

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MEME SOLİD LEZYONLARINDA İLERİ MR
UYGULAMALARI; DİFÜZYON AĞIRLIKLİ
GÖRÜNTÜLEME**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ali Osman UNCU
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gülnur ERDEM**

MALATYA – 2013

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MEME SOLİD LEZYONLARINDA İLERİ MR
UYGULAMALARI; DİFÜZYON AĞIRLIKLİ
GÖRÜNTÜLEME**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ali Osman UNCU
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gülnur ERDEM**

MALATYA – 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayıp tecrübelerini paylaşan çok değerli hocam ve tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Gülnur Erdem'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimi boyunca bana mesleğimi öğreten hocalarım Prof. Dr. Kaya Saraç, Prof. Dr. Tamer Baysal, Prof. Dr. Ahmet Sığırcı, Prof. Dr. Ramazan Kutlu, Doç. Dr. Metin Doğan, Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Kahraman ve Yrd. Doç. Dr. Zeynep Özdemir'e teşekkür ederim.

Araştırma verilerinin istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen Sn. Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak; bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan ve haklarını hiçbir şekilde ödeyemeceğim aynı zamanda öğretmenimde olan sevgili babam ve değerli eğitimci Cemil Uncu ile duasını her zaman yanımda hissettiğim annem Nazife Uncu'ya, zamanlarını çalmama rağmen hep yanımda olan sevgili eşim Ayşe Ebru ile kızım Fatma Feyza ve oğlum Mehmet Emir'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLOLAR DİZİNİ	iv
ŞEKİL VE RESİMLERİN DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.Meme Anatomisi.....	4
2.2.Meme Embriyolojisi.....	9
2.3.Memenin Radyolojik Anatomisi	9
2.4. Benign Meme Lezyonları.....	11
2.4.1. Non Neoplastik Lezyonlar.....	11
2.4.1.1. Kistler.....	11
2.4.1.2. Duktal Ektazi.....	12
2.4.1.3. Proliferatif Meme Hastalığı.....	13
2.4.1.4. Galaktosel.....	13
2.4.1.5. Yağ Nekrozu.....	14
2.4.2. Neoplastik Meme Lezyonları.....	14
2.4.2.1. Fibroadenom.....	14
2.4.2.2. İntraduktal Papillom.....	15
2.4.2.3. Hamartom(Fibroadenolipom).....	16
2.4.2.4. Adenozis.....	16
2.5. Malign Meme Lezyonları.....	17
2.5.1. Karsinoma İn Situ.....	17
2.5.1.1. Lobuler Karsinoma İn Situ(LKIS).....	17
2.5.1.2. Duktal Karsinoma İn Situ(DKIS).....	17
2.5.2. İnvaziv Karsinomlar.....	18
2.5.2.1. İnvaziv Duktal Karsinom.....	18
2.5.2.2. İnvaziv Lobuler Karsinom.....	19
2.5.2.3. Medüller Karsinom.....	19

2.5.2.4. Papiller Karsinom.....	20
2.5.2.5. Müsinöz Karsinom.....	20
2.5.2.6. Tübüler Karsinom.....	21
2.5.2.7. Paget Hastalığı.....	21
2.6. Görüntüleme Yöntemleri.....	21
2.6.1. Mamografi.....	21
2.6.2. Ultrasonografi(USG).....	25
2.6.3. Doppler Ultrasonografi.....	26
2.6.4. Elastografi.....	27
2.6.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG).....	27
2.6.5.1. Meme MRG Endikasyonları.....	28
2.6.5.2. Meme MRG İnceleme Protokolü.....	30
2.6.5.3. Kontrast Madde Kullanımı.....	31
2.6.5.4. Meme MRG Zamanlaması.....	31
2.6.5.5. Meme Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme.....	32
3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA SONUÇ	57
6. ÖZET.....	70
7. SUMMARY.....	72
8.KAYNAKLAR	74

