciğer metastazı izlenir. İçerisinde büyük kavernöz yapılar şeklinde kistik alanlar, dejenerasyon ve kanama odakları izlenebilir (21-23, 27).

2.2.1.5. Fibrozis

Fokal, stromal veya fibrokistik değişiklik ile ilişkili olarak izlenebilir. Biopsi materyalinde fibröz doku hakimiyeti izlendiğinde bildirilen histopatolojik bulgudur. Fokal fibrozis radyolojik olarak asimetri veya kitle olarak izlenip, meme kanseri ile karışabilir (21-23,28).

2.2.1.6. Adenozis

Glandüler yapıların proliferasyonu ile karakterize benign oluşumlardır. Terminal intralobüler duktuslarda epitelyal proliferasyonu ve myoepitelyal hücrelerin aşırı büyümesi izlenir. Adenoziste kitlesel görünüm oldukça nadirdir. Mammografide amorf, pleomorfik veya punktat, grup yapan veya diffuz kalsifikasyonlar izlenebilir. Görünüme stromal sklerozis eşlik edebilir (sklerozan adenozis), bu durumda lezyonun palpabil olma ve kalsifikasyon içermeye ihtimali artar (21-23).

2.2.1.7. Epitelyal hiperplazi

Normal duktus tek sıra epitel ile döşelidir. Epitelyal hiperplazide epitel hücrelerinin benign proliferasyonu ve çok katlı epitel hücre dizisi izlenir. Sıklıkla terminal duktus epitelinde izlenir (duktal hiperplazi). Ancak lobuler epitelde de görülebilir (lobuler hiperplazi). Genellikle palpabil bir kitle oluşturmaz ve diğer meme lezyonlarının biyopsisi sonucu insidental olarak izlenir (23).

2.2.1.8. Duktal ektazi

Genişlemiş subareolar duktuslar ve içlerinde selüler debris birikimi ile karakterizedir. Klinikte meme başı akıntısı ve ağrı gibi semptomlar izlenebilir. Tabloda yaygın

sekretuar kalsifikasyonlar ile birlikte inflamasyon komponenti de mevcutsa lezyon histopatolojik olarak plasma hücreli mastit adını alır (21-23).

2.2.1.9. Papillom

Ektatik subareolar laktifer duktus içerisinde izlenen saplı hiperplastik epitelyal lezyonlardır. Soliter intraduktal papillom kanlı veya seröz meme başı akıntısının en sık sebebidir. Mammografide nadiren subareolar küçük kitle olarak izlenebilir, ancak genellikle US incelemede dilate duktusun izlenmesi ile tanı alırlar. Nadiren benign kalsifikasyonlar içerebilirler (*raspberry* kalsifikasyonları). Papillomatoziste ise, lobülün hemen proksimalinde laktifer duktus lümeninde periferik yerleşimli çok sayıda papillom izlenir. Soliter intraduktal papillomun aksine papillomatoziste malignite riski artmıştır (21-23).

2.2.1.10. Radyal skar

Önceden geçirilmiş bir girişime bağlı olmayan idiopatik skar oluşumudur. Patolojik görünüm sklerozan duktal hiperplazidir. Mammografide kanser ve geçirilmiş bir cerrahi skar ile aynı bulgulara sahip olup, spikülasyon ve yapısal distorsiyon izlenebilir. Radyal skar genellikle palpabil değildir ve görüntülemeye santral kitle izlenmez. Mammografide radyal skar içerisinde kalsifikasyonlar izlenebilir. Atipik duktal hiperplazi, atipik lobuler hiperplazi, DCIS ve lobular karsinoma in situ (LCIS) ve tubuler karsinoma radyal skar ile ilişkili izlenebilen patolojilerdir (21-23).

2.2.1.11. Psödoanjimatöz stromal hiperplazi (PASH)

Stromal dokudaki myofibroblastların proliferasyonu ile oluşan benign lezyonlardır. İnsidental yakalanmış mikroskobik bir odak olarak izlenebileceği gibi, US görüntülemeye hipoekoik, mammografide düzgün sınırlı, kalsifikasyon içermeyen kitle olarak da görülebilir. Takipte boyutları artabilir ve cerrahi eksizyon sonrası reküransi izlenebilir (21-23).

2.2.1.12.Hamartom (Lipofibroadenoma)

Boyutları 3-5 cm olabilen, büyük kitlelerdir. Tümörün içerisinde değişken oranlarda yağ izlenir ve görüntülemeye meme dokusundan ayrımı zordur. Tipik olarak tümörün itilmiş trabeküllerden oluşan psödokapsülü mevcuttur (21-23).

2.2.1.13.Lipom

Memede çok sık izlenen bir tümördür. Genellikle 40 yaş üstü kadınlarda görülür. Kitle mammografide lüsenz olarak izlenir ve bazen kalsifiye olabilen ince bir kapsülü mevcuttur. Ele gelen, yumuşak kitlelerdir (21-23).

2.2.1.14.Galaktosel

Laktasyon döneminde en sık izlenen benign lezyondur. Yoğunluğu artan sütün kanalları tıkanması sonucu oluşan süt içerikli kistlerdir. En sık 20-30 yaş aralığındaki kadınlarda görülür. Mammografide sütün yağ içeriğinden ötürü tamamen lüsenz olarak izlenebilir, mediolateral planda lezyonda yağ-sıvı seviyelenmesi izlenebilir (21-23).

2.2.1.15.Dezmoid tümör (Fibromatozis)

Ekstraabdominal dezmoid tümörler çok nadir izlenen meme lezyonlarıdır. Pektoral kasa yakın yerleşimli spiküle kontürlü lezyonlardır. Görüntüleme özellikleri meme kanserine benzer, ancak asla mikrokalsifikasyon içermezler (21-23).

2.2.1.16.Granüler hücreli tümör

Memede nadir görülen, eosinofilik sitoplazmik granüller içeren hücrelerden oluşan bir tümördür. Meme görüntülemesinde lezyonun irregüler açılı sınırları ve US görüntülemeye akustik gölgelenme oluşturması nedeniyle meme kanseri ile

karışabilir. Granüler hücreli tümör, dezmoid tümör ve filloides tümörü ile birlikte memenin lokal agresif lezyonları olarak sınıflandırılabilir (21-23).

2.2.1.17. Sebase kist

Cilt altında yerleşimli keratin ile dolu kistlerdir. İnflame olabilirler. US görüntülemeye hipoeoik lezyon ve lezyonun cilde hipoeoik lineer bağlantısı görülebilir (23).

2.2.1.18. Mastit

Gençlerde laktasyon ile ilişkili, klinikte ağrı ve eritemin izlendiği stafilokokal enfeksiyon akut mastite (puerperal mastit) neden olur. Yaşlı hastalarda sebase bezlerin enfeksiyonuna sekonder olarak izlenen mastit (non-puerperal mastit) sıklıkla abse oluşumuna neden olabilir. Memede daha nadir olarak tüberküloz ve sarkoidoza bağlı kronik granüloamatöz inflamasyon ile seyreden granüloamatöz mastit, subareolar bölgede aseptik inflamasyona bağlı gelişen plazma hücreli mastit ve daha da nadir olarak blastomiçes ve şistomiyaza bağlı parazitik mastit görülebilir (22, 23).

Mammografide memede diffüz dansite artışının izlendiği alanlarda, abse formasyonuna bağlı fokal kitle görünümü olabilir. Mastite eşlik eden aksiller lenfadenopati, meme başı çekintisi ve inflamasyona bağlı ciltte ve trabeküllerde izlenen kalınlaşma özellikle yaşlı hastalarda radyolojik olarak inflamatuvar kansere benzer bir görünüm oluşturabilir (22, 23).

2.2.1.19. Yağ nekrozu

Travmaya, cerrahiye ve radyoterapiye sekonder gelişebilir. Histolojik olarak lipositlerin nekrozu, yağın likefaksiyonu (buna bağlı yağ kistleri oluşur) ve fibrozis izlenir. Yağ nekrozunda mammografide tipik olarak rim tarzında kalsifikasyon izlenir. Kaba kalsifikasyonlar ve daha nadir olarak mikrokalsifikasyonlar da

izlenebilir. Sınırları düzensiz ve spiküle olabilir, kanserden ayrımı oldukça güçtür. MR görüntüleme lezyondaki yağ varlığı gösterir. Kanserden farklı olarak yağ nekrozunda lezyon boyutları zaman içerisinde küçülür (22, 23).

2.2.2. Karsinom riskini arttıran benign lezyonlar

Fitzgibbons ve ark.'nın (29) çalışmasına dayanan veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Daha önce benign meme lezyonlarında değinilmiş olan bazı lezyonların özel histopatolojik alt tiplerinin invaziv meme karsinomu relatif riskinde artışa neden olduğu ortaya konmuştur (29, 30).

Tablo 1. Benign lezyon ile ilişkili artmış invaziv meme karsinomu relatif riski

1,5-2 kat artmış risk
Kompleks Fibroadenom Atipisiz Orta veya Florid Hiperplazi Sklerozan Adenozis Atipik hiperplazi göstermeyen Soliter Papillom
4-5 kat artmış risk
Atipik Duktal Hiperplazi Atipik Lobuler Hiperplazi

2.2.2.1. Lobuler karsinoma in situ

LCIS'da tutulan TDLU'lerde asinuslar küçük, üniform, yuvarlak-oval nükleuslu küçük hücrelerin proliferasyonu ile dolar ve şişer. LCIS % 60-80 oranında multisentrik, %25-30 oranında bilateral izlenebilir. LCIS tanısı almış olgularda bilateral memede invaziv duktal veya lobuler karsinom gelişme riski %30 oranında bildirilmiştir (21, 23, 31).

2.2.3. Duktal karsinoma in situ

Duktal sistem içerisinde izlenen epitelyal neoplastik oluşumdur. Bazal membranı infiltre etmeden duktal ve lobular sistemde sınırlı kalması en önemli özelliğidir. En sık tarama mammografisinde kalsifikasyon izlenmesi ile tanı alırlar. MRG’de kitlesel olmayan patolojik kontrastlanma paterni gösterirler. Geleneksel olarak DCIS’in histopatolojik olarak yapısal özellikleri ve büyüme paternleri göz önünde bulundurularak beş alt tipi tanımlanmıştır: komedo, kribriform, mikropapiller, papiller ve solid. Daha yakın zamanda önerilen sınıflandırma sistemleri nükleer derece ve nekroz varlığını temel alarak DCIS’i düşük, orta ve yüksek derece olarak üçe ayırmaktadır (21, 23, 32).

2.2.4. İnvaziv meme karsinomu

2.2.4.1. İnsidans ve sınıflama

Meme kanseri dünya çapında kadın mortalite ve morbiditesinin en önemli sebeplerinden birisidir. Kadınlarda görülen tüm kanser türlerinin %31’ini meme kanseri oluşturmaktadır ve kansere bağlı ölümlerin %17-18’i meme kanseri nedeniyle olmaktadır. Kanser ölümlerinde meme kanseri akciğer kanserini takiben ikinci sırada yer almaktadır (1, 2).

Memede görülen tüm malign kitlelerin %99’unu TDLU’dan köken alan epitelyal tümörler (adenokarsinom) oluşturur. İnvaziv meme karsinomu terimi çok geniş bir histolojik tanı çeşitliğini içerisinde barındırmaktadır. Meme kanserlerini sınıflamada en sık kullanılan sınıflama, son olarak 2012 yılında güncellenen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasıdır (Tablo 2). Son WHO sınıflamasında (2012) “invaziv duktal karsinom” terimi, “invaziv karsinom NST (özellik göstermeyen tipte)” olarak değiştirilmiştir. Yazarların genel görüşüne göre duktal terimi geleneksel ama doğru olmayan bir terimdir. Yazarlar duktal karsinomun sadece duktus epitelinden kaynaklandığına dair kesin bir kanıtın bulunmadığını

belirtmişlerdir (33). Ancak bu tezin devamında güncel patoloji kaynaklarında da yapıldığı gibi “invaziv duktal karsinom” terimi kullanılacaktır (34).

Tablo 2. WHO 2012 İnvaziv Meme Karsinom Sınıflaması

İNVAZİV MEME KARSİNOMLARI	
-Özellik göstermeyen tipte (NST) invaziv Karsinom ○ Pleomorfik Karsinom ○ Osteoklast Benzeri Stromal Dev Hücreli Karsinom ○ Koriokarsinomatöz Özellikler Gösteren Karsinom ○ Melanositik Özellikler Gösteren Karsinom -İnvaziv Lobüler Karsinom ○ Klasik Lobüler Karsinom ○ Solid Lobüler Karsinom ○ Alveoler Lobüler Karsinom ○ Pleomorfik Lobüler Karsinom ○ Tübülobüler Karsinom ○ Mikst Lobüler Karsinom -Tübüler Karsinom -Kribriform Karsinom -Müsinöz Karsinom -Medüller Özellikler Gösteren Karsinom ○ Medüller Karsinom ○ Atipik Medüller Karsinom ○ NST Medüller Özellikler Gösteren Karsinom -Apokrin Diferansiasyonu Gösteren Karsinom -Taşlı Yüzük Hücresi Diferansiasyonu Gösteren Karsinom -İnvaziv Mikropapiller Karsinom -NST Metaplastik Karsinom ○ Düşük Grade Adenoskuamöz Karsinom ○ Fibromatozis Benzeri Metaplastik Karsinom	○ Skuamöz Hücreli Karsinom ○ İğsi Hücreli Karsinom ○ Mezenkimal Diferansiasyonlu Metaplastik Karsinom • Kondroid Diferansiasyon • Osseöz Diferansiasyon • Diğer Mezenkimal Diferansiasyon Tipleri -Mikst Metaplastik Karsinom -Miyoepitelyal Karsinom -Nadir Tipler ○ Nöroendokrin Özellikler Gösteren Karsinom • Nöroendokrin Tümör, İyi Diferansiye • Nöroendokrin Karsinom, Az Diferansiye (küçük hücreli karsinom) • Nöroendokrin Diferansiasyonlu Karsinom ○ Sekretuar Karsinom ○ İnvaziv Papiller Karsinom ○ Asinik Hücreli Karsinom ○ Mukoepidermoid Karsinom ○ Polimorfik Karsinom ○ Onkositik Karsinom ○ Lipidden Zengin Karsinom ○ Glikojenden Zengin Berrak Hücreli Karsinom ○ Sebace Karsinom ○ Tükruk Bezi/ Deri Adneksial Tip Karsinom • Silindirom • Berrak Hücreli Hidradenom

İnvaziv duktal karsinoma en sık görülen meme kanseridir (%70-80). Tanı anında boyutları 0,5-5 cm arasındadır. Mammografide klasik olarak spiküle kontürlü kitle olarak izlenir. Ayrıca fokal asimetri, yapısal distorsiyon veya eşlik eden kalsifikasyonlar olabilir. US görüntülemeye akustik gölgelenmesi bulun hipoekoik düzensiz sınırlı kitle olarak izlenir. MR görüntülemeye lezyonda T2 ağırlıklı incelemelerde hipointensite, kontrast sonrası T1 ağırlıklı incelemede hızlı ve yoğun kontrast tutulumu sonrası *washout* izlenmesi en sık beklenen bulgulardır. İnvaziv

duktal karsinomda mikroskopik olarak yoğun kollajen izlenir. Kitle lenfatiklere, perivasküler ve perinöronal boşluklara infiltrate olma eğilimindedir (21-23).

İnvaziv lobuler karsinom ikinci en sık görülen meme kanseri türüdür (yaklaşık %10). Boyutları en iyi MR görüntüleme ile belirlenebilir, diğer yöntemler boyutların olduğundan küçük gösterebilir. Spiküle kitle görünümü, izole yapısal distorsiyon veya yeni gelişmiş fokal asimetri olarak prezente olabilir. Genelde mikrokalsifikasyon içermezler. Bilateral ve multisentrik olma olasılığı yüksektir. Lezyona eşlik eden ayrı bir LCIS odağı sıklıkla görülür (21-23).

Medüller karsinom nadir görülen (%4), histolojik olarak oldukça sellüler, stroması az kitlelerdir. Mammografide kalsifikasyon izlenmesi beklenmez, US görüntülemeye yuvarlak oval veya lobulasyon gösteren kitlede akustik gölgelenme yerine akustik güçlenme izlenebilir ve bu özellikleri ile radyolojik olarak benign lezyonlardan ayrımı güç olabilir (21-23).

Müsinöz karsinom daha çok yaşlı kadınlarda izlenen nadir bir tümördür. Mammografide kısmen düzgün sınırlı kitle olarak izlenir. US görüntülemeye medüller karsinomda olduğu gibi akustik güçlenme izlenebilir (21-23).

Tübüler karsinom nadir görülen, tüm meme karsinomları içerisindeki en benign tümördür. Mammografik olarak diğer karsinomlardan ayırt edilmesi mümkün değildir. Bu kitleler yavaş büyüme eğiliminde oldukları için tanı anında diğer karsinomlara göre daha küçük boyutlarda (1-2 cm) izlenirler (21-23).

İnvaziv papiller karsinom nadir, genelde menapoz dönemine yakın ortaya çıkan bir tümördür. Klinikte kanlı meme başı akıntısı görülebilir. Kitlede kistik komponent izlenebilir. İnvaziv duktal karsinoma göre daha yavaş seyreder ve daha iyi prognozludur (21-23).

2.2.4.2. Prognostik faktörler

Meme kanseri olan hastalardaki klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır. Prognostik faktörler hastaya uygulanabilecek kemoterapi ya da hormonoterapi gibi tedavilerin yararlılığı konusunda fikir vermesi nedeniyle de önem taşımaktadır (35).

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi kanserin vücuttaki yayılımını kategorize eden bir evreleme sistemi yayınlamıştır. Bu evreleme sisteminin primer tümör sınıflamasında adı geçen prognostik faktörler tümörün invaziv veya in situ karsinom olması, tümör çapı, lokal ileri evre hastalık durumudur. Evreleme sisteminin diğer sınıflamaları lenf nodu ve uzak metastaz durumudur (36).

Aksiller lenf nodları 3 düzeyde değerlendirilir ve pektoralis minör kası bu düzeylerin belirlenmesinde anatomik referans olarak kullanılır. Pektoralis minörün inferolateralinde kalan lenf nodları düzey I, kasın derininde yerleşimli lenf nodları düzey II, superomedialinde klavikular kemiğe kadar izlenen lenf nodları düzey III olarak değerlendirilir. Aksiller lenf nodu dışında metastaz kemik, akciğer, karaciğer ve karşı memede görülür. 5 yıllık relatif sağ kalım oranları evre 0 ve 1'de %100, IIA'da %92, IIB'de %81, IIIA'da %67, IIIB'de %54, IV'te ise %20 olarak bildirilmiştir (22).

Meme kanserinde histolojik tip, histolojik grade, östrojen, progesteron reseptörü, HER-2 durumu, lenfovasküler invazyon, Ki-67 proliferasyon indeksi, DNA içeriği hastanın kemoterapi ve/veya hormonoterapiden yarar görüp görmeyeceğine karar verilmesinde önemli rol oynayan diğer prognostik faktörler olarak kabul görmektedir (35,37).

İnvaziv meme karsinomlarında tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tubulus yapılarının oranı ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlanarak, en sık kullanılan sistem olan modifiye Bloom-Richardson sisteminde hesaplanan toplam

skora göre tümörlerin histolojik gradeleri belirlenir. 10 yıllık sağ kalım oranı grade I tümörler için %85, grade II tümörler için %60, grade III tümörler için %15'dir (38).

Reseptörler, bir hormona spesifik olarak bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve hormonun bilinen fizyolojik etkilerini düzenleyen, intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki moleküllerdir. Östrojen ve progesteron reseptörleri intrasellüler proteinlerdir. Hormon-reseptör kompleksini oluşturarak kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsyonu gerçekleştirirler (39).

Östrojen reseptörü (ER) hiperplastik veya neoplastik meme dokusunun gelişimini ve diferansiyasyonunu kontrol eder. Duktal ve lobüler epitel hücrelerinde eksprese olur. ER'nin ER-alfa ve ER-beta olarak isimlendirilen iki izoformu tanımlanmıştır. Ekspresyon düzeyi klinik olarak anlamlı olan izoform ER-alfa'dır. Progesteron reseptör (PR) geninin ER ile doğrudan ilişkisi vardır. PR ekspresyonu fonksiyonel bir ER yolağı varlığı gösterir (34).

İnvaziv meme karsinomlarının %75'inde hormon reseptörleri pozitifdir. ER pozitif tümörler PR pozitiflere göre biraz daha fazladır. Reseptör pozitif tümörler hormonal tedaviye daha iyi cevap vermekte ve daha iyi prognoz göstermektedir. Reseptör pozitifliği hastanın hormonal tedaviden kesin olarak yarar göreceği anlamına gelmese de, negatif olması hormonal tedaviye cevap vermeyeceğini kesin olarak gösterir. Tümörde östrojen reseptörü ile birlikte progesteron reseptörünün de pozitif olması hormonal tedaviye cevabı arttırmaktadır (34).

