



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR. ABDURRAHMAN
YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ**

**BIRADS 4 VE 5 MEME LEZYONLARINDA MR
SPEKTROSKOPİNİN TANIYA KATKISI**

Dr. Berna Yavuz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR. ABDURRAHMAN
YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ**

**BIRADS 4 VE 5 MEME LEZYONLARINDA MR
SPEKTROSKOPİNİN TANIYA KATKISI**

Dr. Berna Yavuz

Tez Danışmanı: Uz. Dr. Fatma Tuba Kızıltepe

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Meme Anatomisi.....	3
2.2.Meme Embriyolojisi.....	7
2.3.Memenin Radyolojik Anatomisi.....	9
2.3.1. Memenin Ultrasonografik Anatomisi.....	9
2.3.2. Memenin Mamografik Anatomisi.....	9
2.3.3. Memenin MRG Anatomisi.....	10
2.4. Benign Meme Lezyonları.....	11
2.4.1. Non Neoplastik Lezyonlar.....	11
2.4.1.1. Fibrokistik değişiklik.....	11
2.4.1.2. Proliferatif Meme Hastalığı.....	12
2.4.1.3. Galaktosel.....	13
2.4.1.4. Yağ Nekrozu.....	13
2.4.2. Neoplastik Meme Lezyonları.....	13
2.4.2.1. Fibroadenom.....	13
2.4.2.2. İntraduktal Papillom	14
2.4.2.3. Hamartom (Fibroadenolipom).....	15
2.5. Malign Meme Lezyonları.....	15
2.5.1. Karsinoma İn Situ.....	15
2.5.1.1. Lobuler Karsinoma İn Situ(LKIS).....	15
2.5.1.2. Duktal Karsinoma İn Situ(DKIS)...	16
2.5.2. İnvaziv Karsinomlar.....	16
2.5.2.1. İnvaziv Meme Karsinom İnsidans ve Sınıflaması...16	

2.5.2.1.1. İnvaziv Duktal Karsinom	17
2.5.2.1.2. İnvaziv Lobuler Karsinom	18
2.5.2.1.3. Medüller Karsinom	18
2.5.2.1.4. Papiller Karsinom.....	18
2.5.2.1.5. Müsinöz Karsinom	19
2.5.2.1.6. Tübüler Karsinom.....	19
2.5.2.1.7. Paget Hastalığı.....	20
2.5.2.2. Prognostik Faktörler.....	20
2.5.2.3. Moleküler sınıflama ve intrinsik alt tiplerin klinikopatolojik karşılıkları.....	22
2.5.2.4. Meme Kanserin Evrelemesi.....	23
2.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)	25
2.6.1. Meme MRG Endikasyonları	26
2.6.2 Meme MRG’de Lezyonların Değerlendirilmesi ve Kontrastlanma Paternleri.....	29
2.6.3. Meme MRG İnceleme Protokolü.....	32
2.6.4. Kontrast Madde Kullanımı.....	33
2.6.5. Meme MRG Zamanlaması.....	33
2.6.6. Meme Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme.....	34
2.6.7. Memenin MR Spektroskopik İncelemesi.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR.....	67
ÖZGEÇMİŞ	79
EK 1. Etik Kurul Onay Formu	80

TEŞEKKÜR

SBÜ Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Radyoloji Kliniği'nde yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi, destek ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen değerli klinik ve eğitim şefimiz Sn. Prof. Dr. Özkan Ünal'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum, insani ve ahlaki değerleri ile kendime örnek aldığım, mesleki bilgi ve tecrübelerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, bana mesleğimi sevdiren değerli uzmanlarımız Dr. Hatice Filiz Erdil'e ve Dr. Fatma Tuba Kızıltepe'ye teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince bana emek veren, destek olan ve yol gösteren Dr. Turgut Seber'e, Dr. İsmail Akdulum'a, Dr. Ramazan Tiken'e ve bana emek veren bölümümüzün tüm uzman doktorlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince ve sonraki hayatımda gerek iş gerek sosyal hayatta benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, dostluklarını desteklerini her zaman hissettiğim, bir iş arkadaşı olmaktan çok ailemden biri gibi olan değerli kıdemlilerim Dr. Merve Yıldız Aksoy'a ve Dr. Tuğba Uylar Seber'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitim hayatının zorluklarını birlikte aştığımız, beraber çalışmaktan büyük gurur duyduğum başta Dr. Şeyda Ülkü Varol ve Dr. Özkan Özdemir olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışmayı yapmamda büyük bir özveriyle bana yardımcı olan Çiğdem Tuncer başta olmak üzere 5 yıl boyunca birlikte çalıştığımız tüm teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak bugünlere gelmemi sağlayan ve haklarını asla ödeyemeyeceğim canım aileme ve her zor anımda olduğu gibi bu çalışmayı yapma sürecimde de desteği ve hoşgörüsü ile yanımda olan sevgili eşim Recep Burak Yavuz’a sonsuz teşekkür ederim.



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. WHO 2012 İnvaziv Meme Karsinom Sınıflaması

Tablo 2. Meme kanseri intrinsik moleküler subtiplerinin klinikopatolojik karşılığı

Tablo 3. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Kanser TNM Sınıflaması

Tablo 4. TNM Sınıflamasına Göre Evreleme

Tablo 5. Çalışmamızda lezyonların çap, kolin düzeyi, histopatolojik tanısı ve HER-2 pozitifliğine ait bulgular

Tablo 6. Benign ve malign gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 7. Benign ve malign gruplara göre lezyonların MR özellikleri ve LAP ile birlikteliği

Tablo 8. Benign ve malign gruplara göre olguların kolin düzeyleri ve grupları ayırt etmede kolin ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 güven aralıkları

Tablo 9. Benign ve malign gruplara göre olguların kolin düzeylerinin dağılımları

Tablo 10. Tüm olgular içerisinde tümör çapı ve ADC ölçümleri ile kolin düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Tablo 11. Tüm olgular içerisinde lezyonların çeşitli MR özellikleri ve LAP birlikteliğine göre kolin düzeyleri

Tablo 12. Malign grup içerisinde olguların çeşitli histopatolojik özelliklerine göre kolin düzeyleri

Tablo 13. Malign olgular içerisinde kolin düzeyleri ile histopatolojik özellikleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Tablo 14. Literatürde kalitatif yöntemle yapılan 13 çalışmanın özeti

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Memenin anatomik yapısı

Şekil 2. Memenin lenfatikleri

Şekil 3. Süt çizgileri ve aksesuar meme dokusunun gelişebileceği yerler

Şekil 4. Tip1 kontrastlanma eğrisi

Şekil 5. Tip 2 eğri, plato tarzı kontrastlanma

Şekil 6. Tip3 eğri erken washout

Şekil 7. Difüzyon görüntülerde b değeri

Şekil 8. Benign ve malign kitlede DAG

Şekil 9. HER-2 pozitif ve negatif olanlarda kolin düzeyi

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ACS	American Cancer Society
ADC	Görünen difüzyon katsayısı
AU	Arbitrary units
BIRADS	Breast İmaging Reporting Data System
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Bo	Manyetik alan gücü
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
ER	Östrojen reseptörü
FCAT	Federative Committee on Anatomical Terminology
FSE	Fast spin eko
İDK	İnvaziv duktal karsinom
İLK	İnvaziv lobüler karsinom
İP	İntraduktal papillom
MG	Mamografi
MGL	Mamografik Lenfografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
Ppm	Parts per million
PR	Progesteron reseptörü
SNR	Sinyal gürültü oranı
SLN	Sentinel Lenf Nodu
SPIO	Süperparamanyetik Demir Oksit
T	Tesla
TDLU	Terminal Duktal Lobüler Ünite
US	Ultrasonografi
WHO	World Health Organization - Dünya Sağlık Örgüt

ÖZET

Giriş-Amaç: Meme kanserinde tarama ve tanıda altın standart olarak mamografi kullanılmaktadır. Bununla birlikte meme lezyonlarında istenilen duyarlılık ve özgüllük verilerine henüz ulaşamamıştır ve gereksiz biyopsiler sorun olmaya devam etmektedir. Meme lezyonlarının benign ve malign ayrımının yapılmasında MR spektroskopinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Literatürde 3 TESLA MRG sistemleri ile yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada ünitemizde biyopsi öncesi çekilen meme MR spektroskopilerin prospektif olarak değerlendirilmesi ve kolin değerleri ile histopatolojik korelasyonun yapılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda Mayıs 2017 - Ocak 2018 tarihleri arasında meme USG ve/veya mamografi ile tespit edilmiş kuşkulu lezyonlar (BI-RADS 4/5) biyopsi öncesi çekilen 3 TESLA dinamik-difüzyon ağırlıklı meme MRG ve MR spektroskopi ile prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 30 hastada şüpheli lezyona yönelik morfolojik inceleme, kontrastlanma paterni, dinamik eğri değerlendirilmesi ve difüzyon ağırlıklı görüntülerden ADC (apparent diffusion coefficient) ölçümü ve MR spektroskopi sonucu elde edilen spektrumdan ölçümler yapıldı. MR spektroskopi ile elde edilen koline ait rezonans bölgesi daha önce meme lezyonlarında yapılan çalışmalara dayanarak 3.2 ppm olarak belirlendi. Elde edilen spektrumlar üzerinden kolin pik integral değeri hesaplandı ve sonuçlar histopatolojik tanımlarla karşılaştırıldı. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 30 olguda yaş ortalaması 38.7 (24-67) idi. Lezyonların 16'sı histopatolojik olarak malign, 14'ü ise benign özellikteydi. Benign lezyonların ortalama kolin pik integral değeri 0,94 (0,08-4,54), malign lezyonların ise 1,12 (0,04-6,42) olarak hesaplandı. Benign gruba göre malign grubun medyan kolin düzeyi spektroskopik olarak daha yüksek bulunmasına karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,473$). Histopatoloji sonucu benign çıkan grup ile malign çıkan grubu ayırt etmede kolin ölçümlerine ait ROC eğrisi altında kalan alan 0,580 (%95 Güven Aralığı: 0,369-0,792) olup kolin düzeylerinin istatistiksel olarak

anlamli bir belirleyiciliğinin olmadığı görülmüştür ($p=0,454$). Çalışmamızda ayrıca literatürle uyumlu biçimde benign gruba göre malign grupta ortalama ve maksimum ADC düzeyi istatistiksel anlamli olarak daha düşük tespit edilmiştir ($p<0,001$). Çalışma sonucunda ulaştığımız bir diğer önemli bulgu ise HER-2 negatif olan gruba göre HER-2 pozitif olan grubun kolin düzeyi istatistiksel anlamli olarak daha yüksek tespit edilmesi idi ($p=0,009$). HER-2 pozitif olan tümörlerin daha agresif seyrettiği düşünüldüğünde hücre metabolizmasının ve anjiyogenezin bir göstergesi olan kolin düzeylerinin bu olgularda yüksek olmasının anlamli olabileceği sonucuna varıldı.

Sonuç: Çalışmamızda benign gruba göre malign grupta medyan kolin ölçümleri daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamli korelasyon elde edilememiştir. Örneklem kümesindeki hasta sayısının az olması ve benign-malign dağılımının yetersiz olması bu durumun sebebi olabilir. Bir diğer elde ettiğimiz önemli veri kolin pik düzeyleri ile Her-2 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon bulunmasıdır. Her-2 pozitif tümörlerde prognoz daha kötü seyrettiği ve tedavi protokolünün değiştiği düşünüldüğünde bu bulgu tedavi seçiminde yol gösterici bir prognostik parametre olarak kullanılabilir. Ancak yöntemin duyarlılığı değerlendirmek ve standardizasyonunu sağlamak için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: meme MR spektroskopisi, meme kanseri, MRG

ABSTRACT

Aim: Mammography is used as the gold standard for screening and diagnosis of the breast cancer. However, the desired sensitivity and specificity data in breast lesions have not been reached yet and unnecessary biopsies continue to be a problem. There are studies showing that MR spectroscopy is useful in the differential diagnosis of benign and malignant breast lesions. There are few studies conducted with 3 TESLA MRI systems in the literature. In this study, it is aimed to evaluate the breast MR spectroscopy performed biopsy before the biopsy and to make histopathological correlation with choline values.

Material-method: In our study, suspicious lesions (BI-RADS 4/5) detected by breast USG and / or mammography between May 2017 and January 2018 were evaluated prospectively by 3 TESLA dynamic-diffusion-weighted breast MRI and MR spectroscopy. In 30 patients included in the study, morphological examination, contrast enhancement pattern, dynamic curve evaluation and diffusion-weighted images of ADC (apparent diffusion coefficient) measurement and MR spectroscopy were performed. Resonance region of choline obtained by MR spectroscopy was determined as 3.2 ppm based on studies previously performed on breast lesions. Choline peak integral value was calculated over the obtained spectra and the results were compared with histopathological diagnoses. Data were analyzed by IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Results for $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Findings: The mean age was 38.7 (24-67) in 30 patients. Sixteen of the lesions were histopathologically malignant and 14 were benign. The mean total choline peak integral of benign lesions was 0.94 (0.08-4.54) and the malignant lesions were 1.12 (0.04-6.42). The median choline levels of the malignant group were found to be spectroscopically higher than the benign group, but there was no statistically significant difference between the groups ($p = 0.473$). The histopathological results of the ROC curve of the choline group were 0.580 (95% Confidence Interval: 0.369-0.792) and the choline levels were not statistically significant ($p = 0.454$). In our study, the mean and maximum ADC levels were significantly lower in the malignant group than the benign group ($p < 0.001$). As a result of the study, another important

finding we found was a significantly higher choline level in the HER-2 positive group than the HER-2 negative group ($p = 0.009$). When the HER-2 positive tumors were observed to be more aggressive, it was concluded that choline levels, which are an indicator of cell metabolism and angiogenesis, may be significant in these cases.

Conclusion: In our study, although median choline measurements were higher in malignant group than benign group, statistically significant correlation could not be obtained. The low number of patients in the sample and the insufficient distribution of benign and malignant may be the cause of this condition. Another important data we obtained was the positive correlation between choline peak levels and Her-2 expression. This finding can be used as a guiding prognostic parameter in the choice of treatment when the prognosis is worse and the treatment protocol is changed in Her-2 positive tumors. However, more extensive studies are needed to evaluate the sensitivity and standardization of the method.

Key words: breast MR spectroscopy, breast cancer, MRI

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde kadınlarda görülen en sık kanser tipi meme kanseridir. Tüm kadın kanserlerinin %26'sını oluşturmakla birlikte, mortalite oranı akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır (1).

Meme kanserinde prognozu etkileyen en önemli faktör erken tanıdır. Hastalığın erken evrede yakalanması ile tedavi başarısı ve yaşam beklentisi artar. Radyolojik yöntemlerin uygun algoritmada doğru kullanılması, meme kanserlerinin erken tanısı, tedavi planlaması, prognozun iyileştirilmesi ve mortalitenin düşürülmesi açısından önemlidir (2).

Mamografi (MG) meme kanserinin tanı ve taramasında standart görüntüleme yöntemidir. MG'nin meme kanseri tanı ve taramasında duyarlılığı birçok çalışmada %69-90 olarak belirtilmiştir. Ancak diğer bir taraftan MG %10-15 yalancı negatif oranlara sahiptir. Yaşla beraber MG'nin duyarlılığı artar. 40-50 yaşlarında duyarlılığı %50-80 iken, 50 yaşın üstünde bu oran %70-90'lara kadar çıkmaktadır. Dens meme yapısına sahip glandüler dokudan zengin olan genç kadınlarda MG'nin duyarlılığı düşüktür (3). Ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), meme ve aksilla incelemesinde MG dışındaki diğer temel görüntüleme yöntemleridir. MRG, meme incelemesi için en sensitif yöntemdir (4).

MRG, iyonizan radyasyon içermeyen, kontrast rezolüsyonu yüksek bir inceleme yöntemi olmasının yanında multiplanar ve dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak sağlaması nedeniyle konvansiyonel meme inceleme yöntemlerine ek olarak yapılabilen ve tanı koydurucu konuma gelmiş bir incelemedir. Yeni gelişen teknikler, daha güçlü gradientlerin yapılması, verilerin hızlı şekilde değerlendirilebileceği bilgisayar programların geliştirilmesi ile hızlı sekanslar ve fonksiyonel incelemeler yapılabilmektedir. Bu gelişmeler sayesinde çekim süresi kısaltılarak, görüntü kalitesi artırılıp, hareket artefaktları en az seviyeye indirilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve MR spektroskopik inceleme bu hızlı MRG uygulamalarındandır (5).

Difüzyon MR, lokal kanser yayılımının belirlenmesinde ve aksiller metastatik lenf nodlarının saptanmasında etkin olduğu bilinen bir yöntemdir. Başlangıçta düşük ADC değerlerine sahip meme kanserleri kemoterapiye daha iyi cevap vermektedir.

Ayrıca erken dönemde tümör boyutunda küçülme henüz ortaya çıkmadan, kemoterapinin etkinliğini gösteren ADC değerinde artış oluşmaktadır (6-7).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) dokuların metabolit düzeylerini noninvaziv olarak ölçen ve biyokimyasal yapısını analiz eden bir tanı yöntemidir. Amaç, su ve yağ arasında rezonans yapan az miktardaki metabolitlerden gelen sinyalleri ölçebilmek ve ayırt edebilmektir. Meme MR spektroskopide izlenebilen başlıca metabolitler N-asetil aspartat (NAA), kolin ve kreatinindir. Kolin (3,2 ppm) membran metabolizmasının göstergesi olup, meme kanserinde spektroskopik olarak saptanan miktarı artış göstermektedir. Kolin seviyelerindeki artışın tümör agresifliğini yansıtan bir belirteç olarak da kullanılabileceği düşünülmektedir. 1,5 T cihazlarla yapılan çalışmalarda malign- benign ayrımında ortalama %80-90 duyarlılık, %80-90 özgüllük değerleri olduğu bildirilmiştir. MR spektroskopisi tekniğinin, dinamik kontrastlı MR tekniği ile birlikte uygulanması ile yöntemin özgüllüğünün %70'lerden %92'lere kadar arttırılabileceği bildirilmiştir (8-9).

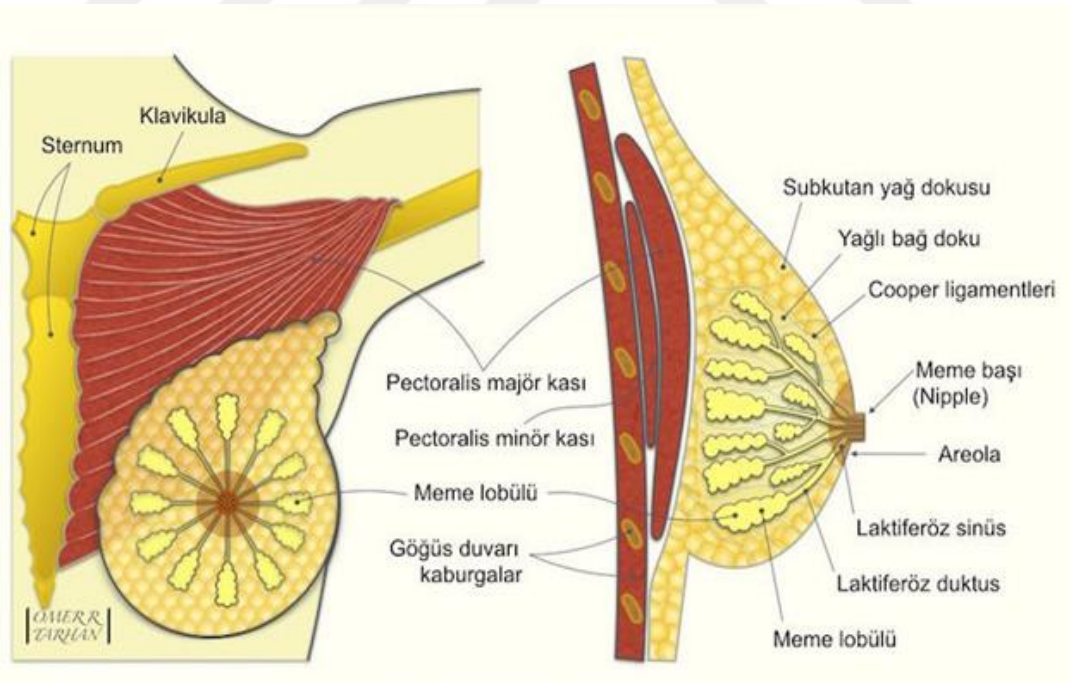
Bu çalışmada BIRADS kategori 4 ve 5 meme lezyonu olan hastalara biyopsi öncesinde MR spektroskopisi yapılarak kolin metabolit düzeyleri incelendi. Bulgular hastaların patoloji sonuçları ile karşılaştırılarak MR spektroskopinin malign - benign ayrımında etkinliği araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME ANATOMİSİ

Meme modifiye apokrin bir ter bezidir. Göğüs ön duvarında 2. interkostal ile 6. interkostal aralıklar arasında, medialde sternum lateral kenarıyla lateralde ön aksiller çizgi arasında, aksillaya doğru uzantısı olan, kendisini çevreleyen deri ile pektoralis major kası ve bu kasın fasyası arasında yerleşmiştir. Meme derisi, üzerinde bulunduğu pektoralis major kası ve fasyası ile birlikte anatomik bir bütündür (10).

Meme dokusu cilt, cilt altı yağ dokusu, meme parankimi ve onu destekleyen stromal dokudan oluşur. Meme dokusunun büyük oranı genellikle üst yarıda ve daha çok üst dış kadranda yerleşmiştir (11). Yüzeyel fasyanın yüzeysel ve subkutan tabakası hemen derinin altındadır. Bu tabakadan başlayan fibröz lifler meme başına ve meme derisine uzanır (11,12). Bu yapılar memenin üst tarafında daha gelişmiştir. Cilt ve yüzeyel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanan, meme parankimine destek vererek sarıp, septalara ayıran fibröz bantlara Cooper ligamanları denir (Şekil 1). Bunların uzanımlarına ‘Duret crestleri’ adı verilir.



Şekil 1. Memenin anatomik yapısı (turkcerrahi.com.)

Memenin kanlanması; Temel olarak üç arterden sağlanmaktadır;

a. A. torasika interna: A. subklavia'nın dalıdır. Birinci kot ve klavikula arasından geçer. Sternum lateral kenarından, sternuma 1cm mesafede içe doğru ilerler. Altıncı-yedinci kot düzeyinde dallara ayrılır ve birçok yan dal verir. Toraksın anterior yüzündeki kaslara, cilde ve memelere dağılır.

b. A. torasika suprema: A. aksillarisin yan dalıdır.

c. A. torasika lateralis: A. aksillaris'in dalıdır. A. mammaria lateralis'in dalları pektoral kasları ve memeyi besler (13).

Memenin venöz dolaşımı; Arteryal dolaşıma paralel seyreder. Meme venleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Yüzeysel venler; sternum kenarında birbirine yaklaşır, perforan venlere katılarak v. mammaria internaya açılırlar. Derin venler üç grupta toplanmıştır:

1. En büyük derin ven grubunu meydana getiren v. mammaria internanın perforan dalları,
2. Aksiller ven,
3. İnterkostal venler: İnterkostal venler, v. azigosa ve oradan v. Kava superiora açılır. İnterkostal venler ayrıca vertabral venler ile doğrudan ilişkilidir (14, 15).

Memenin lenf sistemi; İki grup halinde incelenebilir:

1. Yüzeysel lenfatikler (Deri lenfatikleri)
2. Derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler)

-Memenin Yüzeysel Lenfatikleri: Meme derisinin lenfatikleridir. Embriyolojik olarak ektodermden köken aldığı için lenfatik yapısı diğer bölgelerdeki derinin lenfatik yapısına uymaktadır. Bu bölgede başlıca 2 adet lenfatik ağ vardır:

- a.** Subepitelyal veya papiller pleksus
- b.** Subdermal lenfatik pleksus

Subdermal pleksusta akım tek yönlü olup kapak yapısı mevcuttur. Subepitelyal pleksusta ise kapak yoktur. Lenf akımı herhangi bir yöne olabilir. Areola altındaki subareolar pleksusa *Sappey pleksusu* adı verilir. Memenin yüzeysel lenfatikleri derin lenfatikleri aracılığıyla aksiller lenf nodüllerine direne olurlar (16).

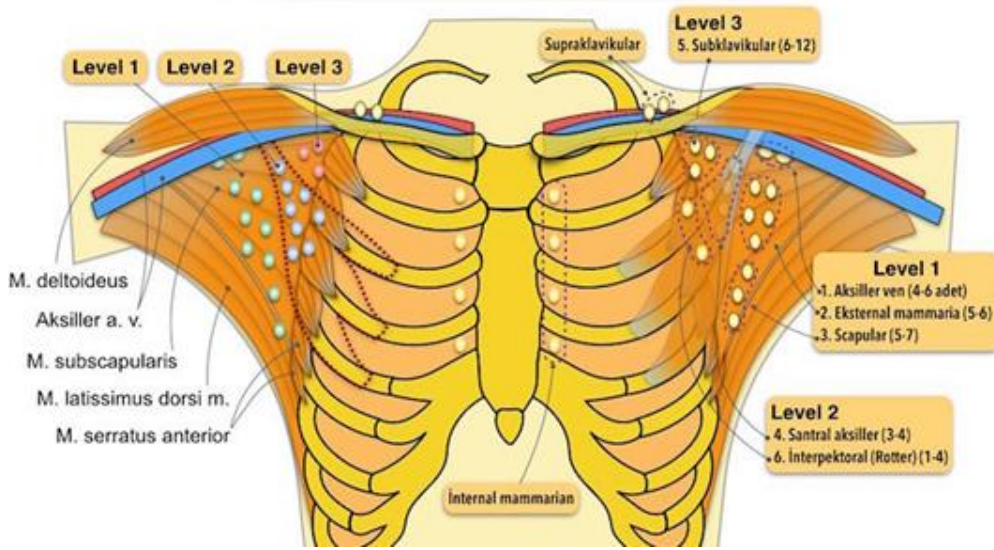
-Memenin Derin Lenfatikleri:

Laktiferöz duktusların lenf damarlarına periduktal lenfatikler adı verilir. Periduktal lenfatikler meme lobüllerinin civarında ince bir ağ yapısı oluştururlar. Bu ağdan çıkan birçok toplayıcı lenfatik trunkus vardır. Halsel, lenfanjiografi ile meme içindeki lenfatiklerin sentrifugal olarak areoladan aksiller bölgeye doğru ilerlediğini göstermiştir (16). Günümüzde memenin lenfatik akımının subkutanöz ve intermammarian damarlardan sentrifugal olarak aksiler ve internal meme lenf nodüllerine doğru olduğu bilinmektedir.