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Yaş ve lezyon boyutu için histopatoloji sonucuna göre tanımlayıcı istatistikler.....	40
Tablo 2. Lezyonların radyolojik özellikleri ya da histopatolojik sonuçlarına göre dağılımı.....	41
Tablo 3. Benign ve malign solid meme lezyonlarının MRG'ye göre BI-RADS sınıflaması.....	41
Tablo 4. Benign meme lezyonlarının MRG'de izlenen morfolojik özellikleri ve kontrastlanma paternleri.....	42
Tablo 5. Malign meme lezyonlarının MRG'de izlenen morfolojik özellikleri ve kontrastlanma paternleri.....	43
Tablo 6. Histopatolojik olarak malign ve benign lezyonların MRG BI-RADS sınıflamasına göre kontrastlanma eğrilerinin dağılımı.....	43
Tablo 7. Histopatolojik olarak malign lezyonların MRG BI-RADS sınıflamasına göre kontrastlanma eğrilerinin dağılımı.....	44
Tablo 8. Histopatolojik olarak benign lezyonların MRG BI-RADS sınıflamasına göre kontrastlanma eğrilerinin dağılımı.....	44
Tablo 9. Malign lezyonların alt gruplarına göre kontrastlanma eğrilerinin dağılımı.....	45
Tablo 10. Benign lezyonların alt gruplarına göre kontrastlanma eğrilerinin dağılımı.....	45
Tablo 11. Lezyon gruplarına ve normal meme parankimine göre ADC değerlerinin dağılımı.....	47
Tablo 12. Lezyon subtiplerine göre ADC değerlerinin dağılımı.....	48
Tablo 13. Farklı b değerlerinde perfüzyon ve difüzyon etkisine bağlı olarak değişen ADC değerleri	64
Tablo 14. Literatür ve çalışmamızdaki normal fibroglandüler doku, malign ve benign lezyonların ortalama ADC değerleri.....	65
Tablo 15. Literatür ve çalışmamızda farklı b değerleri ve sınır değerlerde DAG için duyarlılık ve özgüllük oranları.....	67

ŞEKİL VE RESİMLERİN DİZİNİ

Şekil 1. Spin eko difüzyon MRG diagramı.....	33
Şekil 2. Malign ve benign hastaların yaş ortalaması	40
Şekil 3. Kontrast-zaman eğrileri ile histopatoloji arasındaki ilişki.....	44
Şekil 4. Malign lezyonların kontrast-zaman eğrisi dağılımı.....	45
Şekil 5. Benign lezyonların kontrast-zaman eğrisi dağılımı.....	46
Şekil 6. Normal meme dokusu, malign ve benign lezyonların ortalama ADC değerleri.....	48
Şekil 7. ADC değerlerinin ROC analizi eğrisi.....	49
Şekil 8. Farklı b değerlerinde perfüzyon ve difüzyon etkisine bağlı olarak değişen ADC değerleri.....	64
Resim1. Memenin anatomik yapısı	4
Resim 2. Terminal Duktal Lobuler Ünit.....	6
Resim 3. Memenin arteriyal beslenmesi.....	6
Resim 4. Meme lenfatik drenajı.....	8
Resim 5. Meme embriyolojisi.....	9
Resim 6. Memenin sonografik anatomisi.....	10

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: American Collage of Radiology
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntü
DKIS	: Duktal Karsinoma İn Situ
FOV	: Field of view (Görüntüleme alanı)
IDK	: İnvziv Duktal Karsinom
LKIS	: Lobuler Karsinoma İn Situ
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MG	: Mamografi
ROI	: Region of intrest
STIR	: Aksiyel Short TI Inversion Recovery
TDLÜ	: Terminal duktüler ünite
T	: Tesla
TE	: Time to echo
TR	: Time to repeat
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yirmibirinci yüzyılda kanser dünyada hala ölümlerin önde gelen nedenleri arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü istatistiklerine göre her yıl 10 milyondan fazla yeni kanser tanısı konmakta ve bunların 6 milyon kadarı kansere bağlı nedenlerden dolayı ölmektedir. Üstelik sağlık bütçelerinin önemli bir kısmı da kanser tanı ve tedavisine ayrılmaktadır (1).

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malign kanser olup yaşam boyu her sekiz kadından biri risk altındadır. 2012 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 226.870 yeni invaziv meme kanseri tanısı konacağı beklenmektedir. Buna ek olarak 57.650 karsinoma in situ vakasının ortaya çıkacağı ve bunların %85'nin duktal karsinoma in situ olacağı tahmin edilmektedir. Yeni tanı konan bu hastaların 39.510'nun öleceği beklenmektedir (2, 3). Dünya ülkelerine benzer şekilde ülkemizde de kadınlarda en sık görülen malignite meme kanseri olup, kansere bağlı ölümlerin başta gelen nedenleri arasındadır (4). Gelişmiş ülkelerde insidansı yüksek olmakla beraber az gelişmiş ülkelerde de insidans oranları gittikçe artmaktadır. Kansere bağlı ölümlerin Avrupa'da en sık, Amerika Birleşik Devletleri'nde ikinci en sık nedeni meme kanseridir (5).