HER-2, epidermal growth faktör reseptör ailesinden bir protoonkogendir. Meme karsinomlarının % 15-20'sinde eksprese olur. 17q21 gen amplifikasyonu sonucu oluşan bu proteinin overekspresyonu immunohistokimyasal yöntemle saptanabilir. Genin amplifikasyonu ise floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile tespit edilebilir. HER-2 overekspresyonu kötü prognostik parametredir ve genellikle histolojik grade'i yüksek, hormon reseptörleri negatif ve lenf nodu metastazı olan tümörlerde görülmektedir (34, 35, 37).

Ki-67 hücre siklusda görev alan, hücre proliferasyonunu gösteren nükleer bir proteindir. Hücre proliferasyon belirteçi olarak kabul edilmektedir. Ki-67 immunohistokimyasal olarak en sık MIB-1 antikoru kullanılarak çalışılmaktadır. Yüksek proliferatif indeks meme karsinomlarında kötü prognoz ile ilişkilidir (35, 37).

2.2.4.3. Moleküler sınıflama ve intrinsik alt tiplerin klinikopatolojik karşılıkları

Meme kanserleri yapılan multi-gen analiz çalışmaları sonucunda intrinsik alt tiplere ayrılmıştır. Bu alt tipler Luminal A, Luminal B, CerbB2 overekspresyonu ve Bazal benzeri olarak tanımlanmıştır. Gen analizi yapılabilen merkezlerde hastalara uygulanacak tedavinin planlaması bu alt tiplere göre yapılabilmektedir. 2013 yılında St. Gallen’de gerçekleştirilen panelde, katılımcı multidisipliner bir eksper ekibi tarafından varılan konsensus sonucu gen analizi yapılamayan merkezlerde immunohistokimyasal yöntemlerin sonuçları ile karar verilebilen, intrinsik alt tiplerin klinikopatolojik karşılıkları literatürdeki çalışmalara dayandırılarak belirlenmiştir. Bu konsensus kararına göre meme kanseri klinikopatolojik özelliklerine göre 5 alt tipe ayrılmaktadır (Tablo 3). Bunlar luminal A benzeri, luminal B benzeri- HER-2 negatif, luminal B benzeri- HER-2 pozitif, HER-2 pozitif (non-luminal) ve triple negative (duktal) tiplerdir (40).

Bu alt tiplerin prognostik açıdan birbirlerinden farklı oldukları gösterilmiştir. Östrojen reseptörü pozitif olan luminal alt tiplerin daha iyi prognozlu olması beklenmektedir. Kendi içlerinde ise luminal A benzeri, luminal B benzeri tiplere göre daha iyi prognozludur. Triple negative (duktal) ve HER-2 pozitif (non-luminal) tiplerde prognoz kötüdür (40).

Tablo 3. Meme kanseri intrinsik moleküler subtiplerinin klinikopatolojik karşılığı

İntrinsik Subtip	Klinikopatolojik Karşılığı	
Luminal A	Luminal A-benzeri	ER ve PR pozitif (PR $\geq$ 20) HER-2 negatif Düşük Ki-67
Luminal B	Luminal B-benzeri (HER-2 negatif)	ER pozitif HER-2 negatif Yüksek Ki-67 veya PR düşük-negatif
	Luminal B-benzeri (HER-2 pozitif)	ER pozitif HER-2 pozitif PR ve Ki-67 önemsiz
CerbB2 overekspresyonu	HER-2 pozitif (non-luminal)	HER-2 pozitif ER ve PR negatif
Bazal benzeri	“Triple negative” (duktal)	ER ve PR negatif HER-2 negatif

2.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.3.1. Mamografi ve ultrasonografi

Mamografi, memede yoğunlukları ve atom numaraları birbirine yakın olan glandüler ve yağ dokuları ile meme lezyonlarını değerlendirmede kullanılan özel bir yumuşak doku radyografisi tekniğidir (41).

Mamografi memenin primer tarama yöntemidir. Mamografik taramanın meme kanserinde mortaliteyi önlemeye katkısı randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiş olup, 40 yaş sonrası kadınlarda 1 yıllık aralar ile 70-74 yaşına kadar tarama yapılması önerilmektedir (42-45).

Meme görüntülemesinde US, mamografiyi tamamlayıcı bir araç olarak görülmektedir. US'nin mamografide görülen veya palpe edilen lezyonun solid veya kistik olduğunun, solid kitle lezyon ise malign veya benign olma olasılığının

araştırılması dışında, mammografi alanı dışında kalan lezyonların araştırılması ve 30 yaş altı hastalarda klinik şikayetlerin değerlendirilmesi gibi endikasyonları mevcuttur (46, 47).

Amerikan Radyoloji Derneği, meme lezyonlarında malign-benign ayırımında yorum karmaşasına son vermek ve lezyon takip protokollerini belirlemek için “Breast Imaging Reporting and Data System” (BI-RADS®) adında bir sistem geliştirmiştir (48).

Rutin bir mamografi incelemesinde mediolateral oblik ve kraniokaudal pozisyonlarda izlenen lezyonlara kitle denir. Kitleler BI-RADS® sözlüğüne göre şekil, sınır-kenar ve dansite özelliklerine göre değerlendirilir. Bir kitlenin şekli belirsizleştikçe, sınırları düzensizleştikçe ve dansitesi arttıkça malign olma olasılığı artmaktadır (48,49).

Benzer şekilde memenin US incelemesinde de şekilsizlik, kesin olmayan spiküler kenarlar, kenarlarda açılanma, sınırlarda düzensizlik, paralel olmayan oryantasyon, akustik gölgelenme gibi bulgular izlenen kitlenin malign olma olasılığını arttırmaktadır (48).

Dijital mamografi son yıllarda konvansiyonel mamografinin yerini almaktadır. Yapılan çalışmalar dijital mamografinin kanser taramasında konvansiyonel mamografiye belirgin tanısal üstünlüğünü göstermemiş, çalışmaların sonuçları karşılaştırılabilir düzeylerde izlenmiştir. Ancak dijital mamografi ile film-ekran radyografisinin gerektirdiği film ve kalite kontrol masrafları azalmaktadır. Ayrıca dijital mamografi bir tarama yöntemi için önemli olan görüntünün hızlı elde edilmesi, kolay saklanması ve paylaşımı gibi avantajlar sağlamaktadır (50-52).

Gelişen dijital dedektör teknolojisi, dijital meme tomosentez görüntülemesinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu yöntemde 50 derecelik bir açı oluşturarak elde edilen kesitsel üç boyutlu görüntü ile iki boyutlu mamografideki süperimpozisyon gürültüsü ortadan kaldırılarak, mamografik taramada hem spesifite, hem de sensitivitede artış sağlanması amaçlanmıştır (53).

2.3.2. MR görüntüleme

Memede MR uygulamaları önemli bir görüntüleme modalitesi olarak kabul edilmektedir. Yüksek kontrast rezolüsyonuna sahip olması, multiplanar görüntü alabilme yeteneği, iyonizan radyasyon içermemesi ve dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak tanınması MR görüntülemenin önemli üstünlükleridir (54, 55).

MR ile lezyonlarda morfolojik ve intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrasındaki incelemelerde kinetik analizler yapılarak benign-malign ayrımında diagnostik kriterler geliştirilmiştir. MR görüntülemesinde benign-malign lezyon ayrımında istenen spesifite değerlerine ulaşılmamasına karşın, yüksek sensitivite (%86-100) değerleri izlenmiştir. Bu nedenle mamografi ve ultrasonografinin yetersiz kaldığı durumlarda MR görüntüleme malign-benign ayrımında tamamlayıcı bir rol oynamaktadır (2-4, 22, 54, 55).

Yapılan çalışmalar MR görüntüleme ile meme kanseri tanısında multifokal odak değerlendirmesinin ve kontralateral memenin değerlendirilmesinin daha etkili bir şekilde yapılabildiğini, MR görüntülemenin biyolojik olarak agresif karakterdeki duktal karsinoma insitu vakalarını göstermede mamografiye göre çok daha etkin bir yöntem olduğu göstermiştir (2-4, 22, 54, 55).

Meme kanseri evrelemesi, yüksek risk grubundaki olguların taranması, çok odaklı ve bilateral meme kanseri şüphesi, metastatik olguda okkult meme kanserinin araştırılması, preoperatif cerrahi planlaması, pozitif cerrahi sınır varlığı, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, postoperatif değişiklikler ile reküren kanserin ayrımı ve meme implant değerlendirmesi memede MR endikasyonlarıdır (22, 54, 55).

Meme MR görüntüleme 1.0 Teslanın üzerindeki cihazlar ile gerekli uzaysal rezolüsyona ulaşabilmek için 1-3 mm'lik küçük kesit kalınlığı, büyük görüntüleme matriksi ve küçük piksel boyutu ile gerçekleştirilmez. İnceleme pron pozisyonunda özel bilateral meme koili kullanılarak gerçekleştirilmelidir (54, 55).

Meme MR görüntülemesinde tüm dünyaca kabul edilmiş belirli bir protokol mevcut değildir. Görüntüler aksiyal veya sagittal planlarda elde edilebilir. Bazı

lezyonlar kontrast tutulumu sonrasında yağ ile izointens görülebileceklerinden yağ baskılı kesitler ya da subtraksiyon görüntüler görüntülerin değerlendirilmesinde faydalıdır. T2 ağırlıklı görüntüler kist gibi içi sıvı dolu yapıları göstermede ve kan ürünlerini, sıvı ve fibrozisten ayırmada yardımcıdır. Meme MR görüntülemesi için en önemli gerekliliklerin başında, gadolinium şelatı bir intravenöz MR kontrast maddesi kullanımı gelir. Kontrastsız incelemelerde fibroglandüler meme dokusu ile kitleler arasında ayırım yapmak mümkün olmayabilir. T1 ağırlıklı sekansa yapılan kontrastlı dinamik inceleme görüntülemenin temporal rezolüsyonunu belirler. Dinamik incelemede kontrastsız ve ardından 60-180 saniye arasında kısa aralıklarla kontrastlı görüntüler elde edilir (54, 55).

BI-RADS® sisteminde memede izlenen bir kitlenin tıpkı diğer modalitelerde olduğu gibi şekli ve sınırları değerlendirilir. Diğer modalitelerden farklı olarak BI-RADS® sisteminde MR görüntülemesinde izlenen kitlelerin değerlendirilmesinde internal kontrast madde tutulum karakterleriyle, erken ve geç fazlardaki kinetik kontrast eğrileri dikkate alınır. Heterojen ve rim tarzındaki internal kontrast tutulumu, giriş fazında hızlı kontrast tutulumu sonrası geç fazlarda lezyonun kontrastı bırakması şeklinde izlenen “wash-out” ve geç fazlarda eğrinin sabit kalması ile karakterize “plato” paternleri malignite düşündürür (48).

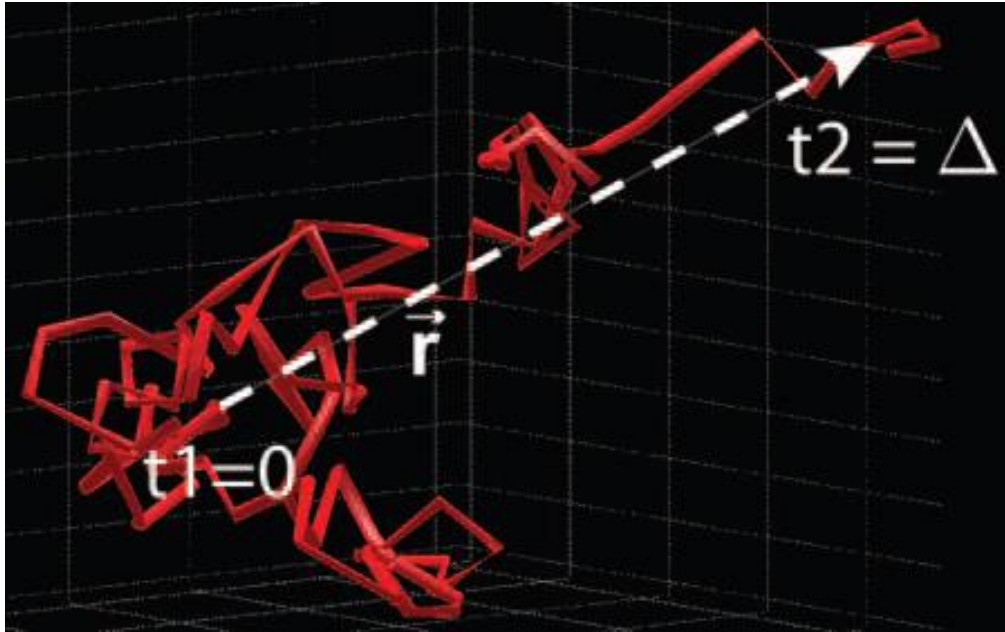
2.3.3. Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme

2.3.3.1. Temel fizik prensipleri

Moleküler difüzyon veya diğer adıyla *Brownian* hareketi ilk olarak 1905 yılında Albert Einstein (56) tarafından kaleme alınan bir makale ile resmen ispatlanmıştır. Bir sıvı içindeki bir molekülün termal enerji ile tetiklenmesi sonucu randomize bir şekilde yer değiştirmesine moleküler difüzyon denir. Su moleküllerinin hareketi tamamen rastlantısaldır ve bu hareketi kısıtlayan tek şey suyun bulunduğu kabın sınırlarıdır. Bu hareketi en iyi şekilde tanımlamanın yolu hareketin istatistiksel olarak yer değiştirme dağılımını ortaya koymaktır. $t=0$ zamanında, belirli bir N sayısında su molekülü işaretlenip, moleküllerin her birinin bir Δ zaman aralığı sonrası r yer

değiştirme uzaklığı ölçüldüğünü varsayalım (Şekil 2). Sonuçta tüm işaretli moleküllerden her farklı r uzaklık değerine yer değiştirmiş olan n sayıdaki su molekülünü ayrı ayrı not edelim. Elde ettiğimiz verilerle bu moleküllerin tüm işaretli moleküllere olan relatif oranı (n/N) ile yer değiştirme r mesafesini karşılaştıran bir histogram çizdiğimizde, çok az sayıda molekülün uzak mesafelere gittiği, çoğu molekülün ise kısa mesafe ilerlediği görülecektir. Serbest su moleküllerinin bu yer değiştirme dağılımının oluşturduğu histogram bir *Gaussian* (çan eğrisi) fonksiyonudur (57).

37°C’de $\Delta=50$ msec zamanda su moleküllerinin karakteristik yer değiştirme mesafesi 17 μm ’dir. Bu değer *Gaussian* fonksiyonuna göre su moleküllerinin en yüksek olasılıkla yer değiştireceği mesafedir. Bu termal enerjide su moleküllerinin yaklaşık %32’si en fazla bu mesafeye kadar yer değiştirirken, sadece %5’i bu mesafenin iki katı olan 34 μm uzaklığı geçebilmektedir (58) .



Şekil 2. Δ zaman aralığında tek bir su molekülünün yaptığı randomize hareket (kırmızı çizgi) sonucu yer değiştirmesi.

t = zaman, r = yer değiştirme vektörü (kesintili beyaz ok)

Homojen bir ortamda difüzyon, *Gaussian* dağılımına sahiptir. Bu dağılım molekülün tipine, ortamın ısısına ve difüzyon zamanına göre daralıp genişleyebilir.

İstatistiksel olarak *Gaussian* dağılım fonksiyonunun genişliği tek bir parametre ile kontrol edilir: Varyans (σ^2). Varyans formülünde iki değişken mevcuttur: Δ difüzyon zaman aralığı ve D difüzyon katsayısı. Difüzyon katsayısı molekülün yer değiştirdiği ortamdaki viskoziteyi karakterize eder. 37°C’de suyun difüzyon katsayısı $D = 3 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ ’dir. Difüzyon zaman aralığı arttıkça, varyans büyür (57) (Şekil 3).

$$\sigma^2 = 2 \cdot D \cdot \Delta$$

Şekil 3. Varyans formülü

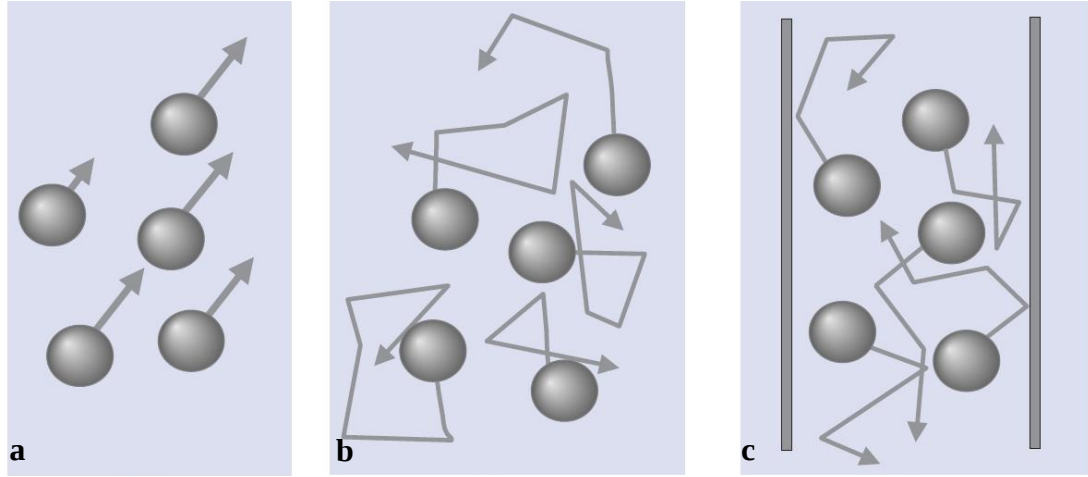
σ^2 : varyans, Δ difüzyon zaman aralığı, D difüzyon katsayısı

Bir görüntüleme vokseli içerisinde bulunan su molekülleri topluluğunun global davranışını tanımlamak için aynı anlama gelen yer değiştirme dağılımı (*displacement distribution*), yer değiştirme olasılığı yoğunluk fonksiyonu (*displacement probability density function*) ve moleküler yer değiştirme görüntüsü (*image of molecular displacement*) terimleri kullanılır. Homojen bir ortamda, moleküller sadece termal enerji tarafından tetiklenirse (yer değiştirme sadece difüzyon sürecine bağlı gelişirse), yer değiştirme dağılım yoğunluğu merkezde toplanır. Bunun anlamı tüm moleküllerin ortalama veya net yer değiştirme uzaklığının sıfıra eşit olduğudur (57).

Moleküler yer değiştirmeyi ısı dışında diğer faktörler de etkileyebilir. Örneğin bir borudaki basınç değişimi moleküler yer değiştirmeyi etkileyebilir. Türbülans veya sürtünmenin olmadığı ideal bir düzende bu etki ile tüm moleküller sıfıra eşit olmayan aynı sabit r değerinde yer değiştirir ve buna akı (*flux*) adı verilir. Moleküler yer değiştirmede difüzyon ve akı beraber izlenebilmesine karşın, tıbbi görüntülemede üzerinde durulan ve genellikle moleküler yer değiştirmenin yerine geçen daha spesifik terim difüzyondur (57).

Serbest difüzyonda, su moleküllerinin yer değiştirmesini kısıtlayan hiçbir engel yoktur. Moleküller yer değiştirme için sabit bir yön bulunmaz, difüzyon her yöne izotropik olarak gerçekleşir. Serbest difüzyonun gerçekleştiği homojen bir ortama başka bir madde ilave edildiğinde randomize yer değiştiren moleküller bu

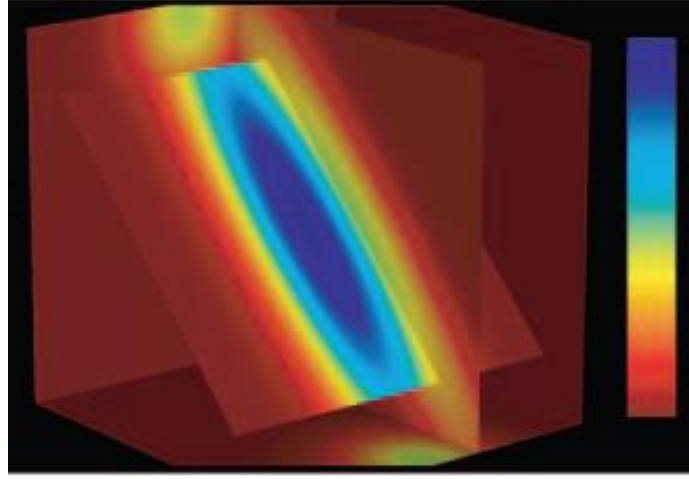
yeni engele takılırlar ve moleküller için beklenen yer değiştirme uzaklığı kısalır. Bir görüntüleme vokseli içerisinde bu olay takip edilirse, ortamın moleküler yer değiştirme dağılımında farklılık gözlenir ve yer değiştirme dağılımındaki farklılık sudaki kısıtlanmayı yansıtır (57-59).