Hultbarn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın (Au 198) enjeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını tayin etmişler ve memedeki lenfatik akımın yaklaşık %97'sinin aksiller nodüllere ve %3'ünün internal meme zincirine gittiğini göstermişlerdir (17).

Aksiller Lenf Nodülleri; Aksiller lenf nodülleri memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Aksiller lenfatik sistem bir bütün olmasına rağmen anlaşılmasını kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılımını belirlemek amacıyla 6 farklı alt grup tarif edilmiştir (18) (şekil 2). Aksiller lenf nodu sayısı 20 ila 40 arasındadır (19).

1. Eksternal lenf nodülleri (anterior ya da pektoral grup)
2. Skapululer lenf nodülleri (posterior veya subskapuler grup)
3. Santral lenf nodülleri
4. İnterpektoral (Rotter Grubu) lenf nodülleri
5. Aksiller Ven lenf nodülleri (Lateral Grup)
6. Subklavikuler lenf nodülleri (Apikal Grup)



Şekil 2 : Memenin lenfatikleri (turkcerrahi.com.)

İnternal Mammarian Lenfatik Akımı; Preperikardial lenf nodüllerinden kaynak alır. Preperikardial lenf nodüllerine; ligamentum falsiform yoluyla karaciğerden, diyafragmanın ön kısmından, rektus kılıfından ve memenin alt iç kadranından lenfatik akım gelmektedir (19).

İnternal mammarian lenf yolları sternumun her iki yanından yukarı doğru çıkarlar. Memenin iç kısmından ve derin yüzünden gelen lenfatikler internal mammarian lenf nodlarına giderler. İntramamarian lenf yolları pektoral fasya üzerinde bulunurlar. Fasyayı delerek pektoralis major kasına girerler ve perforan damarların dalları ile birlikte seyrederek interkostal aralıkların medial ve iç kısmında mamaria interna lenf nodüllerine ulaşırlar (19).

Aksilla; Aksillanın yapısı bir piramide benzer. Bu piramidin tepesinde servikoaksiller kanal denilen bir açıklık mevcuttur. Boyundan gelerek kola giden damarlar ve sinirler bu kanaldan geçerler. Derinin hemen altında bulunan aksiller fasya piramidin tabanını oluşturur (20).

Piramidin ön duvarını pektoralis major ve minor kasları ve bu kasların fasyaları oluşturmaktadır. Pektoralis minor kası kuvvetli bir fasya tabakası tarafından çevrelenmiştir. Kostokorokoid fasya olarak adlandırılan bu fasya aksillanın tam diseksiyonu için kesilmelidir (20).

Aksillanın medial duvarını; kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kası oluşturur. Latissimus dorsi kası aksillanın posterior duvarının bir kısmını yapar.

Latissimus dorsi kasının ön sınırı mastektomide lateral cerrahi sınırı göstermektedir (20).

Üst ekstremitenin büyük damar ve sinirleri aksillada bir arada bulunurlar. Aksiller kılıf olarak bilinen bir faysa ile sarılmışlardır. Bu yapının içinde aksiller arter ve ven ile brakiyal pleksus da bulunur. Bu demetin içindeki yapılardan aksiller ven cerrahi açıdan çok önemlidir. Aksiller diseksiyon esnasında aksiller veni saran fibröz kılıfın ve lenf nodüllerinin birlikte çıkarılması önemli bir teknik detaydır (20).

Aksillada brakial pleksustan ayrılan torakodorsal sinir latissimus dorsi kasını, uzun torasik sinir ise serratus anterior kasını inerve eder. Uzun torasik sinir aksillanın apeksindeki damar-sinir paketinin posteriorundan brakiyal pleksustan ayrılır. Toraks duvarı seyrince aşağıya doğru ilerler. Aksiller diseksiyon esnasında bu sinirin korunmasına özen gösterilmelidir. Bu sinir hasarlandığında 'skapula alata' deformitesi ortaya çıkar (20).

Memenin İnervasyonu; Memenin innervasyonu genelde 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları ile sağlanır. Meme başını 4. interkostal sinir dalları inerve eder (21, 22). Bunlardan başka 2., 3., ve 6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları ile C3 ve C4'ten gelen supraklavikuler sinirler de memeyi inerve eder (23).

Memenin taktıl ve termal bilgiyi duysal sinir lifleri ile sinir sistemine iletilir. Memenin kutanöz duyarlılığı kadınlar arasında farklılıklar göstermektedir. Bununla beraber genellikle meme başının üstünde alt kısmına göre daha fazladır. Memeyi inerve eden efferent sinir lifleri primer olarak postganglionik sempatik sinirlerdir. Deri ve cilt altı dokulardaki kan damarlarındaki düz kasın innervasyonunu sağlarlar. Sempatik sinir lifleri ise meme başı ereksiyonunu sağlayan meme başının sirküler düz kaslarını, laktifer duktusların etrafındaki düz kası ve erektör pili kaslarını inerve etmektedir (21).

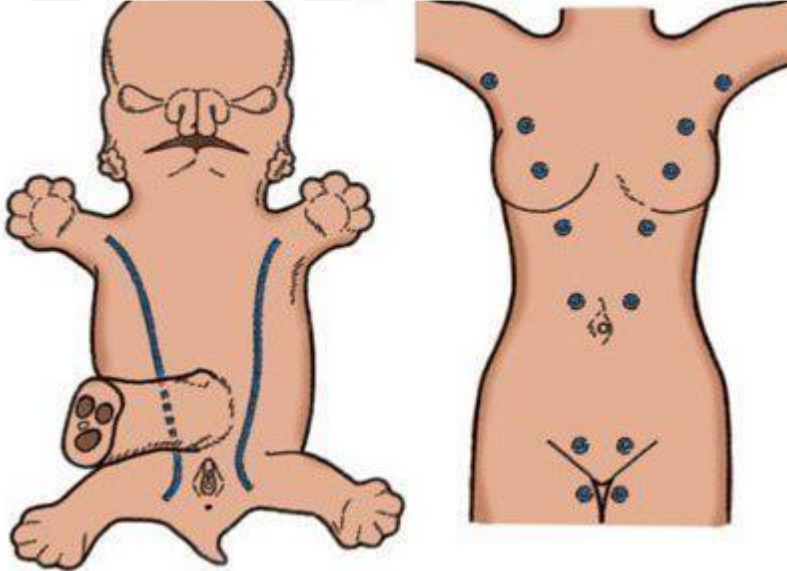
2.2. MEME EMBRİYOLOJİSİ

Meme, süt üretimi gibi özel bir görev üstlenen modifiye bir ter bezidir. Ciltteki bezlerle aynı ektodermal yapılardan gelişir. Gestasyonun 5. haftasında embriyonun ventral kısmında üst ve alt ekstremita tomurcukları arasında, aksilladan kasığa kadar bilateral ektodermal kalınlaşma meydana gelir. Bu kalınlığa 'süt çizgisi' adı verilir. Normal meme gelişiminde, süt çizgisinin santralinde kalan alan

ile aksillaya uzanan spens kuyruğu memeyi oluşturmak için şekillenirken geri kalan kısmı embriyonel hayatın 9. haftasında atrofiye uğrayarak kaybolur. Süt çizgisinin 2/3 'lük alt kısmının yeterli silinmemesi aksesuar meme dokusunun gelişimine neden olmaktadır (Şekil 3). Aksesuar meme dokusu % 2-6 oranında görülür.

Aksesuar meme dokusunun en sık bulunduğu yer aksilladır. Aksesuar meme dokusu ana meme dokusuyla devamlılık halinde bir yapı halinde olabileceği gibi üçüncü bir meme ve meme başı biçiminde de ayrı olarak bulunabilir. Meme kanseri gelişimi açısından bu dokuları görüntülemek de önemlidir (24).

Beşinci aydan itibaren 15-20 adet solid kordon, dermisin bağ dokusunu aralayarak içeri doğru gelişme gösterirler. Bu primitif süt kanallarının gelişimi fetal yaşam süresince devam eder. Fetal hayatın son üç ayında plasentaya ait seks hormonları fetal dolaşıma girer ve memedeki epitel dallanmaların kanalizasyonunu sağlar. Bunlar memenin ana duktal sistemini oluşturur. Puberteyle birlikte graff folikülünden salgılanan östrojen, en çok da 17-beta östradiol memelerin ve genital organların büyüme ve olgunlaşmasını başlatır.



Şekil 3: Süt çizgileri ve aksesuar meme dokusunun gelişebileceği yerler (25)

Östrojen duktus epitelinin ve duktusların boyuna büyümesine neden olur. Terminal duktuslarda tomurcuklar oluşur ve bunlar ileri dönemde meme lobüllerini yapar. Aynı zamanda periduktal bağ dokusunda damarlanma, yağ dokusunda artış, hacim ve elastisite artışı meydana gelir. Matür foliküllerden ovulasyon olunca korpus luteumdan progesteron salgılanır. Östrojen ve progesteron birlikte meme dokusunda duktusların, lobül ve alveollerin gelişmesini sağlar. Seksüel yaşam boyunca meme dokusu hormonların etkisi altında periyodik değişimlere uğrar (26).

2.3. MEMENİN RADYOLOJİK ANATOMİSİ

2.3.1. Memenin Ultrasonografik Anatomisi

Ultrasonografi ile yüzeyden derine doğru cilt, cilt altı yağ dokusu, glandular ve fibröz tabaka, retroglandular yağ tabakası, kas fasyası ve kas tabakaları görülmektedir. Cilt ekojen görünür ve meme başına doğru ilerledikçe cildin kalınlığı artış gösterir. Cilt altı yağ tabakası hipoekoik bir bant şeklinde olup ovoid konfigürasyonlu, çevresindeki glandular dokuya nazaran daha hipoekoik, merkezinde de bağ dokusunun meydana getirdiği ekojen bir nidus izlenir. Bu bandın kalınlığı, genç kadınlarda ve dens memelerde görülemeyecek kadar incedir. Ancak hastanın yaşı ilerledikçe kalınlaşır (27).

Memenin fibroglandular dokusunun genel olarak homojen ekojenitede bir paterni mevcuttur. Ancak yağ involüsyonunun artmasına bağlı olarak hipoekoik alanlar da artar. Glandular yapı, memenin büyük bir kısmını oluşturur. Aksillar bölgede ve üst dış kadranda daha fazladır. Bağ dokusu ile beraber heterojen hiperekoik olarak görülür. Retroglandüler yağ tabakası ve kas tabakası hipoekoik olarak izlenir. Görüntü alanına giren kostalar hipoekoiktir ve posterior bölgelerinde akustik gölge oluşturur. Memenin süt kanalları, meme başına doğru konverjans gösteren ve genişleyen 1-8 mm çaplarında anekoik tübüler yapılar şeklinde izlenir. Meme başı hafif ekojendir ve posteriorunda akustik gölgelenme oluşturur. Normal intramammaryan ve aksiler lenf bezleri uzun, ovoid şekilli ve genel olarak ekojenik yağlı hiluslara sahip hipoekoik yapılar olarak görülür (27-28).

2.3.2. Memenin Mamografik Anatomisi

Memenin patolojik değişikliklerini yansıtan primer görüntüleme yöntemi mamografidir (MG). Memenin temel radyografik dansiteleri yağ dokusu, yumuşak dokular ve kalsiyumdur. Meme mamografik olarak 3 bölümde izlenir. Bunlar; deri,

areola, meme başı gibi kutanöz yapılar, cilt altı yağ tabakası ve glandüler tabakadır. Areola, meme başı, cilt ve meme parankiminin hepsi yumuşak doku dansitesindedir. Cilt altı ve destek yağ dokuları, yağ dansitesini oluşturur. Venler, cilt altı dokuda 2-4 mm çapında, uzun kurvilineer dansitelerdir. Venler yağlı memelerde daha iyi görülebilir. Venöz patern genellikle her iki memede simetrik ve her hastada farklı yapıdadır. Arterler kıvrımlı bir yapıya sahip olmaları ve aterosklerotik kalsifikasyon içermelerinden dolayı yaşlı ya da orta yaşlı kadınların mamografilerinde görülebilir. Lenfatik damarlar mamografilerde izlenmez. Uygun teknik ile elde edilen mamografilerde meme başı ve areola öne doğru uzanan yumuşak doku dansitesi şeklinde görülür. Bazı kadınlarda ise varyasyonel olarak çökük, retrakte yada içe çekik olabilir. Areola normalde santralde ve önde yumuşak doku dansitesi olarak izlenmektedir. Cilt, mamografide memeyi kuşatan yumuşak doku dansitesinde ince bir çizgi şeklinde izlenmektedir. MG'de normal cilt kalınlığı 0,7-2,7 mm arasında değişmektedir. Meme cildinin en kalın kısımları memenin medial ve inferior kesimlerindedir. Normal bir memede cilt altında parakimi çepeçevre olarak kuşatan yağ dokusu mevcuttur. Bunun dansitesi tüm memede uniform olmak zorundadır. Meme parankiminde, yağ lobülleri arasında cildin iç tarafına doğru uzanan ve eğimli seyir gösteren *Cooper ligamanları* olarak adlandırılan fibröz septalar bulunmaktadır. Bunlar mamografik olarak en iyi cilt altı yağ dokusu içinde izlenirler (29).

2.3.3. Memenin MRG Anatomisi

Yağ dokusunun kısa T1 değeri nedeniyle T1 ağırlıklı imajlarda meme içerisindeki yağ yüksek sinyal intensitesi gösterir. Fibroglandüler doku daha uzun T1 değeri nedeniyle daha düşük sinyal intensitesine sahiptir. Genel olarak fibröz ve glandüler doku, sadece T1 sinyal intensitesi temel alınarak ayrılamaz. Fazla miktarlarda yağ içeren memede, fibröz septalar yağ lobülleri arasında ince, düşük sinyal intensiteli bantlar olarak görülür. Glandüler dokunun ise kitle benzeri görünümü vardır. Bununla birlikte yağ miktarı az olan memelerde fibröz dokuyu glandüler elemanlardan ayırmak zordur. Yağ saturasyonlu T1 ağırlıklı kesitlerde yağdan kaynaklanan yüksek sinyal intensitesi azalır veya kaybolur. Meme parankiminden veya ciltten kaynaklanan sinyaller, artmış dinamik dağılıma bağlı olarak daha iyi görünecektir. Yağ saturasyonlu imajlar, kontrast verilmesini takiben baskılanmamış yağ ile aynı sinyal intensitesi gösteren kontrast tutan lezyonların daha

belirginleşmesini sağlar. Bu nedenle yağ baskılı T1 ağırlıklı sekanslar kontrast tutan lezyonların değerlendirilmesinde yararlıdır. T2 ağırlıklı kesitlerde glandüler dokunun orta dereceli sinyal intensitesi mevcuttur. Bu sinyal kasa göre hiperintens ve sıvıya göre hipointenstir. Çoğu klinik uygulamada hızlı spin eko (FSE) T2 ağırlıklı kesitler kullanılmaktadır. FSE sekanslarda yağ görece olarak yüksek sinyal intensitesinde olduğu için, T2 ağırlıklı FSE görüntülerde glandüler dokunun görece sinyal intensitesi kendini çevreleyen yağ dokuya göre hipointens olacaktır. Yağ saturasyonlu T2 ağırlıklı kesitlerde glandüler doku, izointens veya baskılanmış yağa göre hafifçe hiperintensdir. Kistler ve duktuslar gibi sıvı içerikli yapılar daha bariz olarak ortaya çıkar. Seçici yağ baskılanmasına elverişli olmayan daha düşük alanlı sistemlerde short tau inversiyon recovery (STIR) görüntüleme T2 ağırlıklı kesitlerde yağdan kaynaklanan sinyalleri baskılamak için kullanılabilir(30- 31).

2.4. BENİGN MEME LEZYONLAR

2.4.1. Non Neoplasik Lezyonlar

2.4.1.1. Fibrokistik Değişiklik: Palpasyonla düzensiz meme dokusu, menstürel siklusla ilişkili mastalji şikayetleri ve hassasiyet gibi semptomlardan oluşan klinik bir sendromdur. Radyolojik ve histopatolojik olarak fibrokistik değişiklik; kistler, adenozis, fibrozis ve duktal hiperplazi ile seyredabilen 4 ayrı bileşenden oluşur.

a. Kistler: 40-50 yaş grubu kadınlarda en sık rastlanan meme kitleleri kistlerdir. Obstrükte ektatik duktus veya terminal duktal lobüler üniteden kaynaklanabilirler. Çoğunlukla multipl olup bilateralirler.

b. Fibrozis: Memenin fibröz konnektif dokusunun benign proliferasyonuna verilen isimdir. Fokal fibrozis palpabl kitle ya da palpabl kitle olmaksızın mamografide belirsiz sınırlı ya da spiküle konturlu kitle ya da parankimal distorsiyon olarak karşımıza çıkabilir.

c. Adenozis: Histolojik olarak lobül hiperplazisinden sklerozan adenozis, fibrozis ve kalsifikasyonlara kadar uzanan değişiklikleri tanımlar. Mamografide diffüz, multipl, belirsiz sınırlı 3-5 mm çapında nodüler dansiteler ayrıca multipl yuvarlak veya punktat kalsifikasyonlar izlenir. Adenozisin USG'de saptanabilen spesifik bir bulgusu yoktur.

d. Duktal Ektazi: Histolojik olarak dilate duktuslar ve periduktal enflamasyon ile karakterize benign bir hastalıktır. Duktal ektazi etyolojisi bilinmemektedir. Genellikle majör subareolar, bazen de daha ince duktal yapılarda dilatasyon ile seyreder. Dilate duktuslar palpabl olabileceği gibi USG ve MG ile de saptanabilir (32,33).

Basit kistler T1 ağırlıklı görüntülerde (T1A) tipik olarak oldukça hipointens iç yapıdadırlar. Ancak kist içerisinde kanamaya ait kan elemanları mevcut ise (özellikle methemoglobin) T1A’ da hiperintens izlenebilir ve kist içinde sıvı sıvı seviyelenmeleri de oluşabilir. T2 ağırlıklı görüntülerde (T2A) basit kistler çevre meme parankimine göre oldukça hiperintens sinyal özelliği gösterirler. Kontrast sonrası yapılan T1A serilerde basit kistlerde kontrast madde tutulumu gözlenmez (34). Bütün kistler ince uniform bir duvara sahip olmalıdır. Kontrast madde enjeksiyonunu takiben, kist duvarları kontrast tutabilir. Bununla beraber, duvar baştanbaşa ince ve uniform olmalıdır. Rim tarzında kontrast tutan bir kist, rim tarzında kontrast tutan bir tümörle veya meme absesiyle karıştırılmamalıdır. Bu patolojilerin daha kalın ve düzensiz duvar kontrastlanması göstermesi beklenir (35).

2.4.1.2. Proliferatif Meme Hastalığı: Memenin benign histolojik değişiklikleri bir çok çalışmada gruplandırılmış ve ileride invaziv kanser gelişmesi ile bağlantıları tanımlanmıştır. Benign histolojik değişiklikler proliferatif olmayan lezyonlardan atipisiz veya atipili proliferatif lezyonlara uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar. Proliferatif olmayan değişikliklerde kanser riski belirgin olarak artmaz. Proliferatif hastalıkta risk hafif derecede artarken atipili proliferatif hastalıkta ise orta dereceli risk artışı görülür(36). Atipili lobüler hiperplazi, lobüler ünitenin genişlemesi ve asininin yarısından azının neoplastik hücreler ile dolmasıdır. Lobüler karsinoma in situ(LKİS) ile histolojisi benzerdir. Farkları daha az asiner tutulumdur (37). Atipik hiperplazide invaziv meme kanseri gelişme riski 3-6 kat artmıştır. Multifokal lezyonlarda, özelliklede kalsifikasyon içeren lezyonlarda risk 10 kat artmıştır. Atipik hiperplazide hem ipsilateral hem de kontralateral meme kanseri riski artmıştır. Her iki memede kanser gelişimi için en önemli risk faktörlerinden birisi LKİS olup, meme kanseri görülme riski 8-10 kat artmıştır (35,38).

Proliferatif meme lezyonlarının MRG bulguları nonspesifik olup değişkendir. Proliferatif meme hastalığı MRG'de heterojen kontrast tutulum dinamikleri gösterir (35).

2.4.1.3. Galaktosel: Galaktosel süt dolu retansiyon kistleri olup uniloküle veya multiloküle olabilir. Yenidoğan ve infantlarda anneden geçen hormonlara bağlı görülebilir Ancak daha çok gebelikte ve laktasyondaki kadınlarda gelişir. Mamografide dens meme dokusu içinde ayırt edilmesi zor olabilir. Ayrıca oval ya da sferik şekilli basit kist benzeri lezyonlar şeklinde de görülebilirler. 90 derece lateral mamografide yağ-sıvı seviyesinin izlenmesi galaktosel için tipik bulgudur. US'de galaktosel süt içeriğine bağlı olarak iç yapısı anekoik ya da hipoekoik olarak izlenir. Posterior akustik güçlenme çoğunlukla mevcuttur (39).

2.4.1.4. Yağ Nekrozu ve Yağ Kisti: Travma sonucu yağ hücrelerinden açığa çıkan serbest lipidlerin yabancı cisim reaksiyonu oluşturması sonucu meydana gelir. Operasyon veya travma sonrası ortaya çıkan kitlelerde n tanıda düşünülmelidir. İnflamatuvar reaksiyona bağlı olarak gelişen fibrozis, lezyonun sert ve fiks olmasına neden olur. Dolayısıyla fizik muayene ile malignitelerden ayırt edilmesi güçtür. US'de fibrozise bağlı olarak oldukça hipoekoik yapıda, düzensiz sınırlı, posterior akustik gölgelenme gösteren kitleler şeklinde karşımıza çıkar. Bu görünüm ile malignitenin ayırıcı tanısının yapılabilmesi için dinamik kontrastlı meme MR ya da biyopsi yapılmalıdır. Yağ kistleri bir yağ nekrozu tipidir. US'de düzgün sınırlı, yuvarlak ve kapsüllü anekoik basit kist özelliğinde izlenirler. Ancak, posteriorunda akustik güçlenme yerine akustik gölgelenme izlenen lezyonlar yağ kisti olarak yorumlanmalıdır (40).

2.4.2 Neoplastik Meme Lezyonları

2.4.2.1 Fibroadenom: Memenin en sık görülen solid ve benign lezyonu fibroadenomdur. 20-30 yaşları arasında daha sık görülmektedir. Ancak 50 yaş üzerindeki kadınlarda da tüm meme lezyonlarının %1,4 n oluşturur (41). Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak normal lobüllerin hiperplazisi ve distorsiyonu sonucu oluştuğu kabul edilmektedir. Gerçek bir tümör değildir. Adelsanlarda, hızlı büyüyen kitle görüldüğünde sonografik bulguları fibroadenoma benzeyen Filloides tümör düşünülmelidir (42).

MG de fibroadenomlar iyi sınırlı, oval, yuvarlak ya da lobüle şekilli dansiteler olarak görülürler. Karakteristik özellikleri çevre dokulardan keskin sınırla ayrılmalarıdır. Kalsifikasyonları genellikle kaba, patlamış mısır benzeri ya da 2 mm'den büyük biçimsiz dağınık serpintiler şeklinde izlenir. Pleomorfik, lineer ya da granüler tarzda mikrokalsifikasyonlar da görülebilir ancak çok nadirdir. Fibroadenomların genellikle ön arka boyutları transvers çaplarından küçüktür (43). Yapıları genellikle homojendir ancak fazla miktarda büyüdüklerinde nekrotik alanlara bağlı heterojen görünüm kazanırlar. Posteriorunda hafif akustik güçlenme izlenebilir. Lezyonda hyalin matriks ya da kalsifikasyon fazla ise kollajenin US dalgalarını absorbe etmesi nedeniyle akustik gölgelenme daha sık görülür. Yaşlı hastalarda bu görünüm daha sıktır. Bu tip vakalarda lezyonu malignite ile karıştırılması ihtimali artar (44).

2.4.2.2. İntraduktal Papillom: Papillomlar santralinde fibrovasküler doku içeren benign epitel hücreleri ile örtülü intraduktal tümörlerdir (45). Tüm meme lezyonlarının %1-2'sini oluştururlar. 4. ve 5. dekatlarda daha çok görülürler. Seröz, sarı, kahverengi ya da kanlı meme başı akıntısı şeklinde ortaya çıkabilirler. Periferik intraduktal papillomlarda yaklaşık %8-10 malignite riski vardır. Görüntüleme yöntemleriyle tanı koyulması zordur. MG'de genelde fark edilmezler. Küçük papillomlar (<1cm) sıklıkla, eğer hasta spontan meme başı akıntısıyla gelmezse rastlantısal olarak bulunurlar. Büyük lezyonlar (2-3 cm) genelde mamografik olarak saptanan bir lezyon veya palpabl bir kitle olarak ortaya çıkarlar. Galaktografi'de meme duktuslarına iyotlu kontrast madde verilerek intraduktal dolum defektleri saptanarak tespit edilirler (40).

US'de ise retroareolar bölgede yer alan büyük papillomlar tespit edilebilir. Doppler US ile fibrovasküler pedikül gösterilebilir. US'de ektatik duktuslar, kistler gibi, genellikle tek başına gri skala görüntüleme ile intraduktal papillomlar ya da DKİS'dan ayırımı güç olabilen ekojenik sekresyon ya da kan içerirler. Ayrıca tanıda "ballotman" manevrası yardımcıdır. Diffüz düşük şiddetli ekolar içeren ektatik duktusların proba sıkıştırılıp, gevşetilmeleri (ballotman), ekoların duktus içinde ileri ve geri çalkalanmasına sebep olabilir. Bu fenomen, bazı olgularda gri skala görüntülemeye izlenebilir. Sekresyonlar duktus içinde hareket ederken, renkli sinyal oluşturacak kadar ekojeniktir. Kompresyon sırasında arkaya, kompresyonu bırakınca

öne hareket etme eğiliminde olup, zıt renklerde renk sinyalleri oluştururlar. Bu bulgu internal ekoların tümörden ziyade koyulaşmış ekojenik sekresyonlar ya da kandan kaynaklandığını gösterir.