Meme kanserinin tanı ve taramasında standart görüntüleme yöntemi mamografidir. Birçok çalışmada mamografinin meme kanseri tanı ve taramasında duyarlılığı %69-90 olarak belirtilmiştir. Diğer taraftan mamografi %10-15 yalancı negatif oranlara sahiptir. Mamografinin duyarlılığı yaşla beraber artar. 40-50 yaşlarında duyarlılığı %50-80 iken, 50 yaşın üstünde bu oran %70-90'lara kadar çıkmaktadır. Glandüler dokudan zengin olan dens meme yapısına sahip genç kadınlarda mamografinin duyarlılığı düşüktür (6).

Ultrasonografi(USG) klinik ya da mammografik olarak tespit edilemeyen dens memelerdeki lezyonların değerlendirilmesinde mamografiyi tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemidir. USG genellikle meme lezyonlarının solid-kistik ayrımının yapılmasında, solid kitlelerin malign morfolojik özelliklerinin tanımlanmasında yardımcı olur. Bir çok çalışmada USG için özgüllük değerleri %77.5 ile %96.8 arasında değişmektedir (7).

Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) şüpheli meme lezyonlarının değerlendirmesinde mamografi ve ultrasonografiye yardımcı görüntüleme yöntemidir. Dinamik kontrastlı meme MRG; meme kanserinin tanısı ve tedavi takibinde, meme lezyonlarının morfolojik özellikleri ve kinetik kontrastlanma paternlerini esas alarak lezyon karakterizasyonunda kullanılan yüksek duyarlılığa sahip görüntüleme yöntemidir. Dinamik kontrastlı meme MRG'nin meme kanseri tanısında duyarlılığı % 94-99 gibi oldukça yüksek oranlarda olmasına karşın özgüllüğü düşüktür(%37-86) (8, 9). Dinamik kontrastlı meme MRG'deki teknik gelişmelere karşın bazı malign ve benign lezyonların morfolojik özellikleri ve kinetik eğri paternleri birbirleriyle örtüşmektedir. Ayrıca hastanın yaşı, hormon replasman tedavisi alması ve menstrüel siklus fazı ile bazı benign lezyonlar yanlış pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Bu nedenle yanlış pozitif sonuçları ve gereksiz biyopsileri azaltacak, gereksiz ekonomik giderleri engelleyecek ve dinamik kontrastlı meme MRG'nin özgüllüğünü artıracak yeni teknikler araştırılmaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüler(DAG) bu yeni tekniklerden biri olup kontrast madde gerektirmeyen ve görüntüleme süresi kısa olan bir yöntemdir. Difüzyon su molekülünün ekstraselüler ortamdaki randomize termal hareketidir. Biyolojik dokularda hücre membranı ve makromoleküller bu serbest hareketi kısıtlayacağından, biyolojik dokularda izlenen difüzyonu tanımlamak için “görünür difüzyon katsayısı” (ADC; apparent diffusion coefficient) kullanılır. DAG su molekülünün ekstraselüler ortamdaki randomize hareketini değerlendirir ve dolayısıyla dokunun histolojik yapısı ve selüleritesi hakkında bilgi verir (8-10).

Son yıllarda meme lezyonlarının değerlendirilmesinde lezyonun morfolojik özellikleri ve kontrastlanma paternlerini yansıtan dinamik kontrastlı meme MRG ve doku histolojik yapısını ve selüleritesini yansıtan DAG'in birlikte kullanılması giderek artan oranda klinik kullanıma girmiştir.

Birçok çalışmada malign tümörler benign tümörlere ve normal fibroglandüler dokuya göre difüzyon ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyale ve düşük ADC değerlerine sahiptir. Malign tümörlerde difüzyonun kısıtlanmasına ve düşük ADC değerlerine yüksek selülerite, büyük nükleus, makromoleküler proteinler ve ekstraselüler mesafenin azalması yol açar (10-13).

Literatürde değişik çalışmalarda meme lezyonlarının karakterizasyonunda dinamik kontrastlı meme MRG ile DAG'ler birlikte değerlendirildiğinde özgüllüğün artacağını göstermişlerdir (10, 11, 12-15).