Şekil 4. Moleküler yer değiştirme örnekleri. a) akı, b) izotropik difüzyon, c) anizotropik difüzyon.

Biyolojik dokular yüksek oranda heterojen ortamlardır. Birbirinden farklı difüzyon katsayılarına sahip pek çok katmandan ve değişik oranlarda sıvı geçişine izin veren bariyerlerden oluşurlar. Biyolojik dokularda difüzyona bağlı randomize moleküler yer değiştirme uzaklığı, kompartmanlar arası sınırlara (hücre membranı, yarı geçirgen membranlar gibi) ve diğer moleküler engellere bağlı beklenen serbest difüzyon uzaklığına göre daha kısadır (Şekil 4). Su moleküllerinin difüzyonu hücresel yoğunluğu daha yüksek olan dokularda daha fazla kısıtlanır (tümör dokusu gibi). Çizgili iskelet kası, kalp kası ve beyaz cevher gibi dokularda hücrelerin özel demetler şeklinde dizilimleri vardır. Bu dokularda su moleküllerinin hareketi demetsel hücre dizilimine dikey yönde büyük oranda kısıtlıdır ve difüzyona bağlı yer değiştirme paralel yönde gerçekleşir. Böyle bir durumda difüzyonun yer değiştirme dağılımında, serbest difüzyonda olduğu gibi izotropiden bahsedilemez. Moleküler difüzyon özellikleri difüzyon yönüyle birlikte değişmektedir, bu duruma anizotropi

adı verilir. Bu tip dokularda difüzyonun üç boyutlu moleküler yer değiştirme olasılık görüntüsü bir elips şeklinde olabilir veya bir puroya benzetilebilir (57, 58) (Şekil 5).



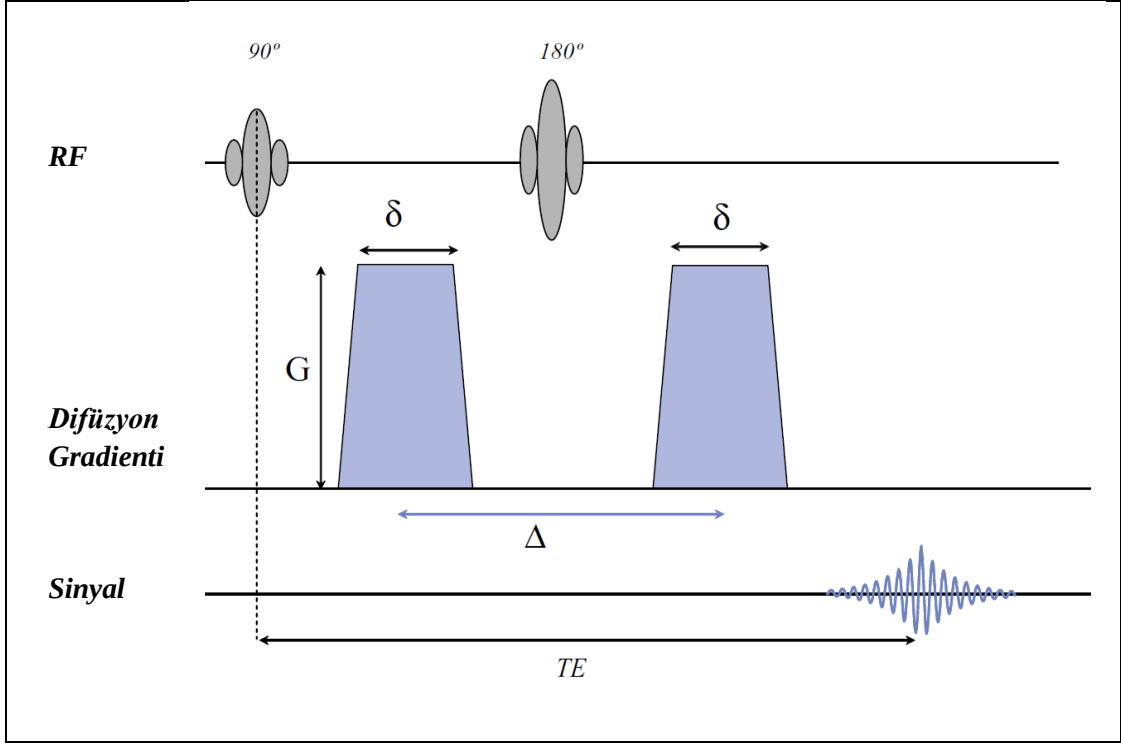
Şekil 5. Çizgili iskelet kası, kalp kası ve beyaz cevher gibi özel demetler şeklinde hücresel dizilime sahip bir dokuyu içeren vokselin üç boyutlu difüzyon olasılık diagramı, renk spektrumunda mavi renk yüksek, kırmızı renk düşük difüzyon olasılığını göstermektedir.

Moleküler difüzyonda anizotropiden başlıca sorumlu doku komponentinin hücre membranı olduğu gösterilmiştir (60).

2.3.3.2. Pulsed gradient spin eko (PGSE) sekansı

MR görüntülemeye difüzyona bağlı yer değiştirme dağılımını gösterebilmek için, difüzyonun ölçülebilir bir sinyal intensitesi ile ilişkili olması gerekir. 1950’de Hahn (61) heterojen manyetik alan varlığında moleküllerin yaptığı spin hareketlerinin sinyal intensitesinde azalmaya neden olduğunu ortaya koymuştur. 1956’da Torrey (62), yaptığı MR spektroskopi deneyinde difüzyon ile Bloch’un temel nükleer manyetizasyon denklemini birleştirmeyi başarmış ve Bloch-Torrey denklemini oluşturmuştur. Bu gelişmelerin ışığında 1965 yılında Stejskal ve Tanner (63) difüzyonu ölçebildikleri MR spektroskopi deneylerini bildirdiler. Araştırmacılar manyetik alanın gradient yönünde hareket eden spinlerin gradient aksındaki pozisyonlarına göre farklı manyetik alan şiddetlerine maruz kaldıkları gözleminden

yola çıkarak, deneylerinde pulsed gradient spin eko (PGSE) sekansını kullanmışlardır (63).



Şekil 6. Temel PGSE sekansı.

G = difüzyon kodlayan gradientin büyüklüğü, δ = difüzyon kodlayan gradientin süresi, Δ = difüzyon zaman aralığı, TE = time to echo, RF = radyofrekans

PGSE sekansında 90° ve 180° spin-eko radyofrekans (RF) puls çifti ve 180° RF pulsunun öncesine ve sonrasına yerleştirilmiş iki adet geniş ve eşit difüzyon gradienti mevcuttur (57, 59) (Şekil 6).

90° RF pulsü sonrası $t = 0$ zamanında uygulanan ilk gradient pulsü gradientin şiddetine bağlı bir faz şiftine neden olur. 180° RF pulsü gönderildikten sonra $t = \Delta$ zamanında uygulanan ikinci eşit şiddetteki gradient pulsü ise ilk gradient pulsunun oluşturduğu faz şiftini geri çevirmek için kullanılır. Δ zamanı boyunca aynı lokalizasyonda kalmış tüm spinler ikinci gradient pulsü ile faz şifti öncesindeki ilk hallerine geri döner. Ancak difüzyona bağlı yer değiştirmiş spinler ikinci gradient pulsü esnasında farklı bir manyetik alana maruz kalırlar ve bu spinlerde total faz şifti gerçekleşir. Bu durum ölçülen sinyalin intensitesinde azalmaya neden olur.

Difüzyona bağlı yer değiştirme ne kadar fazla olursa, faz şifti o kadar yüksek, sinyal intensitesi o kadar düşük olur. Difüzyon MR görüntülemenin kontrastı T2 ağırlıklı incelemenin tam tersidir. Sıvı ve hareketli dokulardan düşük, katı ve sabit dokulardan yüksek sinyal intensitesi alınır. Difüzyon kodlayan gradientin büyüklüğü (G), süresini (δ), puls genişliğini ve iki gradient arasında geçen süreye eşit olan difüzyon zaman aralığını (Δ) değiştirerek, görüntüdeki difüzyon ağırlığının derecesini, yani b değerini değiştirmek mümkündür. DW görüntüdeki sinyal gücünü ise, b değeri ve D ile gösterilen dokunun difüzyon katsayısı belirler (57, 59) (Şekil 7).

$b = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 \cdot (\Delta - \delta/3)$ A	$S(b) = S(0) \cdot \exp(-b \cdot D)$ B
---	--

Şekil 7. Difüzyon görüntülemeye formüller A) b değeri formülü B) sinyal gücü formülü.

γ = Larmor denklem sabiti, G = difüzyon kodlayan gradientin büyüklüğü, δ = difüzyon kodlayan gradientin süresi, Δ = difüzyon zaman aralığı, S = sinyal gücü, D = difüzyon katsayısı.

2.3.3.3. Görüntü oluşumu

Temel MR prensiplerine göre konvansiyonel MR görüntülemeye görüntü değişik yönlerde gradientler uygulanması ile oluşan faz ve frekans kodlu sinyallerin ölçülmesine dayanır. Ölçülen sinyallerin verileri k-space adı verilen koordinat sisteminde düzenlenir. k-space'i dolduran ham MR veri setinin görüntüye dönüşümü için Fourier transformasyonu olarak adlandırılan matematiksel operasyon kullanılır. Difüzyon görüntülemeye k-space'in yerine q-space adı verilen üç boyutlu uzaysal koordinat sistemi vardır. q-space'in koordinatları, $\gamma \cdot G \cdot \delta$ formülü ile elde edilen difüzyon gradient gücü q vektörü ile tanımlanır. b değeri, gradient gücü q 'nın karesi ve difüzyon zaman aralığı Δ ile doğru orantılıdır. Difüzyon MR görüntüleme yöntemlerinde, kullanılan yöntemeye göre sayısı değişen tekrarlayan PGSE sekansları uygulanarak, farklı iki gradiyent pulsunun arasında sabit bir difüzyon zaman aralığı Δ değeri ile gradient gücündeki ve yönündeki varyasyonlara bağlı elde edilen

sinyallerin ham verisi ile doldurulur. Daha sonra veri seti konvansiyonel MR görüntülemeye olduğu gibi Fourier transformasyonu ile görüntü oluşturulur. Difüzyon görüntülemeye elde edilen görüntüler difüzyon ağırlıklı olmayan, gradient gücünün sıfıra eşit olduğu ($b=0$ ve $q=0$) bir referans görüntü alınarak karşılaştırılırlar (57).

2.3.3.4. DW görüntüleme

DW görüntüleme, difüzyon görüntüleme yöntemlerinin en basitidir. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü belirli bir b değeri olan, tek bir PGSE sekansı uygulandıktan sonra elde edilen, tek bir difüzyon gradienti yönünde, q -space'teki tek bir noktaya aittir (57).

2.3.3.5. DW ADC görüntüleme

ADC değeri en az iki farklı b değerine sahip difüzyon ağırlıklı görüntü arasındaki sinyal intensite atenüasyonu temel alınarak hesaplanan difüzyonun niceliksel ölçümüdür. Dokularda ölçülen ADC değeri difüzyon katsayısı dışında dokudaki mikropenfüzyon etkisi ve kan akımı ile de doğrudan ilişkilidir (57, 59) (Şekil 8).

$ADC = \ln (S_2 / S_1) / (b_1 - b_2)$ A	$ADC \approx D + (f / b)$ B
---	---

Şekil 8. ADC değeri A) formülü B) doku perfüzyonu ile ilişkisi.

S = sinyal gücü, b = b değeri, D = difüzyon katsayısı, f = perfüzyon faktörü.

ADC değerini etkileyen diğer faktörler arasında sıvı viskozitesi, membran geçirgenliği, suyun taşınma mekanizmaları ve su difüzyonu izlenen anatomik bölgenin yapısal tasarımı sayılabilir (57, 59).

2.3.3.6. DT Görüntüleme

DW ADC görüntülemeye, difüzyon hareketinin izotropik Gaussian dağılımı ile tarif edilen bir serbest difüzyon fizik modeline uyduğu varsayılmaktadır. Ancak özellikle hücrelerin bir demet şeklinde dizilim gösterdiği anizotropik difüzyonun gerçekleştiği dokularda ADC hesaplamaları dayandığı varsayım nedeniyle difüzyonu göstermede yetersiz kalmakta ve difüzyon yönü hakkında bilgi vermemektedir. Bu limitasyonları aşmak için, DT modeli geliştirilmiştir (57, 58, 64, 65).

İlk kez Moseley ve ark.'nın (66) 1990'da yaptığı hayvan deneyi ile anizotropik difüzyonun, görüntüleme ile değerlendirilebileceği ortaya konmuş, Bassar (67, 68) ve arkadaşlarının 1990'ların ilk yarısında yaptıkları çalışmalar ile DT görüntüleme geliştirilmiştir.

DT modelinde, ADC değerinin hesaplanmasında olduğu gibi tek bir (skalar) formül kullanılmaz. Bunun yerine difüzyonu üç boyutlu uzayda tamamıyla karakterize eden difüzyon tensor kullanılır.

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Şekil 9. Difüzyon tensor matrisi.

$\mathbf{D}$ = difüzyon tensor, D = difüzyon katsayısı

Tensor 3x3 simetrik bir matristir, bu matrisin ortasından geçen diagonal bir çizginin dışında kalan terimler birbiri ile çakışmakta ve etkisiz kalmaktadır (Şekil 9). Matematiksel anlam taşıyan terimler diagonal dizilen ve x, y ve z düzlemlerinde hareketi temsil eden D_{xx} , D_{yy} ve D_{zz} terimleridir. Ancak pratik kullanımda görüntülenen doku ile MRG tarayıcının düzlemleri birbiri ile çakışmadığından diagonal dizilim dışında kalan terimlerde dikkate alınmak zorundadır (57, 64, 65).

DT matriksi Stejskal ve Tanner'ın formülü ile birleştirildiğinde ortaya çıkan formül Şekil 10'da gösterilmiştir (65).

$$S(\underline{b}) = S(0) \cdot \exp(-b_{xx}D_{xx} - b_{yy}D_{yy} - b_{zz}D_{zz} - 2b_{xy}D_{xy} - 2b_{xz}D_{xz} - 2b_{yz}D_{yz})$$

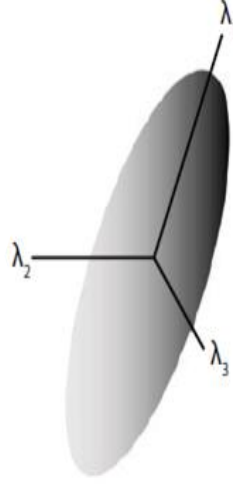
Şekil 10. DT görüntüleme sinyal gücü formülü

S = sinyal gücü, $\underline{b}$ = DT görüntülemenin b değeri, b = b değeri, D = difüzyon katsayısı

DT görüntülemelerde difüzyon ağırlıklı olmayan ($b=0$) görüntü alındıktan sonra, DT verilerine tamamen ulaşabilmek için formüldeki D_{xx} , D_{yy} , D_{zz} , D_{xy} , D_{xz} , D_{yz} 'den oluşan toplam 6 değişkeni hesaplayabilmek için, en az altı farklı difüzyon gradienti yönünde benzer b değerleri ile seri görüntüler alınır. DT görüntüleme $\underline{b}$ değerini hesaplamak ve DT verilerine tamamen ulaşabilmek gradient yönlerinde farklı b değerleri kullandıkça komplike hale gelmektedir. Bu nedenle DT görüntülemelerde farklı b değerlerinin sayısı arttıkça gürültü artmaktadır (64, 65).

DT görüntülemelerde elde edilen sinyal intensite atenuasyonu ile öncelikle lineer regresyon modeli gibi matematiksel yöntemlerle difüzyon/oryantasyon ağırlıklı görüntülerden her bir vokseldeki difüzyon miktarı (trace) hesaplanır. Ardından diagonalizasyon adı verilen yöntem ile farklı yönlerde ait difüzyon değerleri belirlenir. Diagonalizasyon yöntemi ile eigenvector olarak adlandırılan difüzyon yönlerine ve bunların büyüklüklerini belirten eigenvalue'lere ulaşılır (57, 64, 65).

DT genellikle elipsoid bir oryantasyon dağılımı gösterir. Anizotropik difüzyonda her biri bir eigenvector'ü temsil eden eigenvalue'ler $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$ şeklinde dizilim gösterir (Şekil 11). Difüzyonun izotropik olduğu durumda ise bu üç eigenvalue birine eşit değerlere sahip olur ve difüzyon tensor küresel şekilde izlenir. Eigenvalue'lerin difüzyon tensor verilerinin diagonalizasyonu ile elde edilmesi, bu üç değer kullanılarak çok sayıda DT parametresinin hesaplanmasına imkan sağlar (57, 64, 65).



Şekil 11. DT diagramı, λ_1 , λ_2 ve λ_3 eigenvalue'ler ile birlikte elipsoid şeklinde gösterilişi.

λ_1 en büyük değere sahip eigenvalue'dür ve anizotropik difüzyonun ana yönüne karşılık gelir (aksiyal difüzyon). λ_2 ve λ_3 ise ana yöne ortogonal yerleşim gösteren diğer iki eigenvector'ün büyüklüğüne denktir ve bu iki değer ortalama radyal difüzyon (RD) değerini verir. Üç eigenvalue'nün ortalaması standart difüzyon görüntülemesindeki ADC'ye benzer bir değer olan ortalama difüzyon (MD) değerini verir (57, 64, 65) (Şekil 12).

Eigenvalue'ler arasındaki ilişki difüzyonun karakterini ortaya koyar. Difüzyonun şeklini kantitatif bir değer ile ortaya koyabilmek için en sık kullanılan parametre fraksiyonel anizotropi'dir (FA). FA her bir eigenvalue'nün, tüm eigenvalue'lerin ortalamasıyla karşılaştırılması ile hesaplanır. Anizotropik difüzyonu tanımlamak için FA dışında değişik DT parametreleri de geliştirilmiştir. Bunlardan ikisi relatif anizotropi (RA) ve jeodezik anizotropidir (GA) (57, 64, 65). GA ile tensor ve en yakın izotropik difüzyon arasındaki jeodezik mesafe hesaplanır (69) (Şekil 12).

$$MD = \langle \lambda \rangle = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$$

$$FA = \sqrt{3\{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2\}} / \sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}$$

$$RA = \sqrt{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2} / \sqrt{3} \langle \lambda \rangle$$

$$GA = \sqrt{(\log(\lambda_1) - \langle \log(\lambda) \rangle)^2 + (\log(\lambda_2) - \langle \log(\lambda) \rangle)^2 + (\log(\lambda_3) - \langle \log(\lambda) \rangle)^2}$$

$$\langle \log(\lambda) \rangle = (\log(\lambda_1) + \log(\lambda_2) + \log(\lambda_3)) / 3$$

Şekil 12. DT görüntüleme parametrelerine ait formüller

Renk kodlaması, DT verilerinden görüntü oluştururken başvurulmuş görsel pratik bir uygulamadır. Anizotropik difüzyonun ana (λ_1 eigenvector'ünün) yönünün üç boyutlu uzaydaki düzlemine göre renklendirme gerçekleştirilir. Renk kodlama sistemlerinde x, y ve z aksındaki difüzyon hareketleri için kırmızı, mavi ve yeşil gibi renklerle kodlanarak anizotropik hareketin görsel olarak yorumlanabilmesi sağlanır (57, 64, 65).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma planı ortaya konulduktan sonra, çalışma amaç ve isteğimizi bildiren talep formu ile Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurarak "Etik Kurul Onayı" (70737436-050.06.04-1400123722 sayılı yazıyla) Eylül 2014'te alındı.

3.1. Hasta Seçimi

Prospektif gerçekleştirilmiş çalışmada, çalışma grubu Eylül 2014 ile Haziran 2015 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Meme Merkezine başvurmuş hastalardan oluşturuldu. US veya mamografi ile tanısı konmuş, biyopsisi planlanan, en geniş çapı 1 cm'den büyük lezyonu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilip, hastalara biyopsi işlemi öncesi meme MR görüntülemesi yapıldı. Çalışmadan çıkarılma kriterleri MR veya kontrast maddenin kontraendike olduğu durumlar, hastanın 18 yaşından küçük olması, lezyonun saptandığı memede geçirilmiş cerrahi ve kemoradyoterapi öyküsü olarak belirlendi.

Kriterlere uyan 98 hasta ve toplam 105 meme lezyonu çalışmaya dahil edildi ve biyopsi işlemi öncesi difüzyon ağırlıklı görüntüleme, DT görüntüleme ve dinamik kontrastlı sekanslar içeren meme MR görüntüleme gerçekleştirildi. MR görüntüleme ve biyopsi işlemleri öncesi hastalar bilgilendirildi ve her birine aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Toplam 105 lezyondan MR görüntüleme sonrası, dinamik görüntülerde kontrast tutulumu izlenmeyen 5 adet, DT görüntüleri artefaktlar nedeniyle değerlendirilemeyen 3 adet ve DT görüntülerde optimal yağ baskılama gerçekleştirilemeyen 5 adet lezyon çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak 85 hasta ve 92 meme lezyonu çalışmaya alındı. 5 gün içerisinde tüm lezyonlara US eşliğinde kalın iğne biyopsi işlemi gerçekleştirildi.