Meme MRG’de İP, genelde duktus dilatasyonu ile ilişkili duktus içi iyi sınırlı bir kitle olarak görülür. Sıklıkla segmental duktal dilatasyon lezyonunun hem santralinde hem periferinde görülebilir (45). Literatürde bir yayında kontrast uygulanmasını takiben kontrast tutulumu olduğu belirtilmektedir (45). Farklı serilerde, ilk üç dakikada %100 eşik değerinde kontrast tutulumu sadece malignite ile ilişkili papillomlarda tanımlanmaktadır.

İntraduktal Papillomlar; genellikle DCİS, nadiren invaziv papiller kanserle ilişkili olabilir. İn situ veya invaziv malignite ile ilişkili papillomlar meme MRG’de kontrast tutmaya daha yatkındırlar. Ayrıca İP’ların meme MRG bulguları, diğer in situ veya invaziv kanser formlarıyla karışabilir. Lezyonun şekli nasıl olursa olsun duktal dilatasyonla ilişkili kontrast tutan bir anormallik varlığında, eşlik eden maligniteyi dışlamak için histolojik değerlendirme gerektirir.

2.4.2.3. Hamartom (Fibroadenolipom): Fibroadenolipomlar nadir görülen kapsülsüz hamartomatöz meme lezyonlarıdır. Farklı miktarlarda stromal komponent, yumuşak doku epiteli ve yağ içerirler. Yağ içeriği nedeniyle genellikle palpasyonda ele gelmez. Fibröz ve yağ dokunun birbirinden ayırt edilmesi sonucu mamografide patognomonik bir görüntü ortaya çıkar. US’de hem yağ doku, hem fibröz doku bileşeni nedeniyle çevre dokudan ayıramazlar. US’de çoğunlukla hiperekoik alanlar içeren heterojen eko yapısında, ancak konturları düzgün, posterior akustik güçlenmenin görüldüğü kitleler olarak izlenirler (40).

2.5. MALİGN MEME LEZYONLARI

2.5.1. Karsinoma İn Situ

2.5.1.1. Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS): Klinik ve mamografik olarak bulgu vermeyen bir durumdur. Rastlantısal histolojik olarak tanı konulur. Genellikle bilateral ve multifokal olarak izlenir. Premenapozal kadınlarda daha sıktır, menapoz sonrası rejenere olduğu düşünülür. Biyolojik davranışı, gerçek meme kanseri olarak değerlendirilen DKİS’den farklıdır. Bu lezyonlardan invaziv karsinom gelişme oranı %20 dir. 15-20 yıl gibi uzun bir süre sonrasında gelişir. LKİS’den duktal veya lobüler karsinom gelişebilir (46, 47).

2.5.1.2. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS): Tüm meme kanserlerinin % 4'ü DKİS'dur. Mamografik olarak tanı koyulan meme kanserlerinin %22-45'ini oluşturur. Terminal duktusdan kaynaklanıp, duktus boyunca yayılırlar. Bazal membranı aşmazlar. Klinik olarak bulgu vermeyen non-invaziv karsinomlar, mamografik olarak mikrokalsifikasyonların izlenmesiyle tanı alırlar. Mamografik mikrokalsifikasyonlara palpabl kitle varlığı eşlik ediyorsa invaziv duktal karsinom düşünülür. Çoğu hastada semptom yoktur. Ancak palpabl kitleye meme başı retraksiyonu, paget hastalığı eşlik edebilir. Mamografide kalsifikasyonların şekli amorf, kaba heterojen, ince pleomorfik, ince lineer veya ince lineer dallanan V veya Y benzeri şekilleri birbirinden farklı pleomorfik olabilir. Dağılım paternleri ise; yaygın (eski tanımlamada dağınık), bölgesel, grup yapmış (eski ismi ile küme), lineer seyirli, segmental dağılım şeklinde olabilir. Tümör epitel hücrelerinin farklılığa göre komedo, kribriform ve papiller olmak üzere 3 tipte incelenir. En malign olanı komedokarsinomdur ve bu tipte mikrokalsifikasyon daha sık izlenir (47, 48).

2.5.2. İnvaziv Karsinomlar

2.5.2.1. İnvaziv Meme Karsinom İnsidans ve Sınıflaması: Gelişmiş ülkelerdeki en sık kadın kanseri meme kanseridir. Tüm kadın kanserlerinin %26'sını oluşturur. Mortalite oranı akciğer kanserinden sonra ikincidir(1).

Meme malignitelerinin %99'u terminal duktal lobüler ünite (TDLU)'den köken alan epitelyal tümörler (adenokarsinom) dir. İnvaziv meme karsinomu terimi bir çok histolojik tanı çeşitliğini içerisinde bulundurmaktadır. Meme kanserlerini sınıflamada en sık Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması kullanılır. Bu sınıflama son olarak 2012 yılında güncellenmiştir (Tablo 1). 2012 yılındaki sınıflamada “invaziv duktal karsinom” terimi, “invaziv karsinom NST (özellik göstermeyen tipte)” olarak değiştirilmiştir. Genel kanaate göre duktal terimi geleneksel ama doğru olmayan bir terimdir. Duktal karsinomun sadece duktus epitelinden kaynaklandığına dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır (62). Ancak bu tezin devamında güncel patoloji kaynaklarında da yapıldığı gibi “invaziv duktal karsinom” terimi kullanılacaktır (63).

Tablo 1. WHO 2012 İnvaziv Meme Karsinom Sınıflaması

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

2.5.2.1.1. İnvaziv Duktal Karsinom (İDK)

İDK, terminal duktal lobüler ünitelerden gelişir. İnvaziv meme kanserleri içinde en sık görüleni İDK'dır (tüm kanserlerin %60-80'i) . Sıklık sırasına göre ardından; invaziv lobüler karsinom (yaklaşık %15), medüller karsinom (%3-4), müsinöz karsinom (%3), papiller karsinom (%3), tübüler karsinom (%2-3), Paget hastalığı ve inflamatuvar meme kanserleri gelmektedir (53).

Mamogramlarda kitle ya da yapı distorsiyonu şeklinde dens lezyon olarak izlenirler. Klasik mamografik görüntü spiküle kontürlü kitle şeklindedir. Lobüle kontürlü kitle ya da düzgün kontürlü kitle şeklinde de izlenebilir. %30-40'ında MG'de mikrokalsifikasyonlar izlenir. USG'de çoğunlukla posteriorunda akustik gölgelenme gösteren hipoekoik lezyon olarak görülürler. Diffüz büyüme paterni gösteren kitleler mamosonografik olarak daha zor tanı alırlar ve bu lezyonlarda mamografik olarak mikrokalsifikasyonun eşlik etme ihtimali daha azdır. Bu

lezyonlara tanı koymada MRG'nin önemi daha fazladır. MRG'de, spiküle veya lobüle kontürlü, kontrast tutulumu gösteren kitle şeklinde izlenirler. Boyutu küçük olan lezyonların kontür özelliklerini değerlendirmek güç olabilir. Halkasal kontrast tutulumu büyük olasılıkla malignite lehinedir. Genellikle İDK'da izlenirler. Dinamik kontrastlı serilerde geç dönemde çoğunlukla wash-out veya plato tipi kontrast tutulumu gösterirler. Ancak giderek artan tarzda geç dönem kontrastlanma tipi de maligniteyi ekarte ettirmez. Bir lezyonun morfolojik özellikleri malignite açısından şüpheli ise o lezyonda histopatolojik inceleme yapmak gerekmektedir (51).

2.5.2.1.2. İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK)

Tüm meme kanserleri 2. En sık görülen tiptir. Genellikle diffüz büyüme paterni ya da yapısal bozulma oluşturarak büyürler. Histolojik olarak incelendiğinde çoğunlukla LKİS alanları içerirler. İnvaziv lobüler karsinomada genellikle MG'de mikrokalsifikasyon izlenmez. Fakat nadir olarak LKİS alanlarının çevresinde bulunan DKİS alanlarında mikrokalsifikasyon mevcut olabilir. Genellikle kitle oluşturmadaıkları ve fibrozis eşlik etmediği için MG'de tanı alamazlar. Diffüz büyüme paterni gösteren ve olguların büyük çoğunluğunu oluşturan bu grup lezyonlar US ile de tanı alamaz(49, 50, 51). İnvaziv lobüler karsinoma çoğunlukla bilateral ve multisentrik olarak izlenir. Orta derecede bir prognoza sahiptir. Yaklaşık 5 yıllık sağ kalım oranları %70-80 civarındadır (52).

2.5.2.1.3. Medüller Karsinom

İnvaziv duktal karsinomun özel bir alt grubu olup histolojik olarak yüksek sellülarite gösterir. Görülme sıklığı %3-4 arasındadır. Medüller karsinomun BRCA 1 gen mutasyonu ile birlikteliği sıktır.

Tipik olarak bu tümör düzgün konturludur. Makro ya da mikrolobülasyon izlenebilir. Mamogramlarda dens ve düzgün konturlu olarak izlenirler. Bu lezyonlar US'de hipoekoik, homojen ve düzgün konturlu olduklarında fibroadenomlardan ayırmak zor olabilir. Boyutları büyüdüğünde santralindeki nekroza bağlı kistik alan ve mikrokalsifikasyon içerebilir (53, 54).

2.5.2.1.4. Papiller Karsinom

İnvaziv meme kanserlerinin % 2'sini oluşturur. Özel tip meme kanseridir. Yaş ortalaması yüksek hastalarda daha sık görülür. Genellikle büyük boyutlara ulaşmaz. Nadiren 3cm'yi bulurlar. Sıklıkla nodüler lezyonlardır. Kist duvarından

köken alan papiller karsinomlar, USG’de kist duvarında kenar düzensizliği şeklinde izlenirler (55).

MG’de medüller ve müsinöz kanserler gibi kenarları düzgün ve dansitesi yüksek lezyonlar şeklinde görülürler. Medüller ve müsinöz karsinomdan farklı olarak sıklıkla mikrokalsifikasyon gösterirler (56).

2.5.2.1.5. Müsinöz Karsinom

Tüm invaziv meme kanserlerinin % 2’sini oluşturur. Genellikle yaşlı kadınlarda görülen meme kanserinin özel tipidir. Müsinöz karsinom histolojik olarak etrafında düşük dereceli kanser hücreleri tarafından çevrelenen ekstrasellüler müsin gölcükleri ile tanınırlar. Yaklaşık % 66’sında hormon reseptörü pozitifdir. Saf ve miks müsinöz alt tipleri mevcuttur. Saf tip müsinöz karsinomların 10 yıllık sağ kalım %90’lar civarındadır. Oldukça iyi prognozudur (57). Mamografi %20 negatif olabilir. Mamografik olarak iyi sınırlı, düzgün konturlu kalsifiye alanlar ve desmoplazi içermeyen lezyonlar olarak izlenmektedir. USG’de hipoekoik, düzgün sınırlı lezyonlardır. Bu özellikleri nedeniyle fibroadenomlar ile karışabilmektedir. Yüksek müsin içeriğinden dolayı MRG’ de kendine özgü özelliklere sahip olup T2A imajlarda glandüler dokuya göre hiperintens, T1A görüntülerde ise parankime göre izo veya hipointens olmaktadır. Fibroadenom ve lenf nodu gibi T2A’daki hiperintens sinyal özelliği göstermesi nedeniyle parankim ile izointens olan birçok malign tümörden ayırmak mümkündür ancak T2A’da hiperintens görülen diğer lezyonlar olan lenf nodu ve fibroadenomun ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Müsinöz tümörlerin kontrast tutulum paternleri çeşitlilik gösterebilmektedir.

2.5.2.1.6. Tübüler Karsinom

En önemli özel tip meme karsinomudur. Tübüler karsinomun özellikle saf tipinde metastaz ihtimali çok düşüktür. Prognozu oldukça iyidir. Çoğunlukla radyal skar alanlarından gelişir.

Histolojik olarak diferansiyasyonu iyi parankim benzeri tubullerden meydana gelir. MG de büyük fibrotik alanlar ile birliktelik gösteren spiküle konturlu kitle şeklindedir. Ayrıca mikrokalsifikasyon içerebilir.

Diğer daha nadir olarak izlenen invaziv karsinoma alt grupları; Kribriform karsinoma, adenoid kistik karsinoma ve skuamöz hücreli karsinoma olarak sayılabilir (58,59).

2.5.2.1.7. Paget Hastalığı (Meme Başı Karsinomu)

Paget hastalığı meme başının kronik ekzamatoid görünümü ile birlikte santral duktal karsinom bulunması olup ileri yaşlarda sıktır. Tüm meme kanserlerinin %1-5'inden sorumludur. Genellikle tek taraflıdır. Klinik olarak meme başında yanma, kaşınma ve ağrı gibi semptomlarla ortaya çıkar. Hiperemi ve ülserasyon izlenebilir. Cilt lezyonu derinde bulunan infiltratif veya intraduktal meme kanseri ile bağlantılı olarak ortaya çıkar. Areola altındaki duktuslar dilatedir görünümde izlenir (60, 61).

2.5.2.2. Prognostik Faktörler: Prognostik faktörler, meme kanseri tanımlı hastalardaki klinik ve biyolojik davranışta farklılıkları ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için kullanılır. Hastaya uygulanacak kemoterapi ya da hormonoterapi gibi tedavilerin etkinliği konusunda fikir vermesi nedeniyle prognostik faktörler önem taşımaktadır (64).

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi kanserin vücuttaki yayılımını kategorize eden bir evreleme sistemi yayınlamıştır. Bu evreleme sisteminde primer tümör sınıflamasında adı geçen prognostik faktörler; tümörün invaziv veya in situ karsinom olması, tümörün çapı, lokal ileri evre hastalık durumudur. Evreleme sisteminin diğer sınıflamaları lenf nodu metastazı ve uzak metastazlardır (65).

Aksiller lenf nodları pektoralis minör kası anatomik referans olarak kullanılarak 3 düzeye ayrılır. Pektoralis minörün inferolateralindeki lenf nodları düzey I, kasın derininde yerleşen lenf nodları düzey II, pektoralis minörün superomedialinden klavikular kemiğe kadar izlenen lenf nodları düzey III olarak adlandırılır. Metastaz aksiller lenf nodu dışında kemik, akciğer, karaciğer ve karşı memede görülür. Meme kanserinde 5 yıllık rölatif 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 (67).

Meme kanserinde hastanın kemoterapi ve/veya hormonoterapiden yarar görüp görmeyeceğine karar verilmesinde önemli rol oynayan diğer prognostik faktörler; histolojik tip, histolojik grade, östrojen, progesteron reseptörü, HER-2 durumu, lenfovasküler invazyon, Ki-67 proliferasyon indeksi, DNA içeriği olarak kabul edilmektedir (64,66).

İnvaziv meme karsinomlarında tümörün histolojik gradeleri tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdıkları tubulus yapılarının oranı ve mitoz

sayısı ayrı ayrı skorlanarak, en sık kullanılan sistem olan modifiye Bloom-Richardson sisteminde hesaplanan toplam skora göre belirlenir. 10 yıllık sağ kalım oranı grade I tümörler için %85, grade II tümörler için %60, grade III tümörler için %15'dir (68).

Reseptörler intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki moleküller olup, bir hormona spesifik olarak bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturur. Bu kompleksler hormonun bilinen fizyolojik etkilerini düzenlerler. Östrojen ve progesteron reseptörleri intrasellüler proteinlerdir. Hormon-reseptör kompleksini oluşturarak kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu meydana getirirler (69).

Hiperplastik veya neoplastik meme dokusunun gelişimini ve diferansiyasyonunu östrojen reseptörü (ER) kontrol eder. Ekspresyonları duktal ve lobüler epitel hücrelerinde olur. ER'nin ER-alfa ve ER-beta olarak isimlendirilen iki izoformu mevcuttur. ER-alfa, ekspresyon düzeyi klinik olarak anlamlı olan izoformdur. Progesteron reseptör (PR) geninin ER ile doğrudan ilişkilidir. PR ekspresyonu fonksiyonel bir ER yolağı varlığı gösterir (70).

%75 invaziv meme karsinomunda hormon reseptörleri pozitifdir. ER pozitif tümörler, PR pozitiflere göre biraz daha fazladır. Reseptör pozitifliği tümörün hormonal tedaviye daha iyi yanıt vereceğinin ve daha iyi prognoza sahip olacağının göstegesidir. Reseptörün pozitif olması hastanın hormonal tedaviden kesin olarak yarar göreceği anlamına gelmez ancak negatif olması hormonal tedaviye cevap vermeyeceğini kesin olarak gösterir. Tümörde östrojen reseptörü ile birlikte progesteron reseptörünün de pozitif olması hormonal tedaviye daha iyi cevap vereceğini gösterir (70).

HER-2, bir protoonkogen olup epidermal growth faktör reseptör ailesindendir. Meme karsinomlarının % 15-20'sinde eksprese olur. İmmunohistokimyasal yöntemle, 17q21 gen amplifikasyonu sonucu oluşan bu proteinin overekspresyonu saptanabilir. Genin amplifikasyonu ise floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile tespit edilebilir. HER-2 overekspresyonu kötü prognostik parametre olup genellikle histolojik grade'i yüksek, hormon reseptörleri negatif ve lenf nodu metastazı mevcut olan tümörlerde görülmektedir (66, 70, 71).

Ki-67 hücre proliferasyonunu gösteren nükleer bir proteindir. Hücre siklusunda görev alır. Hücre proliferasyon belirteci olarak bilinmektedir. Ki-67 immunohistokimyasal yöntemlerle MIB-1 antikoru kullanılarak çalışılmaktadır. Yüksek proliferatif indeks olması meme kansinolarında kötü prognozu gösterir (64, 66)

2.5.2.3. Moleküler sınıflama ve intrinsik alt tiplerin klinikopatolojik karşılıkları: Meme kanserleri multi-gen analiz çalışmaları neticesinde intrinsik alt tiplere ayrılmıştır. Bu alt tipler şunlardır; Luminal A, Luminal B, CerbB2 overekspresyonu ve Bazal benzeri. Gen analizi yapılabilen merkezlerde hastalara uygulanacak tedavinin planlaması bu alt tipler belirlenerek yapılabilmektedir. 2013 yılında St. Gallen’de gerçekleştirilen panelde yapılan konsensus sonucu gen analizi yapılamayan merkezlerde, immunohistokimyasal yöntemlerin sonuçları ile karar verilebilen, intrinsik alt tiplerin klinikopatolojik karşılıkları literatürdeki çalışmalara dayandırılarak belirlenmiştir. Bu konsensus kararı sonucunda meme kanseri klinikopatolojik özelliklerine göre 5 alt tipe ayrılmaktadır (Tablo 2). 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 (72).

Bu alt tiplerin prognozları birbirlerinden farklıdır. Östrojen reseptörü pozitif olan luminal alt tiplerde prognoz daha iyidir. Bunların içinde ise luminal A benzeri, luminal B benzeri tiplere göre daha iyi prognozludur. Triple negative (duktal) ve HER-2 pozitif (non-luminal) tiplerin prognoz kötü seyirlidir (72).

Tablo 2. Meme kanseri intrinsik moleküler subtiplerinin klinikopatolojik karşılığı

Intrinsik 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

2.5.2.4. Meme Kanserinin Evrelemesi: Tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve prognoz değerlendirilmesi açısından meme kanserinin evrelenmesi büyük önem taşır. Fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak hastalığın anatomik dağılımına göre yapılan klinik evrelendirme prognoz hakkında her zaman doğru bilgi vermeyebilir. Çünkü bu evreleme tümörün histolojik tipi, grade’i, hormon reseptör durumu gibi önemli prognoz kriterlerini içermemektedir. Bu sebeple; spesmene göre patolojik evreleme yapılması, prognozu göstermesi açısından büyük önem taşımaktadır (73).

Steinthal 1905’te günümüz kriterlerine uygun ilk klinik evrelemeyi tanımlamıştır. Bu sınıflama sadece klinik değerlendirmeye göre yapılmış olup invaziv ve noninvaziv tümörleri ayıramaması ve erken evre kanserlerde tümör büyüklüğünün prognostik değerini göz ardı etmesi nedeniyle eleştirilmiştir. Bu sebeple 1960’lardan itibaren standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için; tümör çapı, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz durumlarını belirten TNM sistemi kullanılmaya başlanmıştır (73-74). Günümüzde American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından belirlenen TNM sınıflaması kabul görmektedir (Tablo 3 ve 4).

Bu evreleme sistemine göre; erken meme kanseri Evre 1, 2A ve 2B (T2, N1), lokal ileri meme kanseri Evre 2B (T3, N0) ve 3, metastatik meme kanseri ise Evre 4 olarak tanımlanmaktadır.

Hastaların ortalama sağ kalım süreleri ile hastalığın evresi ilişkilidir. 5 yıllık sağ kalım oranları değerlendirildiğinde Evre 0 hastalarda bu oran % 100 iken Evre 4 hastalarda % 22'ye kadar düşmektedir (75)

Tablo 3. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Kanseri TNM Sınıflaması

TNM	KRİTERLER
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgular yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör çapı ≤ 2 cm T1mic Mikroinvazyon, tümör çapı ≤ 0.1 cm T1a Tümör çapı 0.1 – 0.5 cm arasında T1b Tümör çapı 0.5 – 1 cm arasında T1c Tümör çapı 1 – 2 cm arasında
T2	Tümör çapı 2 – 5 cm arasında
T3	Tümör çapı > 5 cm arasında
T4	Herhangi bir tümör boyutunda; T4a Göğüs duvarına yayılım (pektoral kas hariç) T4b Meme cildinde ödem, ülserasyon, satellit nodül T4c 4a ve 4b T4d İnflamatuar meme kanseri
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral, hareketli aksiller lenf nodu metastazı N1mi Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2 – 2 mm çaplı infiltrate alan)
N2a	İpsilateral, birbirine ve çevre dokulara fiks aksiller lenf nodu metastazı
N2b	Klinik olarak kanıtlanmış ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı yokken kanıtlanmış internal mammarian lenf nodu metastazı varlığı
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı
N3b	İpsilateral aksiller ve internal mammarian lenf nodu metastazı
N3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 4. TNM Sınıflamasına Göre Evreleme

EVRE	TNM KRİTERLERİ
Evre 0	Tis, N0, M0
Evre 1A	T1, N0, M0
Evre 1B	T0, N1mi, M0 T1, N1mi, M0
Evre 2A	T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0
Evre 2B	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Evre 3A	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
Evre 3B	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
Evre 3C	T (Herhangi), N3, M0
Evre 4	T (Herhangi), N (Herhangi), M1

2.6. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

MG ve USG meme değerlendirilmesinde temel görüntüleme yöntemleridir. Radyolojik görüntüleme modaliteleri arasında en yüksek tanı koydurucu etkinliğe sahip teknik MRG'dir. Kontrastlı meme MR'ının meme kanserini saptamada duyarlılığı çok yüksektir (%83- 100). Sadece izole duktal karsinoma in situ vakaları bu kuralın dışındadır (76). MRG, bilgisayarlı tomografi ve diğer tetkiklerle

karşılaştırıldığında bir takım avantaj ve dezavantajlar içerir. MRG'nin en önemli avantajları iyonizan radyasyon içermemesi, yumuşak doku kontrastının yüksek olması, kesitsel ve multiplanar görüntülemeye imkan vermesi ve dinamik kontrastlı incelemelere imkan sağlamasıdır. Klostrofobisi olan hastalara uygulanamaması, pahalı olması ve tetkikin uzun sürmesi ise dezavantajıdır.

2.6.1. Meme MRG Endikasyonları

Mamografik-sonografik olarak şüpheli ya da belirsiz olan lezyonların değerlendirilmesi;

Mamografik incelemede asimetrik dansite varlığı ve yapısal distorsiyon gibi meme kanseri bulgusu olabilecek ancak ek çekimlere rağmen kesin karar verilemeyen durumlarda MRG yardımcı olabilir (77,78). Mamografik olarak dens memelerde USG'de mamografide karşılığı saptanamayan şüpheli lezyonların değerlendirilmesinde kullanılabilir. (79).

Preoperatif Değerlendirme;

MRG lezyon boyutunun doğru ölçümünde daha hassastır. Ayrıca diğer memede lezyon varlığının tespitinde, multifokalite ve multisentrisitenin değerlendirilmesinde MG ve USG'ye göre duyarlılığı daha yüksektir. Bu gibi prognostik faktörlerin doğru tespiti hastanın doğru evrenmesi ve tedavi seçeneklerinin doğru belirlenmesine olanak sağlar. Klinik ve MG bulguları ile korele değerlendirilen MRG'nin yeni tanı almış invaziv meme karsinomlu hastalarda preoperatif lokal yayılımı değerlendirmedeki duyarlılığı %99'dur. Oysa bu hastalarda MG yalnız başına kullanıldığında duyarlılık yalnızca % 60'dır (80,82). Tümör boyutunun değerlendirilmesinde de MRG, MG'ye göre daha doğru sonuç vermektedir. MG'nin dens meme parankimine sahip kadınlarda duyarlılığı azalmaktadır. Malign kitle ya da hastalığın yaygınlığı dens meme parankimi altında gizlenebilir. MRG'nin duyarlılığına ise dens meme parankiminin etkisi yoktur. Operasyon öncesi meme MRG yapılan hastaların %1-28'inde multifokal, %2-15'inde ise multisentrik kanser tespit edilmiştir. Evreleme amaçlı meme MRG yapılan invaziv lobüler karsinomlu hastaların %6'sında, invaziv duktal karsinomlu hastaların da %3'ünde karşı memede okült senkronize malign kitle saptanmıştır. Ayrıca göğüs duvarı ve pektoral kas invazyonunun gösterilmesinde de MRG, MG ve USG'ye göre üstündür (80, 81, 82).

Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası;

Birçok çalışmada meme kanserli olgularda kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi ve var olan rezidü tümör dokusunun gösterilmesinde meme MRG'nin MG, USG ve klinik değerlendirmeye göre sonuçlarının daha iyi olduğu ortaya koyulmuştur. Buna rağmen kemoterapi sonrasında tümör dokusunda kontrastlanmanın olmaması mikroskobik olarak rezidü tümör varlığını dışlamaz. MR ile neoadjuvan kemoterapiye yanıt değerlendirilirken, ilk inceleme tedavi başlamadan 2 hafta önce, ikinci inceleme tedavi sonrası 2. haftada ve son incelemede bundan 2 hafta sonra yapılmalıdır. Magnet gücü yüksek olan cihazlarla perfüzyon ve spektroskopik incelemelerde son zamanlarda kullanılmaktadır. Kolin metabolit pikindeki tedavi öncesi ve sonrasındaki değişim tedaviye yanıtı değerlendirilmede kullanılabilir. Neoadjuvan kemoterapiden sonra malign hücrelerin ölümüyle ve hücre membranı ile intraselüler yapısı bozularak ekstraselüler mesafe genişler. Böylece difüzyon kısıtlanmaz ve ADC değerlerinde artma oluşur (80,81).

Geçirilmiş lumpektomi;

Preoperatif meme MRG' si olmayan ve lumpektomi sonrasında cerrahi sınırdaki pozitiflik saptanan hastalarda, rezidü hastalığı değerlendirmede ve olası multisentrisite, multifokaliteyi tespit etmede MRG kullanılır. Operasyon sonrasında yapılacak MRG değişik çalışmalara göre en erken operasyondan 14 - 28 gün sonra olmalıdır (83).

Meme kanseri için yüksek riskli hastaların taranması;

Mediastinel ışınlama öyküsü bulunan ya da genetik predispozisyonu olan olgularda tarama mamografiye ilave olarak meme MRG yapılabilir. Özgeçmişinde meme kanseri öyküsü bulunan, biyopsi ile tespit edilmiş atipik duktal hiperplazi veya LKİS öyküsü bulunan, en az bir yakın akrabada meme kanseri öyküsü mevcut olan ya da meme kanseri riskinin arttığı Li Fraumani sendromu ve Peutz Jeghers gibi hastalıkları olan kişiler, yüksek riskli olarak kabul edilmektedirler. BRCA 1 ve 2 gen mutasyonu bulunan kişilerde meme kanserine yakalanma riski %80 olup normal popülasyona oranla daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Özellikle genç yaşlarda dens meme parankimi nedeniyle MG'nin yanlış negatiflik oranı artış göstermektedir. Bu olguların meme MRG ile tarama yapılması önerilmektedir (84).

Meme kanseri tedavisi sonrası gelişen nükslerin saptanması;

Meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılmış ve radyoterapi (RT) uygulanmış hastalarda konvansiyonel görüntüleme ve fizik muayene ile rezidü ya da nüks takibi yapmak zor olup meme MRG görüntüleme faydalıdır. MG'nin duyarlılığı tedavi görmüş olgularda düşüktür. Mamografi ile nükslerin ancak %25- 45'i saptanabilmektedir. Meme MRG'nin başlıca endikasyonu MKC ve RT sonrası skarın nüksten ayırt edilmesi ve nüksün erken dönemde saptanmasıdır. Tedaviden sonra erken dönemde, RT yapılan meme ve skar dokusu; difüz ve yoğun, bazen yamalı tarzda kontrastlanır. Dolayısıyla meme MRG'nin benign cerrahi işlemlerden en az 6 ay, MKC ve RT den ise 18 ay sonra yapılması yanlış pozitif sonuçları önlemek için önerilmektedir (85).

Meme implantlarının değerlendirilmesi;

Meme implantlarında rüptürlerin tespit edilmesinde meme MRG yaklaşık % 90 duyarlılık ve % 90 özgüllük değerlerine sahiptir (85). Meme MRG endikasyonları içerisinde tek kontrast madde gerektirmeyen endikasyondur. MRG'nin diğer yöntemlerden başarılı olmasının sebebi su, yağ ve silikonun sinyal özelliklerinin farklı olmasıdır.

Spontan meme başı akıntısının değerlendirilmesi;

Spontan hemorajik meme başı akıntısı olan ancak MG ve USG'de lezyon saptanamayan olgularda MRG yararlıdır.

İnfiltran Kanseri;

Lineer büyüme paternine sahip olup infiltratif lobüler karsinom tanısı koymak görüntüleme yöntemleri ve klinik olarak zordur. MRG ile tanı koymak da zordur. Ancak meme MRG lezyonun boyutunu, yaygınlığını, uzanımını, multisentrisite (farklı kadranda lezyon veya indeks tümöre 5 cm'den daha uzakta yerleşen lezyon) ve multifokaliteyi (aynı kadranda veya lezyona 5 cm'den daha yakın yerleşen lezyon) tespit etmede kullanılmaktadır.

Aksiller lenfadenopati;

Meme MRG, aksiller lenfadenopati varken MG ve USG' de lezyon saptanmayan okkült meme kanseri olgularında kullanılır. MRG'nin okkült meme kanseri olgularında % 75-86 oranında tümörü gösterdiği bildirilmiştir (86,87).

2.6.2. Meme MRG’de Lezyonların Değerlendirilmesi ve Kontrastlanma Paternleri

MRG ile meme kitlelerinin değerlendirilmesinde, lezyonun kontür özellikleri ve kontrastlanmanın kalitatif değerleri (kontrast enjeksiyonu sonrası ilk 2 dk içinde) önemli kriterlerdir.

Fizik muayenede ele gelen veya mamografik olarak saptanan bir lezyonun MRG’de kontrast tutmaması önemli bir benignite işaretidir. Ancak bu bulgu in situ veya invaziv karsinomu ekarte ettirmez. Proliferatif olmayan lezyonlar (hafif hiperplazi, fibroadenom); atipi içermeyen proliferatif lezyonlar (sklerozan adenozis, radial ve kompleks sklerozan lezyonlar, hafif hiperplazi, intraduktal papillom); atipik lobuler ve duktal hiperplazi gibi çoğu benign meme lezyonu kontrastlanma gösterir. Özellikle premenapozal dönemde normal meme parankimi de fokal olarak kontrastlanma gösterebilir. Ayrıca menstürel siklusun ikinci yarısında da normal meme parankiminde fokal kontrast tutulum alanları saptanabilir. Bu sebeple yanlış pozitif tanıyı önlemek için MRG tercihen siklusun ilk yarısında (3-14. günlerde) yapılmalıdır.

Meme MRG’de fokal kitle lezyonunun en önemli özelliği kontürüdür. Lezyonun düzgün kontürlü olması tipik benignite özelliğidir. Lobüle kontürlü bir kitlede kontrastlanma yok veya çok az ise benign gibi değerlendirilir. Konturları lobülasyon gösteren bir kitlede orta ya da belirgin şekilde kontrastlanma izleniyorsa ileri değerlendirme önerilir. Sinyal intensitesi düşük internal septa varlığı benignite açısından önemli olsa da malign lezyonların %47’sinde kontrastlanmayan internal septa varlığı akılda tutulmalıdır. Kitle konturlarının düzensiz ve spiküler olması %84-91 arasında pozitif prediktif değere sahiptir. Çevresel tarzda kontrastlanma malignite ihtimalini önemli ölçüde destekler ancak nadirdir. Heterojen internal boyanma ve boyanan internal septa varlığı kanser ihtimalini destekler. Zayıf noktasal tarzda kontrastlanma benigniteyi; segmental veya küme şeklinde kontrastlanma maligniteyi destekler niteliktedir (88).

Fibroadenomları karsinomlardan ayırmada dinamik kontrastlı MRG’de kontrastlanma yüzde değişim oranı oldukça önemli bir parametredir. Erken santral kontrastlanma ve gecikmiş periferik sinyal artımı fibroadenomlarda karakteristik bulgudur(89). Kontrastlanan lezyonun T2A sinyal intensitesi de tanıya yardımcıdır.

Lezyonun kontrastlanan kısmının T2A'da hiperintens olması benigniteyi düşündürür. Fakat T2A'daki hiperintensite gösteren lezyonların benign olmayacağı da akılda tutulmalıdır.

MRG'de kontrastlanma göstermeyen trabeküler distorsiyon radial skarı gösterir. Kontrast tutulumu varsa invaziv kanser ihtimali akla gelmelidir. Desmoplastik çekinti (hook sign) önemli malignite göstergesidir. Cooper ligamentlerinin kasa doğru invazyonundan meydana gelir (88).

T2A sekanslarda görüntü özellikleri;

Kontrast madde tutulumu gösteren bir alanın T2 ağırlıklı sekanslarda intensitesinin yüksek olması benigniteyi büyük oranda destekler. Ancak kitle konturları spiküle ise T2A'da hiperintens olması güvenilir değildir. T2 ağırlıklı sekanslarda malign meme lezyonları normal meme parankimine göre izo veya hipointens olarak görülürler. Meme müsinöz karsinomu ise hafif hiperintensite gösterebilir. Lezyonun hipointens internal septa içermesi fibroadenom için tipiktir. Nadiren adenoid kistik karsinomlarda da hipointens internal septa bulunabilir. Genç hastada miksoid fibroadenom hiperintens olarak görülür. Medüller kanserde genç yaşta hastalarda karşımıza çıkar ve konturları düzgündür. Fibroadenom ve medüller karsinom ayırıcı tanısında T2A görüntüler tanıya yardımcı değildir. Bu nedenlerle T2A görüntüler benign-malign ayırıcı tanısında (morfolojik özelliklerden sonra) yardımcı olabilir, ancak maligniteyi ekarte ettirmez. Malignite açısından bir diğer önemli desteleyici bulgu perilezyonal ödemi gösteren fokal T2A hiperintensitesidir. Tümöre bağlı anjiogenezis sonucu artmış permabilite ile oluşur. Tedavi edilmemiş olgularda ciltte kalınlaşma ve ödem görülmesi malignite bulgusudur. RT'ye bağlı olarak da gelişebilir (88).

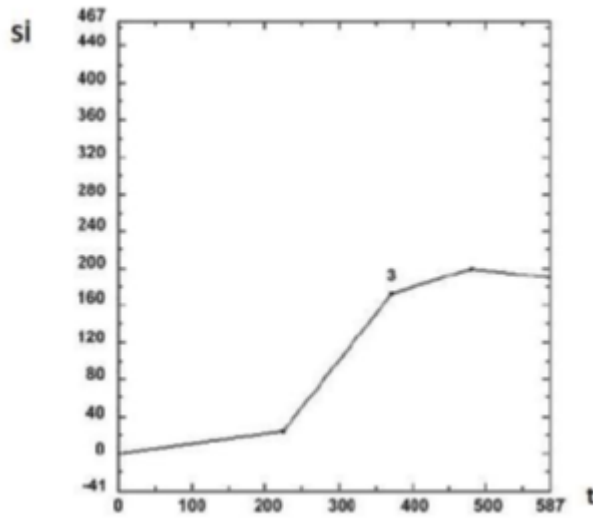
Kontrastlanma paternleri;

Meme lezyonlarında kontrastlanma paternleri; meme parankimi sinyal özelliklerinin zamanla değişimine bakılarak, kontrast kinetik eğrileri aracılığıyla kalitatif olarak değerlendirilebilir. Sinyal intensitesi-zaman eğrilerinde 3 tip kontrastlanma paterni mevcuttur.

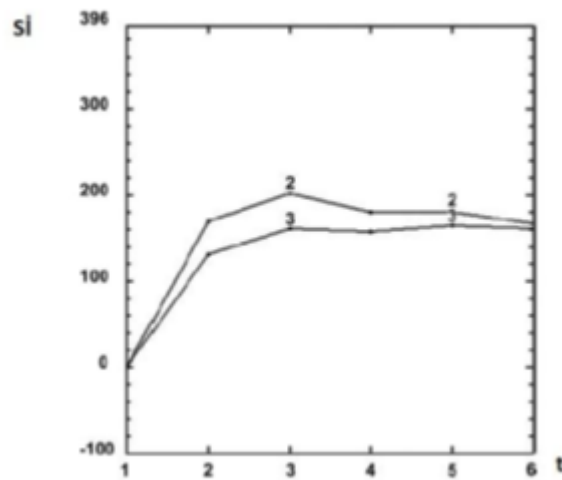
Tip 1 eğri; progresif artan kontrastlanmayı işaret eder. (Şekil 4)

Tip 2 eğri; plato paternidir. Sinyal intensitesindeki artış, sabit bir değere ulaşır ve devam eder. Tip 2 eğri paterni malignite saptamada %42 sensitivite, %75 spesitiviteye sahiptir (75). (Şekil 5)

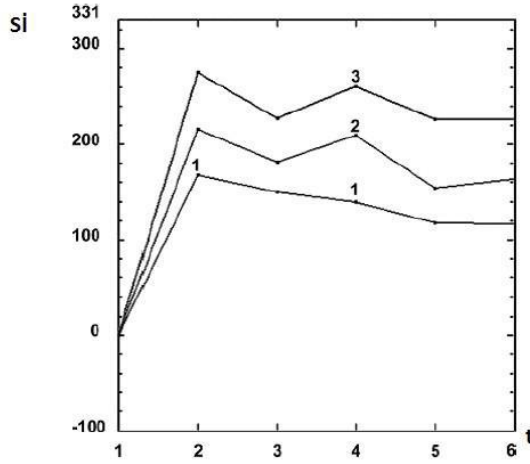
Tip 3 eğri; wash-out kontrastlanma paternidir. Sinyal intensitesinde öncelikle hızlı artışı ve takip eden hızlı azalışı gösterir. Tip 3 kontrastlanma paterni genellikle benign lezyonlarda görülmez ancak sensitivitesi %20'dir (75). Tip 2 ve tip 3 eğriler maligniteyi destekleyici olarak düşünülmelidir (73). (Şekil 6)



Şekil 4. Tip 1 kontrastlanma eğrisi, giderek artan kontrastlanma; vertikal aks kontrastlanma yüzdesini, horizontal aks süreyi gösteriyor. Bu kontrastlanma paterni genellikle benign lezyonlarda görülür.



Şekil 5. Tip 2 eğri, plato tarzı kontrastlanma



Şekil 6. Tip3 eğri erken washout

Benign ve malign lezyonların kontrastlanma özellikleri bakımından ortak özellikleri vardır. Bu yüzden sadece kinetik eğrilere bakılarak karar verilemez. Lezyonun maksimum kontrast tutulum oranı ve bir dakika içindeki kontrast tutulum yüzdesi gibi kalitatif özellikler daha değerlidir. Lezyonun hızlı kontrastlanma göstermesi malignensi için karakteristiktir.

Özetle; meme lezyonlarının MRG ile karakterize edilmesinde, lezyonun morfolojik özellikleri ve kontrastlanmanın kalitatif değerleri (kontrast enjeksiyonu sonrası ilk 2 dk içinde) önemli kriterlerdir. Bir sonraki önemli kriter ise kontrastlanma kinetik eğrilerinin değerlendirilmesidir. Wash-out eğrisi olan lezyonda, persistant eğriye sahip lezyona göre malignite riski 5 kat daha fazladır. Kontrastlanma kinetiği birlikte morfolojik özellikler de değerlendirildiğinde meme MRG spesifitesi artar (88).

2.6.3. Meme MRG İnceleme Protokolü

Manyetik alan gücü (Bo) ile sinyal gürültü oranı (SNR) arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur. Yüksek magnetli cihazlarda (1.5-3 Tesla (T)) SNR yükselir, uygun puls sekanslar ile kısa sürede uzaysal çözünürlüğü yüksek görüntüler elde edilebilir. Manyetik alan homojenitesinin her iki meme alanını kapsayacak güçte olması gerekmektedir. Düşük ve orta magnet güçlü cihazlarda (1T) uygun homojenite elde edilemez. Çekim çift sarmallı özel yüzeyel meme koilleri ile yapılmalıdır. Tek veya her iki memeye yönelik yüzeyel koil gibi pek çok tipte koil mevcuttur. Yüzeyel koilin her iki memeyi tamamen çevrelemesi ve aksillanın da görüntüleme alanına

dahil edilebilmesi için inceleme pron pozisyonda yapılmalıdır. Böylece solunum ve hareket artefaktlarından da en az etkilenmiş olur. Kalp ve solunum hareketleri pron pozisyonunda bile rezolüsyonda düşüklüklere neden olabilmektedir. Bu artefaktları önlemek için faz kodlama yönü sagittal incelemelerde superior- inferior, aksiyel incelemelerde ise sağ- sol eksene getirilmeli ya da posteriorda kalp üzerine satürasyon bandı koyulmalıdır (90, 91, 92).

2.6.4. Kontrast Madde Kullanımı

Elemental gadolinyum toksik etkilidir ancak gadopentetate dimeglumine gibi şelatlarla birlikte toksik etkisi yok edilir. Atom çekirdeğinin dış yörüngesinde bulunan üç çiftlenmemiş elektron gadolinyumun paramanyetik etkisini oluşturur. Farmakokinetik modelleme temeli ile dinamik incelemelerde tümörde vaskülarizasyonunun tanımlanabilmesi amacıyla klinikte en sık kullanılan kontrast madde gadoliniumlu bileşiklerden, gadolinium diethylene triamine penta- asetik asittir (Gd-DTPA). Paramanyetik kontrast maddelerin allerji riski çok düşük olup yan etkileri oldukça nadirdir. Gd-DTPA normalde matür kan damarlarına yavaşça difüze olmaktadır. Ancak kanser dokusunda görülen anjiyogenetik süreç ile, kontrast maddenin tümör dokusu içine kaçışı izlenmektedir. Bolus injeksiyondan sonra kontrast maddenin kapillerlerde yoğun olması nedeniyle kontrast maddenin yaklaşık %50'si intertisyel aralığa hızlı bir geçiş yapmaktadır. Bu erken faz sonrasında kontrast maddenin difüzyon hızı azalır ve plazma ile intertisyel aralıktaki kontrast madde konsantrasyonu eşitlendikten sonra kontrast madde vasküler aralığa geri dönüş gösterir. Bu kinetiğin hızı, intertisyel mesafenin büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Dar intertisyel aralıkta konsantrasyon eşitlenmesi 20 saniye sürerken, geniş intertisyel aralıkta ise 3-5 dakika arasında değişir. Bu teknikle, malign tümörlerin büyük çoğunluğu hızlı ve yüksek kontrast tutmaktadır. Ancak bazen yinede malign-benign patolojilerin ayırıcı tanısında güçlükler yaşanabilmektedir (92, 93).

2.6.5. Meme MR Zamanlaması

Memede hormonal etkilere bağlı olarak fibroglandüler dokularda kontrast tutulumu izlenir. Bu hormonal değişikliklerin yanlış pozitif olarak değerlendirilmesinden kaçınmak için, menstrüasyon gören kadınlarda incelemenin tercihen siklusun 7-17. günleri arasına (mümkünse 7-10. günler) yapılması önerilir.

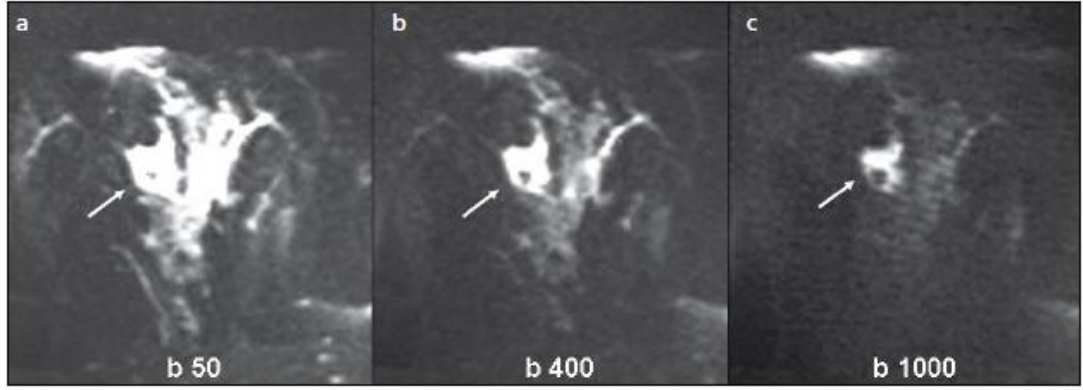
Hormon replasman tedavisi yapılan kadınlarda ise ilaca 6 hafta ara verildikten sonra tetkikin yapılması önerilmektedir. Özellikle de progesteron içeren tedavi alan hastalarda hormonların meme parankimi üzerindeki etkisi daha belirgin olur. İnceleme siklusa göre planlanarak yapılmamışsa ve şüpheli kontrast tutulumları varsa, kesin karar verilmeden önce incelemenin uygun zamanlama ile tekrarlanması gerekebilir (94).

2.6.6. Meme Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Difüzyon, ortamın ısısından kaynaklanan enerji ile su moleküllerinin farklı yönlerde yaptığı rastlantısal *Brownian* hareketlerinden oluşmaktadır. Manyetik Rezonans ile in vivo olarak bu hareketin miktarı ölçülebilmektedir. Dokular arasındaki difüzyon farklarını ön plana çıkartacak şekilde sekans özellikleri ayarlanmış MR görüntülemeye, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ismi verilmektedir. Sekansı difüzyona duyarlı hale getirmek için güçlü gradientler eklenmekte ve en az birbirine dik üç planda uygulanma yapılmaktadır (95).

Dokudaki difüzyonun miktarı çevresindeki fizyolojik ve anatomik engellerden etkilenir. Dokunun hücresel yoğunluğu ile difüzyon miktarı ters orantılıdır. Hücre yoğunluğunun fazla olduğu dokularda difüzyon engellenir ve DAG’ da yüksek sinyal oluşurken, hücresel yoğunluğun düşük olduğu ortamlarda difüzyon artar ve DAG’da düşük sinyal elde edilir(95). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme sinyalinde difüzyon ile birlikte T2 etkisi de mevcuttur. b-değeri yükseldikçe DAG sinyalindeki T2 etkisi ve genel doku kontrastı azalır, ancak difüzyon etkisi ve bununla birlikte tümörlerin normal meme dokusundan ayırt edilebilirliği artış gösterir (Şekil 7).

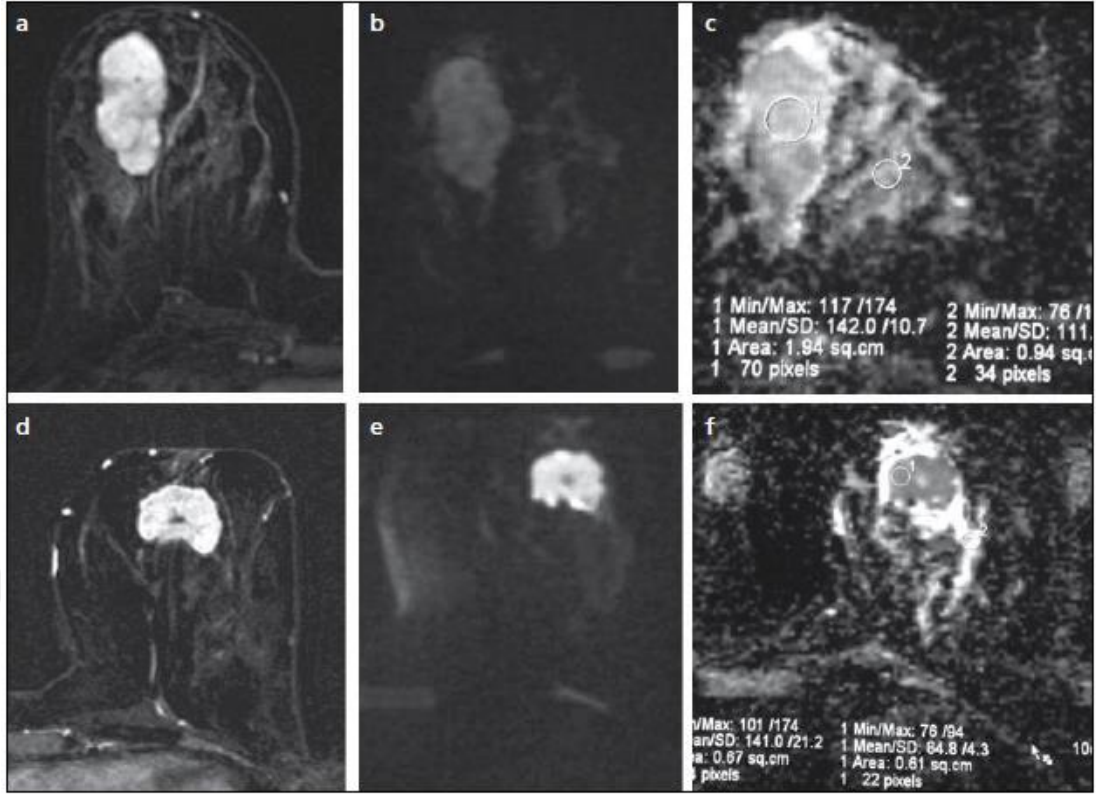
Görünen difüzyon katsayısı (ADC) değeri ise difüzyonun sayısal miktarının göstergesidir, T2 etkisi mevcut değildir. Dokudaki difüzyonun miktarı ADC sinyalinin temel belirleyicisidir. Perfüzyon ve kan akımı da sinyale az miktarda etki eder. ADC’nin birimi mm^2/sn olarak ifade edilir.



Şekil 7 a-c. $b=50 \text{ sn/mm}^2$ (a), $b=400 \text{ sn/mm}^2$ (b) ve $b=1000 \text{ sn/mm}^2$ (c) değerlerinde elde edilen Difüzyon görüntülerde; b-değeri arttıkça DAG'da T2 etkisi ve genel doku kontrastı azalırken malign tümörün (ok) parlak sinyali ile normal dokudan ayırt edilebilirliğinin arttığı görülmektedir.

Difüzyon MR incelemede biri düşük, diğeri yüksek en az 2 farklı b-değeri kullanmak görünen difüzyon katsayısı (ADC) değerinin hesaplanabilmesi için gereklidir. Difüzyon etkisinin olmadığı düşük b-değerinde elde edilen ADC sinyali S_0 , yüksek b-değerinde difüzyon etkisinin belirgin olduğu ADC sinyali S_b olarak adlandırılırsa; $ADC = -[\ln (S_0/S_b)]/b$ formülüne göre ADC değeri hesaplanır. ADC haritaları genellikle sistem tarafından otomatik olarak elde edilir. Ancak ikiden fazla b-değeri kullanılması yöntemin etkinliğini arttırmamaktadır (101, 102).