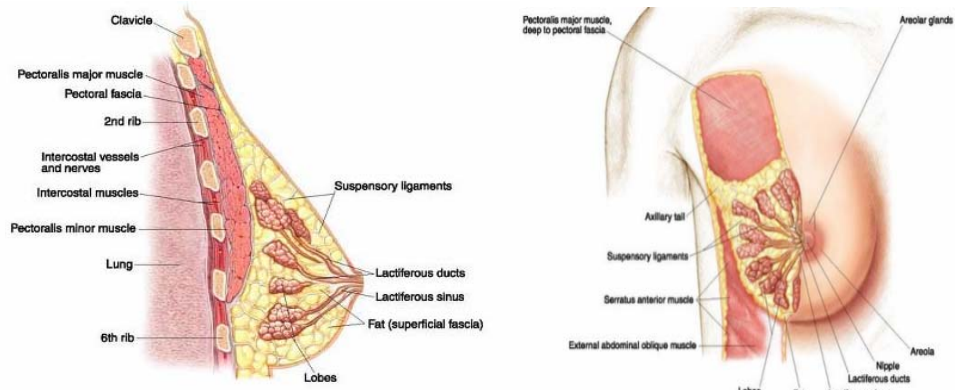
Biz bu çalışmamızda malign ve benign solid meme lezyonlarının tanısında ve karakterizasyonunda fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden olan DAG'in katkısını değerlendireceğiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Anatomisi

Meme anatomisinin ve varyasyonlarının anlaşılması benign ve malign meme lezyonlarının tanısında, laktasyon dönemindeki değişikliklerin değerlendirilmesinde önemlidir (16). Meme anatomisinde şu anda kullanılan tanımlamalar Cooper'ın 1860 yılında laktasyondaki memelerde yaptığı diseksiyonlara dayanmaktadır (17).

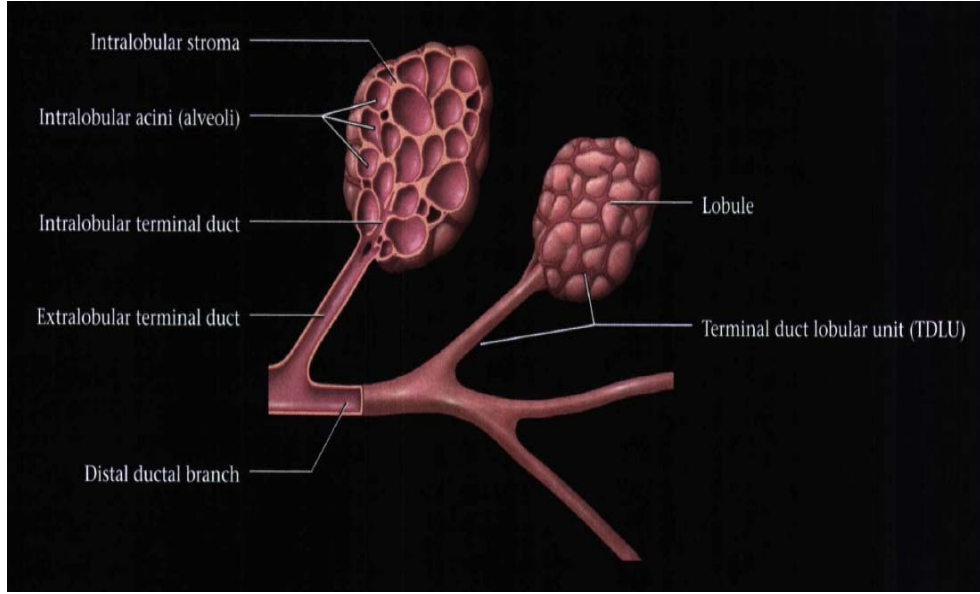
Meme dokusu göğüs ön duvarı subkutan doku içerisinde süperiorda genişleyerek ikinci kosta, inferiorda altı ya da yedinci kosta, lateralde anterior aksiller çizgi ve medialde sternumun lateral kenarı boyunca uzanan pektoralis majör kasının önünde yerleşir. Posteriorde pektoralis majör, serratus anterior, eksternal oblik ve rektus abdominis kasının kranial parçasının fasyaları ile temas halindedir (18). Memenin üst dış parçası süperolateralde fossa axillaris'e doğru uzanır; bu uzantı (Spence uzantısı), mediolateral aksiller duvarın derin fasyasındaki Langer'in yarığına girer (Resim 1) (19).