3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tüm görüntüler 3.0 Tesla MR cihazı (MAGNETOM Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) ile elde edildi. Görüntüleme hastalar pron pozisyonunda, bilateral meme 16 kanallı meme koil'i (MAGNETOM Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) ile literatürde önerilen standartlara uygun şekilde gerçekleştirildi (AJR). Tüm hastalara konvansiyonel sekanslar ile rutin meme MR incelemesi yapıldı. Konvansiyonel MR incelemesinde T2 ağırlıklı aksiyal TRIM (TR:4100ms, TE:70 ms, 3 mm kesit kalınlığı, FOV:300-360 mm, görüntüleme zamanı: 3 dk 43 sn, Görüntüleme matriksi: 448x381), pre-kontrast ve IV kontrastlı üç boyutlu aksiyal yağ baskılı dinamik T1 ağırlıklı (TR:5.01 ms, TE:1.77 ms, 1mm kesit kalınlığı, FOV:300-360 mm, toplam görüntüleme zamanı: 10 dk, Görüntüleme matriksi: 512x461) sekanslar kullanıldı.

Kontrastlı görüntüler için gadobutrol (0.1 mmol/kg Gadovist®, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) veya gadoterate meglumine (0.1 mmol/kg Dotarem®, Guerbet, Villepinte, Fransa) intravenöz yoldan otomatik olarak 20 sn içinde verildi. MR konsolunda bulunan subtraksiyon programı ile piksel bazında eşleştirilen kontrast öncesi görüntülerin kontrast sonrası görüntülerden çıkarılmasıyla subtraksiyon görüntüleri elde edildi.

DW ve DT görüntüleri kontrastlı incelemeden önce alındı. DW sekanslar aksiyal planda single-shot echo-planar görüntüleme ile (EPI) , 3 düzlemde ve 50,400,800 s/mm² b değerlerinde (TR:9700ms, TE:86 ms, 3 mm kesit kalınlığı, FOV:300-360 mm, görüntüleme zamanı: 4 dk 32 sn, Görüntüleme matriksi: 192x82) alındı. MR cihazının konsolunda bulunan program ile ADC değerleri otomatik olarak ölçülerek ADC (b: 0-800 s/mm²) harita görüntüleri hazırlandı.

DT görüntüleri optimal yağ baskılamanın sağlanması ve eddy current artefaktlarının önlenmesi için manuel shimming kutusu yerleştirildikten sonra, spectral adiabatic inversion recovery (SPAIR) yağ baskılama tekniği ile single-shot difüzyon ağırlıklı EPI sekansı (TR:5400ms, TE:80 ms, 3 mm kesit kalınlığı,

FOV:300-360 mm, görüntüleme zamanı: 6 dk 43 sn, Görüntüleme matrisi: 164x96) ile 30 farklı yönde, 0 ve 700 s/mm² b değerleriyle elde edildi.

3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Tüm MR görüntüleri, US ve mamografi görüntüleri değerlendirildikten sonra, klinik bilgi ve histopatolojik sonuç hakkında bilgi sahibi olmadan değerlendirildi. Görüntülerin değerlendirilmesi üretici firma tarafından tasarlanan bir iş istasyonunda (Siemens Leonardo, Erlangen, Almanya), DT görüntüleme için özel olarak üretilmiş Neuro3D programı kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen 92 lezyon, iş istasyonunda kontrastlı dinamik görüntülerde tespit edildi. Lezyonların piksel bazında lokalizasyonları ve en uzun çapı not edildi. DT verileri Neuro3D programı kullanılarak işlendi. MD, FA, RA, GA, eigenvalue'ler λ_1 , λ_2 , λ_3 ve eigenvalue'leri birbirinden çıkartarak hesaplanan λ_1 - λ_3 , λ_1 - λ_2 , λ_2 - λ_3 değerlerine ait parametrik DT haritaları programda otomatik olarak hazırlandı. Hazırlanan haritalar program aracılığıyla çalışmaya dahil edilen lezyonlara rehber niteliği taşıyan uygun kontrastlı T1 ağırlıklı görüntü ile üst üste bindirildi. Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerin rehberliğinde parametrik DT haritalarında lezyonların lokalizasyonu tespit edildi.

İncelenen lezyonun en büyük çapta izlendiği kesite *free-hand region of interest* (ROI) yerleştirilerek DT parametreleri ölçüldü. Heterojen lezyonlarda kistik, hemorajik ve nekrotik karakterdeki alanlar ROI'nin dışında bırakıldı.

Ayrıca RD değeri “($\lambda_2 + \lambda_3$) / 2” formülü ile hesaplanarak ek bir DT parametresi olarak her lezyon için ayrıca not edildi.

Aynı iş istasyonu kullanılarak aynı lokalizasyonlarda ROI ölçümleri ADC harita görüntülerinde tekrarlandı. Tüm ROI ölçümlerinden elde edilen DT parametrelerinin değerleri ve DW ADC değerleri her lezyon için tek tek not edildi.

3.4. Lezyonların Histopatolojik Değerlendirmesi

MR görüntüleme sonrasında 5 gün içerisinde tüm lezyonlara US eşliğinde kalın iğne biyopsi işlemi uygulandı. Spesimenler Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü laboratuvarlarında 19 yıllık deneyime sahip bir patolog tarafından 2012 WHO meme kanseri sınıflamasına ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği ve Amerikan Patoloji Derneği'nin (ASCO/CAP) yayınlamış olduğu son rehber gere değ erlendirildi (33, 37). Meme Kanseri tanısı alan lezyonların immunohistokimyasal olarak ER, PR, HER-2 ve Ki-67 durumları değ erlendirildi. ER ve PR için %1 ve üstü boyanma pozitif kabul edildi (37).

HER-2 durumu CB-11 klonal HER-2 antikoru kullanılarak değ erlendirildi. Tümör hücre membranlarında, %10 ve daha azında zor seçilebilen inkomplet tarzda membranöz boyanma skor 0, %10'dan fazlasında zor seçilebilen inkomplet membranöz boyanma skor 1, %10'dan fazlasında inkomplet ve/veya zayıf-orta komplet tarzda membranöz boyanma veya %10 ve daha azında komplet tarzda kuvvetli membranöz boyanma skor 2, %10'dan fazlasında komplet tarzda kuvvetli membranöz boyanma skor 3 olarak değ erlendirildi. Şüpheli pozitif (skor 2 +) olan hastaların spesimenlerine kromozom 17 üzerindeki HER-2 gen amlifikasyonunu gösteren FISH yöntemi uygulandı. Sonuç olarak skor 3 boyanma ve FISH pozitif skor 2 boyanma izlenen spesimenler HER-2 pozitif olarak kabul edildi (37).

Ki-67 durumunu değ erlendirmede Mib-1 monoklonal antikoru kullanıldı. Ki-67 nükleer boyanma pozitiflik yüzdesi kaydedildi. %14'ten fazla boyanma Ki-67 için yüksek proliferatif indeks olarak kabul edildi (40).

3.5. İntrinsik Alt Tiplerin Klinikopatolojik Karş ılıklarının Belirlenmesi

Çalışmaya alınan toplam 92 lezyon içerisinde histopatolojik değ erlendirme sonrası meme kanseri tanısı almış 42 lezyonun ER, PR, HER-2 ve Ki-67 durumlarına göre intrinsik alt tiplerinin klinikopatolojik karş ılıkları belirlendi (40).

Luminal A benzeri, luminal B benzeri- HER-2 negatif, luminal B benzeri- HER-2 pozitif, HER-2 pozitif (non-luminal) ve triple negative (duktal) klinikopatolojik karşılık grupları oluşturuldu.

Sadece 4 lezyon bulunan HER-2 pozitif (non-luminal) grubu, istatistiksel karşılaştırmalar yapılabilmesi için luminal B benzeri- HER-2 pozitif grubu ile birleştirilerek içerisinde 15 lezyon bulunan HER-2 pozitif grubu oluşturuldu.

3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21.0 İstatistik paket programı kullanıldı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup olması durumunda, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis H testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. İki niceliksel verinin karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı.

Tedavi başarısında kesim noktasını belirlemek için alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi kullanılmıştır. Tanı testlerinde cut-off (eşik) değeri belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Cut-off değerine göre duyarlılık özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve Youden indeksi hesaplandı. DT parametrelerinin diğer DT parametrelerine göre malignite tanısındaki ayırıcılık gücünün belirlenebilmesi için lojistik regresyon analizi uygulandı. Oluşturulan lojistik regresyon modellerinin ROC eğrileri çizilerek, ROC analiz sonuçları ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Lezyon Özellikleri

Seksen beş hastanın tümü kadınlardan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 44,720 ($\pm$ 14,015) olarak hesaplandı. En genç hasta 18, en yaşlı hasta 79 yaşındaydı. 85 hastada toplam 92 adet lezyon mevcuttu. Histopatolojik olarak lezyonların 47 tanesi benign, 45 tanesi malign tanısı almıştı. Malign lezyona sahip olan hastaların yaş ortalaması benign lezyona sahip olan hastalardan yüksekti (Tablo 4).

Tablo 4. Yaş ile histopatolojik tanı ilişkisi

	Benign (n=47)		Malign (n=45)		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Yaş	37,910	10,770	51,820	13,562	461	0,000

Ss: standart sapma, MW: Mann Whitney U değeri, p: p değeri

Lezyonların en geniş çaplarının ortalaması 19,20 mm ($\pm$ 6,02 mm) olarak hesaplandı. En küçük lezyonun çapı 10 mm, en büyük lezyonun çapı 54 mm ölçüldü.

4.2. Histopatolojik Bulgular

Patoloji sonucu benign olarak değerlendirilen 47 lezyonun 26 tanesinin tanısı fibroadenomdu. Patolojik tanı 6 lezyonda fibrozis, 3'er lezyonda kolumnar hücre değişikliği ve kronik inflamasyon, 2'şer lezyonda ise fibroepiteliyal lezyon, olağan epiteliyal hiperplazi ve apokrin metaplazi olarak bildirildi. Birer adet granümatöz mastit, LCIS ve sklerozan adenozis tanılı lezyon mevcuttu (Tablo 5).

Patoloji sonucuna göre malign olarak değerlendirilen 45 olgunun 37 tanesinde tanı invaziv duktal karsinom olarak bildirilmişti. 3 adet DCIS, 2 adet müsinöz

karsinom, birer adet de invaziv lobüler karsinom, invaziv mikst tip karsinom (duktal+lobüler) ve invaziv papiller karsinom tanısı mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 5. Lezyonların histopatolojik tanıları ve oranları

Patolojik Tanı	n	%
Benign lezyonlar	47	51,1
Fibroadenom	26	28,3
Fibrozis	6	6,5
Kolumnar hücre değişikliği	3	3,3
Kronik inflamasyon	3	3,3
Fibroepitelyal lezyon	2	2,2
Olağan epitelyal hiperplazi	2	2,2
Apokrin metaplazi	2	2,2
Granülomatöz mastit	1	1,1
LCIS	1	1,1
Sklerozan adenozis	1	1,1
Malign lezyonlar	45	48,9
İnvaziv duktal karsinom	37	40,2
DCIS	3	3,3
Müsinöz karsinom	2	2,2
İnvaziv lobüler karsinom	1	1,1
İnvaziv mikst tip karsinom	1	1,1
İnvaziv papiller karsinom	1	1,1

4.3. Lezyonların Difüzyon Tensor Özellikleri

Malign lezyonlar ile benign lezyonlara ait DT parametreleri karşılaştırıldığında MD, λ_1 , λ_2 , λ_3 , RD, FA, RA ve GA ortalama değerlerinde malign ve benign lezyonlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar izlenmiştir. λ_1 - λ_3 , λ_1 - λ_2 ve λ_2 - λ_3 ortalama değerlerinde ise malign ve benign lezyonlar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 6).

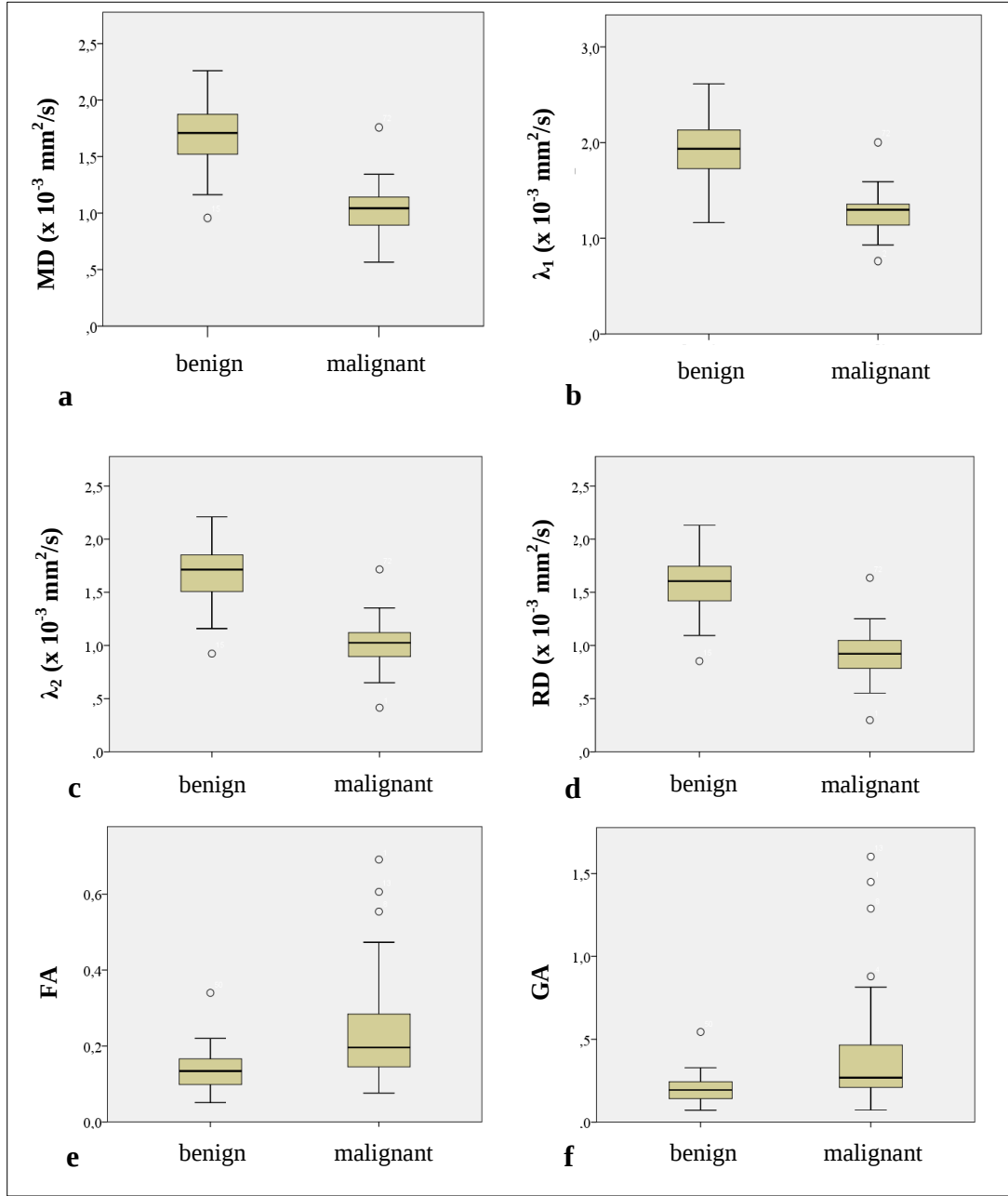
MD, λ_1 , λ_2 , λ_3 ve RD değerleri malign lezyonlarda benign lezyonlara oranla anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Buna karşılık anizotropiyi gösteren parametreler FA, RA ve GA malign lezyonlarda benign lezyonlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Şekil 13).

Benign ve malign lezyonlara ait %95 güven aralığının dışında MD değerlerine sahip lezyonların histopatolojik tanıları sırasıyla kronik inflamasyon ve invaziv musinöz kanser olarak bildirilmiştir. Aynı şekilde malign lezyonlara ait %95 güven aralığının dışında, yüksek FA ve GA değerinde izlenen benign lezyonun da tanısı kronik inflamasyon olarak bildirilmiştir (Şekil 13).

Tablo 6. DT parametrelerinin malign ve benign lezyonlar arasında karşılaştırılması

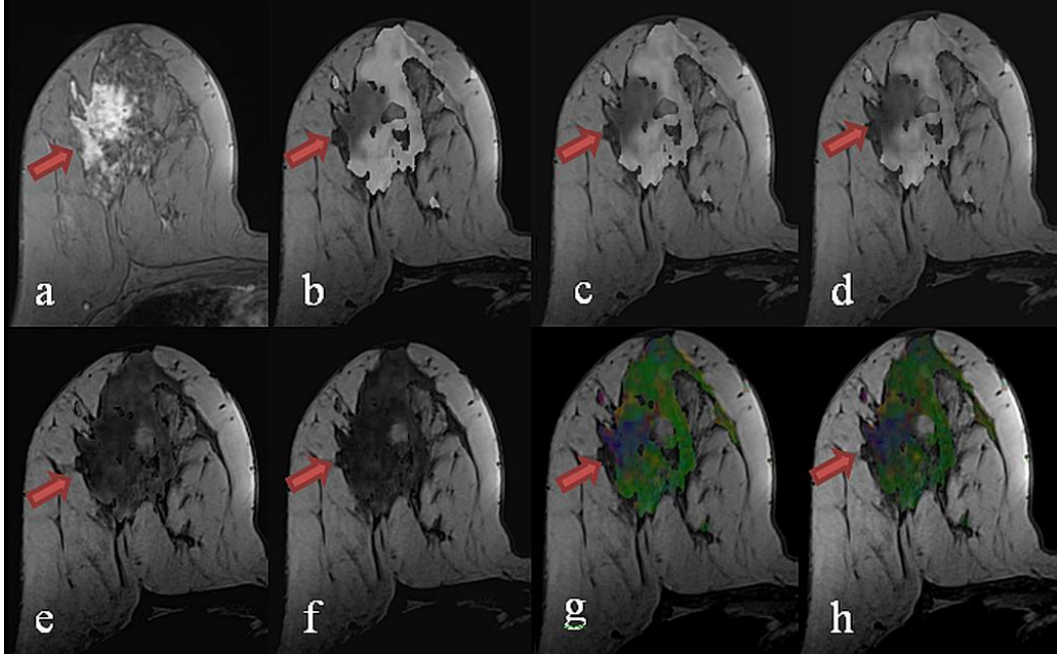
	Malign Lezyonlar		Benign Lezyonlar		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
MD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1,03	0,19	1,68	0,27	0,000
λ_1 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1,27	0,19	1,91	0,30	0,000
λ_2 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1,01	0,20	1,68	0,28	0,000
λ_3 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,81	0,24	1,46	0,27	0,000
$\lambda_1-\lambda_3$ ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,48	0,25	0,45	0,17	0,827
$\lambda_1-\lambda_2$ ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,28	0,19	0,24	0,10	0,590
$\lambda_2-\lambda_3$ ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,19	0,08	0,22	0,09	0,174
RD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,91	0,22	1,57	0,27	0,000
FA	0,24	0,14	0,14	0,05	0,000
RA	0,22	0,14	0,12	0,05	0,000
GA	0,40	0,34	0,20	0,08	0,000

p: Mann Whitney *U* testine ait p-değeri

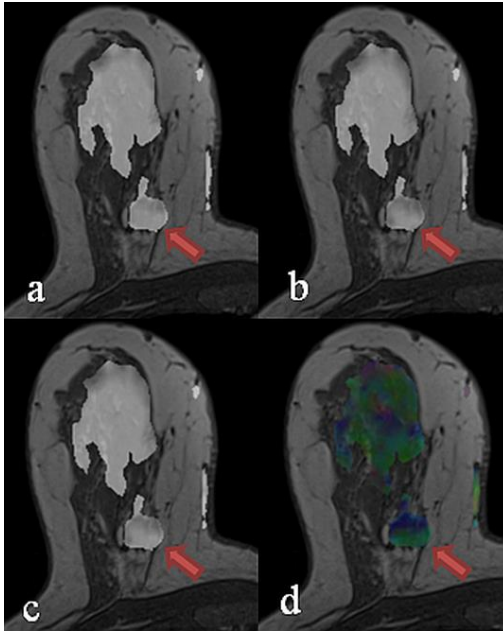


Şekil 13. DT parametrelerinin benign ve malign lezyonlarda karşılaştırılmasına ait box plot grafikleri. a) MD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), b) λ_1 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), c) λ_2 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), d) RD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), e) FA, f) GA değerlerinin benign ve malign lezyonlarda dağılımını göstermektedir. Malign lezyonlarda MD, λ_1 , λ_2 ve RD değerleri benign lezyonlara göre düşük, FA ve GA değerleri ise yüksek izlenmektedir, “o” işareti ile gösterilen olgular %95 güven aralığının dışında kalan olgulardır.