Birçok vücut bölgesinin tümörlerinin benign-malign ayrımında difüzyon görüntülme etkindir. ADC (görünen difüzyon katsayısı) değeri, tümörün hücresel yoğunluğu ile negatif ilişki gösterir. Malign tümörlerde genel olarak hücre yoğunluğu benign tümörlerdekinden ve normal çevre dokudan fazladır. Malign tümörler, benign tümörlerle karşılaştırıldığında DAG'da kısıtlanmış difüzyonu yansıtan parlak sinyal, ADC haritalarında ise düşük ADC değerleri elde edilir (Şekil 8).



Şekil 8 a-f. Sağ memede düzgün sınırlı yoğun kontrastlanan, DAG'de hafif parlaklaşma gösteren fibroadenoma ait kitlede (a,b), ölçülen mutlak ADC değeri $1,42 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$, normalize ADC değeri 1,28 (c) iken sol memede halkasal kontrastlanma gösteren, DAG'de belirgin parlaklaşma gösteren invaziv duktal karsinoma ait kitlede (d,e), mutlak ADC değeri $0,85 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$, normalize ADC değeri 0,60 (f) dir.

Meme tümörlerinin karakterizasyonundaki difüzyon MR'ın etkinliği ile ilgili çalışmalar çoğunlukla ADC değeri ölçümü ile yapılmaktadır. Bu çalışmalarda %80-98 duyarlılık, %46-93 özgüllük bildirilmiştir (96, 97, 98).

Difüzyon MR'ın kitlesel olmayan lezyonların karakterizasyonundaki etkinliği ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Genel olarak kitlesel olmayan kontrastlanmaların karakterizasyonunda da etkin olduğu ancak etkinliğinin kitlesel lezyonlardaki kadar yüksek olmadığı bildirilmektedir (99,100).

Difüzyon MR'ın lezyon saptamadaki etkinliği düşüktür. Tümör karakterizasyonunda etkin olmasına rağmen, lezyon saptamadaki etkinliği düşük olduğundan tek başına kullanılması önerilmemektedir. Difüzyon MR'ın memede en yaygın kullanım şekli dinamik kontrastlı teknik ile kombine edilmesidir.

ADC değerleri ile meme kanseri prognostik faktörleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda; düşük ADC değerlerinin östrojen reseptör pozitifliği

ve HER2 reseptör negatifliği ile ilişkili olduğu ancak tümör boyutu, greydi ve lenf nodu pozitifliği ile ADC değeri arasında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir (103, 104).

Difüzyon MRG'nin bazı sınırlılıkları vardır. Öncelikle, sinyal-gürültü oranı ve geometrik rezolüsyonu düşüktür. Özellikle yağlı memelerde ortaya çıkan aşırı distorsiyon nedeniyle 10 mm'den küçük kitleler saptanamayabilir. Yine bu tür küçük kitleler saptanabilse bile parsiyel hacim etkisinden dolayı ADC değerinin yanlış ölçülmesi riski vardır. Yağ baskılamamanın etkin olarak sağlanamadığı ya da sekans sırasında hasta hareket ettiği durumlarda ADC ölçümleri doğru sonuç vermez. Tek başına ADC değerleri ile karar vermek yanılgılara yol açabilir. Yöntem kitlelerin benign-malign ayrımında oldukça yararlı olmasına rağmen, in situ kanserlerin saptanmasında ve kitlesel olmayan lezyonlarda ise aynı derecede etkinliğe sahip değildir (105, 106, 107).

2.6.7. Memenin MR Spektroskopik İncelemesi

Manyetik rezonans spektroskopi dokuların metabolit düzeylerini noninvaziv olarak ölçen biyokimyasal yapısını analiz eden bir tanı yöntemidir. Amaç, su ve yağ arasında rezonans yapan az miktardaki metabolitlerden gelen sinyalleri ayırabilmek ve ölçebilmektir. Tüm vücutta ve memede de en sık kullanılan teknik olan proton MR spektroskopide hidrojen atomundan gelen sinyaller toplanır ve bu sinyaller x aksının frekans farkını, y aksının rölatif sinyal büyüklüğünü temsil ettiği grafik üzerine yerleştirilir.

Manyetik Rezonans spektroskopi tek ve çok voksel spektroskopi olarak iki yöntemde uygulanabilmektedir. Memede sıklıkla tek voksel ve PRESS tekniği tercih edilmektedir. Elde edilen spektrum voksel içerisindeki dokuya ait metabolit profilini gösterir. Yeterli sinyal elde edebilmek için voksel hacminin en az 1 cm³ olması şarttır. Spektroskopi öncesi manyetik alan homojenitesini iyileştirebilmek için iyi bir "shimming" gereklidir. Daha az miktardaki metabolitleri ayırabilmek için de su ve yağ pikleri baskılanmalıdır. İyi bir spektrum ve yüksek sinyal-gürültü oranı için voksel tümörün en az %80'ini kapsamalı ve lokalizasyon lezyon üç planda görülerek alınmalıdır (108).

Meme MR spektroskopide izlenebilen başlıca metabolitler N-asetil aspartat (NAA), kolin ve kreatinindir. Kolin (3,2 ppm) membran metabolizmasının göstergesi

olup, meme kanserinde spektroskopik olarak saptanan miktarı artış göstermektedir. Değerlendirme yapılırken genellikle kalitatif ya da semikantitatif yöntemler kullanılır. Kalitatif yöntemde; zemindeki sinyal-gürültü oranının en az iki katına ulaşan kolin piki varsa sonuç pozitif kabul edilir. Kantitatif yöntemde ise, dokudaki kolin miktarı bir eksternal standartla karşılaştırılarak mmol/kg cinsinden hesaplanır. Kantitatif yöntemlerin kullanılmasının tanısal performansı arttırması beklenmektedir (109). Kolin düzeyindeki yüksekliğin tümör agresifliğini yansıtan bir belirteç olarak da kullanılabileceği düşünülmektedir. 1,5 T cihazlarla yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde benign-malign ayrımında ortalama %80-90 duyarlılık, %80-90 özgüllük değerleri bildirilmiştir (110,111). MR spektroskopik incelemenin, dinamik kontrastlı MR ile kombine değerlendirilmesi yöntemin özgüllüğü %70'lerden %92'lere kadar çıkartır (110, 112). MR spektroskopinin neoadjuvan kemoterapiye cevabın tahmini ve değerlendirilmesinde ilk 24 saatte dahi etkin olduğu gösterilmiştir (113).

Ancak MR spektroskopinin birçok sınırlılıkları da vardır. İlk olarak incelemenin yapılabilmesi için en az 1,5 T cihaz gerekmektedir. 3 Tesla cihazlar ise daha yüksek uzaysal ve spektral rezolüsyon sağlayabilmektedir. Ancak 3 Tesla cihazlarla yapılan çalışmalarında normal dokuda dahi kolin piki saptanabildiği bildirilmiştir. İkinci olarak ise, spektroskopiden önce lezyonu lokalize edebilmek için kontrastlı inceleme yapmak gerekebilmektedir. Ancak kullanılan kontrast sonrası yapılan spektroskopik incelemede verilen kontrastın spektrumu bozma, kolin pikini azaltma riski mevcuttur. Bir diğer dezavantajı ise geometrik rezolüsyonun düşük olmasıdır. Memede sıklıkla kullanılan tek voksel tekniği ile her seferinde sadece tek bir lezyon değerlendirilebilmektedir. Yöntemin duyarlılığı tümör çapı ile yakından ilişkilidir ve 2 cm'nin altında duyarlılık azalmaktadır. Yağ ve suya ait pikler her zaman yeterince baskılanamayabilmektedir. Ayrıca daha önce yapılmış biyopsiye bağlı hematoma ya da cerrahiye sekonder dokuda metalik klipslerin bulunması spektrumu bozabilmektedir. İn situ kanserlerde ise kolin piki izlenmeyebilir. MR spektroskopinin kitlesel olmayan kontrastlanmaların karakterizasyonundaki etkinliği de düşüktür.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Mayıs 2017 ile Ocak 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda, etik kurul komitesi tarafından onay alınarak gerçekleştirildi (10.05.2017 tarihinde 2017-05/1 karar no ile). Bu tarihler arasında kliniğimize mastalji, ele gelen kitle gibi şikayetler ile başvuran hastalara fizik muayene, meme USG ya da mamografik inceleme yapıldı. Bu hastalardan MG ve USG sonucuna göre BIRADS 4 ve 5 lezyon saptanan 30 kadın hasta çalışmaya dahil edilerek biyopsi öncesi 3 tesla MRG cihazı ile dinamik kontrastlı meme MRG, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve MR spektroskopisi uygulandı. Tüm olgularda tru-cut biyopsi veya cerrahi spesmen ile histopatolojik tanıya gidildi.

Çalışmaya; fizik muayene, USG ve MG ile şüpheli lezyon tespiti yapıp MR ve biyopsi planlanan 18 yaş ve üzeri kadın hastalar dahil edildi. Herhangi bir MR kontrendikasyonunun bulunmaması ve bilgilendirilmiş onam formu doldurmuş olması zorunluluğu arandı.

Premenopozal dönemdeki olgularda menstrüel siklusun ADC değerleri üzerindeki olası etkilerinden kaçınmak amacı ile meme MRG tetkiki siklusun 7. –17. günleri arasında uygulandı. Meme MRG incelemeleri kliniğimizde bulunan 3 Tesla MRG cihazı (Magnetom-Skyra, Siemens, Erlangen, Almanya) ile gerçekleştirildi.

Rutin meme MRG inceleme protokolü olarak tüm hastalarda, aksiyal planda TSE T1 yağ baskısız ve T2 ağırlıklı yağ baskılı sagittal-aksiyal görüntüler, aksiyal planda prekontrast ve dinamik postkontrast gradient eko 3D T1 ağırlıklı görüntüler alınmıştır. Meme MRG inceleme protokülüne göre rutin 0,1 - 0,2 mmol / kg dozda antekubital bölgeden damar yolu açılarak gadolinyum içeren kontrast madde kullanılmıştır. Dinamik çalışmada kontrast enjeksiyonu sonrası T1 ağırlıklı 3D FLASH sekansında 60 sn aralıklarla 5 kez tekrarlanan, aksiyal düzlemde görüntü elde edildi. TSE T1 ağırlıklı sekanslar için parametreler TR: 550 msn, TE: 8 msn, matriks: 256 x 256, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0,3 mm şeklindeydi. TSE T2 ağırlıklı sekansta ise TR: 5000 msn, TE: 110 msn, matriks: 256 x 256, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0,3 mm' idi.

Kontrastlı dinamik çalışma için TR:5,16 msn, TE: 2,38 msn, flip angle: 10 derece, matriks: 256 x 256, kesit kalınlığı 1,10 mm ve kesit aralığı 0,3 mm olarak programlanmış olup inceleme sonunda ayrıca morfolojiye yönelik sagittal planda meme büyüklüğüne göre değişmekle birlikte yaklaşık 18 - 36 cm gibi küçük FOV kullanılarak kontrastlı TSE T1A görüntüler alınmıştır. Siemens MRG konsolunda standart olarak bulunan substraksiyon programı kullanılarak; piksel bazında kontrast öncesi görüntüler, karşılığı olan kontrast sonrası görüntülerden çıkarılarak kontrastlanma profilinin ortaya konmasında yardımcı olan subtrakte seriler elde olunmuştur. Görüntüler iş istasyonuna aktarılarak dinamik kontrastlı görüntülerden lezyonların zaman/sinyal eğrisi çizilip lezyonlar kontrast tutulum dinamiklerine göre kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirilmiştir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüler ise kontrast maddenin olumsuz etkisinden kaçınmak amacı ile rutin olarak dinamik görüntüler öncesi her iki memeye, aksiyal planda standart meme koili kullanılarak 24 cm görüntüleme alanında elde edilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme parametreleri, her iki memeye single - shot SE sekansı kullanılarak, TR: 7500 msn, TE: 84 msn, matriks: 256 x 256, kesit kalınlığı 4 mm ve kesit aralığı 2 mm olacak şekilde düzenlenmiştir. Her bir kesit için, 0, 400 ve 800 sn / mm² olan 3 farklı b değeri kullanılmıştır. ADC haritasında lezyonun difüzyon kısıtlılık değerinin kantitatif olarak değerlendirilmesinde ölçüm yapılacak alanının tespitinde iş istasyonundaki standart ölçüm alanı (ROI) kullanıldı.

MR Spektroskopik görüntüler lezyon lokalizasyonunun doğru yapılabilmesi amacıyla rutin olarak dinamik görüntüler sonrasında aksiyal planda standart meme koili kullanılarak elde edildi. Seçilecek bölgeyi belirlemek için hızlı spin eko (FSE=fast-spin-echo) T2A görüntüler ve kontrast sonrası T1A görüntüler kullanıldı. Tek voksel incelemede aksiyal plandaki uygun kesitlerden ortalama 1x1x1 cm³ voksel boyutu seçildi. Voksel genellikle tümöral bölgenin solid ya da nekrotik bölümüne tamamıyla patolojiyi içerecek şekilde yerleştirildi. Spektrumların alınmasında yüksek sinyal-gürültü oranına (SNR) sahip PRESS (Point-resolved surface coil spectroscopy) sekansı (TR=1500 TE=135) tercih edildi. İnceleme süresi 5-10 dakika olarak belirlendi. "Gradient shimming", su sinyalinin baskılanması ve veri işlemleri paket program ile otomatik olarak yapıldı.

Meme MR görüntüleri iki radyolog tarafından MG ve USG bulguları ile beraber değerlendirildi. Meme MRG’de her bir lezyonun morfolojik özelliklerinin yanı sıra kontrastlanma paterni, kinetik özellikleri ile difüzyon kısıtlılığı olup olmadığı, ortalama ADC değeri ve kolin piki değerlendirildi.

Morfolojik özelliklerde kitlenin çap (birbirine dik 2 çap ortalaması alındı), şekil (oval, yuvarlak, irregüler) ve kenar özellikleri (keskin sınırlı, kötü sınırlı; irregüler-spiküle)) dikkate alındı. Kontrastlanma paternlerinde; homojen, heterojen, periferik rim tarzında kontrastlanma ve boyanmayan internal septa varlığı değerlendirildi.

Lezyonlar kontrast tutulum dinamiklerine göre kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirildi. Bu amaçla lezyon üzerinden ‘region-of-interest’ (ROI) tekniği ile ölçülen maksimum kontrast tutulum hızı, miktarı ve zaman sinyal intensite eğrileri elde edildi. Postkontrast ilk 2 dakikada kitle lezyonunun sinyal intensitesinde en az %90’lık artış olması anlamlı kabul edildi ve daha sonra sinyal intensite eğrisinin şekline bakıldı. Persistent eğri (TİP 1) ; kontrastlanmanın zaman ile sürekli artması, plato eğri (TİP 2) ; kontrast madde enjeksiyonu sonrası 2-3. dakikada maksimum sinyal intensitesi görülen ve bu seviyede sabit kalan eğri olarak belirlendi. Wash-out eğri (TİP 3) ; ise sinyal intensitesinde 2-3 dakikada pik kontrastlanma gösteren ve sonrasında sinyal intensitesi düşen eğri olarak kabul edildi.

İş istasyonuna gönderilen dinamik, DAG, ve spektroskopik incelemelere postproses işlemler yapıldı. Difüzyon ağırlıklı görüntüler değerlendirilmeden önce her lezyonun konvansiyonel sekanslarda yeri belirlendi. Dinamik görüntülerden substrakte, Maksimum intensite projeksiyon (MİP) ve multiplanar rekonstruksiyon (MPR) görüntüler oluşturularak postproses software programları yardımı ile en fazla kontrastlanan alana ROI yerleştirildi ve zamana göre kontrastlanma eğrileri elde edildi. MR spektroskopisi ile elde edilen koline ait rezonans bölgesi daha önce meme lezyonlarında yapılan çalışmalara dayanarak 3.2 ppm olarak belirlendi. Elde edilen spektrumlar üzerinden kolin pik integral değeri hesaplandı.

MR görüntüleme sonrasında tüm lezyonlara US eşliğinde kalın iğne biyopsi ya da cerrahi spesmen ile histopatolojik değerlendirme yapıldı. Spesimenler hastanemiz patoloji ekibince değerlendirildi. Meme kanseri tanısı alan lezyonların immunohistokimyasal olarak ER, PR, HER-2 ve Ki-67 durumları değerlendirildi. ER

ve PR için %1 ve üstü boyanma pozitif kabul edildi. HER-2 durumu CB-11 klonal HER-2 antikoruna kullanılarak değerlendirildi. 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 değerlendirildi. Ki-67 durumunu değerlendirmede Mib-1 monoklonal antikoruna kullanıldı. Ki-67 nükleer boyanma pozitiflik yüzdesi kaydedildi.

Meme kitlelerinin MRG konvansiyonel bulguları ve kolin düzeyi ölçümleri histopatolojileri ile ayrı ayrı karşılaştırıldı.

İstatiksel Analiz

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testiyle incelenirken varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile incelendi. Kategorik değişkenler açısından farkın önemliliği ise Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi ile değerlendirildi.

Kolin ölçümleri ile sırasıyla; tümör çapı, ADC, nükleer pleomorfizm, mitoz, tübül, ki-67 ve CerbB2 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi.

Histopatoloji sonucu benign çıkan grup ile malign çıkan grubu ayırt etmede kolin ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan ve %95 güven aralığı hesaplanarak değerlendirildi.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda dinamik kontrastlı meme MRG ve MR spektroskopisi ile 30 kadın hastada toplam 30 solid lezyon izlendi. Tüm hastaların yaş ortalaması 38.7 (24-67) olarak bulundu. Histopatoloji sonucuna göre benign tanı alan 14 hastanın yaş ortalaması: 36.1, malign tanılı 16 hastanın yaş ortalaması: 49.5 idi.

Tablo 5. Çalışmamızda lezyonların çap, kolin düzeyi, histopatolojik tanısı ve HER-2/ CerbB2 pozitifliğine ait bulgular

Hasta	Ortalama Çap (mm)	Kolin pik integrali (AU)	Tanı	HER-2/ CerbB2
1	23	4,35	malign	pozitif
2	13	1,76	benign	-
3	20	4,70	malign	pozitif
4	11	4,48	benign	-
5	10	1,82	benign	-
6	31	0,51	malign	negatif
7	26	1,77	malign	negatif
8	20	6,42	malign	pozitif
9	15	0,36	benign	-
10	17	0,18	benign	-
11	30	3,10	malign	pozitif
12	26	0,14	malign	negatif
13	21	1,16	malign	negatif
14	13	0,04	malign	negatif
15	30	0,74	malign	negatif
16	13	0,10	benign	-
17	45	0,33	benign	-
18	20	1,08	malign	negatif
19	12	1,71	benign	-
20	17	0,21	malign	negatif
21	13	0,08	benign	-
22	12	3,01	benign	-
23	27	0,16	benign	-
24	20	1,49	malign	pozitif
25	25	1,07	malign	negatif
26	17	0,22	benign	-
27	40	0,92	malign	negatif

28	28	4,53	benign	-
29	14	1,52	benign	-
30	20	4,52	malign	negatif

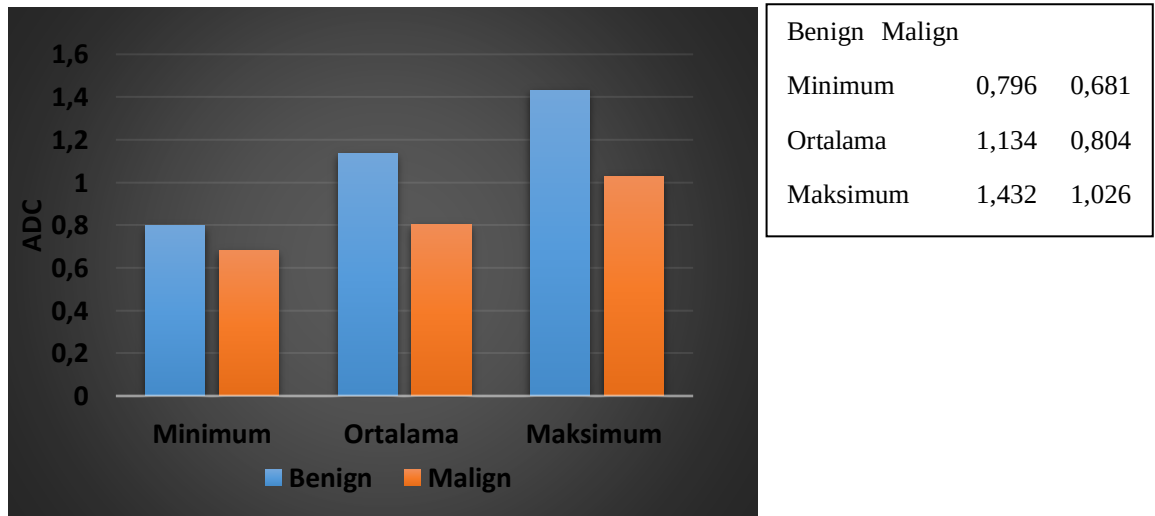
Benign gruba göre malign grubun yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,001$). Medyan çap uzunluğu malign grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,005$).

Benign gruba göre malign grupta minimum ADC düzeyi daha düşük saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,093$). Buna karşın benign gruba göre malign grupta ortalama ve maksimum ADC düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi ($p<0,001$) (şekil 9).

Tablo 6. Benign ve malign gruplara göre olguların demografik ve diffüzyon özellikleri

	Benign (n=14)	Malign (n=16)	p-değeri
Yaş	36,1±8,3	49,5±10,2	<0,001†
Çap	13,5 (10-45)	22 (13-40)	0,005‡
BIRADS	4 (4-4)	5 (4-5)	<0,001‡
ADC minimum	0,796 (0,58-1,58)	0,681 (0,51-0,97)	0,093‡
ADC ortalama	1,134 (0,81-2,13)	0,804 (0,74-1,23)	<0,001‡
ADC maksimum	1,432 (1-2,44)	1,026 (0,82-1,56)	<0,001‡

† Veriler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, Student's t testi, ‡ Tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum - maksimum) olarak ifade edildi, Mann Whitney U testi.



Şekil 9. Benign ve malign grupta ortalama ve maksimum ADC düzeyleri

Aşağıdaki tabloda benign ve malign gruplara göre olguların diğer MR özelliklerine ilişkin frekans dağılımları verilmiştir.

Tablo 7. Benign ve malign gruplara göre lezyonların MR özellikleri ve LAP ile birlikteliği

	Benign (n=14)	Malign (n=16)
Lezyon konturu		
<i>Keskin kontur</i>	13 (%92,9)	2 (%12,5)
<i>İrregüler</i>	1 (%7,1)	6 (%37,5)
<i>Spiküle</i>	0 (%0,0)	8 (%50,0)
Kinematik eğri		
<i>Tip 1</i>	2 (%14,3)	0 (%0,0)
<i>Tip 2</i>	10 (%71,4)	2 (%12,5)
<i>Tip 3</i>	2 (%14,3)	14 (%87,5)
Tip 1 sinyali		
<i>Hiperintens</i>	1 (%7,1)	0 (%0,0)
<i>Hipointens</i>	9 (%64,3)	16 (100,0)
<i>İzointens</i>	4 (%28,6)	0 (%0,0)
Tip 2 sinyali		
<i>Hiperintens</i>	9 (%64,3)	1 (%6,25)
<i>Hipointens</i>	1 (%7,1)	9 (%56,25)
<i>İzointens</i>	4 (%28,6)	6 (%37,5)
Boyanma paterni		
<i>Boyanmamış</i>	1 (%7,15)	0 (%0,0)
<i>Homojen</i>	10 (%71,4)	6 (%37,5)
<i>Heterojen</i>	1 (%7,15)	10 (%62,5)
<i>Periferik</i>	2 (%14,3)	0 (%0,0)
LAP		
<i>Negatif</i>	14 (%100,0)	11 (%68,75)
<i>Pozitif</i>	0 (%0,0)	5 (%31,25)

Benign gruba göre malign grubun medyan kolin düzeyi klinik olarak daha yüksek bulunmasına karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,473$).

Histopatoloji sonucu benign çıkan grup ile malign çıkan grubu ayırt etmede kolin ölçümlerine ait ROC eğrisi altında kalan alan 0,580 (%95 Güven Aralığı:

0,369-0,792) olup kolin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı görülmüştür (p=0,454).

Tablo 8. Benign ve malign gruplara göre olguların kolin düzeyleri ve grupları ayırt etmede kolin ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 güven aralıkları

İstatistikler	
Histopatoloji	
Benign (n=14)	0,94 (0,08-4,54)
Malign (n=16)	1,12 (0,04-6,42)
p-değeri †	0,473
ROC Analizi	
Eğri altında kalan alan	0,580
%95 Güven aralığı	0,369-0,792
p-değeri ‡	0,454

† Tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum - maksimum) olarak ifade edildi, Mann Whitney U testi, ‡ ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alanın önemlilik testi.

Benign grubun medyan kolin düzeyi 0,94 olup olgular bu medyan değere göre kolin ölçümleri açısından iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde benign grup ile malign grup arasında kolin düzeyinin 0,94'ün üzerinde (ya da altında) olma sıklıkları yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,749).

Yine benign grup içerisinde ağırlıklandırılmış ortalama kolin düzeyleri kullanılarak olgular çeyrekliklere ayrıldı. Kolin düzeyi 0,17'nin altında olanlar 1. çeyrekliği, 0,17-0,94 arasında olanlar 2. çeyrekliği, 0,94 ile 2,12 arasında olanlar 3. çeyrekliği, 2,12'in üzerinde olanlar ise 4. çeyrekliği oluşturmakta idi. Benign ve malign grup arasında yukarıdaki sınıflamaya göre kolin düzeylerinin frekans dağılımları açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,448).