Resim1. Meme gross anatomisi (20).

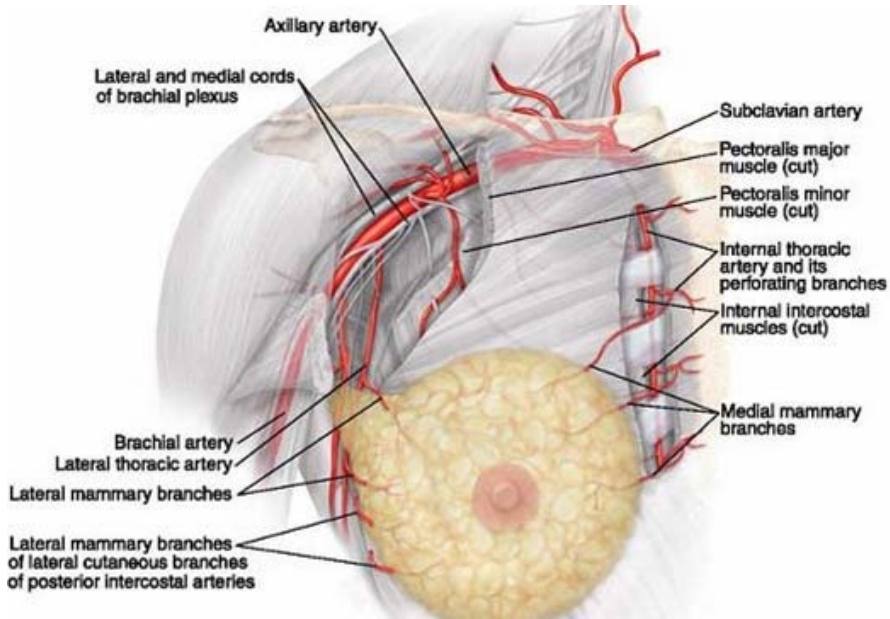
Meme dokusu ortalama olarak çevresel boyutu 10-12 cm olmakla birlikte ağırlığı değişkendir. Normalde 150-225 gram olan ağırlığı laktasyon döneminde 500 grama kadar çıkmaktadır (21). Areola mammae, meme başı çevresinde yer alan 15-20 mm çapında pigmente olmuş bir bölgedir. Derisinde bulunan yağ bezleri areola üzerindeki küçük kabartıları (Morgagni tüberkülleri) oluştururlar. Areola gebe kadınlarda östrojen seviyesinin yükselmesi ile beraber daha koyu bir renk alır ve morgagni tüberkülleri belirginleşir. Ayrıca areola üzerinde ve çevresinde deriye yakın meme bezlerinin büyümesinden oluşan daha büyük tüberküller (Montgomery tüberkülleri) görünür (22, 23).

Gelişmiş meme; asinüsler, duktuslar ve stromal elemanlardan oluşmuştur. Asinüsler bir araya gelerek lobülüsleri, lobülüslerde lobları oluşturur. Epitelyal parankim ise her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15- 20 lobdan oluşur (24). Her lob 20- 40 kadar lobül içerir. Her bir lobülde toplayıcı duktus çevresinde gruplaşmış, sayıları 10 ile 100 arasında değişen asinüsler bulunur. Genç kadınlarda lobül sayısı fazla ve büyük görünümündedir. Menopozdan sonra ise lobüllerin sayısı azalır ve her biri yalnızca birkaç asini içeren küçük üniteler şekline dönüşürler (25). Gebelik sırasında, meme glandı kendini laktasyona hazırlar. Glandular dokuda proliferasyon ve gelişme olurken, aradaki yağ ve bağ dokusu miktarında azalma görülür. Memede süt kanalları sistemi asinüslerinin birleşerek terminal duktal lobuler ünit(TDLU) adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar (Resim2). Terminal duktusun biri lobül içinde (intralobüler segment) ve diğeri lobül dışında (ekstralobüler segment) olmak üzere iki bölümü vardır. Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesi ile laktifer duktus oluşur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerler ve meme başının altında laktifer sinüs olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Bu laktifer sinüsler ampulla adı verilen çok katlı yassı epitel ile örtülü son kısım ile meme başından dışarı açılırlar (26, 27).



Resim 2. Terminal Duktal Lobüler Ünit(28).