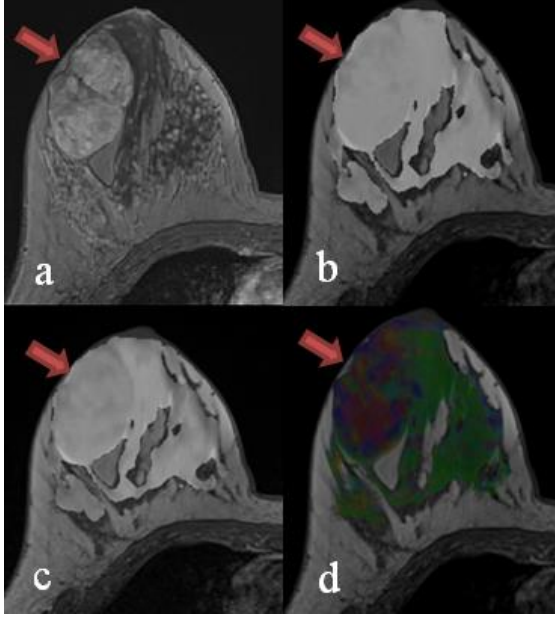
Çalışmadaki malign ve benign lezyonlara ait örnek DT görüntüleme parametrik haritaları Şekil 14, 15 ve 16’da gösterilmektedir.



Şekil 14. 42 yaşındaki olguda sağ memede izlenen invaziv duktal karsinom tanılı lezyon görüntülerde ok ile gösterilmiştir. a) erken faz kontrastlı T1-ağırlıklı görüntü ve T1-ağırlıklı görüntü üzerine yerleştirilmiş b) λ_1 , c) λ_2 , d) λ_3 , e) $\lambda_1-\lambda_3$, f) $\lambda_1-\lambda_2$, g) FA ve h) GA parametrik haritaları.



Şekil 15. 51 yaşındaki olguda sağ memede izlenen müsinöz karsinom tanılı lezyon görüntülerde ok ile gösterilmiştir. T1-ağırlıklı görüntü üzerine yerleştirilmiş a) λ_1 , b) λ_2 , c) MD ve d) FA parametrik haritaları.



Şekil 16. 25 yaşındaki olguda sağ memede izlenen fibroadenom tanılı lezyon görüntülerde ok ile gösterilmiştir. a) geç faz kontrastlı T1-ağırlıklı görüntü ve T1-ağırlıklı görüntü üzerine yerleştirilmiş b) λ_1 , c) MD ve d) FA parametrik haritaları.

4.4. Difüzyon Tensor Parametrelerinin Tanısal Değeri

4.4.1. ROC eğrisi analizi

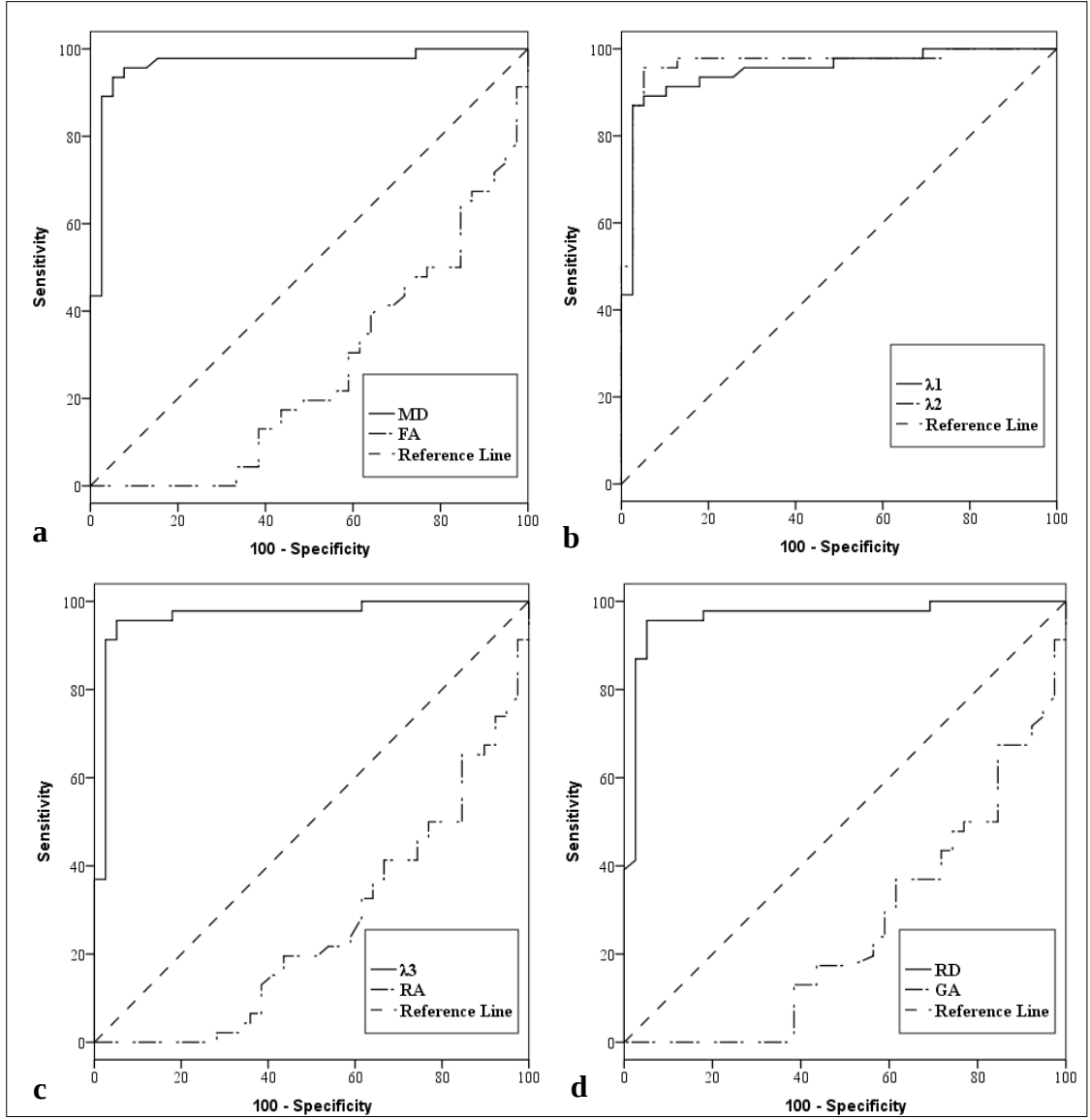
DT parametrelerinin malignite tanısındaki değerini incelemek için ROC eğrisi analizi yapılmış, her parametre için ayrı ROC eğrileri oluşturulmuş, Youden indeksi ve eğrinin altında kalan alan (AUC) değerleri hesaplanmış, malign-benign lezyon ayrımında en yüksek sentivite ve spesifisite değerlerine sahip cut-off değerler bulunmuştur (Tablo 7) (Şekil 17).

Tablo 7. DT parametrelerinin malign-benign ayrımındaki tanısal değerinin incelenmesi

	AUC	Ss	p	Cut-off	Sensitivite	Spesifisite	J	PPV	NPV
MD	0,969	0,019	<0,0001	1,24 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	% 95,6	% 93,6	0,892	% 93,5	% 95,7
λ_1	0,950	0,023	<0,0001	1,59 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	% 97,8	% 87,2	0,850	% 88,0	% 97,6
λ_2	0,970	0,019	<0,0001	1,20 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	% 95,6	% 95,7	0,913	% 95,6	% 95,7
λ_3	0,963	0,020	<0,0001	1,06 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	% 95,6	% 93,6	0,892	% 93,5	% 95,7
$\lambda_1\text{-}\lambda_3$	0,533	0,062	0,857	-	-	-	-	-	-
$\lambda_1\text{-}\lambda_2$	0,513	0,061	0,313	-	-	-	-	-	-
$\lambda_2\text{-}\lambda_3$	0,582	0,060	0,170	-	-	-	-	-	-
RD	0,968	0,019	<0,0001	1,12 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	% 95,6	% 93,6	0,892	% 93,5	% 95,7
FA	0,760	0,050	<0,0001	0,17	% 64,4	% 76,6	0,410	% 72,5	% 69,2
RA	0,761	0,050	<0,0001	0,14	% 64,4	% 76,6	0,410	% 72,5	% 69,2
GA	0,743	0,052	<0,0001	0,33	% 44,4	% 97,9	0,423	% 95,2	% 64,8

Ss: standart sapma, p: ROC curve analizi p değeri, J: Youden indeksi, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer

Yapılan analizler sonucunda λ_2 eigenvalue en yüksek AUC değerine (AUC = 0,970) ve Youden indeksine (J = 0,913) sahip parametreydi. $1,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ cut-off değeri ile malignite tanısında % 95,6 sensitivite, % 95,7 spesifisite, % 95,6 pozitif prediktif değer ve % 95,7 negatif prediktif değer izlendi. Başka bir ifade ile çalışmadaki $1,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ cut-off değeri ve bu değer altında λ_2 eigenvalue değerine sahip toplam 45 lezyonda 43 adet malign, 2 adet benign lezyon vardı. Cut-off değerinin üzerinde izlenen 47 lezyonda ise 2 malign, 45 benign lezyon mevcuttu. Cut-off değerinin altındaki 2 benign lezyonun patolojik tanıları LCIS ($\lambda_2 = 1,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ve kronik inflamasyon ($\lambda_2 = 0,92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) olarak bildirildi. Cut-off değerinin üzerindeki 2 malign lezyonun patolojik tanıları ise DCIS ($\lambda_2 = 1,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ve invaziv müsinöz karsinomdu ($\lambda_2 = 1,72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).



Şekil 17. DT parametrelerinin tanısal değerini gösteren ROC eğrileri. a) MD (düz çizgi) ve FA (kesik çizgi), b) λ_1 (düz çizgi) ve λ_2 (kesik çizgi), c) λ_3 (düz çizgi) ve RA (kesik çizgi), d) RD (düz çizgi) ve GA (kesik çizgi).

MD ikinci en yüksek AUC (AUC = 0,969) ve λ_1 ve RD ile birlikte ikinci en yüksek Youden indeksi ($J = 0,892$) değerine sahip parametreydi. Cut-off değeri olarak $1,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ belirlenen MD’de, bu değerde sensitivite ve negatif prediktif değer λ_2 eigenvalue parametresi ile aynı oranda izlenirken, spesifisite % 93,6 ve pozitif prediktif değer % 93,5 oranında izlenmiştir. λ_2 eigenvalue’da cut-off değerinin altında izlenen aynı iki benign lezyona ek olarak, MD’de $1,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

cut-off değerinin altında olağan epitelyal hiperplazi tanılı üçüncü bir benign lezyon ($MD = 1,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) izlenmiştir.

ROC eğrisi analizinde, $1,06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ cut-off değerinde λ_3 eigenvalue'da ($AUC = 0,963$) ve $1,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ cut-off değerinde RD'de ($AUC = 0,968$) de sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerler MD ile aynı oranda izlenmiştir. λ_3 eigenvalue ve RD parametreleri için belirlenen cut-off değerlerinin altında, λ_2 eigenvalue'da izlenen iki benign lezyona ek olarak, bu kez kronik inflamasyon tanılı farklı bir üçüncü benign lezyon ($\lambda_3 = 0,91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $RD = 1,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) izlenmiştir.

Yapılan analizlerde en yüksek sensitivite (% 97,8) değerine λ_1 eigenvalue parametresinde $1,59 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ cut-off değeri ile ulaşılmıştır. Ancak bu durumda spesifisite % 87,2 oranında izlenmiştir. Cut-off değerinin üzerinde sadece bir adet malign lezyon izlenmiştir. Bu malign lezyon, MD, RD, λ_1 ve λ_2 eigenvalue parametrelerinde belirlenen cut-off değerlerinin de üzerinde izlenen invaziv müsinöz karsinom tanılı lezyondur. λ_1 eigenvalue parametresinde $1,59 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ cut-off değerinin altında ise toplam 5 adet benign lezyon (kronik inflamasyon, granüloamatöz mastit, olağan epiteliyal hiperplazi, fibroadenom ve LCIS) izlenmiştir.

Anizotropik parametreler olan FA ($AUC = 0,760$), RA ($AUC = 0,761$) ve GA ($AUC = 0,743$) değerlendirildiğinde MD, RD, λ_1 , λ_2 ve λ_3 eigenvalue parametrelerinden daha düşük olmakla birlikte malignite tanısı için anlamlı düzeyde AUC değerleri izlenmiştir. 0,17 cut-off değerinde FA'da ve 0,14 cut-off değerinde RA'da % 64,4 oranında sensitivite izlenirken, % 76,6 oranında, daha yüksek bir spesifisite değerine ulaşılmıştır.

GA parametresinde ise ($AUC = 0,743$) 0,33 cut-off değerinde % 44,4 oranındaki sensitivite değerine karşılık, % 97,9 oranında en yüksek spesifisite değeri izlenmiştir. 0,33 cut-off değerinin üzerinde izlenen toplam 21 lezyonda 20 adet malign lezyon mevcutken, kronik inflamasyon tanılı bir benign lezyon mevcuttu.

4.4.2. Lojistik regresyon analizi

ROC eğrisi analizi sonucunda malign ve benign lezyon ayırıcı tanısında istatistiksel olarak anlamlı bulunan anizotropik DT görüntüleme parametrelerinden FA, RA ve GA'nın diğer DT görüntüleme parametreleri içerisinde malignite tanısında ayırıcılık gücünün olup, olmadığını ortaya koyabilmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. ROC eğrisi analizi sonucunda AUC değeri en yüksek bulunan λ_2 eigenvalue (AUC = 0,970) ile FA, RA ve GA değerlerinin ayrı ayrı birer eşdeğişken olarak analize dahil edildiği 3 lojistik regresyon modeli oluşturuldu.

Yapılan analizlerin sonuçlarına göre; üç modelin de genel model uyumu anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Uygulanan her modelde λ_2 eigenvalue değerinin ayırıcılık gücü anlamlıdır ($p < 0,001$). Ancak FA, RA ve GA değerlerinin modellerdeki ayırıcılık gücü anlamlı bulunmamış, anizotropik değerlerin DT görüntülemeye ek bir katkısının bulunmadığı ortaya konmuştur (sırasıyla, $p = 0,944$, $p = 0,887$ ve $p = 0,958$). FA, RA ve GA değerleri ile kombine edilmiş λ_2 eigenvalue değerinin ROC eğrisi analizi sonucunda üç eğrinin de AUC değeri 0,970 olarak hesaplanmış ve yapılan kombinasyonların λ_2 eigenvalue'nun AUC değerini değiştirmedeği görülmüştür.

4.5. DT Parametrelerinin ADC Değerleri ile Karşılaştırılması

Doksan iki lezyonun 85'inde DT parametreleri DW görüntülerin ADC haritalarında ölçülen lezyonlara ait ADC değerleri ile karşılaştırıldı. Yağ baskılamadaki yetersizlik ve artefaktlar nedeniyle 7 lezyonu bulunan 7 hastanın DW görüntüleri çalışmadan çıkartıldı. DT parametrelerinin ADC değerleri ile karşılaştırılmasında bu 7 hastaya ait DT görüntüleri değerlendirmeye alınmadı. Değerlendirmeye alınmayan 7 lezyonun 6'sı malign, biri benigni.

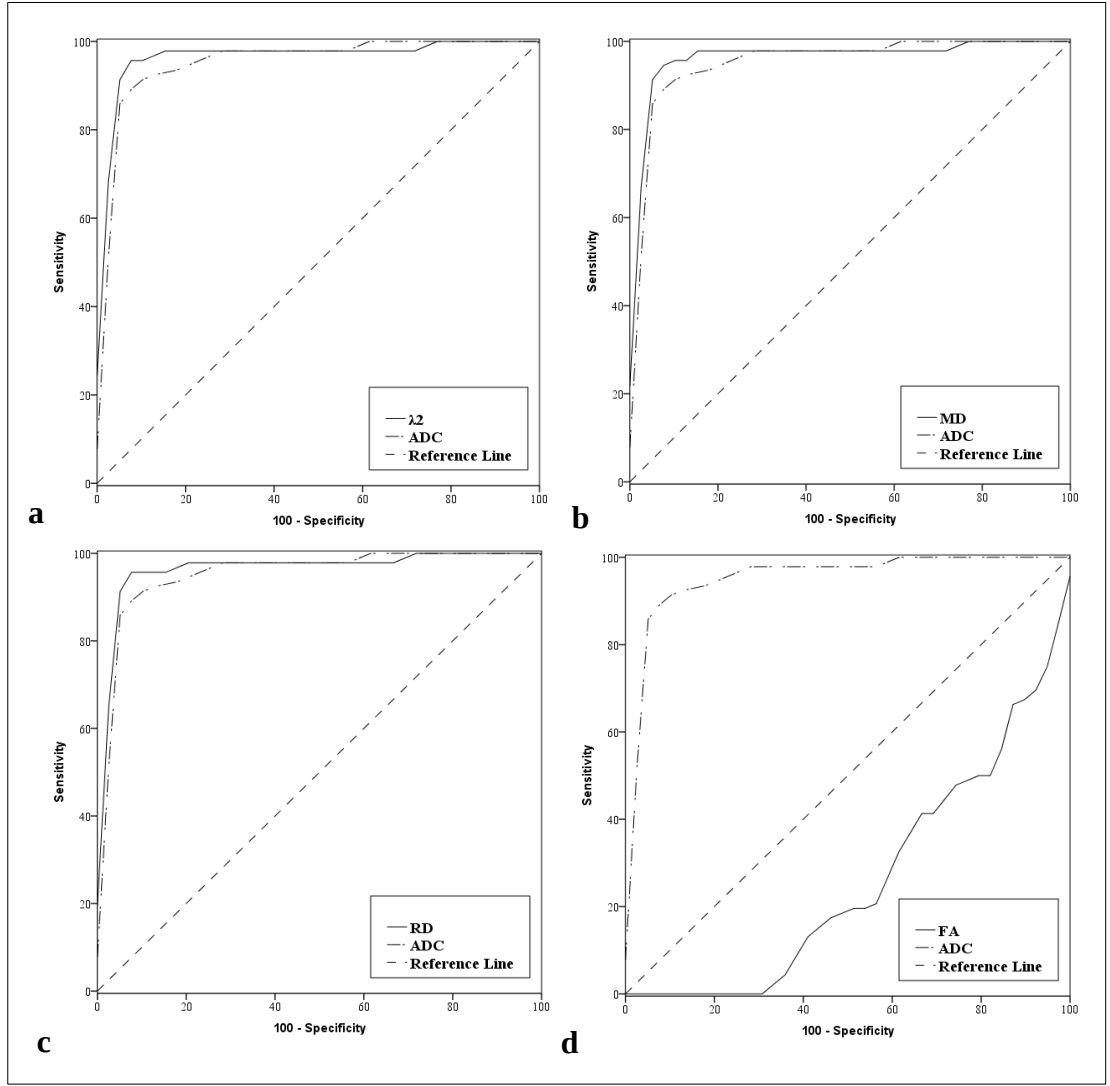
Tablo 8. DT parametrelerinin ADC değeri ile karşılaştırılması

	AUC	Ss	p	Cut-off	Sensitivity	Specificity	J	PPV	NPV	p (AUC)
ADC	0,952	0,026	<0,0001	1,23 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	% 92,3	% 91,3	0,836	% 90,0	% 93,3	-
MD	0,965	0,022	<0,0001	1,24 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	% 94,9	% 93,5	0,884	% 92,5	% 95,6	0,484
λ_1	0,950	0,024	<0,0001	1,59 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	% 97,4	% 87,0	0,844	% 86,4	% 97,6	0,922
λ_2	0,967	0,021	<0,0001	1,20 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	% 94,9	% 95,7	0,905	% 94,9	% 95,7	0,440
λ_3	0,967	0,021	<0,0001	1,06 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	% 94,9	% 95,7	0,905	% 94,9	% 95,7	0,377
RD	0,965	0,022	<0,0001	1,12 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	% 94,9	% 95,7	0,905	% 94,9	% 95,7	0,479
FA	0,737	0,054	<0,0001	0,17	% 59,0	% 78,3	0,372	% 69,7	% 69,2	0,0001
RA	0,738	0,054	<0,0001	0,14	% 59,0	% 78,3	0,372	% 69,7	% 69,2	0,0001
GA	0,743	0,054	<0,0001	0,33	% 38,5	% 100	0,385	% 100	% 65,7	0,0002

Ss: standart sapma, p: ROC curve analizi p değeri, J: Youden indeksi, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer, p (AUC): AUC karşılaştırmaları p değeri

DT parametreleri ve ADC değerininin malignite tanısındaki doğruluk düzeylerini karşılaştırmak için 39 malign, 45 benign lezyona ait verilerle ROC eğrisi analizi yapılmış, AUC ve Youden indenksi değerleri hesaplanmış, en yüksek sensitivite ve spesifisitenin izlendiği cut-off değerleri bulunmuş ve her parametreye ait AUC değeri, ADC'ye ait AUC değeri ile karşılaştırılmıştır (Tablo 8). λ_1 - λ_3 , λ_1 - λ_2 , λ_2 - λ_3 parametrelerinde daha önce yapılan analizler sonucunda malign-benign lezyon ayırımında istatistiksel anlam izlenmediği için, ADC değeri ile yapılan karşılaştırmaya bu parametreler dahil edilmemiştir.