Tablo 9. Benign ve malign gruplara göre olguların kolin düzeylerinin dağılımları

	Benign (n=14)	Malign (n=16)	p-değeri
Kolin düzeyi			0,749†
<0,94	7 (%50,0)	6 (%37,5)	
>0,94	7 (%50,0)	10 (%62,5)	
Kolin düzeyi			0,448‡
<0,17	3 (%21,4)	2 (%12,5)	
0,17-0,94	4 (%28,6)	4 (%25,0)	
0,94-2,12	4 (%28,6)	5 (%31,3)	
>2,12	3 (%21,4)	5 (%31,3)	

† Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ‡ Mann Whiney U testi.

Tüm olgular içerisinde kolin düzeyleri ile sırasıyla; tümör çapı, minimum ADC, ortalama ADC ve maksimum ADC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 10. Tüm olgular içerisinde ortalama tümör çapı ve ADC ölçümleri ile kolin düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	n	Korelasyon katsayısı	p-değeri †
Çap	30	-0,012	0,951
ADC minimum	30	0,073	0,701
ADC ortalama	30	0,056	0,769
ADC maksimum	30	0,045	0,814

† Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

Tüm olgular içerisinde BIRADS evrelemesine göre kolin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p=0,723$). Tüm olgular içerisinde kinematik eğri tipleri arasında kolin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,739$). Tüm olgular içerisinde boyanma paternine göre kolin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p=0,728$). Tüm olgular içerisinde LAP negatif ve LAP pozitif grupları arasında da kolin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,746$).

Tablo 11. Tüm olgular içerisinde lezyonların çeşitli MR özellikleri ve LAP birlikteliğine göre kolin düzeyleri

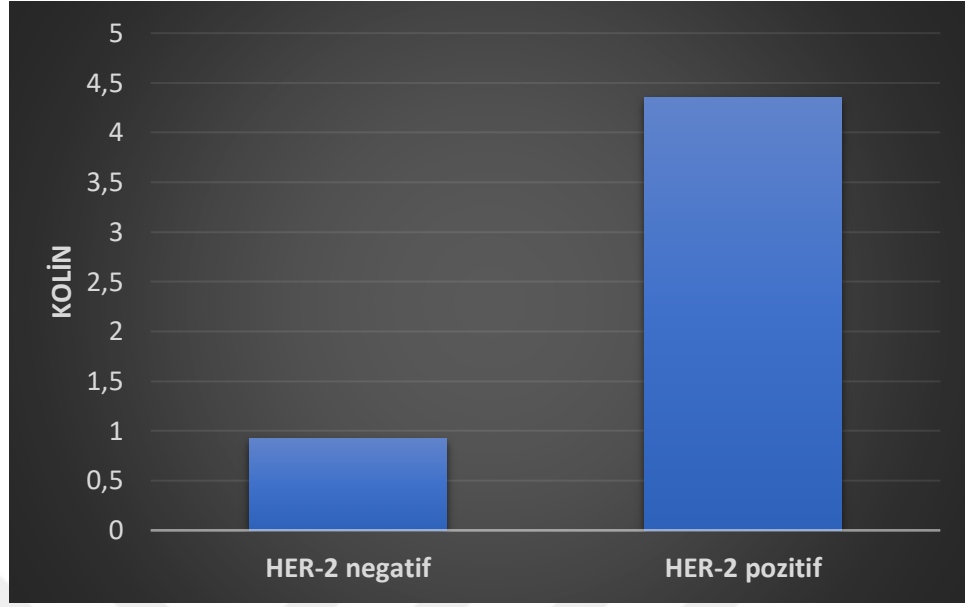
	n	Kolin	p-değeri
BIRADS			0,723†
4	18	1,12 (0,08-4,54)	
5	12	128,5 (0,04-6,42)	
Kinematik eğri			0,739‡
Tip 1	2	1,55 (0,1-3,01)	
Tip 2	12	0,76 (0,08-6,42)	
Tip 3	16	1,29 (0,04-4,70)	
Boyanma paterni			0,728‡
Heterojen	16	1,43 (0,04-4,54)	
Homojen	11	1,07 (0,14-6,42)	
Periferik	2	0,85 (0,18-1,52)	
LAP			0,746†
Negatif	25	1,08 (0,08-6,42)	
Pozitif	5	1,77 (0,04-4,35)	

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum - maksimum) olarak ifade edildi, † Mann Whitney U testi, ‡ Kruskal Wallis testi.

Histopatoloji sonucu malign çıkan olgular içerisinde perinöral invazyon saptanan grup ile perinöral invazyon saptanmayan grup arasında kolin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,958$). Lenfovasküler invazyon görülen grup ile lenfovasküler invazyon görülmeyen grup arasında da kolin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,958$).

ER pozitifliğinin kolin ölçümlerindeki değişim üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p=0,267$). PR pozitifliği ile kolin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik gözlenmedi ($p=0,681$).

HER-2 negatif olan gruba göre HER-2 pozitif olan grubun kolin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,009$) (şekil 9).



HER-2 negatif 92.3, HER-2 pozitif 435

Şekil 9. HER-2 pozitif ve negatif olanlarda kolin düzeyi

Histopatoloji sonucu malign çıkan olgular içerisinde intrinsik subtipler arasında ise kolin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,534$).

Tablo 12. Malign grup içerisinde olguların çeşitli histopatolojik özelliklerine göre kolin düzeyleri

	n	Kolin	p-değeri
Perinöral invazyon			0,958†
<i>Negatif</i>	6 (%37,5)	1,07 (0,21-6,42)	
<i>Pozitif</i>	10 (%62,5)	1,63 (0,04-4,70)	
Lenfovasküler invazyon			0,958†
<i>Negatif</i>	6 (%37,5)	1,07 (0,21-6,42)	
<i>Pozitif</i>	10 (%62,5)	1,63 (0,04-4,70)	
ER			0,267†
<i>Negatif</i>	2 (%12,5)	0,71 (0,51-0,92)	
<i>Pozitif</i>	14 (%87,5)	1,33 (0,04-6,42)	
PR			0,681†
<i>Negatif</i>	7 (%43,7)	0,92 (0,21-4,52)	
<i>Pozitif</i>	9 (%56,3)	1,16 (0,04-6,42)	

Her-2 (cerbB2)			0,009†
<i>Negatif</i>	11 (%68,7)	0,92 (0,04-4,52)	
<i>Pozitif</i>	5 (%31,3)	4,35 (1,49-6,42)	
İntrinsik subtip			0,534‡
<i>Luminal A</i>	3 (%18,8)	1,08 (1,07-1,77)	
<i>Luminal B</i>	11 (%68,7)	1,49 (0,04-6,42)	
<i>Triple negatif</i>	2 (%12,5)	0,71 (0,51-0,92)	

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (minimum - maksimum) olarak ifade edildi, † Mann Whitney U testi, ‡ Kruskal Wallis testi.

Malign olgular içerisinde kolin düzeyleri ile sırasıyla; nükleer pleomorfizm, mitoz ve tübül arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Ki-67 boyanma yüzdesi arttıkça kolin düzeyi azalmasına rağmen değişken çiftleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=-0,438$ ve $p=0,090$).

Buna karşın CerbB2 pozitiflik düzeyi arttıkça kolin düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak artmakta idi ($r=0,690$ ve $p=0,003$).

Tablo 13. Malign olgular içerisinde kolin düzeyleri ile histopatolojik özellikleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	n	Korelasyon katsayısı	p-değeri †
Nükleer pleomorfizm	16	0,132	0,626
Mitoz	16	0,374	0,153
Tübül	16	0,117	0,667
Ki-67	16	-0,438	0,090
CerbB2 (Her-2)	16	0,690	0,003

† Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi prognozu belirlemektedir. Taramada kullanılan MG her zaman tek başına yeterli olmamaktadır. MG, USG ve MRG'ye eklenen DAG ile lezyon saptama oranı yükselmektedir (114, 115).

Meme MRG'de uzaysal ve zamansal çözünürlüğün geliştirilmesiyle tanı yöntemlerinin duyarlılığı artmaktadır (117,118). MG ve USG'nin yetersiz kaldığı durumlarda; özellikle dens meme parankimine sahip olguların, silikon implantı olan olguların değerlendirilmesinde, okkült meme karsinomunda primerin saptanmasında, MG ve USG'ye yansımayan multifokal-multisentrik meme karsinomlarının preoperatif dönemde değerlendirilmesinde, meme kanserinin intraduktal komponentinin gösterilmesinde meme MRG'nin problem çözücü teknik olduğu bildirilmektedir (116). Meme MRG'nin tetkik süresinin uzun olması gibi dezavantajları vardır. Bununla birlikte saptanan lezyonların karakterizasyonunda bazen zorluklar yaşanmaktadır. Konvansiyonel meme MRG'nin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca kriterler; lezyonun morfolojisi, lezyonun kontrast tutma dinamiği ve T2 sinyal özellikleridir. Bazen hem malign hem de benign lezyonlarda benzer bulgular gösterebileceğinden konvansiyonel meme MRG'de özgüllüğün %40-80'lere düştüğü bildirilmektedir (119).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) dokuların metabolit düzeylerini noninvaziv olarak ölçen ve biyokimyasal yapısını analiz eden bir tanı yöntemidir. Amaç, su ve yağ arasında rezonans yapan az miktardaki metabolitlerden gelen sinyalleri ölçebilmek ve ayırt edebilmektir. Meme MR spektroskopide izlenebilen başlıca metabolitler N-asetil aspartat (NAA), kolin ve kreatinindir. Kolin (3,2 ppm) membran metabolizmasının göstergesi olup, meme kanserinde spektroskopik olarak saptanan miktarı artış göstermektedir. Kolin seviyelerindeki artışın tümör agresifliğini yansıtan bir belirteç olarak da kullanılabileceği düşünülmektedir. 1,5 T cihazlarla yapılan çalışmalarda malign- benign ayrımında ortalama %80-90 duyarlılık, %80-90 özgüllük değerleri olduğu bildirilmiştir. MR spektroskopisi tekniğinin, dinamik kontrastlı MR tekniği ile birlikte uygulanması ile yöntemin özgüllüğünün %70'lerden %92'lere kadar arttırılabileceği bildirilmiştir (8-9).

Biz bu çalışmamızda temel olarak meme solid lezyonlarında MR spektroskopinin malign-benign ayrımında etkinliğini göstermeyi amaçladık. Bu amaçla öncelikle meme solid lezyonlarını American College of Radiology (ACR) BI-RADS raporlama sistemine göre MG bulguları esas alınarak sınıflandırdık. Buna göre 30 hastanın 12'si MG ile BI-RADS 5 (yüksek olasılıkla malign), 18'i BIRADS 4 (kuşkulu bulgular) olarak değerlendirildi. BIRADS kategori 4 ve 5 olan hastalara biyopsi öncesinde dinamik kontrastlı meme MR ve MR spektroskopi yapılarak lezyonların morfolojik özellikleri, kontrastlanma paternleri, kolin pik düzeyleri incelendi. Ardından yapılan biyopsi ile MR bulguları hastaların patoloji sonuçları ile karşılaştırılarak MR spektroskopinin malign-benign ayrımında etkinliği araştırıldı.

Öncelikle çalışmamızda lezyon boyutları değerlendirildiğinde histopatolojik tanısı benign olan lezyonların ortalama çapı 13,5 mm (10-45) , malign lezyonların ortalama çapı 22 mm (13-40) olarak hesaplandı. Lezyon medyan çap uzunluğu malign grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı ($p=0,005$). Buna göre lezyon çapı ile malignite ilişkisi literatür ile uyumlu olmakla birlikte lezyon boyutunun malign tanı için önemli bir kriter olmadığı açıktır. Tüm olgular içerisinde kolin düzeyleri ile tümör çapı arasında ilişkiye bakıldığında ise lezyon çap artışı ile kolin düzeyi artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,951$). Baek ve arkadaşları yaptıkları çalışmada solid lezyonlarda kolin yoğunluğunu tümör boyutuyla istatistiksel olarak anlamlı biçimde bağlantılı bulmuşlardır (120). Katz-Brull ve arkadaşları (121) yapılan üç araştırmada lezyon büyüklüğü ile malignite tanısının duyarlılığını incelemiştir. Çalışma verileri, incelenen lezyonun boyutuna göre üç gruba ayrılarak değerlendirildiğinde (<2.5 , 2.5 ila 4.9 ve ≥ 5 cm) lezyon boyutu artışı ile kolin saptamanın duyarlılığının ve dolayısıyla malignite tanısının % 72'den % 90'a ve % 100'e yükseldiği kaydedilmiştir ($P = 0.025$). Bu nedenle, daha küçük çaplı lezyonlarda, tespit için yetersiz kolin sinyali nedeniyle benign olarak yorumlanma eğilimindedir. 1.5 Tesladan daha büyük magnetik alan kuvvetlerine sahip MR cihazlarının kullanımıyla birlikte kolin saptamadaki duyarlılık artmıştır. Bunu literatürde ilk gösteren Bolan ve arkadaşlarının 2003 yılında 4 Tesla cihaz ile yaptığı çalışmadır (122).

Çalışmamızda 3 Tesla cihaz kullanılması ile kolin sinyalinin saptamadaki hassasiyetimiz artmıştır. Ancak verilerimizin literatür ile uyumsuz olmasının sebebi çalışmamızdaki hasta sayısının az olması olabilir.

Meme MRG’de lezyonun şekli ve konturları lezyonun morfolojisini belirleyen en önemli faktörlerdir. Yuvarlak veya oval şekil, düzgün kontür yüksek oranda benignite lehineyken bazı serilerde karsinomların %20’sinde de düzgün, yuvarlak ve oval şekilli olabileceği bildirilmiştir. Morfolojik olarak meme MRG’de maligniteyi destekleyen en önemli kriterler düzensiz şekilli olması ve irregüler ya da spiküle konturlu olmasıdır. Ancak duktal karsinoma insituda devamlılık gösteren bazal membrana bağlı olarak yuvarlak şekil ve düzgün sınır izlenebilir (123).

Bizim çalışmamızda 30 olguda lezyonların 14’ü benign ve 16’sı malign tanı almıştı. Lezyon konturları değerlendirildiğinde bu benign kitlesel lezyonlardan 1’i (%7,1) irregüler, 13’ü (%92,9) keskin konturlu idi. Malign kitlesel lezyonlardan 6’sı (%37,5) irregüler konturlu, 2’si (%12,5) keskin konturlu ve 8’i (%50) spiküle konturlu idi. Çalışmamızda malign lezyonların büyük bir kısmının irregüler ve spiküle kontur göstermesi literatürü desteklemektedir. Dinamik kontrastlı meme MRG’de morfolojik değerlendirmede keskin kontur özelliğinin benigniteyi saptamada %95-100 gibi oldukça yüksek prediktif değerlere sahip olduğu görülmüştür (124). İrregüler ya da spiküle kontur özelliği malignitenin önemli morfolojik özelliklerindendir (125). El Kholui ve ark.(126) 33 benign ve 68 malign meme lezyonunun morfolojilerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 33 benign lezyonun 15’i (%45) lobule, 12’si (%36) keskin ve 6’sı (%18) spiküle konturlu olup, benign ve malign meme lezyonlarının ayrımında keskin kontur özelliği açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit etmişlerdir ($p<0.000168$). 68 malign lezyonun 43’ü (%63) spiküle konturlu, 12’si (%18) lobule, 10’u (%15) kötü sınırlı ve 3’ü (%4) keskin konturluydu. Buna göre benign ve malign meme lezyonlarının ayrımında spiküle kontur özelliği açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık vardı($p<0,0001$). Goto ve arkadaşlarının çalışmasında malign lezyonlarda %3 keskin sınır ve % 97 düzensiz veya spiküle kontur saptanmıştı (127). Rong chen ve arkadaşlarının çalışmasında 80 malign lezyonda 43 (%53.8) spiküle kontur, 29 (%36.6) irreguler kontur ve 8 (%10) düzgün veya lobule kontur bulunmuştu (128). Tozaki ve arkadaşlarının çalışmasında ise benign lezyonların sadece %7’sinde kötü

sınır saptanmış olup benign lezyonların hiçbirinde spiküle kontur gözlenmemiştir. Malign lezyonlarda ise %47 irregüler ve %43 oranında spiküle kontur bulunmuştur (129).

Çalışmamızda kontur parametresi ve malignite arasındaki ilişki literatürü desteklemektedir ancak kontür özellikleri ile kolin piki arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0,05$). Bunun nedeni çalışmaya sadece morfolojik özellikleri açısından şüpheli bulunup biyopsi planlanan BIRADS 4 ve 5 hastaların dahil edilmesi sebebi ile örnekleme yeterli benign morfolojik karaktere sahip lezyonun bulunmaması olabilir.

Çalışmamızda lezyonlar kontrastlanma özelliklerine göre boyanmayan, homojen, heterojen, periferik rim tarzında boyananlar ve boyanmayan internal septa içerenler olarak sınıflandırıldı. Ancak olgularımız içinde boyanmayan internal septa içeren lezyon saptanmadı. Benign olguların 1'inde (%7,15) boyanma izlenmezken 10 lezyonda (%71,4) homojen, 1 lezyonda (%7,15) heterojen, 2 lezyonda (%14,3) ise periferik tarzda kontrastlanma gözlemlendi. Malign lezyonların ise 6'sı (%37,5) homojen, 10'u (%62,5) ise heterojen kontrastlanmakta idi. Malign lezyonlar içerisinde periferik kontrastlanma ve boyanmayan lezyon saptanmadı. Dinamik kontrastlı MRG'de morfolojik özelliklerin yanı sıra kontrastlanma paterni de görüntü analizinde önemli bilgiler sağlamaktadır. Palpabl ya da mamografik olarak izlenen, MRG'de ise kontrast tutmayan lezyonlar büyük olasılıkla benign özellik taşımaktadır. Bu lezyonlarda MRG'nin negatif öngörü değeri %88-96'dır (130). Ancak kontrastlanmanın olmaması in situ ya da küçük invaziv kanserleri dışlamaz. Kontrastlanma göstermeyen lezyonların yaklaşık %48'i DKİS, %52'si ise invaziv karsinomlardır(130). Düzgün sınırlı, kontrastlanmayan ya da minimal kontrastlanan lezyonlar çoğunlukla benign karakterdedir. Yabuuchi ve ekibinin çalışmasında da heterojen internal kontrastlanma ve rim tarzında periferik kontrastlanma malinite lehine değerlendirilmiştir.(131) Literatürde papiller karsinom, medüller karsinom ve bazı intraduktal karsinomlarda, memenin metastatik lezyonları ve lenfomasında diğer malign meme tümörlerine oranla daha az ve daha geç dönemde kontrastlanma görülebildiği bildirilmektedir (132). Bazı benign meme lezyonları da hiperplastik parankimal hücrelerin proliferatif aktiviteleri nedeni ile MRG'de kontrastlanma özelliklerinden dolayı malign lezyonları taklit edebilir (133). Özellikle akut dönemde

yağ nekrozu, proliferatif displaziler, operasyon (ilk 6 ay) ve radyoterapi (ilk 18 ay) sonrası oluşan skar dokusu ve miksoid fibroadenomlarda erken dönemde çok hızlı ve yoğun kontrast tutulumu görülebilir (134).

Bizim çalışmamızda literatürü destekler biçimde malign grupta çoğunlukla heterojen, benign grupta ise homojen kontrastlanma mevcuttu. Ancak kontrastlanma paterni ile kolin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($p=0,728$).

Dinamik kontrastlı meme MRG’de lezyonların kinetik değerlendirmesinde kontrast madde verilmesini takiben meme lezyonlarının zamana karşı sinyal intensiteleri kalitatif olarak değerlendirilip zaman-sinyal intensite eğrileri çizilebilir. Buna göre 3 tip eğriden bahsedilir. Tip 1 persistan eğri genellikle benign lezyonlarda görülür (benign %83, malign %9). Benign lezyonlarda duyarlılığı %52,2, özgüllüğü % 71’ dir. Tip 2 plato eğrinin malign lezyonlardaki duyarlılığı %42,6, özgüllüğü % 75’ dir. Tip3 wash-out eğri paterni genellikle benign lezyonlarda izlenmez (özgüllüğü %90,4), fakat duyarlılığı düşüktür (%20.5) (135). Bizim çalışmamızda da benign lezyonların 2’si (%14,3) tip 1, 10’u (%71,4) tip 2, 2’si (%14,3) tip 3 kontrastlanma kinetiği gösterirken, malign lezyonların 2’si (%12,5) tip 2, 14’ü (%87,5) tip 3 kontrastlanma kinetiği gösterdi. Kuhl ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada toplam 266 lezyonun boyanma kinetiğini lezyonların patolojisi ile karşılaştırmışlardır. Buna göre lezyonların 101 tanesi malign, 165 tanesi benign tanısı almıştır. Benign tanı alan 165 lezyonun % 83’ünün tip 1, % 11,5’inin tip 2, % 5,5’inin tip 3 boyanma paterni gösterdiğini belirtmişlerdir. Malign lezyonların % 57,4’ü tip 3, % 33,6’sı tip 2, % 8,9’u tip 1 boyanma paterni göstermiştir. Çalışma popülasyonunda tip 3 boyanma paterni gösterenlerin %87’sinin, tip1 boyanma paterni gösterenlerin ise %6’sının malign olma olasılığı vardı. Tip 2 boyanma paterninin hem benign hem malign lezyonlarda görülebildiğini ancak oranının 2/3 olduğunu bu nedenle tip 2 boyanma paterninin maligniteyi düşündürmesi gerektiğini belirtmişlerdir (136).

Bizim yaptığımız çalışmada benign ve malign lezyonların kontrastlanma kinetikleri literatür ile uyumlu olarak bulunmasına rağmen kolin düzeyleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,739$). Baek ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kolin seviyesi yüksek olan solid lezyonların

kontrastlanma kinetiğinin tip 2 ve 3 olduğunu gözlemlemişlerdir (137). Sonuçlara göre, kolin metabolizması ve anjiyogenez aktivitesi arasındaki bağıntı kolinin hücre çoğalmasıyla ve anjiyogenez ile artmasıyla açıklanabilir (138). Chen ve ekibi, toplam kolin yoğunluğunun MRG özelliklerinden, kontrastlanma kinetiği, klinik değişkenler ile bağlantılı olduğunu görmüşlerdir (137). Bu uyumsuzluk örneklem sayımızın azlığından kaynaklanabilir. Ancak literatürde kontrastlanma kinetiğinin lezyon histopatolojik tipi ile korele olmadığını gösteren pek çok çalışma da mevcuttur. Örneğin Pinker ve arkadaşlarının (138) 2013 yılında 192 malign ve 63 benign solid meme lezyonunun morfolojik özellikleri ve kinetik eğrilerini değerlendirdiği çalışmada malign lezyonlardan 81'i (%42.2) tip 3 wash out, 79'u (%41.1) tip 2 plato ve 32'si (%16.7) de tip 1 persistan tipte kinetik eğri paternine sahipti. Benign lezyonlardan 35'i (%55.6) tip 2 plato, 24'ü (%38.1) tip 1 persistan ve 4'ü (%6.3) de tip 3 wash-out kinetik eğri paternine sahipti. El Kholui ve arkadaşları (139) yaptığı çalışmada 68 malign lezyonun 36'sı (%53) tip 3 wash-out, 18'i (%26) tip 1 persistan ve 14'ü (%21) tip 2 plato kinetik eğri paternine sahipken 33 benign lezyonun 22'si (%67) tip 1 persistan, 6'sı (%18) tip 3 wash-out ve 5'i (%15) tip 2 plato kinetik eğri paternine sahipti. Buna göre benign ve malign meme lezyonlarının ayırımında kinetik eğri paternine göre yalnızca tip 1 persistan eğri tipinde istatistiki olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0.0001$). Bartella ve arkadaşları (140) ise 29 malign lezyonda sadece 1 hastada tip 1 persistan, 14 (%48) hastada tip 2 plato ve 14 (%48) hastada ise tip 3 wash-out kinetik eğri paterni göstermişlerdir.

Lezyonların T1 ve T2 sinyal özellikleri klasifikasyonlarında yardımcı olabilecek önemli özellikleridir.

Çalışmamızda T1 sinyali hiperintens olan olgulara göre izointens olması malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü değilken, T1 sinyali hiperintens olan olgulara göre hipointens olan olgularda malignite görülme riski istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı. Kuhl ve arkadaşları (141) yaptıkları çalışmada lezyonda pre-kontrast T1 imajlarda yüksek sinyal intensitesi mevcut ise benignite lehine, fibroglandüler doku ile izointens ise malignite lehine ve meme dokusuna göre hipointens karakterde ise fibroadenom lehine değerlendirmişlerdir.

Literatürde benzer şekilde meme MRG'de lezyonların T2 ağırlıklı imajlardaki sinyal özelliklerini inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Kuhl ve arkadaşları

(142) yaptıkları çalışmada T2 ağırlıklı serilerde meme dokusuna göre hiperintens lezyonların fibroadenom, intramamamarian lenf nodu gibi benign lezyonlar, tipik hipointens septaların miksoid fibroadenomda görüldüğü, meme dokusuna göre iso-hipointens kalan lezyonların ise % 87 oranında malign olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Yine aynı çalışmada T2 ağırlıklı görüntülerin lezyonları değerlendirmede genç hastalarda daha başarılı olduğu belirtilmektedir.

Bizim çalışmamızda T2 sinyalinin hiperintens, izointens ve hipointens olması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Liberman ve ark.'nın serisinde çalışmamıza benzer şekilde T2 sinyal intensitesinin önemli bir malignite kriteri olmadığı belirtilmektedir.

Ayrıca çalışmamızda T1 ve T2 sinyal özellikleri ile kolin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark elde edilemedi. Bu durum yine çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı ve hasta popülasyonunun BIRADS 4 ve 5 hastalardan oluşması nedeniyle örneklem çeşitliliğinin sınırlılığından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Ancak literatürde benign ve malign lezyonları ayırmada T1 ve T2 sinyalinin yetersiz olduğunu gösteren pek çok çalışma da mevcuttur. Birçok araştırmacı yaptıkları çalışmada T1 ve T2 ağırlıklı sekansların malign lezyonları benign lezyonları ayırt etmede yetersiz olduğunu, kontrastlı serilerin malignite şüphesi olan hastalarda tümör tespitinde ve yaygınlığını incelemeye daha başarılı olduğunu göstermişlerdir. Yine birçok araştırmacı da Kuhl ve arkadaşları gibi; T2 ağırlıklı sekanslarla kontrastlı sekansların bir arada değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (142).