Arteryal beslenme; Memenin arteryal kanlanmasının önemli bir kısmı internal mammarian arterin anterior ve posterior medial dalları(%60) ile lateral torasik arterin lateral mammarial dalı(%30) tarafından sağlanır. Bununla birlikte lateral torasik arter kadınların 1/3'nde bulunmaz (29). Daha az bir oranda posterior interkostal arter ile torakoakromiyal arterin pektoral dalı memenin arteryal kanlanmasına katkıda bulunur (30). İnternal mammarian arter meme parenkiminin medial ve santral kesimini, lateral torasik arter süperolateral kesimini, interkostal arterler süperior kesimini kanlandırır (Resim 3) (31).



Resim 3. Meme arteryal beslenmesi(20).

Venöz boşalım; Memenin venöz boşalımını genel olarak aksillaya doğru olup meme başı çevresinde venler bir anastomoz çemberi ‘circulus venosus’ oluştururlar (32). Memenin venöz dolaşımı, arteriyel dolaşıma paralel seyreder ve memenin venöz dolaşımı birbiriyle çok sayıda bağlantısı olan derin ve yüzeysel olmak üzere iki gruba ayrılır. Her iki venöz sistem internal torasik, aksiller ve sefalik vene drene olurlar. Süperfisiyel venler yüzeysel fasyanın hemen altında bulunur ve v. mamaria internaya açılmak üzere perforan venlere katılırlar. Her iki memedeki süperfisiyel venler birbiri ile anastomoz yaparlar ve internal mamarian venlere dökülürler. Derin venler üç grupta ele alınmaktadır. En büyük grubu internal mamarian venin perforan dalları oluşturmaktadır. Bu venler aynı taraf vena innominataya dökülür. Bu yol akciğer metastatik emboli yollarından biridir. İkinci grup memenin derin yüzünden, pektoral kaslar ve göğüs duvarından gelen dallar olup, vena aksillaris dökülürler. Bu yol akciğer metastatik embolisinden sorumlu ikinci yoldur. İnterkostal venler, vena azigos ve oradan süperior vena kava yolu ile akciğer metastatik embolilerini taşıyan üçüncü yoldur. Vertebrayı çevreleyerek sakrumdan kafa tabanına kadar uzanan Batson pleksusu meme kanserinin vertebral pleksus ile yaptığı diğer metastatik yoludur. Torasik, abdominal ve pelvik organların venleri ile bu pleksus arasında bulunan venöz kanallarda valvül olmadığından dolayı kanın her iki yönde akımı olmaktadır. Bu damarlar yoluyla metastatik emboli vertebralara ve santral sinir sistemine ulaşır. İnternal mamarian venler, aksiller ve subklavian vene ve ayrıca interkostal venler aracılığı ile azigos sistemine drene olur. Süperfisiyel ve derin venöz sistem meme parankimi içinde de birbirleriyle anastomoz oluştururlar (33, 34).

Lenfatik boşalım; Memenin lenfatik drenajı başlıca üç yoldan olur

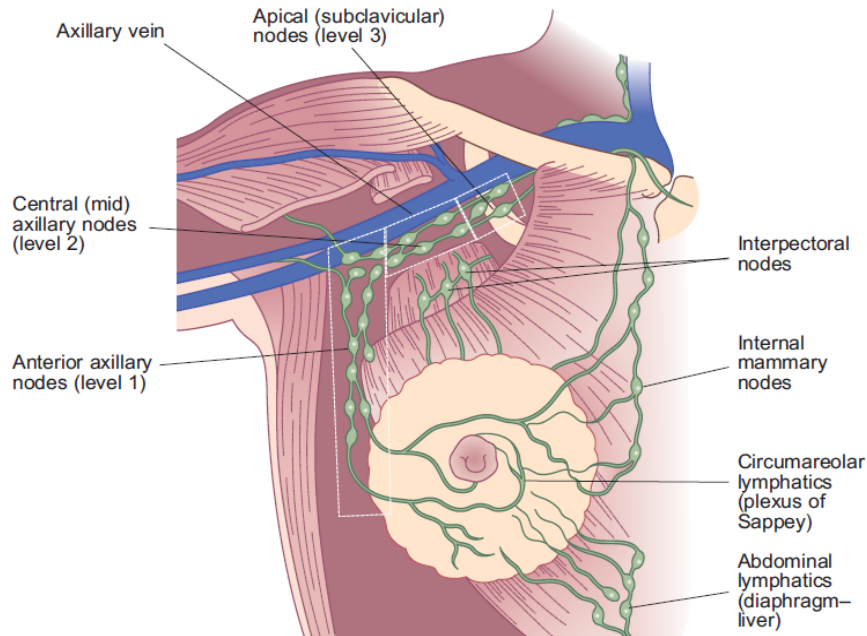
1. Aksiller lenf nodları

- a. Mammaria eksterna lenf nodları
- b. Skapular lenf nodları
- c. Santral ganglionlar
- d. İnterpektoral ganglionlar (Roter Ganglionları)
- e. Vena aksillaris civarındaki lateral ganglionlar
- f. Subklaviküler ganglionlar