DT parametrelerinin ADC değeri ile karşılaştırıldığı ROC eğrilerinden örnekler Şekil 18'de gösterilmiştir.



Şekil 18. DT parametrelerin tanısal değerini ve ADC değeri ile karşılaştırıldığı ROC eğrileri. a) λ_2 (düz çizgi) ve ADC (kesik çizgi), b) MD (düz çizgi) ve ADC (kesik çizgi), c) RD (düz çizgi) ve ADC (kesik çizgi), d) FA (düz çizgi) ve ADC (kesik çizgi).

Yapılan analizler sonucunda λ_2 (AUC = 0,967), λ_3 (AUC = 0,967), RD (AUC = 0,965) ve MD (AUC = 0,965) parametrelerinin AUC değerlerinin, ADC'nin (AUC = 0,952) AUC değerinden daha yüksek olduğu izlenmiştir. Diğer parametrelere ait AUC değerlerinin ise ADC'nin AUC değerinden daha düşük olduğu görülmüştür. λ_2 , λ_3 ve RD parametrelerinde % 94,9 sensitivite ve % 95,7 spesifisite değerlerine ulaşılırken, bu oran ADC'de % 92,3 ve % 91,3 olarak izlenmiştir. Ayrıca sonuçlar değerlendirildiğinde λ_1 'in sensitivite ve negatif preditif değerinin (% 97,4 ve %

97,6), GA'nın ise spesifisite ve pozitif prediktif değerinin (% 100 ve % 100) ADC'den ve diğer tüm parametrelerden daha yüksek olduğu grlmştr.

Yapılan AUC değeri karşılaştırmalarının p değerleri incelendiğinde ise MD, RD, λ_1 , λ_2 ve λ_3 parametreleri ile ADC değeri arasında anlamlı istatistiksel farklılık izlenmemiştir. ADC değerinin istatistiksel olarak FA, RA ve GA'dan anlamlı daha üstün olduğu grlmştr (Tablo 8).

4.6. DT Parametrelerinin Histopatolojik Prognostik Faktörleri ile İlişkisi

Çalışmadaki toplam 45 malign lezyon içerisinden 3 DCIS tanılı lezyona immunohistokimya çalışılmadığı için değerlendirmeye alınmamıştır. 42 meme kanseri tanılı lezyonda DT parametreleri histopatolojik prognostik faktörler ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 9. DT parametreleri ile ER durumunun ilişkisi

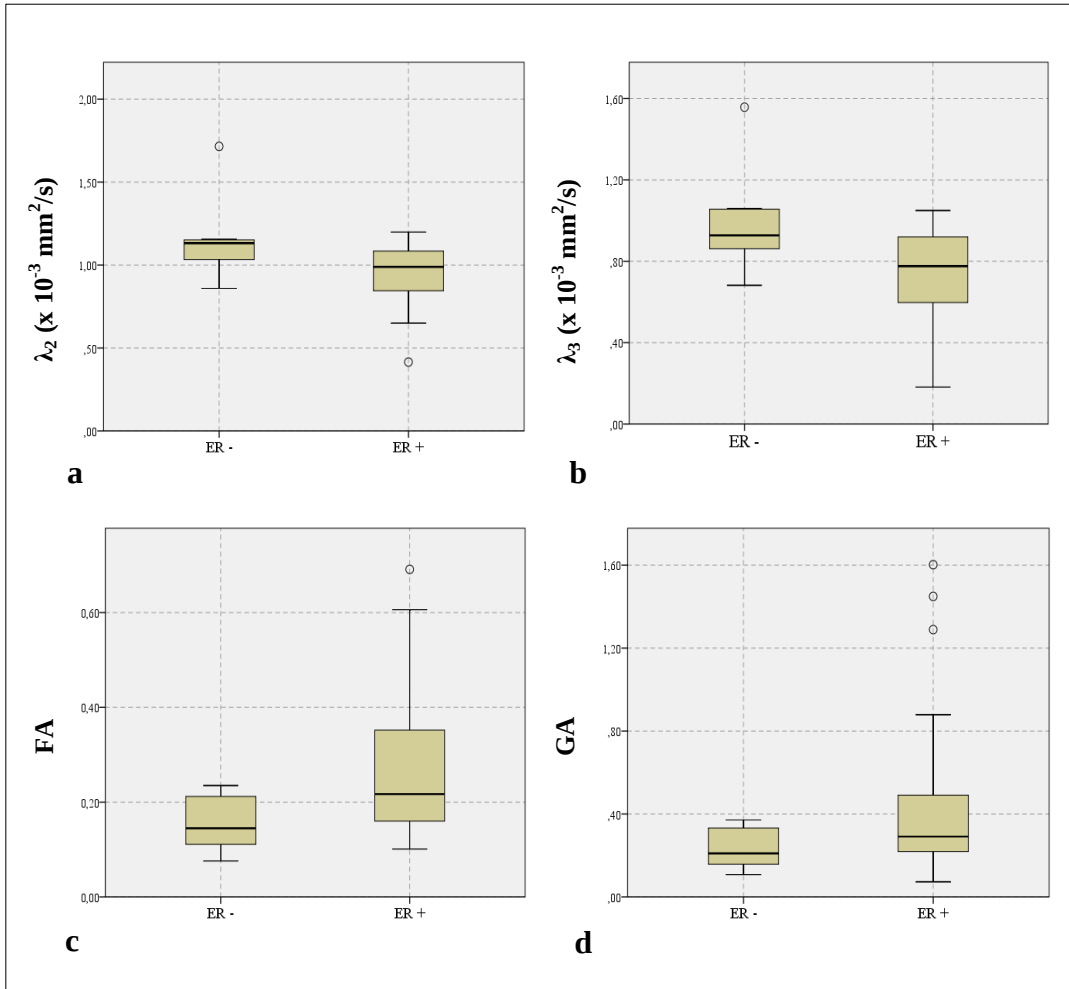
	ER - meme kanseri (non-luminal) (n=9)		ER + meme kanseri (luminal) (n=33)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
MD ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	1,14	0,26	0,99	0,15	0,075
λ_1 ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	1,32	0,29	1,25	0,17	0,679
λ_2 ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	1,13	0,25	0,96	0,17	0,040
λ_3 ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	0,98	0,25	0,75	0,21	0,018
λ_1 - λ_3 ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	0,34	0,13	0,50	0,25	0,083
λ_1 - λ_2 ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	0,19	0,09	0,30	0,18	0,075
λ_2 - λ_3 ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	0,14	0,07	0,21	0,08	0,029
RD ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	1,05	0,25	0,85	0,19	0,031
FA	0,16	0,06	0,27	0,15	0,018
RA	0,13	0,05	0,24	0,16	0,036
GA	0,23	0,10	0,45	0,37	0,032

n: lezyon sayısı, p: Mann Whitney U testine ait p-değeri

4.6.1. ER durumu ile DT parametrelerinin ilişkisi

ER negatif ve ER pozitif meme kanserlerine ait ortalama DT görüntüleme parametre değerlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 9’da detaylandırılmıştır.

Toplam 42 meme kanseri tanılı lezyondan 30 tanesi ER ve PR pozitif, 3 lezyon ise ER pozitif – PR negatifti. Bu 33 lezyon ER pozitif meme kanseri (luminal) grubuna, diğer ER ve PR negatif 9 lezyon ise ER negatif meme kanseri (non-luminal) grubuna dahil edildi. Bu iki grubun DT parametrelerine ait ortalama değerler Mann Whitney *U* testi ile karşılaştırıldı.



Şekil 19. DT parametreleri ile ER durumunun ilişkisini gösteren box-plot grafikleri.

a) λ_2 , b) λ_3 , c) FA, d) GA

Yapılan analiz sonucunda λ_2 , λ_3 eigenvalue ve RD değerleri ER pozitif meme kanseri grubunda, ER negatif meme kanseri grubuna göre anlamlı düşük; λ_2 - λ_3 , FA, RA ve GA anizotropik parameter değerleri ise anlamlı yüksek izlendi. İstatistiksel en anlamlı fark λ_3 eigenvalue ve FA parametrelerinde izlendi ($p=0,018$) (Şekil 19).

4.6.2. HER-2 durumu ile DT parametrelerinin ilişkisi

HER-2'nin immunohistokimyasal skorunun 1+ olduğu ve skorun 2+ olduğu lezyonlardan FISH testi sonucunda amplifikasyon izlenmeyerek HER-2 negatif kabul edilen toplam 29 lezyonun ortalama MD değeri $0,99 (\pm 0,16) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ortalama FA değeri $0,26 (\pm 0,16)$ bulunmuştur. Skor 3+ lezyonlar ve skor 2+ olup FISH testi sonucunda amplifikasyon izlenen ve HER-2 pozitif kabul edilen toplam 13 lezyonun ise ortalama MD değeri $1,09 (\pm 0,16) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ortalama FA değeri $0,20 (\pm 0,09)$ bulunmuştur. HER-2 durumuna göre tüm DT parametrelerinin ortalama değerleri ve yapılan Mann Whitney U testine ait p değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir. Sonuçlara göre HER-2 pozitif kabul edilen lezyonlarda HER-2 negatif kabul edilen gruba göre ortalama MD değerleri yüksek, FA değerleri düşük çıkmıştır. Ancak p değerleri incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak hiçbir DT parameteresinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. DT parametreleri ile HER-2 durumunun ilişkisi

	HER-2 - meme kanseri (n=29)		HER-2 +meme kanseri (n=13)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
MD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,99	0,16	1,09	0,24	0,265
λ_1 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1,25	0,17	1,31	0,26	0,540
λ_2 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,96	0,18	1,07	0,23	0,270
λ_3 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,76	0,23	0,90	0,24	0,182
λ_1 - λ_3 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,49	0,27	0,42	0,16	0,734
λ_1 - λ_2 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,29	0,19	0,25	0,11	0,989
λ_2 - λ_3 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,20	0,09	0,17	0,07	0,301
RD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0,86	0,20	0,98	0,24	0,206
FA	0,26	0,16	0,20	0,09	0,438
RA	0,24	0,17	0,18	0,09	0,653
GA	0,44	0,39	0,33	0,20	0,568

n: lezyon sayısı, p: Mann Whitney *U* testine ait p-değeri

4.6.3. Ki-67 durumu ile DT parametrelerinin ilişkisi

Bir lezyonda teknik artefaktlar nedeniyle yapılan immunohistokimyasal Ki-67 boyası değerlendirilemedi. 41 meme kanseri tanıli lezyonun 13 tanesinde Ki-67 proliferatif indeksi %14'ün altında, 28 tanesinde %14 ve üzerindeydi. Düşük Ki-67 proliferatif indeksli lezyonlar ile yüksek Ki-67 proliferatif indeksli lezyonlara ait DT parametre ölçümlerinin ortalama değerleri Mann Whitney *U* testi ile karşılaştırıldı (Tablo 11).

Tablo 11. DT parametreleri ile Ki-67 durumunun ilişkisi

	düşük Ki-67 (< %14) (n=13)		yüksek Ki-67 (≥ %14) (n=28)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
MD (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,98	0,31	1,03	0,15	0,120
λ ₁ (x 10 ⁻³ mm ² /s)	1,32	0,27	1,24	0,16	0,790
λ ₂ (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,93	0,31	1,02	0,13	0,064
λ ₃ (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,71	0,35	0,84	0,16	0,055
λ ₁ -λ ₃ (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,60	0,29	0,40	0,19	0,016
λ ₁ -λ ₂ (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,38	0,21	0,22	0,11	0,005
λ ₂ -λ ₃ (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,21	0,10	0,18	0,08	0,228
RD (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,82	0,33	0,93	0,14	0,069
FA	0,33	0,19	0,20	0,09	0,030
RA	0,31	0,21	0,17	0,09	0,037
GA	0,64	0,50	0,30	0,17	0,018

n: lezyon sayısı, p: Mann Whitney *U* testine ait p-değeri

Anizotropi parametreleri λ₁-λ₃, λ₁-λ₂, FA, RA ve GA'da difüzyon parametrelerinin ortalama değerleri ile Ki-67 durumu arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu değerler düşük Ki-67 proliferatif indeks grubunda yüksek, yüksek Ki-67 proliferatif indeks grubunda ise düşük izlendi (Tablo 11). Diğer parametrelerle Ki-67 durumu arasında ise anlamlı bir ilişki izlenmedi.

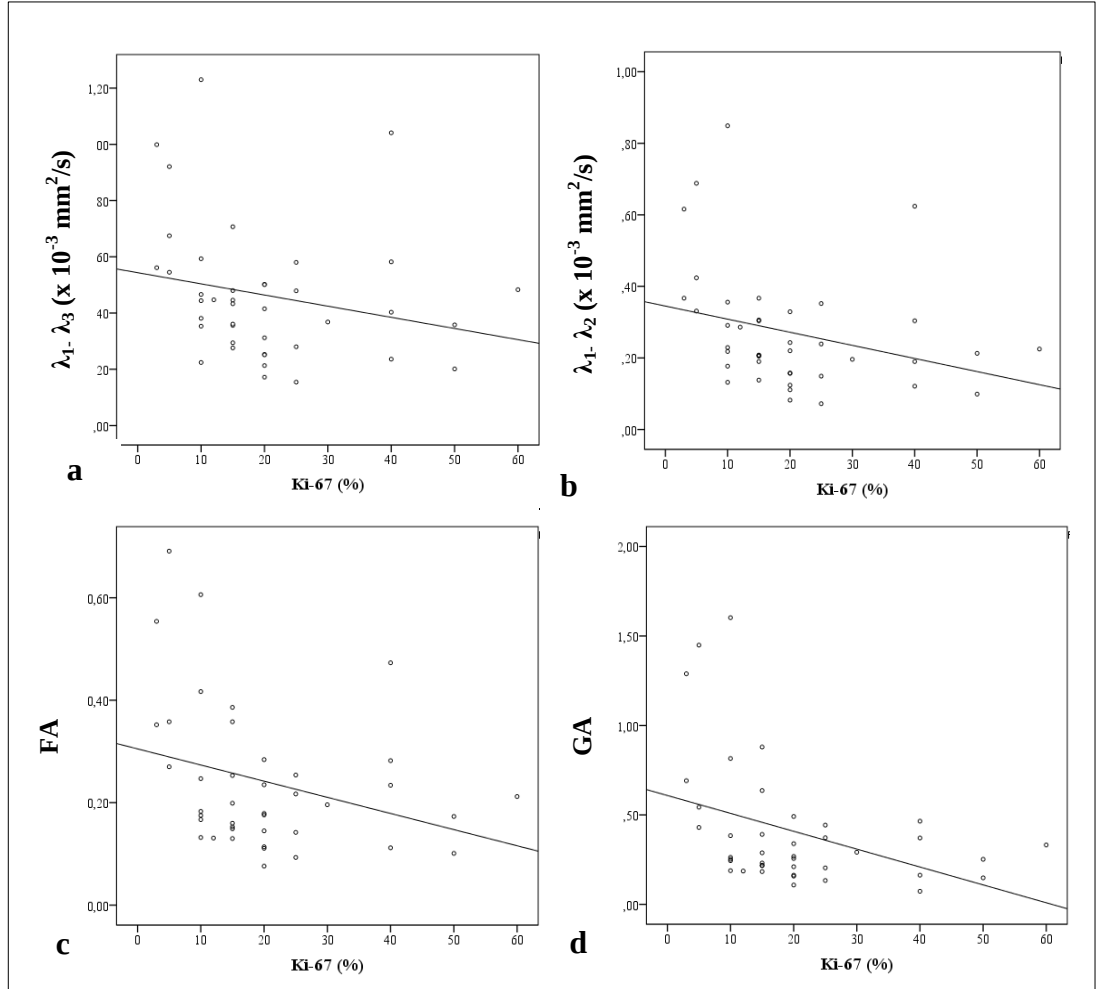
Tablo 12. DT parametreleri ile Ki-67 oranı arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan Pearson korelasyon analizi sonuçları

	Ki-67 oranı		
	n	r	p
$\lambda_1-\lambda_3$	41	-0,341	0,029
$\lambda_1-\lambda_2$	41	-0,435	0,004
FA	41	-0,352	0,024
RA	41	-0,336	0,032
GA	41	-0,430	0,005

n: lezyon sayısı, r: Pearson korelasyon katsayısı, p: Pearson korelasyon analizine ait p-değeri

DT parametreleri ile Ki-67 proliferatif indeksler arasındaki korelasyon düzeyini belirlemek için Pearson korelasyon analizi yapıldı (Tablo 12). Analiz sonucunda Ki-67 proliferatif indeksleri ile $\lambda_1-\lambda_3$, $\lambda_1-\lambda_2$, FA, RA ve GA parametreleri arasında negatif korelasyon bulundu. Ki-67 proliferatif indeksi arttıkça bu parametrelere ait değerlerin azaldığı görüldü (Şekil 20).

En düşük Ki-67 proliferasyon indeksine (%3) meme kanserinde $\lambda_1-\lambda_3$ değeri $0,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\lambda_1-\lambda_2$ değeri $0,62 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, FA değeri 0,55, RA değeri 0,55 ve GA değeri 1,29 ölçüldü. En yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine (%60) sahip meme kanserindeyse $\lambda_1-\lambda_3$ değeri $0,48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\lambda_1-\lambda_2$ değeri $0,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, FA değeri 0,21, RA değeri 0,18 ve GA değeri 0,33 ölçüldü (Şekil 20).



Şekil 20. DT parametreleri ile Ki-67 proliferatif indeksinin ilişkisini gösteren scatter korelasyon grafikleri. a) $\lambda_1 - \lambda_3$, b) $\lambda_1 - \lambda_2$, c) FA, d) GA

4.6.4. İnterinsik alt tiplerin immunohistokimyasal karşılıkları ile DT parametrelerinin ilişkisi

DT parametrelerine ait değerlerin intrinsik subtiplerin immunohistokimyasal karşılıklarına göre dağılımını belirlemek için 2013 yılında St. Gallen’de gerçekleştirilen panelde bildirilen kriterler kullanılarak, lezyonlar 5 farklı alt grupta incelendi. Lezyonlar alt gruplara dağıtıldıktan sonra HER-2 pozitif (non-luminal)

grubunda 4 lezyon mevcut olduğu için, bu grup Luminal B (HER-2 pozitif) grubu ile birleştirilerek HER-2 pozitif grubu oluşturuldu (40).

Tablo 13. DT parametreleri ile İntrinsik alt tip gruplarının ilişkisi

DT	Luminal A		Luminal B (HER-2 -)		HER-2 +		Triple Negatif		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
MD (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,90	0,17	1,02	0,14	1,08	0,23	1,07	0,11	0,125
λ_1 (x 10 ⁻³ mm ² /s)	1,23	0,18	1,25	0,19	1,30	0,24	1,28	0,11	0,734
λ_2 (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,84	0,21	1,00	0,15	1,06	0,22	1,05	0,10	0,072
λ_3 (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,62	0,25	0,79	0,21	0,88	0,24	0,88	0,14	0,076
$\lambda_1-\lambda_3$ (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,61	0,31	0,46	0,29	0,42	0,15	0,40	0,10	0,368
$\lambda_1-\lambda_2$ (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,39	0,24	0,25	0,18	0,24	0,10	0,22	0,06	0,195
$\lambda_2-\lambda_3$ (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,21	0,08	0,21	0,12	0,17	0,06	0,18	0,06	0,614
RD (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0,73	0,23	0,90	0,17	0,97	0,22	0,97	0,12	0,082
FA	0,35	0,19	0,23	0,15	0,20	0,08	0,19	0,05	0,225
RA	0,34	0,21	0,21	0,15	0,18	0,08	0,16	0,05	0,254
GA	0,69	0,52	0,35	0,32	0,33	0,19	0,29	0,08	0,152

Sonuçta Luminal A grubunda 9, Luminal B (HER-2 negatif) grubunda 13, HER-2 pozitif grubunda 15, Triple negatif grubunda ise 5 meme kanseri vardı. Ortalama değerler incelendiğinde, HER-2 pozitif ve Triple negatif gruplarında Luminal A ve Luminal B (HER-2 negatif) gruplarına göre MD, λ_1 , λ_2 , λ_3 ve RD ortalama değerlerinin yüksek, FA, RA ve GA ortalama değerlerinin ise düşük olduğu görülmüştür. Ancak Kruskal Wallis H-testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda grupların ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 13).