Çalışmamızda diffüzyon ağırlıklı seriler incelendiğinde literatür ile benzer şekilde lezyon histopatolojisi ile ADC değerleri arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, benign gruba göre malign grupta ortalama ve maksimum ADC düzeyi daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). 16 malign lezyonun ortalama ADC değeri $0,80 (0,74-1,23) \times 10^{-3} \text{ cm}^2 / \text{sn}$, 14 benign lezyonun ortalama ADC değeri $1,13 (0,81-2,13) \times 10^{-3} \text{ cm}^2 / \text{sn}$ ölçülmüş olup malign grupta ADC değerleri benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,001$).

Yapılan tüm çalışmalarda elde edilen ortak sonuç, malign tümörlerin ADC değerlerinin benign tümörler ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda düşük oluşudur.

Literatürde malign-benign meme lezyonlarının ADC değerleri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Guo ve ark. yaptıkları çalışmada 31 malign lezyonun ortalama ADC değeri: $0,97 \pm 0,20 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 / \text{sn}$, 24 benign lezyonun ortalama ADC değeri: $1,57 \pm 0,23 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 / \text{sn}$ olarak bildirilmiştir. Luo JD ve ark. yaptığı 52 hasta, 27 malign ve 33 benign 77 lezyondan oluşan bir çalışmada, malign lezyonların ortalama ADC değeri: $0,87 \pm 0,23 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 / \text{sn}$, benign lezyonların ortalama ADC değeri: $1,59 \pm 0,26 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 / \text{sn}$ olarak bildirilmiştir. Literatürdeki bir diğer çalışma olan Palle ve arkadaşları (143) yaptığı çalışmada ise benign lezyonlar için aralık $1,3 \pm 1,5 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 / \text{sn}$ malign lezyonlar için $0,85 \pm 1,1 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 / \text{sn}$ kabul edildiğinde duyarlılık % 97, özgüllük % 100 olarak bildirilmiştir. 35 malign, 22 benign lezyondan oluşan Zhang Yili ve arkadaşlarının serilerinde malignlerde ortalama ADC değeri: $1,01 \pm 0,20 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 / \text{sn}$, benignlerde ortalama ADC değeri: $1,73 \pm 0,34 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 / \text{sn}$ olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda lezyon histopatolojisi ile ortalama ve maksimum ADC değerleri arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ancak minimum ADC değerleri malign grupta benign gruba göre daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir. ($p=0,093$) Aynı şekilde ortalama ve maksimum ADC değerleri ile kolin düzeyleri karşılaştırıldığında p değerleri sırası ile 0,769-0,814 tespit edilmiş ve aralarında istatistiksel olarak korelasyon saptanmamıştır. Bu da bizim çalışmamızdaki hasta sayısının literatürdeki çalışmalara göre az olması ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda total kolin pik integralinin ölçülmesi yöntemi kullanılarak histopatoloji sonucu benign çıkan grupta ortalama kolin düzeyleri 0,94 (0,08-4,54) AU, malign grupta ise ortalama kolin düzeyleri 1,12 (0,04-6,42) AU olarak hesaplanmıştır. Bazı hücrel metabolitlerin rölatif konsantrasyonları, hücrelerde malign transformasyon görüldüğünde değişir. Spesifik olarak, hücre zarındaki proliferasyondan kaynaklanan, temelde fosfokolin içeren metabolik varyasyonlar, kolin içeren moleküllerin konsantrasyonundaki varyasyonlar olarak ortaya çıkar. MR spektroskopisi ile saptanan kolin düzeyleri, malign hücrelerin metabolik proliferatif aktivitesi ile pozitif korelasyon göstermiştir (144). Literatürde, meme kanseri hücrelerinde normal meme epitel hücrelerine kıyasla daha fazla fosfokolin bulunduğu bildirilmiştir (145). Roebuck ve arkadaşlarının (146), 1998 yılında yaptığı

çalışmada meme malignitelerinin bir biyogöstergesi olarak kalitatif kolin yüksekliği ilk kez bu grup tarafından in vivo olarak değerlendirilmiştir. 17 lezyon ile yapılan bu çalışmanın sonucunda kolin yüksekliğinin maligniteyi saptamadaki duyarlılığı % 70, özgüllüğü %86, pozitif prediktif değeri ise %88 bulunmuştur. Ardından bu yöntem kullanılarak meme lezyonlarını değerlendiren 12 çalışmanın duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değerleri tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 14. Literatürde kalitatif yöntemle yapılan 13 çalışmanın özeti, n: katılımcı sayısı, PPD: pozitif prediktif değer

<i>Çalışma</i>	<i>n</i>	<i>Duyarlılık</i>	<i>Özgüllük</i>	<i>PPD</i>
Roebuck ve ark. 1998 (146)	17	%70	%86	%88
Gribbestat ve ark. 1998 (147)	22	%50	%100	%100
Kvistad ve ark. 1999 (148)	40	%82	%61	%82
Cecil ve ark. 2001 (149)	38	%83	%87	%90
Yeung ve ark. 2001 (150)	30	%92	%83	%97
Jagannathan ve ark. 2001 (151)	46	%81	%86	%93
Kim ve ark. 2003 (152)	35	%100	%100	%100
Joe ve ark. 2005 (153)	15	%100	hesaplanamadı	hesaplanamadı
Stanwell ve ark. 2005 (154)	64	%80	%86	%84
Jacobs ve ark. 2005 (155)	9	%80	%100	%100
Geraghty ve ark. 2008 (156)	16	%88	hesaplanamadı	hesaplanamadı
Baltzer ve ark. 2011 (157)	62	%62	%86	%90
Chen ve ark. 2011 (158)	62	%73	hesaplanamadı	hesaplanamadı

Literatürdeki kantitatif çalışma örneklerinden Meisamy ve arkadaşlarının 35 malign, 20 benign toplam 55 hasta ile yaptıkları çalışmada benign lezyonların ortalama kolin değeri 0.39 mmol/kg (0-1.40mmol/kg), malign lezyonların ortalama kolin değeri 1.90 mmol/kg (0– 8.50 mmol/kg) olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada ayrıca, malign ve benign lezyonların 1,05mmol/kg eşik değeri ile % 83 duyarlılık, % 90 özgüllük ile tanınabileceği bildirilmiştir (159). Yine Meisamy arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı çalışmada (160), meme lezyonu değerlendirmesi için dinamik kontrastlı MR verileri ve dinamik kontrastlı meme MR'ına ilave edilen MR spektroskopik incelemenin verileri karşılaştırıldığında tanı duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 87'den % 94'e ve % 51'den % 57'ye yükseldiği bildirilmiştir. Huang ve

arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada (161) ise dinamik kontrastlı meme MR ile buna kombine edilen MR spektroskopi ve T2 ağırlıklı perfüzyon görüntüleri incelenmiştir. Bu çalışmada sadece dinamik kontrastlı MR kullanıldığında meme malign kitlelerini yakalamada duyarlılık %100, özgüllük %62,5 olarak hesaplanmıştır. MR spektroskopi ve T2 ağırlıklı perfüzyon görüntüleri de kombine edildiğinde ise özgüllük %87,5'e yükselmiştir. Bu sonuç, meme malign lezyonlarının teşhisinde rutin meme MR incelemesine ikincil MR yöntemlerinin dahil edilmesinin özgüllüğü arttırmada yararını açıkça vurgulamaktadır.

Bizim yaptığımız çalışmada benign gruba göre malign grubun medyan kolin düzeyi daha yüksek bulundu. Ancak buna rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,473$). Histopatoloji sonucu benign çıkan grup ile malign çıkan grubu ayırt etmede kolin ölçümlerine ait ROC eğrisi altında kalan 0,580 (%95 Güven Aralığı: 0,369-0,792) olup bizim çalışmamızda kolin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı görüldü ($p=0,454$). Yine benign grup içerisinde ağırlıklandırılmış ortalama kolin düzeyleri kullanılarak olgular çeyrekliklere ayrıldı. Kolin düzeyi 0,17'nin altında olanlar 1. çeyrekliği, 0,17-0,94 arasında olanlar 2. çeyrekliği, 0,94 ile 2,12 arasında olanlar 3. çeyrekliği, 2,12'in üzerinde olanlar ise 4. çeyrekliği oluşturmakta idi. Benign ve malign grup arasında yukarıdaki sınıflamaya göre kolin düzeylerinin frekans dağılımları açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,448$).

Çalışmamızda kolin düzeyleri ile histopatolojik sonuçlar arasında korelasyon elde edilememesinin birkaç nedeni olabilir. Öncelikle MR spektroskopinin yapılabilmesi için en az 1,5 T cihaz gerekmektedir. 3 Tesla cihazlar ile daha yüksek uzaysal ve spektral rezolüsyon sağlanabilmektedir. Ancak literatürde çalışmalarda daha yüksek magnetik alan gücüne sahip cihazların kullanıldığı çalışmalarda benign lezyonlar ile normal meme dokuda dahi kolin piki saptanabildiği bildirilmiştir (162). Avustralya'da bir grup tarafından (163) 3'ü laktasyonda 43 asemptomatik gönüllü üzerinde yapılan çalışmada, her üç emziren annede de kolin spektral bölgesinde bir rezonans gözlenmiştir (3,2 ppm). Ayrıca geri kalan 40 gönüllüde de 3 yanlış pozitif kolin piki görülmüştür. Çalışmamızda MR spektroskopik inceleme 3 Tesla cihaz ile yapılmış olup bu da literatürde belirtildiği şekilde benign lezyonlarda da kolin piki saptama ihtimalimizi arttırmıştır. Ayrıca literatürde fibroadenom ve fibroadenomatöz

değişiklikler, atipik duktal hiperplazi, atipili kronik inflamatuvar değişiklikler gibi benign lezyonlarda da kolin piki saptanabileceği bildirilmiştir (164, 165). Çalışmamızda single voksel MR spektroskopik inceleme yapıldığından 10 mm den büyük çapa sahip kitlesel lezyonlar incelemeye dahil edilmiştir. Kitlesel olmayan lezyonlar ve 10 mm den küçük çaplı lezyonlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu da yine benign lezyonlarımızın fibroadenomatöz değişiklikler, fibroadenom, atipi içeren duktal hiperplazi ve kronik inflamatuvar değişiklikler gibi patolojik tanı alma ihtimalini arttırdığından benign lezyonlarımızda da kolin piki elde edilmiştir.

Diğer bir yandan literatürde malign lezyonlarda kolin tespit etme duyarlılığının 2 cm'nin üstündeki lezyonlarda belirgin yükseldiğine dair yayınlar mevcuttur (166). Oysaki bizim çalışmamızda malign lezyonların %62,5'inde lezyon çapı 2 cm'nin altında idi. Bu da malign lezyonlarda kolin piki elde etme oranımızı düşürmüş olabilir.

Meme MR spektroskopik incelemenin önemli dezavantajlarından biri genellikle MR spektroskopik vokselin doğru yerleştirebilmesi için kontrastlı seriler sonrasında yapılması gerekliliğidir. Literatürde lezyonda kontrast madde birikiminin spektroskopik incelemeyi etkileyeceğine yönelik yayınlar mevcuttur (167). Bizim çalışmamızda da MR spektroskopik voksel yerleştirilmesi lezyon lokalizasyonunun tam olarak yapılabilmesi için kontrastlı seriler sonrasında yapılmıştır. Bu durum ölçümlemimizi olumsuz etkilemiş olabilir.

Çalışmamızın bir diğer teknik kısıtlaması ise hastanemizde kantitatif ölçüm yapmamıza imkan sağlayacak software bulunmayışı nedeniyle kolin düzeyi değerlendirilmesinde kalitatif ölçüm imkanı sağlayan kolin pik integrali ölçümünün kullanılmasıdır. 2009 yılında Sardanelli ve arkadaşlarının 45 hasta ile yaptıkları çalışmada (168), meme malign lezyonlarını benign lezyonlardan ayırmak için çalışmamıza benzer şekilde kolin pik integrali kullanılmış olup, % 89.5 duyarlılık ve % 92.3 özgüllük sağlandığı bildirilmiştir. Bu yaklaşım etkileyici bir teşhis doğruluğu seviyesi gösterse de, yazarlar, total kolin pik integrali değerinin farklı teknik ve klinik durumlarda kullanmanın mümkün olmayabileceğine dikkat çekmişlerdir.

Ayrıca Youstina ve arkadaşlarının (169) 2018'de 47 meme lezyonu ile yaptığı bir çalışmada sadece MR morfoloji verileri kullanılarak duyarlılık % 87.5 ve özgüllük % 93.3 olarak hesaplanmıştır. Sadece MR spektroskopi verileri ile

değerlendirme yapıldığında ise duyarlılığın % 74.2'ye, özgüllüğün ise % 71.4'e gerilediği görülmüştür. MRS morfoloji ile birleştirildikten sonra ise duyarlılık % 90.3'e çıkmış, ancak özgüllüğün % 92.9'a gerilediği görülmüştür. Bu da çalışmamızla paralel bir şekilde malign-benign ayrımında kolin düzeylerinin morfolojik verilerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini, ancak yine de tek başına morfolojik verilere kıyasla özgüllüğü düşürdüğünü göstermektedir. Benzer şekilde Dongzhi Cen ve arkadaşlarının (170) 2014 yılında yayınladığı meta analizde 18 çalışma incelenmiş olup 750 malign, 419 benign meme lezyonu değerlendirilmiştir. Bu meta analizde benign ve malign lezyon kolin düzeylerinde overlap olduğu gösterilmiştir. Bu da bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Meme kanserinde prognozda birçok faktör etkilidir. Tümör invazyonu, histopatolojik tip, histolojik grade ve özellikle de aksiler lenf nodu metastazı prognozda öncelikle etkilidir. İyi differansiyasyon gösteren lezyonlar ve de lenf nodu metastazının negatif olması iyi prognoz göstergesi olarak bilinmektedir (171-172). Meme kanserinde prognostik markerlar (ki67, ER, PR, HER-2) klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır (173). Güncel olarak, aksiler lenf nodu durumu, meme kanseri prognozunu tahmin etmekte kullanılan en önemli prognostik faktördür (174).

Çalışmamızda lenfovasküler invazyon ve LAP pozitifliği ile kolin düzeyleri arasında ilişki varlığı değerlendirilmiş olup anlamlı istatistiksel sonuç elde edilememiştir ($p=0,958$). Ancak literatürde Seenu ve ekibinin MR spektroskopisi kullanarak aksiler lenf nodlarında meme kanseri yayılımını inceledikleri çalışmalarında gliserofosfokolin-fosfokolin (GPC-PC), kolin, laktat, alanin, üridin difosfoglukoz düzeyleri metastazlı nodlarda yüksek görülmüştür (175). Biz çalışmamızda lenf nodlarına MR spektroskopik inceleme yapmadık. Ancak kolin piki düzeyi ve LAP pozitif hastalar arasında bir korelasyon var mı diye incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamadık.

Nod negatif hastalarda hücre proliferasyonu değerlendirmek amacıyla Ki 67 kullanılmaktadır (176). ER ve PR hastanın hormon replasman tedavisine vereceği yanıtı değerlendirmek ve HER-2 de Herceptin cevabını değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (177-178).

Çalışmamızda Ki-67 boyanma yüzdesi ER ve PR pozitifliği ile kolin ölçümleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,090$ $p=0,267$ $p=0,681$).

Buna karşın HER-2 negatif olan gruba göre HER-2 pozitif olan grubun kolin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0,009$). HER-2 pozitif olan tümörlerin daha agresif seyrettiği düşünüldüğünde hücre metabolizmasının ve anjiyogenezin bir göstergesi olan kolin düzeylerinin bu olgularda yüksek oluşu anlamlı olabilir. Literatürde MR spektroskopisi ile yapılan çeşitli çalışmalarda kolin içeren metabolitlerin varlığı ile HER2/neu ekspresyonu ve agresif tümör fenotipi arası ilişki gösterilmiştir (179-180).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme MR spektroskopisi ile ilgili araştırmalar hızla artmakta olup birçok heyecan verici sonuç rapor edilmektedir. Ancak MR spektroskopinin meme lezyonlarda klinik kullanımının rutine girememesine tekniğin bir takım sınırlılıkları neden olmaktadır. Literatürde meme malign lezyonları ile kolin düzeyinin korele olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmasına karşın kolin düzeylerini ölçüm ve değerlendirme farklılığından dolayı bu çalışmalar arasında belli bir korelasyon ve kolin düzeyleri için üzerinde uzlaşılan bir cut off değeri elde edilememiştir. Malign lezyonlarda anjiyogenez ve hücrel aktivite artışı dolayısı ile kolin düzeylerinin arttığı açıktır. Ancak bu artışın bazı benign lezyonlarda ve hatta normal meme dokusunda bile yüksek tesla cihazlar ile tespit edilebiliyor olması yöntemin en önemli sınırlılığını oluşturmaktadır.

En sık kullanılan teknik olan tek voksel tekniğinin bir seferde sadece bir lezyonun incelenmesine izin veriyor olması da önemli bir dezavantajdır. Ek olarak anlamlı veriler elde edilebilmesi için lezyon çapının en az 1 cm olması gerekliliği bizim çalışmamızda olduğu gibi pek çok çalışma için sınırlayıcı bir kriter olmuştur.

MR spektroskopik inceleme magnetik alan inhomojenitesine çok duyarlı olduğundan hematomlu ve metalik klipsli hastaların değerlendirilmesinde objektif sonuç alınamaması yine yöntemin bir diğer önemli kısıtlayıcılığını oluşturur.

Günümüzde meme kanserinin erken tanısında in situ lezyonların yakalanması büyük önem taşımaktadır. Ancak MR spektroskopik incelemenin bu alanda kullanılmasında veriler henüz yeterli değildir.

Ayrıca bizim incelememizde de önemli bir kısıtlayıcı olan bir diğer parametre verilerin değerlendirilmesinde kantitatif sonuçlar için farklı software kullanma gerekliliğidir. Kalitatif yaklaşımlara kıyasla kantitatif yaklaşımlar, farklı alanlar ve sistemler arasında daha objektif olarak karşılaştırılabilir, daha güçlü istatistiksel analizlere izin verebilir ve kemoterapiye cevap gibi uzunlamasına çalışmalarda değişimi ölçmek için kullanılabilir.

Sonuç olarak MRG meme lezyonlarını yakalamada yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen özgüllüğünün düşük olduğu bilinmektedir. Meme lezyonlarını görüntülemeye MR'ın özgüllüğünü arttırmak için morfolojik özelliklere ek dinamik inceleme, kontrastlanma kinetiği, diffüzyon ağırlıklı inceleme gibi pek çok yöntem

kullanılmaktadır. Biz çalışmamızda MR spektroskopik inceleme ile kolin piki benign-malign ayrımında spesifiteyi arttırabilir mi sorusuna yanıt aradık. Çalışmamız sonucunda malign meme lezyonlarında kolin düzeyi daha yüksek olarak bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Ayrıca literatürdeki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde MR spektroskopik verilerin tek başına değerlendirilmesinden çok morfolojik verilerle birlikte yorumlanmasının çok daha değerli olduğu açıktır. Çalışmamız sonucunda bir diğer elde ettiğimiz önemli veri kolin pik düzeyleri ile Her-2 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon bulunmasıdır. Her-2 pozitif tümörlerde prognozun daha kötü seyrettiği ve tedavi protokolünün değiştiği düşünüldüğünde bu bulgu tedavi seçiminde yol gösterici bir prognostik parametre olarak kullanılabilir. Literatürde Her-2 pozitif olgularda kolin düzeyinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak yöntemin tutarlılığını değerlendirmek ve verileri standartize etmek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Feris et al, 1988; Daniel, 2007
2. Tabar et al, Br j cancer,1992
3. Berg W A. "Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next?" Am J Roentgenol. 2009;192, 390-399.
4. Oeffinger KC, Fontham E, Etzioni R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update from the American Cancer Society. JAMA. In press.
5. 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.
6. Richard R, Thomassin I, Chapellier M, Scemama A, de Cremoux P, Varna M, et al. Diffusion-weighted MRI in pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. Eur Radiol 2013; 23: 2420-31.
7. Park SH, Moon WK, Cho N, Song IC, Chang JM, Park IA, et al. Diffusion-weighted MR imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. Radiology 2010; 257: 56-63.
8. Jacobs MA, Barker PB, Bottomley PA, Bhujwalla Z, Bluemke DA, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of human breast cancer: a preliminary study. J Magn Reson Imaging 2004; 19: 68-75.
9. Jacobs MA, Barker PB, Argani P, Ouwerkerk R, Bhujwalla ZM, Bluemke DA, et al. Combined dynamic contrast enhanced breast MR and proton spectroscopic imaging: a feasibility study. J Magn Reson Imaging 2005; 21: 23-8.
10. Onat D, Meme Anatomisi ve Fizyolojisi, Ankara Turkiye Klinikleri Yayınevi, 1996. 39: p. 77.
11. Moore KL, Dalley AF, Clinically Oriented Anatomy. In: Thorax: Breast. Moore KL. 4th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999: p. 72-79.
12. April EW Introduction to Clinically Anatomy: Breast. Clinically Anatomy, 1996. 3rd edition,Williams&Wilkins A Waverly Company. p. 12-14.
13. Thomassin-Naggara, C. De Bazelaire, J. Chopier. Diffusion-weighted MR imaging of the breast: Advantages and pitfalls. European Journal of Radiology 82 (2013)435– 443
14. Fernanda Philadelpho Arantes Pereira, Gabriela Martins, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira. Diffusion Magnetic Resonance Imaging of the Breast. Magn Reson Imaging Clin N Am 19 (2011) 95–110
15. Chang SC, Lai PH, Chen WL, Weng HH, Ho JT, Wang JS, Chang CY, Pan HB, Yang CF. Diffusion-weighted MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors: comparison with conventional MRI. Clin Imaging 2002;26:227-236. (PMID: 12140151)
16. Halsell JT, et al. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. Ann Surg162: 221-6, 1963.

17. Hultbarn KA, Lorsen KG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. *Acta Radiologica (Stockholm)* 43: 52-4, 1955.
18. Rouviere H. *Anatomic des lymphatiques de l'homme*. Paris: Mason 16-22, 1932
19. "Anatomy and Physiology of the Breast"; MS Sabel, *Essential of Breast Surgery*, Mosby Elsevier 2009.
20. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. *cancer of the breast*, 4th edition. Philadelphia. London: W. B. Saunders 22-42, 1995.
21. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM (eds), *The breast comprehensive management of benign and malignant disease* (2nd edition) W. B. Saunders, Philadelphia 16-21, 1995.
22. MillerMRG, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. *Anat Rec* 135: 153-67, 1959.
23. Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD, ed. *Disease of the breast*, 3rd edition. Philadelphia, London: W. B. Saunders 516-76, 1986.
24. Daniel, 2007; April, 1996; Gülay, 2005.
25. From Carlson BM. *Human Embryology and Developmental Biology*, 2nd ed. St Louis: Mosby, 1999; with permission.
26. Daniel, 2007; Sayek, 1993; Tükel, 2001.
27. Stavros AT. *Breast Ultrasound*, Philadelphia, USA, Lippincott Williams, Wilkins, 2004.
28. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Johnson JAM. *Diagnostic Ultrasound*. Third Edition 795-847, 2005.
29. Sutton D. *Textbook of Radiology and Imaging: In the Breast*. Michael JM. Seventh Edition 1451-1488, 2002.
30. Sutton D. *Textbook of Radiology and Imaging In the Breast*. Seventh edition. NewYork: Michael JM, 2002:1451-1488
31. Üstün EE. *Mamografi Atlası*. İzmir: Güven-Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:3-105.
32. Evan S. Siegelman, Mark A. Rosen. *Body MRG*. Çeviri: Deniz Çebi Olgun. *Tüm Vücut MRG. Meme MR Görüntüleme*. İstanbul Tıp Kitapevi 2008: 425-473.
33. Bassett LW, Jakson VP, Jahan R, Fu YS, Gold RH: *Diagnosis of diseases of the breast*, W.B. Saunders 1997. Bassett LW, Jackson VP, Jahan R, Fu YS, Gold RH. *Diagnosis of diseases of the breast*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997; 141-144.
34. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM et al. Ductal carcinoma in situ: MR imaginghistopathologiccorrelation. *Radiology* 1994; 191:625-631
35. Siegelman E. S, Rosen M. A. *Body MRG*. Çeviri: Deniz Çebi Olgun. *Tüm Vücut MRG. Meme MR Görüntüleme*. İstanbul Tıp Kitapevi 2008; 425-473.
36. Kabat GC, Jones JG, Olson N, et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2010;21(6):821-8. Epub 2010 Jan 19.

37. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, et al. Lobular neoplasia (so called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978;42: 737-69.
38. Sabel MS. Overview of benign breast disease. Uptodate version 17. 1, 2009.
39. Murillo OB, Botello HD, Ramirez MC, Reynaga GFJ. Benign breast diseases: clinical, radiological and pathological correlation. *Ginecol Obstet Mex* 70:613-8, 2002.
40. Saydam S (çev.), Meme kitleleri. Terzi C (çeviri editörü). Probleme dayalı öğrenim yaklaşımıyla temel cerrahi bilimler. 1. Baskı İzmir: Dokuz Eylül Yayınları 347-63, 2002.
41. Oğuz M, Aksungur E. H, Bıçkıcı Y.K, Çeliktas M, Ultrasonografi, Birinci Baskı. Adana, Nobel Tıp Kitabevi 3-21, 1997.
42. Pick PW, Lossifides A. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma. *Arch Pathol Lab Med* 180: 590-94, 1984.
43. Kaiser WA. Signs in MR-Mammography. : In Kaiser WA. Signs in MR-Mammography. 1 st ed. Springer – Verlag Berlin Heidelberg 44-45, 2008.
44. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 196: 123-34, 1995.
45. Fisher U. PracticalMRG Mammography (1st edition). Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004.
46. Robbins SL, Kumar V. Pathology. Philadelphia: Saunders Company. 1987:855-872.
47. Cardenosa G. Breast Imaging Companion. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001:231-269.
48. Yenidünya S., Akyol G., Uluoğlu Ö. Memenin Benign ve Malign Lezyonlarında PatolojikYaklaşım. *Türkiye Klinikleri Radyoloji Dergisi* 1997;1:26-35.
49. Szabó BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 2003; 13: 2425-2435.
50. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol* 17: 55-60, 2005.
51. Schelfout K, Goethem MV, Kersschot E. Preoperative breastMRG in patients with invasive lobular breast cancer. *Eur Radiol* 14: 1209-16, 2004.
52. Page DL, Anderson TJ, Sakamoto G: İnfiltrating Carcinoma: major histological types. In Page DL, Anderson TJ (eds):Diagnostic histopathology of the breast, Edinburg 987 Churchill Livingstone.
53. Szabo BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Bone B. Invasive breast cancer: correlation of dynamicMRG features with prognostic factors. *Eur Radiol* 13: 2425-35, 2003.
54. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance *Radiology* 170: 79-82, 1989.
55. Simpson JF, Wilkinson EJ: Malignant neoplasia of the breast: Infiltrating carcinomas, in Bland KI, Copeland EM III (eds): The Breast: Comprehensive Managementof Benign Malignant Diseases. Philedelphia: WB Saunders 285, 1998.
56. Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M. Role of mammography, ultrasound and large core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions. *Oncology* 65: 311-5, 2003.
57. Berg JW, Hutter RVP: Breast cancer, *Cancer* 75: 257, 1995.

58. Cooper HS, Patchefsky AS, Krall RA: Tubuler carcinoma of the breast, *Cancer* 42: 2334, 1978.
59. McDivitt RW, Boyce W, Gercell D: Tubuler carcinoma of the breast: clinical and Pathological observations concerning 135 cases, *Am J Surg Pathol* 6: 401, 1982.
60. Üstün EE. Mamografi Atlası. İzmir: Güven-Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:3-105.
61. Kumar V, Cotran RS ,Robbins SL,, Basic Pathology. Çevikbaş U (Çev ed). Temel Patoloji. İkinci Baskı. İstanbul, Nobel ve Yüce. 1995: p. 641.
62. 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.
63. 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
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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
71. 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.
72. 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.

73. Donegan WL. Staging and primary treatment. In: Donegan WL, Spratt. JS. Cancer of the breast, 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders 375-442, 1995.
74. Fleming ID. For the American Joint Commission on Cancer. In: CooperJS, Henson DE. AJCC Cancer staging manual, 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven 45-9, 1997.
75. Breast cancer survival rates by stage. American Cancer Society. National Cancer Data Base. <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-survival-by-stage>. Last revised December 31, 2013. Accessed March 20, 2013.
76. B L Daniel, Y F Yen, G H Glover : Breast disease: dynamic spiral MR imaging, November 1998 Radiology, 209, 499-509. 59- Rausch D. , Hendrick R. E. , How to Optimize Clinical Breast MR Imaging Practices and Techniques on Your 1.5-T System, 10.1148/rg.265055176 September 2006 RadioGraphics, 26, 1469-1484
77. Sardanelli F, Melani E, Ottonello C, Parodi RC, Imperiale A, Massa T, Parodi GC, Canavese G. Magnetic resonance imaging of the breast in characterizing positive or uncertain mammographic findings. Cancer Detect Prev. 1998; 22:39-42.
78. Lee C, Smiht R, Levine J et al. The clinical utility of MR imaging of the breast for the evaluation of the problem mammogram. Am J Roengenol. 1999; 173:1323
79. Kuhl CK, Bielin HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterybey G, Schild HH. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrastenhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical- phase dependency. Radiology 1997;203: 137-144.
80. Amy Argus, and Mary C. Mahoney. Indications for Breast MRI: Self-Assessment Module. AJR 2011; 196:S29-S33 0361-803X/11/1963-S29
81. Line R. Jensen, Benjamin Garzon, Mariann G. Heldahl. Diffusion-Weighted and Dynamic Contrast- Enhanced MRI in Evaluation of Early Treatment Effects During Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING 34: 1099-1109 (2011)
82. Lucie Lalonde, Julie David, Isabelle Trop. Magnetic Resonance Imaging of the Breast: Current Indications. Can Assoc Radiol J 2005;56(5): 301-308.
83. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Esserman LJ, Hylton LM. MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. Am J Roentgenol. 2000; 175:1577-1584
84. Siegelman E. S, Rosen M. A. Body MRG. Çeviri: Deniz Çebi Olgun. Tüm Vücut MRG. Meme MR Görüntüleme. İstanbul Tıp Kitabevi 2008; 425-473.
85. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. In: Collaboration with Bassler R [Winter PF, Trans.]. Diagnostic breast imaging. Stuttgart, New York: Thieme; 1997. p. 221-64.).
86. Morris E, Schwartz LH, Dershaw DD, Van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. Radiology.1997; 205:437- 440.

87. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Franker DL, Solin LJ. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology*. 1999; 212: 543- 549.
88. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of Enhancement on Breast MR Images: Interpretation and Imaging Pitfalls. *Radiographics* 2006; 26:1719- 1735.
89. Tunçbilek N, Ünlü E, Karataş HM, Çakır B, Özyılmaz F. Dinamik MR-mamografi ile tümör anjiogenezinin değerlendirilmesi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8:496-501
90. Debra M. Ikeda. BREAST IMAGING: THE REQUISITES Second Edition 2011, 2004 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.
91. Dana R. Rausch, R. Edward Hendrick. How to Optimize Clinical Breast MRImaging Practices and Techniques on Your 1.5-T System. *RadioGraphics* 2006; 26: 1469– 1484.
92. Nermin Tunçbilek, Özerk Ömür Ökten, Meme Kanserlerinde MR Görüntüleme. Engin K. Meme kanserleri. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005: 99-114.
93. Hendrick RE. Physics and technical aspects of breast MR imaging. In: Karellas A, Giger ML, eds. *RSNA: Oak Brook*, 2004; 259-278.
94. Esen İçten Gül. Meme Manyetik Rezonans Görüntülenmesi. Ayşenur Oktay, Meme hastalıklarda görüntüleme, 2014, Rotatıp kitapevi :181-209.
95. de Figueiredo E, Borgonovi A, Doring T. Basic concepts of MR imaging, diffusion MR imaging and diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2011; 19: 1-22.
96. Kul S, Cansu A, Alhan E, Dinc H, Gunes G, Reis A, et al. Contribution of diffusion-weighted imaging to dynamic contrast-enhanced MRI in the characterization of breast tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 210-7.
97. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16: 172-8.
98. Lo GG, Ai V, Chan JK, Li KW, Cheung PS, Wong TT, Ma M, Lee R, Chien D. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of breast lesions: first experiences at 3 T. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33: 63-9.
99. Kul S, Eyuboglu I, Cansu A, Alhan E. Diagnostic efficacy of the diffusion weighted imaging in the characterization of different types of breast lesions. *J Magn Reson Imaging* 2013.
100. Partridge SC, Mullins CD, Kurland BF, Allain MD, DeMartini WB, Eby PR, et al. Apparent diffusion coefficient values for discriminating benign and malignant breast MRI lesions: effects of lesion type and size. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 1664- 73.
101. Wenkel E1, Geppert C, Schulz-Wendtland R, Uder M, Kiefer B, Bautz W, et al. Diffusion weighted imaging in breast MRI: comparison of two different pulse sequences. *Acad Radiol* 2007; 14: 1077-83.

102. Pereira FP, Martins G, Figueiredo E, Domingues MN, Domingues RC, da Fonseca LM, et al. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1030-5.
103. Jeh SK, Kim SH, Kim HS, Kang BJ, Jeong SH, Yim HW, et al. Correlation of the apparent diffusion coefficient value and dynamic magnetic resonance imaging findings with prognostic factors in invasive ductal carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33: 102-9.
104. Richard R, Thomassin I, Chapellier M, Scemama A, de Cremoux P, Varna M, et al. Diffusion-weighted MRI in pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2013; 23: 2420-31.
105. Woodhams R1, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. *Radiographics* 2011; 31: 1059-84.
106. Kul S, Eyuboglu I, Cansu A, Alhan E. Diagnostic efficacy of the diffusion weighted imaging in the characterization of different types of breast lesions. *J Magn Reson Imaging* 2013.
107. Pereira FP, Martins G, Carvalhaes de Oliveira Rde V. Diffusion magnetic resonance imaging of the breast. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2011; 19: 95-110.
108. Bartella L, Huang W. Proton (1H) MR spectroscopy of the breast. *RadioGraphics* 2007; 27: 241-52.
109. H MR spectroscopy with external reference solution at 1.5 T for differentiating malignant and benign breast lesions: comparison using qualitative and quantitative approaches. Mizukoshi W, Kozawa E, Inoue K, et al. *Eur Radiol* 2013; 23: 75-83.
110. Jacobs MA, Barker PB, Bottomley PA, Bhujwalla Z, Bluemke DA, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of human breast cancer: a preliminary study. *J Magn Reson Imaging* 2004; 19: 68-75.
111. Gruber S, Debski BK, Pinker K, Chmelik M, Grabner G, Helbich T, et al. Three-dimensional proton MR spectroscopic imaging at 3 T for the differentiation of benign and malignant breast lesions. *Radiology* 2011; 261: 752-61.
112. Jacobs MA, Barker PB, Argani P, Ouwerkerk R, Bhujwalla ZM, Bluemke DA, et al. Combined dynamic contrast enhanced breast MR and proton spectroscopic imaging: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21: 23-8.
113. Meisamy S, Bolan PJ, Baker EH, et al. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: predicting response with in vivo (1)H MR spectroscopy--a pilot study at 4 T. *Radiology* 2004; 233: 424-31.
114. Thibault F, Nos C, Meunier M, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *AJR Am Roentgenol* 2004; 183: 1159-1168.
115. Esserman L, Hylton NM, Yassa L, et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 1999; 17: 110-119.

116. Fischer U, Kopka L and Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast enhanced MR imaging on therapeutic approach. *Radiology* 1999; 213: 881-888.
117. Schulz-Wendland R, Bock K, Aichinger U et al. [Ultrasound examination of breast with 7,5 MHz and 13 MHz- transducers: scope for improving diagnostic accuracy in complementary breast diagnostics?] *Ultraschall Med* 2005; 26: 209-215.
118. Kinkel K, Helbich TH, Esserman LJ, et al. Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic criteria and interobserver variability. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 24-43.
119. Kuhl CK, Klaschick S, Mielcarek P, et al. Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 187-196.
120. Chen JH, Mehta RS, Baek HM, Nie K, Liu H, Lin MQ, et al. "Clinical characteristics and biomarkers of breast cancer associated with choline concentration measured by 1H MRS", *NMR in Biomedicine*, 24(3):316-24, 2011.
121. Katz-Brull R, Seger D, Rivenson-Segal D, Rushkin E, Degani H. Metabolic markers of breast cancer: enhanced choline metabolism and reduced choline-ether phospholipid synthesis. *Cancer Res.* 2002;62:1966–1970.
122. Bolan PJ, Meisamy S, Baker EH, Lin J, Emory T, Nelson M, Everson LI, Yee D, Garwood M. In vivo quantification of choline compounds in the breast with ¹H MR spectroscopy. *Magn Reson Med.* 2003;50:1134–1143. doi: 10.1002/mrm.10654.
123. Lalitha P, Balaji R. Role of diffusion MRI in characterizing benign and malignant breast lesions. *Indian J Radiol Imaging.* 2009; 19: 287- 290
124. Alice C. Brandão, Constance D. Lehman, Savannah C. Partridge. Breast Magnetic Resonance Imaging: Diffusion-Weighted Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 21 (2013) 321–336
125. Lia Bartella, Laura Liberman, Elizabeth A. Morris. Nonpalpable Mammographically Occult Invasive Breast Cancers Detected by MRI. *AJR* 2006; 186:865–870
126. Lia Bartella, MD and Wei Huang, PhD "Proton (1 H) MR Spectroscopy of the Breast" *RadioGraphics* 27:S241–S252, 2007.
127. Goto M, Ito H, Akazawa K, Kubota T, Kizu O, Yamada K, Nishimura T. MD, PhD Diagnosis of Breast Tumors by Contrast-Enhanced MR Imaging: Comparison Between the Diagnostic Performance of Dynamic Enhancement Patterns and Morphologic Features *Journal Of Magnetic Resonance Imaging* 2007;25:104–112.
128. Chen R, Gong S, Zhang W, Chen J, He S, Liu B, Li Z. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2005;V 2:N1:521-528.
129. Tozaki M, Igarashi T, Matsushima S, Fukuda K. High-spatial-resolution MR imaging of focal breast masses: interpretation model based on kinetic and morphological parameters. *Radiat Med* 2005; 23:43-50.

130. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, et al. Patterns of enhancement on breast MR images: Interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics* 2006; 26(6): 1719-34
131. Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: Lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28(5): 1157-65.
132. Mitsuhiro T. Interpretation of breast MRI: Correlation of kinetic and morphological parameters with pathological findings. *Magn Reson Med Sci* 2004; 3: 189-97.
133. Reiko W, Keiji M, Keiichi I, et al. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 644-9.
134. Heywang SH, Wolf A, Pruss E, et al. MR imaging of the breast with Gd- DTPA: Use and limitations. *Radiology* 1989; 171: 95-103.
135. Katarzyna J. Macura, Ronald Ouwerkerk, Michael A. Jacobs. Patterns of Enhancement on Breast MR Images: Interpretation and Imaging Pitfalls. *RadioGraphics* 2006; 26:1719–1734
136. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? *Radiology* 1999;211:101-110.
137. Baek HM, Yu HJ, Chen JH, Nalcioğlu O, Su MY. "Quantitative correlation between (1)H MRS and dynamic contrast-enhanced MRI of human breast cancer", *Magn Reson Imaging*, 26(4):523-31, 2008.
138. K. Pinker H, Bickel T, H. Helbich et al. Combined contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion-weighted imaging reading adapted to the “Breast Imaging Reporting and Data System” for multiparametric 3-T imaging of breast lesions. *Eur Radiol* (2013) 23:1791–1802.
139. Riham H. El Khouli , Michael A. Jacobs , Sarah D. Mezban et al. Diffusionweighted Imaging Improves the Diagnostic Accuracy of Conventional 3.0-T Breast MR Imaging. *Radiology*: Volume 256: Number 1—July 2010. 84
140. Lia Bartella, Laura Liberman, Elizabeth A. Morris. Nonpalpable Mammographically Occult Invasive Breast Cancers Detected by MRI. *AJR* 2006; 186:865–870
141. Christiane Kuhl, MRI Criteria to diagnose breast cancer, *Radiology*
142. Kuhl CK. MRI of breast tumors. *Eur Radiol* 2000; 10:46–58
143. Lalitha P, Balaji R. Role of diffusion MRI in characterizing benign and malignant breast lesions. *Indian J Radiol Imaging*. 2009; 19: 287- 290
144. Podo F. Tumour phospholipid metabolism. *NMR Biomed*. 1999;12:413–439. doi: 10.1002/(SICI)1099-1492(199911)12:7<413::AID-NBM587>3.0.CO;2-U.
145. Katz-Brull R, Seger D, Rivenson-Segal D, Rushkin E, Degani H. Metabolic markers of breast cancer: enhanced choline metabolism and reduced choline-ether phospholipid synthesis. *Cancer Res*. 2002;62:1966–1970.

146. Roebuck JR, Cecil KM, Schnall MD, Lenkinski RE. Human breast lesions: characterization with proton MR spectroscopy. *Radiology*. 1998;209:269–275.
147. Gribbestad IS, Singstad TE, Nilsen G, Fjøsne HE, Engan T, Haugen OA, Rinck PA. In vivo ¹H MRS of normal breast and breast tumors using a dedicated double breast coil. *J Magn Reson Imaging*. 1998;8:1191–1197. doi: 10.1002/jmri.1880080602.
148. Kvistad KA, Bakken IJ, Gribbestad IS, Ehrnholm B, Lundgren S, Fjøsne HE, Haraldseth O. Characterization of neoplastic and normal human breast tissues with in vivo ¹H MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10:159–164. doi: 10.1002/(SICI)1522-2586(199908)10:2<159::AID-JMRI8>3.0.CO;2-0.
149. Cecil K, Schnall M, Siegelman E, Lenkinski R. The evaluation of human breast lesions with magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;68:45–54. doi: 10.1023/A:1017911211090.
150. Yeung DKW, Cheung HS, Tse GMK. Human breast lesions: characterization with contrast-enhanced in vivo proton MR spectroscopy-initial results. *Radiology*. 2001;220:40–46.
151. Jagannathan NR, Kumar M, Seenu V, Coshic O, Dwivedi SN, Julka PK, Srivastava A, Rath GK. Evaluation of total choline from in-vivo volume localized proton MR spectroscopy and its response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 2001;84:1016–1022. doi: 10.1054/bjoc.2000.1711.
152. Kim J, Park S, Lee HM, Lee YH, Sung NK, Chung DS, Kim OD. In vivo ¹H-MRS evaluation of malignant and benign breast diseases. *Breast*. 2003;12:179–182. doi: 10.1016/S0960-9776(03)00012-2.
153. Joe BN, Chen VY, Salibi N, Fuangtharntip P, Hildebolt CF, Bae KT. Evaluation of ¹H-magnetic resonance spectroscopy of breast cancer pre- and postgadolinium administration. *Invest Radiol*. 2005;40:405–411. doi: 10.1097/01.rli.0000167125.79212.5d.
154. Stanwell P, Gluch L, Clark D, Tomanek B, Baker L, Giuffrè B, Lean C, Malycha P, Mountford C. Specificity of choline metabolites for in vivo diagnosis of breast cancer using ¹H MRS at 1.5 T. *Eur Radiol*. 2005;15:1037–1043. doi: 10.1007/s00330-004-2475-1.
155. Jacobs MA, Barker PB, Argani P, Ouwerkerk R, Bhujwala ZM, Bluemke DA. Combined dynamic contrast enhanced breast MR and proton spectroscopic imaging: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging*. 2005;21:23–28. doi: 10.1002/jmri.20239.
156. Geraghty PR, van den Bosch MAAJ, Spielman DM, Hunjan S, Birdwell RL, Fong KJ, Stables LA, Zakhour M, Herfkens RJ, Ikeda DM. MRI and ¹H MRS of the breast: presence of a choline peak as malignancy marker is related to k21 value of the tumor in patients with invasive ductal carcinoma. *Breast J*. 2008;14:574–580. doi: 10.1111/j.1524-4741.2008.00650.x.
157. Baltzer PA, Gussew A, Dietzel M, Rzanny R, Gajda M, Camara O, Reichenbach JR, Kaiser WA. Effect of contrast agent on the results of in vivo ¹H MRS of breast tumors - is it clinically significant? *NMR Biomed*. 2011;25:67–74.

158. Chen JH, Mehta RS, Baek HM, Nie K, Liu H, Lin MQ, Yu HJ, Nalcioğlu O, Su MY. Clinical characteristics and biomarkers of breast cancer associated with choline concentration measured by ¹H MRS. *NMR Biomed*. 2011;24:316–324. doi: 10.1002/nbm.1595.
159. Sina Meisamy, Patrick J. Bolan, Eva H. Baker, Matthew G. Pollema, Chap T. Le, Frederick Kelcz, Mary C. Lechner, Barbara A. Luikens, Richard A. Carlson, Kathy R. Brandt, Kimberly K. Amrami, Michael T. Nelson, Lenore I. Everson, Tim H. Emory, Todd M. Tuttle, Douglas Yee, Michael Garwood published online 10.1148/radiol.2362040836 *Radiology* 2005; 236:465–475
160. Bolan PJ, Meisamy S, Baker EH, Lin J, Emory T, Nelson M, Everson LI, Yee D, Garwood M. In vivo quantification of choline compounds in the breast with ¹H MR spectroscopy. *Magn Reson Med*. 2003;50:1134–1143. doi: 10.1002/mrm.10654.
161. Huang W, Fisher PR, Dulaimy K, Tudorica LA, O’Hea B, Button TM. Detection of breast malignancy: diagnostic MR protocol for improved specificity. *Radiology*. 2004;232:585–591. doi: 10.1148/radiol.2322030547.
162. Chen R, Gong S, Zhang W, Chen J, He S, Liu B, Li Z. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2005;V 2:N1:521-528.
163. Stanwell P, Gluch L, Clark D, et al. Specificity of choline metabolites for in vivo diagnosis of breast cancer using ¹H MRS at 1.5 T. *Eur Radiol* 2005; 15: 1037–1043.
164. Kvistad KA, Bakken IJ, Gribbestad IS, et al. Characterization of neoplastic and normal human breast tissues with in vivo (1)H MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 159–164.
165. Lia Bartella, MD Wei Huang, PhD Proton (1 H) MR Spectroscopy of the Breast *RadioGraphics* 2007; 27:S241–S252 Published online 10.1148/rg.27si075504
166. Katz-Brull R, Lavin PT, Lenkinski RE. Clinical utility of proton magnetic resonance spectroscopy in characterizing breast lesions. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1197–1203.
167. Joe BN, Chen VY, Salibi N, Fuangtharntip P, Hildebolt CF, Bae KT. Evaluation of ¹H-magnetic resonance spectroscopy of breast cancer pre-and postgadolinium administration. *Invest Radiol* 2005; 40: 405–411.
168. Sardanelli F, Fausto A, Di Leo G, Nijs RD, Vorbuchner M, Podo F. In vivo proton MR spectroscopy of the breast using the total choline peak integral as a marker of malignancy. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:1608–1617. doi: 10.2214/AJR.07.3521.
169. Youstina G.S. Ebrahim , Mariam R. Louis, et al. Multi-parametric dynamic contrast enhanced MRI, diffusion-weighted MRI and proton-MRS in differentiation of benign and malignant breast lesions: Imaging interpretation and radiology-pathology correlation. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* Volume 49, Issue 4, December 2018, Pages 1175-1181
170. Dongzhi Cen, Li Xu. Differential diagnosis between malignant and benign breast lesions using single-voxel proton MRS: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* (2014) 140:993–1001 DOI 10.1007/s00432-014-1605-7
171. Perez CA, Brady LW. Breast cancer. In: Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. Lippincott, Philadelphia; 1987. p. 730–86.

172. Fischer U, Kopka L, Brinck U, et al. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 1997;7:1002–5
173. Elston CW, Ellis IO. Pathologic prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grades in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991, 19:403–410.
174. Szabó BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 2003; 13: 2425–2435.
175. Seenu V, Pavan Kumar MN, Sharma U, Gupta SD, Mehta SN, Jagannathan NR, "Potential of magnetic resonance spectroscopy to detect metastasis in axillary lymph nodes in breast cancer", *Magnetic Resonance Imaging*, 23(10):1005-10, 2005.
176. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK (1999) Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 17:2334–2340
177. Yaghan R, Stanton PD, Robertson KW, Going JJ, Murray GD, McArdle CS (1998) Oestrogen receptor status predicts local recurrence following breast conservation surgery for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 24:424–426
178. Lovekin C, Ellis IO, Locker A et al. (1991) c-erbB-2 oncoprotein expression in primary and advanced breast cancer. *Br J Cancer* 63:439–443
179. Katz-Brull R, Lavin PT, Lenkinski RE. Clinical utility of proton magnetic resonance spectroscopy in characterising breast lesions. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1197-1203. (PMID: 12189222)
180. Suppiah S, Rahmat K, Mohd-Shah MN, Azlan CA, Tan LK, Aziz YF, Vijayanathan A, Wui AL, Yip CH. Improved diagnostic accuracy in differentiating malignant and benign lesions using single-voxel proton MRS of the breast at 3 T MRI. *Clinical Radiol* 2013; 68:502-510. (PMID: 23706826)

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Berna YAVUZ

Doğum Yeri ve Tarihi: Altındağ/ 1988

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi (e-mail):

Yabancı Dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Milli Piyango Anadolu Lisesi, Ankara

Alparslan İlköğretim Okulu, Ankara

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Öğrenci (1993-2013)

Pratisyen Doktor (2013-2014)

Asistan Doktor (2014-2019)

IV- Mesleki Deneyimi

İstanbul Arnavutköy TSM, 2013-2014

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Radyoloji Derneği (TRD)

Türk Manyetik Rezonans Derneği (TMRD)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımları: 36. , 37. Ve 38. Ulusal Radyoloji Kongresi, E-poster

VII- Bilimsel Etkinlikleri (Aldığı burslar, Ödüller, Projeleri, Verdiği konferans ya da seminerler, Panelist olarak katıldığı paneller):

Yok

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri: Kişisel

Uygulamalı Doppler Ultrasonografi Atölye Çalışması, Gazi Üniversitesi, Ankara

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Brada 4 ve 5 Hastalarda MR Spektroskopinin Tanıya Katkısı
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SKORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLÖJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER	☐		
KARAR BELGELERİ	Karar No: 2017-45/ J	Tarih: 10.05.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıyla katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU				
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu		
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Sühayla ÜNVER		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kuruma	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili	Katılan *	İmza
Prof. Dr. Olcay KANDEMİR	Patojoloji	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. F. Nur BARAN AKSAKAL	Halk Sağlığı	Osman Ö. Top. Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Op. Dr. Erdem AKTAŞ	Ortopedi ve Trav.	Ankara Onkoloji EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Özgür İsmet OKSUZDOĞU	İç Hastalıkları	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sühayla ÜNVER	Anestesi ve Reanimasyon	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Neriman SARI	Çocuk Hematolojisi-Onkolojisi	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Taylan GÖKTAS	Fizyoloji	Osman Ö. Top. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet Orhan ULUDAĞ	Farmakoloji	Osman Ö. Top. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Menekşe KAYA	Anestesi ve Reanimasyon	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	Ankara Onkoloji EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Faruk DUYGU	Enfeksiyon	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Avukat Çiğdem Filiz EKER	Hukuk	Ankara İl Sağlık Müd.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Ecza. Fatma MERİÇ	Eczacılık	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Seyit ULUPINAR	Sağlık Menajeri Olmayan Üye	Ankara Onkoloji EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

*: Toplantıda İhtisarı

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sühayla ÜNVER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasız her sayfaya imza atmalıdır.