2. Parasternal (mammaria interna) lenf nodları, memenin toplam lenfatik akımının %3-25 'ini alır.

3. Posterior interkostal lenf düğümleri

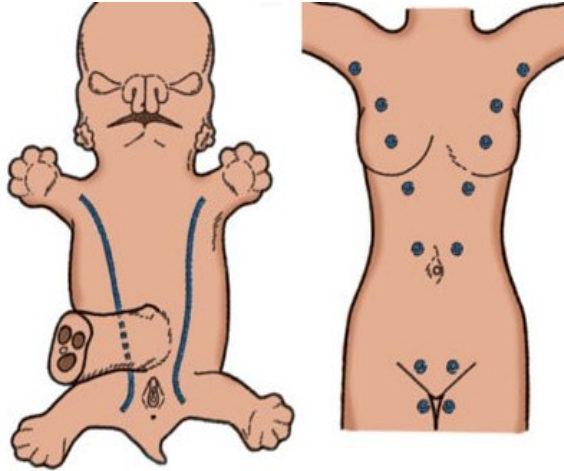
Memenin lenfatik drenajı ağırlıklı olarak aksillaya doğru gerçekleşir. Aksillar lenf gangliyonları, anatomik olarak, pektoralis minor kasına göre yerleşimlerine bakılarak üç gruba ayrılırlar. Pektoralis minör kasının alt sınırının lateralinde ya da inferiorunda yer alan lenf gangliyonları Level I olarak adlandırılır. Bu gruba eksternal mammaryan, aksiller ven ve skapuler lenf gangliyonu grupları girer. Pektoralis minor kasının posterioruna yerleşen gangliyonlar Level II grubu olup, bu grup santral ve bir kısım subklavikuler lenf gangliyonu grubunu içerir. Level III lenf gangliyonları pektoralis minor kasının üst sınırının süperiorunda ve medialinde yer alırlar ve subklavikluler lenf gangliyon grubunu kapsarlar. Ayrıca sternuma paralel internal mammarian ve interkostal ganglionik zincirlere ve transpektoral geçiş supraklavikular lenf nodlarına drenaj oluşmaktadır. Malign tümörlerin yayılımındaki rolü sebebiyle meme lenfatik drenajının klinik önemi büyüktür. Dış kadrandaki kanserlerin aksiller, orta ve iç kadrandaki kanserlerin internal mammarian lenf bezlerine metastaz yaptıkları görülür. Süperfisyonel lenfatiklerde orta hattı geçerek kontralateral memeye veya anterior abdominal duvar boyunca drene olurlar (Resim 4) (35-37).



Resim 4. Meme lenfatik drenajı (38).

2.2. Meme Embriyolojisi

Meme gelişimi gestasyonel hayatın altıncı haftasında embriyonun ventral yüzünde aksilladan inguinal bölgeye uzanan kalınlaşmış ektodermden gelişen süt çizgisinin belirmesiyle başlar. Memenin kan damarları ve bağ dokusu mezodermden, hücresel elemanları ise ektodermden gelişir. Gestasyonel hayatın yedinci haftasında mezenkimal hücrelerin farklılaşması ile eritroblastlar ve ilkel kan damarları gelişir. Süt çizgisinin normal meme dokusunun gelişeceği pektoral bölgedeki 2 ile 6.cı kosta dışında kalan bölümleri regrese olur. Kadınların %2-6'nda görülen aksesuar meme ve meme başı bu çizgi boyunca regrese olmayan herhangi bir yerden gelişebilir (Resim 5) (39-41).



Resim 5. Meme embriyolojisi(42).