5. TARTIŞMA

Günümüzde meme MR incelemesi yüksek sensitivite değerleri nedeniyle meme görüntülemesinde çok önemli bir konuma sahiptir (4). Son yıllarda ise konvansiyonel meme MR görüntülemenin yapı taşı olan dinamik kontrastlı MR incelemenin tanısal doğruluğunu arttırdığı ortaya konan difüzyon ağırlıklı (DW) meme görüntülemesi artan bir sıklıkla pek çok merkezde kullanılmaktadır (5,6).

DW görüntülerden elde edilen ADC değerlerinin malign lezyonlarda düşük, benign lezyonlarda ise yüksek olduğu daha önce yapılmış pek çok çalışma ile ortaya konmuştur (5-8, 71-79). Dorrius ve ark. (80) 2014 yılında yayınladıkları meta-analiz ile 1,5 Tesla MR cihazı kullanılarak gerçekleştirilen DW çalışmalarında ADC değeri ile benign-malign lezyon ayırmadaki tanı doğruluk oranlarını değerlendirmişlerdir. 600 s/mm^2 ve üzerinde b değerleri ile gerçekleştirilmiş çalışmalarda benign-malign lezyon ayırımında %95 güven aralığında %85–92 sensitivite ve 78–89 % spesifite değerleri izlenmiştir. Benign-malign lezyon ayırımında belirlenen cut-off ADC değerleri $0,9$ ile $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (ortalama $1,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) arasında değişkenlik göstermektedir (80). Son yıllarda DW görüntülemenin tanısal doğruluk oranlarını arttırarak, kontrastsız meme MR görüntülemeyi güvenilir bir tarama yöntemi haline getirmeyi amaçlayan çalışmalar yapılmaktadır (81). Daha yüksek tanısal doğruluk oranlarına ulaşabilmek için b değerleri optimize edilmeye çalışılmakta, özellikle meme DW MR görüntülemede neden olduğu artefaktlar nedeniyle sinyal gürültü oranını belirgin oranda düşüren yağ dokusunu baskılayan teknikler üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. 3 Tesla ve 7 Tesla gibi daha yüksek manyetik alan gücünde yüksek uzaysal ve temporal çözünürlük ile DW görüntülemenin tanısal kalitesinin arttırılması hedeflenmektedir (78, 82). Bu doğrultudaki diğer bir çaba ise nöroradyolojik görüntülemede başarı uygulamaları görülmüş olan difüzyon tensor görüntülemeyi, meme MR görüntülemede kullanmayı hedefleyen çalışmalardır.

2010 yılında Patridge ve ark.'nın (11) 12 gönüllü olgunun normal meme dokusunun DT özelliklerini 1.5 Tesla MR cihazı ile değerlendirdikleri çalışmaları, memede DT görüntülemenin kullanıldığı ilk çalışma olmuştur. Bunu çoğunluğu 1.5

Tesla MR cihazı ile gerçekleştirilmiş normal meme dokusunun ve meme lezyonlarının DT görüntüleme özelliklerini araştıran az sayıda çalışma izmiştir (11-17, 82, 83).

Çalışmamızda 3 Tesla MR’da meme dokusunda izlenen benign ve malign lezyonların DT özellikleri çeşitli parametrik değerler kullanılarak araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda malign lezyonlarda ortalama değerler MD’de $1,03 \pm 0,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, FA’de $0,24 \pm 0,14$, benign lezyonlarda ise MD’de $1,68 \pm 0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, FA’de $0,14 \pm 0,05$ bulunmuştur. Her iki değerde de malign ve benign lezyonlar arasında anlamlı farklılık izlenmiştir ($p = < 0,001$). Malign lezyonlarda benign lezyonlara göre MD değeri düşük, FA değeri yüksek izlenmiştir.

Daha önce yapılmış çalışmalarda ortalama MD değerlerini Patridge ve ark. (14) malign lezyonlarda $1,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, benign lezyonlarda $1,49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak, Baltzer ve ark. (15) malign lezyonlarda $0,87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, benign lezyonlarda $1,62 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak, Çakır ve ark. (16) malign lezyonlarda $0,71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, benign lezyonlarda $1,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak, Tsougos ve ark. (17) ise malign lezyonlarda $1,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, benign lezyonlarda $1,67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bildirmişlerdir. Tsougos ve ark. (17) malign lezyonlarda daha düşük MD ortalama değeri izlenmekle birlikte ve benign lezyonlar ile aralarında anlamlı istatistiksel farklılık bulmadıklarını belirtmişlerdir. Diğer tüm çalışmalarda ise, çalışmamızda da olduğu gibi MD değerinin malign lezyonlarda anlamlı daha düşük ölçüldüğü bildirilmiştir.

Elde edilen ortalama MD değerleri çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Yapılan bu ilk çalışmalardaki hasta sayılarının azlığı ve bazı çalışmalar arasındaki etnisite farklılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca göz önünde bulundurulması gereken diğer bir nokta ise meme DT görüntülemesinde kullanılan MR görüntü elde etme parametrelerini için standart kriterlerin belirlenmemiş olduğudur. Yapılan phantom deneyleri ile *time to echo* (TE), *time to repeat*, gradient eko yön sayısı ve b değeri gibi MR görüntü elde etme parametrelerinin difüzyon parametrelerine etki ettiği gösterilmiştir (85, 86). Wang ve ark. (83) 2014 yılında yayınladıkları çalışmalarında, 1,5 Tesla MR cihazı ile normal

meme dokusunda 800 ve 1000 s/mm² b değerlerine göre 600 s/mm² b değeri ile yapılan DT görüntülemelerde daha yüksek sinyal gürültü oranları elde etmişlerdir. Ayrıca 31 farklı gradient yönü ile elde edilen görüntülerde 6 ve 15 farklı yön ile elde edilen görüntülere göre meme yolaklarının daha uzun ve daha çok sayıda gösterilebildiği tespit etmişlerdir (83). Eyal ve ark. (13) çalışmalarında yaptıkları ROC eğrisi analizi sonucunda benign-malign lezyon ayırımında λ_1 değeri için 3 Tesla MR cihazında en optimal b değerini 700 s/mm² olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda DT görüntüleme 30 farklı difüzyon gradienti yönünde 700 s/mm² b değeri ile gerçekleştirilmiştir. Malign ve benign lezyonlar arasındaki farkı en iyi şekilde ortaya koymak için memede daha fazla sayıda DT görüntüleme optimizasyon çalışmasına ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Ortalama FA değerlerini Patridge ve ark. (14) hem malign, hem de benign lezyonlarda 0,24, Baltzer ve ark. (15) malign lezyonlarda 0.26, benign lezyonlarda 0.18, Çakır ve ark. (16) malign lezyonlarda 0.55, benign lezyonlarda 0.50, Tsougos ve ark. (17) ise malign lezyonlarda 0.24, benign lezyonlarda 0.21 mm²/s olarak bildirmiştir. Patridge ve ark.'nın (14), Eyal ve ark.'nın (13) ile Çakır ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmalarda FA değerlerinde malign ve benign lezyonlar arasında fark izlenmezken, Baltzer ve ark. (15) ile Tsougos ve ark. (17), bizim çalışmamızda da olduğu gibi malign lezyonlarda anlamlı daha yüksek ortalama FA değerlerinin izlendiğini bildirmişlerdir. Bu çelişkili sonuçlar da MD değerlerinin farklılığına yol açan nedenlerle açıklanabilir. FA gibi anizotropik difüzyon parametrelerinin, diğer difüzyon parametrelerine oranla sinyal gürültü oranı düşüklüğünden daha fazla etkilendiği bildirilmiştir. Kim SJ ve ark.'nın (86) anizotropik phantom çalışmasında düşük sinyal gürültü oranının FA değerinin gerçekte olduğundan yüksek ölçülmesine neden olduğunu gösterilmiştir. Sinyal gürültü oranının yükselmesini sağlayan, yani FA değerinin doğru tespit edilmesini sağlayan koşullar, fazla sayıda difüzyon gradient eko yönü, büyük hacimli vokseller kullanımı, kısa TE zamanı ve düşük b değeri olarak sıralanmıştır (86). Diğer bir taraftan düşük b değeri seçildiğinde yüksek vaskülarizasyona sahip malign lezyonlarda mikropfüzyon etkisi sonucu yanlış difüzyon değerleri ölçülebileceği göz ardı edilmemelidir (87). Ayrıca vokseller hacmini büyütme uzaysal çözünürlükten ödün vermek anlamına gelmektedir. 30 farklı gradient yönünde, 3 Tesla MR cihazıyla yapılan çalışmamızda, sinyal gürültü oranını

yüksek tutmak amacıyla b değeri 700 s/mm², kesit kalınlığı ise 3 mm olarak belirlenmiştir. Ayrıca yağlı meme dokusundan kaynaklanan artefaktları en aza indirmek için SPAIR yağ baskılama tekniği ve manuel shimming kullanılmıştır.

Çalışmamızda MD ve FA değerlerinin yanı sıra RA, GA, eigenvalue'ler λ_1 , λ_2 , λ_3 ve eigenvalue'leri birbirinden çıkartarak hesaplanan $\lambda_1-\lambda_3$, $\lambda_1-\lambda_2$, $\lambda_2-\lambda_3$ değerlerine ait parametrik DT haritaları oluşturularak ROI ölçümleri gerçekleştirilmiş, RD değeri hesaplanmıştır. Tüm DT parametrelerinin malign ve benign lezyon ayrımındaki tanısal doğruluk düzeylerini değerlendirmek ve bu değerleri standart DW görüntüleme ile karşılaştırmak için ROC eğrisi analizleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan ROC eğrisi analizleri sonuçlarında yüksek AUC değerlerine ulaşılmıştır. Bu değerler sırasıyla λ_2 'de 0,970, MD'de 0,969, RD'de 0,968, λ_3 'de 0,963 ve λ_1 'de 0,950 hesaplanmıştır. λ_2 'de %95,6 sensitivite ve %95,7 spesifisite oranı izlenmiştir.

Daha önce Eyal ve ark. (13) çalışmalarında MD, eigenvalue'ler λ_1 , λ_2 , λ_3 , FA ve $\lambda_1-\lambda_3$ değerlerinin memede malign-benign lezyon ayrımındaki başarısını araştırmışlardır. λ_1 'de $1,5 \times 10^{-3}$ mm²/s cut-off değerinde %95,6 sensitivite ve %97,7 spesifisite oranı açıklamışlardır. FA'de malign ve benign lezyonlar arasında anlamlı farklılık izlememişler, $\lambda_1-\lambda_3$ 'de ise $0,62 \times 10^{-3}$ mm²/s cut-off değerinde %92 sensitivite ve %69,5 spesifisite bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise λ_1 $1,59 \times 10^{-3}$ mm²/s cut-off değerinde %97,8 sensitivite oranı ile en sensitivitesi en yüksek parametre olarak izlenirken, spesifisitesi %87,2 ile incelediğimiz diğer çoğu parametreye ulaşamamıştır.

FA'da 0,17 cut-off değeri ile çalışmamızda %64,4 sensitiviteye karşılık, %76,6 oranında daha yüksek bir spesifite izlenmiştir. FA gibi, anizotropik parametreler GA ve RA'nın da yüksek spesifite değerlerine ulaştıkları izlenmiştir. Diğer tüm DT parametrelerinde cut-off değerinin malignite tarafında yer alan iki benign lezyondan, kronik inflamasyon tanılı lezyon sadece GA değerinde (0,31), LCIS tanılı diğer lezyon ise hem GA (0,17), hem de FA (0,12) ve RA (0,10) değerlerinde gerçek negatiflik gösterip, benign lezyonlar arasında yer almıştır. GA 0,33 cut-off değerinde %44,4 oranında düşük sensitivite değerine rağmen, %97,9 ile

en yüksek spesifite değerine sahip DT parametresi olmuştur. Bu bulgular difüzyon kısıtlanmasının benign lezyonlarda daha isotropik olarak gerçekleştiği göstermektedir. Bu sonuçlara rağmen, çalışmamızda yapılan lojistik regresyon analizi, anizotropik parametreler olan FA, RA ve GA'nın en yüksek AUC değerine sahip λ_2 eigenvalue parametresinin ROC eğrisine katkı sağlamadığını, anizotropik parametrelerin uygulanan modellerde ayırıcılık gücüne sahip olmadığını göstermiştir. Anizotropi indeksleri malign-benign lezyon ayrımında istatistiksel olarak yararlı bulunmalarına karşın diğer DT görüntüleme parametrelerinin tanısal gücüne katkı sağlayamamışlardır. Daha önce de FA'nın MD değerine katkısı benzer yöntemlerle Patridge ve ark. (14) ile Baltzer ve ark. (15) tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarında da FA değerinin malignite tanısında ayırıcılık gücünün bulunmadığı bildirilmiştir. Bu açıdan bulgularımız diğer iki çalışma ile tutarlılık göstermektedir.

Woodhams ve ark. (71) yaptıkları DW ağırlıklı MR çalışmalarında müsinöz karsinomlarda içerdikleri musin oranı ile doğru orantılı ve sellüleriteleriyle ters orantılı yüksek ADC değerleri izlenebileceğini ve bunun müsinöz karsinomların diğer kanser tipleri ile ayırıcı tanısında kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda yer alan müsinöz karsinom tanılı bir malign lezyon en yüksek sensitivite değerine sahip λ_1 'de dahil olmak üzere hiçbir DT parametresinde malign lezyonlar için tespit edilen değer aralığında yer almamıştır. Bu lezyon dışındaki tüm malign lezyonlar $1,59 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak belirlenen λ_1 cut-off değerinin altında ölçülmüştür.

Memede malign-benign lezyon ayrımında DT görüntülemenin standart DW görüntülemeye üstünlüğü olup olmadığını anlamak için çalışmaya alınan tüm hastalar kliniğimizde uygulanan standart DW görüntüleme ($b = 0, 400, 800 \text{ s/mm}^2$) protokolü de uygulanmıştır. Daha önce benzer bir değerlendirme Çakır ve ark. (16) tarafından yapılmış, DT görüntüleme tanısal doğruluk açısından birbirinden farklı b değerleri kullanarak (0, 50, 850, 1000, 1500 s/mm^2) gerçekleştirilen DW görüntülemelerdeki ADC değerleri ile 0 ve 1000 s/mm^2 b değerleri kullandıkları DT görüntüleme MD değerlerini karşılaştırmışlardır. $1,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ cut-off değerinde MD için % 100 sensitivite ve % 40 spesifisite bildirmişlerdir. ROC eğrisi analizi

sonucu MD için bildirdikleri 0.82 AUC değeri ile MD ve ADC değerleri arasında tanı performansında fark olmadığını belirtmişlerdir.

Çalışmamıza artefaktlar nedeniyle tanısal olmayan 7 hasta dışındaki tüm hastalara aynı incelemede uyguladığımız DW protokolünde elde edilmiş görüntüleri değerlendirdik. DW görüntülerin ADC haritalarında yaptığımız ölçümleri, aynı hastaların DT görüntülerinde ölçtüğümüz ve daha önce yaptığımız istatistiksel analizde malign-benign lezyon ayırımında tanısal kalitede bulunan tüm DT parametreleri ile karşılaştırdık. Yapılan ROC eğrisi analizi sonucunda DW görüntüleme ADC değerinde $1,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ cut-off değerinde %92 sensitivite ve %91 spesifisite izlendi. AUC değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte MD, λ_2 , λ_3 ve RD'de daha yüksek sensitivite ve spesifisite değerlerine, λ_1 'de daha yüksek sensitiviteye ve GA'da daha yüksek spesifisiteye ulaşılmıştır. Bizim bilgimiz dahilinde daha önce hiçbir çalışmada MD dışındaki bir DT parametresinin tanısal kalitesi, standart DW görüntüleme ADC değeri ile karşılaştırılmamıştır. Sadece DW görüntülere ait ADC değerleri ile değerlendirdiğimiz takdirde benign olarak yorumlayabileceğimiz iki invaziv duktal meme karsinomu DT parametreleri ile değerlendirildiğinde malign olarak yorumlanabilmektedir (ADC: $1,33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, MD: $1,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve ADC: $1,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, MD: $1,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Elde ettiğimiz bulgular memede DT görüntülemenin difüzyonu daha fazla yönden değerlendirerek patolojik lezyon hakkında daha doğru bilgi verebileceği varsayımını destekler niteliktedir, ancak konuda daha fazla lezyon sayısı ile daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Yapılan çalışmalarda DW görüntülemenin tümörün biyolojisi ve mikrostrüktürel özelliklerini hakkında bilgi sağladığı bildirilmiştir. Tümörün selüleritesi arttıkça ADC değerinin düştüğü gösterilmiştir (71, 72). Bu noktadan hareketle son yıllarda ADC değerinin histolojik grade, histolojik boyut, lenf nodu metastaz durumu, ER, PR, HER-2 ve Ki-67 durumu gibi meme kanseri prognostik faktörleriyle ilişkisi yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (88-96). Pek çok merkezde gen analizi yapılamaması ve günümüzde pek çok merkezde çeşitli gen subtiplerinin immunohistokimyasal karşılıkları ER, PR, HER-2 ve Ki-67 durumuna göre belirlenerek meme kanseri tedavisi planlanmaktadır (40). Bu durum meme

kanserinin immunohistokimyasal biomarkırları ile ilişkiyi araştıran MR çalışmalarının değerini daha da arttırmaktadır. Daha önce bu konu üzerine yapılmış DW görüntüleme çalışmalarda elde edilen sonuçlarda bir konsensusa varılamamıştır (88-96).

Martincich ve ark. (91) ADC ortalamalarının değerlerinin ER negatif kanserlerde daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Mori ve ark. (94) ve Molinari ve ark. (96) yaptıkları çalışmalarda yüksek Ki-67 indeksi ile düşük ADC değerleri arasında ilişki bulmuşlardır. Kim ve ark. (90) ve Martincich ve ark. (91) yaptıkları çalışmalarda ise HER-2 pozitif immunohistokimyasal karşılık subtip grubunda ortalama ADC değerlerinin daha yüksek izlendiğini bildirmişlerdir.

İnvaziv meme kanserleri heterojen bir gruptur. Prognostik biomarkerler ekspresyonu meme kanserinde izlenen histolojik heterojenite nedeniyle oldukça değişkendir. Histolojik özellikteki bu heterojenite bazen aynı lezyon içerisinde de izlenebilir (34, 40). Çalışmamızda DT görüntülemenin meme kanserinde izlenen bu heterojeniteyi yansıtabileceği ve prognostik faktörler hakkında bilgi verebileceği düşüncesiyle DT parametrelerinin ER, HER-2 ve Ki67 durumu ile ilişkisini araştırmıştır. Tümörün histolojisini tamamen yansıtabilmek için lezyonun en geniş çapının izlendiği kesitte nekrotik ve kistik alanlar dışında tüm lezyonu içine alacak free-hand ROI'ler çizilerek ölçüm yapılmıştır. Bizim bilgimiz dahilinde literatürde meme kanseri biomarkırları ile ilişkiyi araştıran, daha önce yapılmış bir DT çalışması bulunmamaktadır.

Memede duktal sistemini oluşturan ve herbir meme lobundan meme başına doğru seyir gösteren duktuslar, laktifer sinüs olarak isimlendirilen dilate segmentlerini oluşturup, meme başında birleşirler (93). Memenin bu özel yapısını yansıtan, normal fibroglandüler meme dokusuna ait hafif-orta düzeyde anizotropik değerler daha önce gerçekleştirilmiş meme DT görüntüleme araştırmaları ile bildirilmiştir (11, 12). Patridge ve ark. (14) ile Baltzer ve ark. (15) tarafından yapılmış çalışmalar fibroglandüler dokuda gelişen malign lezyonların meme dokusunda izlenen anizotropik difüzyonda değişikliğe neden olduklarını göstermişlerdir. Bizim çalışmada öne sürdüğümüz hipotez ise agresif ve

indiferensiye meme kanserlerinde anizotropideki değişikliğin iyi diferensiye meme kanserlerine göre daha belirgin izlenebileceğiydi.

Düşük grade’li meme kanserleri genellikle ER pozitiflerdir. ER pozitifliğinin düşük nükleer polimorfizm ve düşük mitoz sayısı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. ER pozitif tümörler hormonal tedaviye cevap verirler ve prognozları daha iyidir. ER negatif meme kanserleri ise daha agresif olma eğilimindedirler, uzak visseral organ metastazları ER negatif meme kanserlerinde daha yüksek oranda görülür (34, 97, 98).

HER-2 pozitifliği kötü prognostik bir parametredir ve genellikle histolojik grade’i yüksek ve lenf nodu metastazı olan tümörlerde görölmektedir (34, 97, 99).

Ki-67, G0 fazı dışında hücre siklusunun tüm fazlarında eksprese edilir ve tümördeki hücresel proliferasyonu gösteren belirteç olarak kabul edilir. Yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek mitotik aktiviteyle, lenf nodu metastazıyla, lenfovasküler invazyonla ve histolojik grade’le korelasyon göstermektedir. Bunun da ötesinde, tedavi sonrası meme kanserlerinde yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin düşük hastalıksız sağkalım oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (34, 98, 100).

Çalışmamızda ER, HER-2 ve Ki-67 durumu ile MD değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, anizotropik parametreler olan FA, RA ve GA ile ER ve Ki-67 durumu arasında anlamlı ilişki izlenmiştir. ER negatif (non-luminal) ve yüksek Ki-67 proliferatif indekse ($\geq \%14$) sahip meme kanserlerinde FA, RA ve GA değerlerinin ER pozitif (luminal) ve düşük Ki-67 proliferatif indekse sahip meme kanserlerine göre anlamlı daha düşük izlendiği görölmüştür. ER negatif (non-luminal) ve yüksek Ki-67 proliferatif indekse ($\geq \%14$) sahip meme kanserlerinde sudaki difüzyon kısıtlanmasının tüm tensör yönlerinde benzer oranlarda izlendiği, isotropik difüzyon kısıtlanmasına daha yakın olduğu görölmüştür. HER 2 durumunda ise anizotropik parametrelerde istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmemekle birlikte, HER 2 pozitif meme kanserlerinde FA, RA ve GA değerleri HER 2 negatif meme kanserlerine göre daha düşük izlenmiştir. Çalışmada elde edilen tüm bu sonuçlar tümör agresivitesinin arttıkça anizotropinin daha büyük oranda bozulacağı hipotezimizi destekler

nitelikteydi. Ancak tümör agresivitesi ile DT parametrelerinin kesin ilişkisinin ortaya konabilmesi için tüm alt gruplarda yeterli sayıda olguyu kapsayacak, daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar mevcuttu. Öncelikle çalışmamız küçük bir hasta popülasyonunu kapsamaktaydı. Çalışmamızda meme kanseri tüm histolojik tiplerini yansıtacak ve histolojik tiplerin DT özelliklerini kendi içerisinde değerlendirebilecek sayıda lezyona ulaşılammıştır. Ayrıca intrinsik subtiplerin immunohistokimyasal karşılık grupları ile DT parametreleri arasında ilişki bulunamamasının nedeni, bu gruplarda yeterli sayıda lezyon bulunmamasıyla ilişki olabilir.

Diğer bir limitasyon hasta seçimi idi. Çalışmaya parsiyel volüm etkisinden kaçınmak ve lezyonları doğru lokalize edebilmek için 1 cm'den büyük, MRG'de kontrast tutan lezyonları dahil ettik. Çalışmamızda malign lezyonlar içerisinde invaziv kanserlere oranla DCIS'ların sayısı oldukça düşük kalmıştır. Küçük lezyonların çalışmaya alınmamış olması, çalışma sonuçlarda biasa neden olabilir. DT görüntüleme kontrastsız bir tarama metodu olarak kullanıldığı takdirde çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek sensitivite ve spesifisite değerlerine ulaşmak mümkün olmayabilir.

6. SONUÇ

Özetle, bu çalışma ile memede DT görüntüleme parametrelerinin malign ve benign lezyon ayrımında tanısal kalitesi değerlendirilmiş ve ROC eğrisi analizleri sonucunda yüksek AUC değerleri izlenmiştir. Malign lezyonlarda MD, RD, λ_1 , λ_2 , λ_3 değerleri benign lezyonlara göre düşük izlenirken, FA, RA ve GA değerleri yüksek izlenmiştir. Logistik regresyon analizi anizotropik parametreler olan FA, RA ve GA'nın DT görüntülemenin tanısal değerine ek katkı yapmadığını göstermiştir. Standart DW görüntülere ait ADC değerleri ile karşılaştırıldığında, λ_2 , λ_3 , MD ve RD parametrelerinde daha yüksek sensitivite ve spesifisite değerlerine, λ_1 'de daha yüksek sensitiviteye, GA'da ise daha yüksek spesifisiteye ulaşılmıştır. Tüm bunların da ötesinde çalışmanın sonuçları meme kanserlerinde FA, RA ve GA gibi anizotropi değerlerinin ER durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksi prognostik faktörler ile korelasyon gösterdiği ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
2. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography, *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 75–89.
3. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 27–41.
4. Kuhl CK. The coming of age of nonmammographic screening for breast cancer. *JAMA* 2008; 299 (18): 2203–2205.
5. Blackledge MD, Leach MO, Collins DJ, Koh DM. Computed diffusion-weighted MR imaging may improve tumor detection. *Radiology* 2011; 261: 573–581.
6. El Khouli RH, Jacobs MA, Mezban SD, Huang P, Kamel IR, Macura KJ, Bluemke DA. Diffusion-weighted imaging improves the diagnostic accuracy of conventional 3.0-T breast MR imaging. *Radiology* 2010; 256: 64–73.
7. Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, Hata H, Ozaki M, Iwabuchi K, Kuranami M, Watanabe M, Hayakawa K. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci* 2005; 4: 35-42.
8. Şahin C, Arıbal E. The role of apparent diffusion coefficient values in the differential diagnosis of breast lesions in diffusion-weighted MRI. *Diagn Interv Radiol* 2013; 19: 457–462.
9. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201:637–48.
10. Beppu T, Inoue T, Shibata Y, Yamada N, Kurose A, Ogasawara K, Kabasawa H. Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas. *Surg Neurol* 2005; 63: 56–61.

11. Partridge SC, Murthy RS, Ziadloo A, White SW, Allison KH, Lehman CD. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of the normal breast. *Magn Reson Imaging* 2010; 28: 320–328.
12. Tagliafico A, Rescinito G, Monetti F, Villa A, Chiesa F, Fiscì E, Pace D, Calabrese M. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of the normal breast: reproducibility of DTI-derived fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient at 3.0 T. *Radiol med* 2012; 117: 992–1003.
13. Eyal E, Shapiro-Feinberg M, Furman-Haran E, Grobgeld D, Golan T, Itzhak Y, Catane R, Papa M, Degani H. Parametric diffusion tensor imaging of the breast. *Invest Radiol* 2012; 47(5): 284–291.
14. Partridge SC, Ziadloo A, Murthy R, White SW, Peacock S, Eby PR, DeMartini WB, Lehman CD. Diffusion tensor MRI: preliminary anisotropy measures and mapping of breast tumors. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31(2): 339–347.
15. Baltzer PA, Schäfer A, Dietzel M, Grässel D, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of the breast: a pilot study. *Eur Radiol* 2011; 21(1): 1–10.
16. Çakır Ö, Arslan A, İnan N, Anık Y, Sarısoy T, Gümüştaş S, Akansel G. Comparison of the diagnostic performances of diffusion parameters in diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging of breast lesions. *Eur J Radiol* 2013; 82(12): e801– e806.
17. Tsougos I, Svolos P, Kousi E, Athanassiou E, Theodorou K, Arvanitis D, Fezoulidis I, Vassiou K. The contribution of diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of breast lesions at 3T. *Acta Radiol* 2014; 55(1) 14–23.
18. Larsen WJ. Development of the integumentary system. Ed: Larsen WJ, *Human Embryology*. 2nd edition, pp. 164-165, Churchill Livingstone, New York, USA, 1997.
19. Moore KL, Dalley AF. Thorax. Ed: Moore KL, Dalley AF, *Clinically Oriented Anatomy*. 5th edition, pp. 105-112, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, USA, 2006.

20. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Female reproductive system. Ed: Ross MH, Kaye GI, Pawlina W, Histology A Text and Atlas With Cell and Molecular Biology. 4th edition, pp. 759-763, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, USA, 2003.
21. Berg WA, Green GE, Raza S, Kennedy A, Wang S, Birdwell RL, Gombos EC, Parkinson BT. Histopathologic Diagnoses. Ed: Berg WA, Birdwell RL, Diagnostic Imaging Breast. 1st edition, IV(2), pp. 2-183, Amirsys, Salt Lake City, USA, 2006.
22. Kopans DB. Breast imaging. Ed: Weissleder R, Wittenberg J, Harisinghani MG, Chen JW, Primer of Diagnostic Imaging. 5th edition, pp. 509-532, Elsevier Mosby, St. Luis, USA 2011.
23. Kopans DB. Histologic, pathologic, and imaging correlation. Ed: Kopans DB. Breast Imaging. 3rd edition, pp.785-888, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2007.
24. Berg WA. Sonographically depicted breast clustered microcysts: is follow-up appropriate? AJR Am J Roentgenol 2005; 185: 952-959.
25. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic lesions of the breast: Sonographic-pathologic correlation. Radiology 2003; 227: 183-191.
26. El-Wakeel H, Umpleby HC. Systematic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer. Breast 2003; 12: 302-307.
27. Tan H, Zhang S, Liu H, Peng W, Li R, Gu Y, Wang X, Mao J, Shen X. Imaging findings in phyllodes tumors of the breast. Eur J Radiol 2012; 81: 62-69.
28. Goel NB, Knight TE, Pandey S, Riddick-Young M, de Paredes ES, Trivedi A. Fibrous lesions of the breast: imaging-pathologic correlation. Radiographics 2005; 25(6): 1547-1559.
29. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 1998; 122(12): 1053-1055.
30. Hoda SA. Precarcinomatous breast disease: Epidemiologic, Pathologic and Clinical Considerations. Ed: Hoda SA, Koerner FC, Brogi E, Rosen PP, Rosen's Breast Pathology. 4th edition, pp. 309-330, Lippincott Williams & Wilkins-Wolters Kluwer Health, Philadelphia, USA, 2014.

31. Hoda SA. Lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia. Ed: Hoda SA, Koerner FC, Brogi E, Rosen PP, Rosen's Breast Pathology. 4th edition, pp. 797-854, Lippincott Williams & Wilkins-Wolters Kluwer Health, Philadelphia, USA, 2014.
32. Hoda SA. Ductal carcinoma in situ. Ed: Hoda SA, Koerner FC, Brogi E, Rosen PP, Rosen's Breast Pathology. 4th edition, pp. 331-412, Lippincott Williams & Wilkins-Wolters Kluwer Health, Philadelphia, USA, 2014.
33. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. World Health Organization Classification of Tumour of the Breast. 4th edition, pp. 8-9. IARC Press, Lyon, France, 2012.
34. Hoda SA, Assessment of prognosis with morphologic and biologic markers. Ed: Hoda SA, Koerner FC, Brogi E, Rosen PP, Rosen's Breast Pathology. 4th edition, pp. 413-468, Lippincott Williams & Wilkins-Wolters Kluwer Health, Philadelphia, USA, 2014.
35. Lester SC. The breast, prognostic and predictive factors. Ed: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, Robins and Kotran Pathologic Basis of Disease. 8th edition, pp. 1089-1091, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2010.
36. Hayes DF, Allred C, Anderson BO, Anderson S, Ashley S, Barlow W, et al. Breast. Ed: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, AJCC Cancer Staging Manual, 7th edition, pp. 345-376, Springer, New York, 2010.
37. Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, Berman MA, Hayes DF, Hicks DG, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med 2014; 138: 595-601.
38. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991; 19(5): 403-10.
39. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor: from perception to mechanism. Ed: Parker MG, Nuclear Hormone Receptors, Molecular Mechanisms, Cellular Functions, Clinical Abnormalities, 1st edition, pp. 15-38, Academic Press, London, UK, 1991.

40. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann 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. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206-2223.
41. Bilgen IG. Meme radyolojisi, Mammografi fiziği. Ed: Sancak İT, Temel Radyoloji. 1. Basım, s. 737-744, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2015.
42. Aribal E, Celik L. Meme Radyolojisi, Tarama. Ed: Sancak İT, Temel Radyoloji. 1. Basım, s. 841-846, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2015.
43. Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, Ljungquist U, Lundström B, Månson JC, Eklund G. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985; 1(8433): 829-832.
44. Tabár L, Faberberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987; 55(5): 547-551.
45. Olsen AH, Lynge E, Njor SH, Kumle M, Waaseth M, Braaten T, Lund E. Breast cancer mortality in Norway after the introduction of mammography screening. *Int J Cancer* 2013; 132(1): 208-214.
46. Gültekin S. Meme radyolojisi, Meme ultrasonografisi. Ed: Sancak İT, Temel Radyoloji. 1. Basım, s. 777-787, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2015.
47. Zonderland HM, Van de Vijver M, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: Contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology*, 1999(213): 413-422.
48. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th Edition, American College of Radiology, Reston, VA, USA, 2013.
49. Aribal E. Meme Radyolojisi, Mamografide BI-RADS® raporlama. Ed: Sancak İT, Temel Radyoloji. 1. Basım, s. 771-776, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2015.
50. Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE, Moss LJ, Isaacs PK, Karellas A, Cutter GR. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film

- mammography for detection of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 671-677.
51. Pisano ED, Gastonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum J, Acharya S, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D'Orsi C, Jong R, Rebner M. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2005; 3.
 52. Kopans DB. Digital mammography. Ed: Kopans DB. *Breast Imaging*. 3rd edition, pp. 1038-1064, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2007.
 53. Kopans DB. Digital breast tomosynthesis. Ed: Kopans DB. *Breast Imaging*. 3rd edition, pp.1066-1083, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2007.
 54. Kopans DB. Magnetic resonance imaging of the breast. Ed: Kopans DB. *Breast Imaging*. 3rd edition, pp. 692-732, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2007.
 55. Balcı P. Meme radyolojisi, Meme manyetik rezonans görüntüleme: teknik, endikasyonlar ve yeni gelişmeler. Ed: Sancak İT, *Temel Radyoloji*. 1. Basım, s. 801-809, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2015.
 56. Einstein A. *Investigations on the theory of the brownian movement*. Dover Publications, New York, USA, 1956.
 57. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics* 2006; 26(Suppl 1): S205–S223.
 58. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 469–480.
 59. McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, Prince MR. Diffusion imaging. Ed: McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, Prince MR, *MRI, From Picture to Proton*. 2nd edition, pp. 329-335, Cambridge University Press, New York, USA, 2006.
 60. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system: a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435–455.
 61. Hahn E. Spin echoes. *Phys Rev* 1950; 80: 580–594.
 62. Torrey H. Bloch equations with diffusion terms. *Phys Rev* 1956; 104: 563–565.

63. Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin echoes in presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42: 288.
64. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15 (7-8): 456-467.
65. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13 (4): 534-546.
66. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990; 176: 439-446.
67. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson* 1994; 103: 247-254.
68. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; 66: 259-267.
69. Fletcher PT, Joshi S. Principal geodesic analysis on symmetric spaces: statistics of diffusion tensors. *Proceedings of ECCV 2004 Workshop on Computer Vision Approaches to Medical Image Analysis (CVAMIA) LNCS*, 2004; 3117: 87-98.
70. Yitta S, Joe BN, Wisner DJ, Price ER, Hylton NM. Recognizing artifacts and optimizing breast MRI at 1.5 and 3 T. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 200 (6): W673-W682.
71. Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Umeoka S, Mountford CE, Hatabu H. Diffusion-weighted imaging of mucinous carcinoma of the breast: evaluation of apparent diffusion coefficient and signal intensity in correlation with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 260-266.
72. Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S, Kataoka M, Takashima S, Mochizuki T, Ikura H, Imai Y. Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer. *Radiat Med* 2008; 26: 222-226.
73. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, Mahankali S, Gao JH. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16: 172-178.

74. Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Oda Y, Tsuneyoshi M, Honda H. Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci* 2008; 7: 23–29.
75. 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: 2646–2655.
76. Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, Metens T, Chao SL, Lemort M. Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 319–324.
77. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, Kan S, Hata H, Kuranami M, Watanabe M, Hayakawa K. Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 644–649.
78. Bogner W, Gruber S, Pinker K, Grabner G, Stadlbauer A, Weber M, Moser E, Helbich TH, Trattnig S. Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis? *Radiology* 2009; 253: 341–351.
79. Partridge SC, De Martini WB, Kurland BF, et al. Quantitative Diffusion weighted imaging as an adjunct to conventional breast MRI for improved positive predictive value. *AJR* 2009; 193: 1716–1722.
80. Dorrius MD, Dijkstra H, Oudkerk M, Sijens PE. Effect of b value and pre-admission of contrast on diagnostic accuracy of 1.5-T breast DWI: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2014; 24: 2835–2847.
81. Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G, Moschetta M. Unenhanced breast MRI (STIR, T2-weighted TSE, DWIBS): An accurate and alternative strategy for detecting and differentiating breast lesions. *Magn Reson Imaging*. 2015; 33(8): 951-955.
82. Pinker K, Baltzer P, Bogner W et al. Multiparametric MR Imaging with High-Resolution Dynamic Contrast-enhanced and Diffusion-weighted Imaging at 7 T Improves the Assessment of Breast Tumors: A Feasibility Study. *Radiology* 2015; 276(2): 360-370.

83. Wiederer J, Pazahr S, Leo C, Nanz D, Boss A. Quantitative breast MRI: 2D histogram analysis of diffusion tensor parameters in normal tissue. *MAGMA* 2014; 27(2): 185-193.
84. Wang Y, Zhang XP, Li YL, Li XT, Hu Y, Cui Y, Sun YS, Zhang XY. Optimization of the parameters for diffusion tensor magnetic resonance imaging data acquisition for breast fiber tractography at 1.5 T. *Clin Breast Cancer*. 2014; 14(1): 61-67.
85. Zhan L, Leow AD, Jahanshad N, Chiang MC, Barysheva M, Lee AD, Toga AW, McMahon KL, de Zubicaray GI, Wright MJ, Thompson PM. How does angular resolution affect diffusion imaging measures? *Neuroimage* 2010; 49: 1357-1371
86. Kim SJ, Choi CG, Kim JK, Yun SC, Jahng GH, Jeong HK, Kim EJ. Effects of MR parameter changes on the quantification of diffusion anisotropy and apparent diffusion coefficient in diffusion tensor imaging: evaluation using a diffusional anisotropic phantom. *Korean J Radiol* 2015; 16(2): 297-303.
87. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, Kan S, Inoue Y. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. *Radiographics* 2011; 31(4): 1059-1084.
88. Park SH, Choi HY, Hahn SY. Correlations between apparent diffusion coefficient values of invasive ductal carcinoma and pathologic factors on diffusion-weighted MRI at 3.0 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 175–182.
89. Kamitani T, Matsuo Y, Yabuuchi H, Fujita N, Nagao M, Jinnouchi M, Yonezawa M, Yamasaki Y, Tokunaga E, Kubo M, Yamamoto H, Yoshiura T, Honda H. Correlations between apparent diffusion coefficient values and prognostic factors of breast cancer. *Magn Reson Med Sci* 2013; 12: 193–199.
90. Kim SH, Cha ES, Kim HS, Kang BJ, Choi JJ, Jung JH, Park YG, Suh YJ. Diffusion-weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 615–620.
91. Martincich L, Deantoni V, Bertotto I, Redena S, Kubatzki F, Sarotto I, Rossi V, Liotti M, Ponzzone R, Aglietta M, Regge D, Montemurro F. Correlations between diffusion-weighted imaging and breast cancer biomarkers. *Eur Radiol* 2012; 22: 1519–1528.

92. Costantini M, Belli P, Rinaldi P, Bufi E, Giardina G, Franceschini G, Petrone G, Bonomo L. Diffusion-weighted imaging in breast cancer: relationship between apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness. *Clin Radiol* 2010; 65: 1005–1012.
93. Razek AA, Gaballa G, Denewer A, Nada N. Invasive ductal carcinoma: correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors. *NMR Biomed* 2010; 23: 619–623.
94. Mori N, Ota H, Mugikura S, Takasawa C, Ishida T, Watanabe G, Tada H, Watanabe M, Takase K, Takahashi S. Luminal-type breast cancer: correlation of apparent diffusion coefficients with the Ki-67 labeling index. *Radiology* 2015; 274(1): 66-73.
95. Kim EJ, Kim SH, Park GE, Kang BJ, Song BJ, Kim YJ, Lee D, Ahn H, Kim I, Son YH, Grimm R. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient at 3.0T: Correlation with prognostic factors and subtypes of invasive ductal carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2015 [Epub ahead of print].
96. Molinari C, Clauser P, Girometti R, Linda A, Cimino E, Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M. MR mammography using diffusion-weighted imaging in evaluating breast cancer: a correlation with proliferation index. *Radiol Med* 2015 [Epub ahead of print].
97. Zhu X, Ying J, Wang F, Wang J, Yang H. Estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status in invasive breast cancer: a 3,198 cases study at National Cancer Center, China. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 147 (3): 551-555.
98. Ding SL, Sheu LF, Yu JC, Yang TL, Chen B, Leu FJ, Shen CY. Expression of estrogen receptor-alpha and Ki67 in relation to pathological and molecular features in early-onset infiltrating ductal carcinoma. *J Biomed Sci* 2004; 11 (6): 911-919.
99. Kapic TI, Usaj SK, Panjkovic M, Ivanovic DD, Golubovic M. Correlation of HER-2/neu protein overexpression with other prognostic and predictive factors in invasive ductal breast cancer. *Arch Oncol* 2007; 15 (1-2): 15-18.
100. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 174–183.