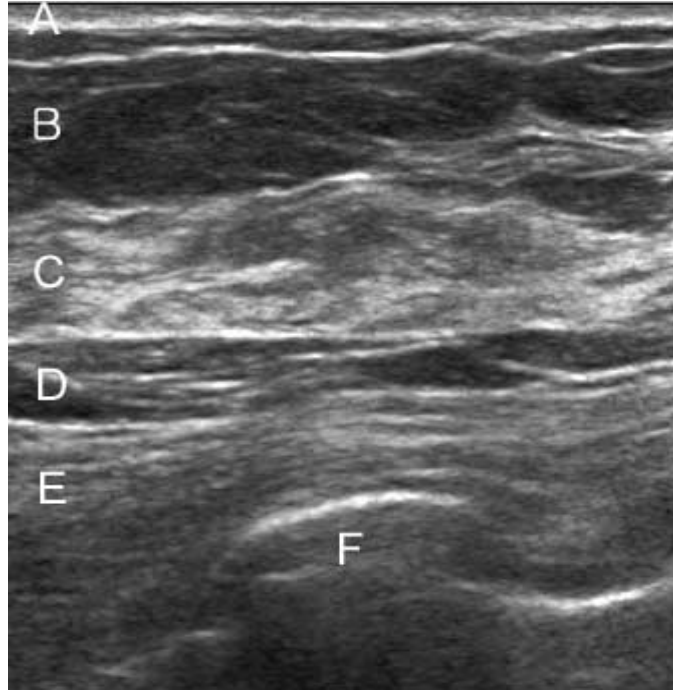
2.3. Memenin Radyolojik Anatomisi

Memenin Ultrasonografik anatomisi

Ultrasonografide meme, yüzeyden derine doğru cilt, cilt altı yağ dokusu, glandüler ve fibröz tabaka, retroglandüler yağ tabakası, kas fasyası ve kas tabakalarından oluşmaktadır. USG'de cilt hiperekoik olup, meme başına yaklaştıkça kalınlığı artar. Normal memede cilt kalınlığı iki-üç milimetreyi geçmez. Cilt altı yağ tabakası hipoekoik bir bant şeklinde olup ovoid konfigürasyonlu, çevresindeki glandüler dokuya göre daha hipoekoik, santralinde ise bağ dokusunun oluşturduğu ekojen bir nidus görülür. Bu bandın kalınlığı, hastanın yaşına göre değişiklik gösterir. Genç kadınlarda ve dens memelerde cilt altı yağ tabakası görülemeyecek kadar incedir.

Memenin fibroglandüler dokusu, genellikle homojen ekojenitede bir patern gösterir. Ancak yağ involüsyonu arttıkça hipoekoik alanlar artar.

Glandüler yapı, meme glandının büyük bir bölümünü kaplar. Üst dış kadranda ve aksiller bölgede daha fazladır. Bağ dokusu ile birlikte heterojen ekoik olarak izlenir. Retroglandüler yağ tabakası ve kas tabakası hipoekoik olarak görülür. Görüntü alanına giren kostalar hipoekoik olup, posterior kesimlerinde akustik gölge oluşturur. Memenin süt kanalları, meme başına doğru konverjans gösteren ve genişleyen 1-8 mm çaplarında anekoik tubüler yapılar olarak görülür. Meme başı orta derecede ekojen olup, posteriorunda akustik gölgelenme görülür. Fizyolojik karakterli intramammar lenf nodları ve aksiller lenf bezleri uzun, ovoid konfigürasyonlu ve genellikle ekojenik yağlı hilusları bulunan hipoekoik yapılar olarak izlenir (Resim 6) (43-45).



Resim 6.Memenin sonografik anatomisi(46).

Memenin Mamografik Anatomisi

Mamografik olarak meme; kütanöz yapılar (deri, areola, meme başı), cilt altı yağ tabakası ve glandüler tabaka olmak üzere üç bölümde izlenir. Areola, meme başı, cilt ve meme parankiminin tümü yumuşak doku dansitesindedir. Cilt altı ve destek yağ dokuları, yağ dansitesini oluşturur (47).

Venöz yapılar yağlı meme dokusunda daha iyi görülebilen cilt altı dokuda seyreden 2-4 mm çapında uzun kürvilineer dansitelerdir. Venöz patern genellikle her iki

memede simetrik olup, her hastada farklıdır. Kıvrımlı olmaları ve aterosklerotik kalsifikasyon içermeleri nedeni ile arterler yaşlı veya orta yaşlı kadınların mamografilerinde izlenebilir. Mamografilerde lenfatik damarlar görülemez (48).

Cilt, mamogramlarda memeyi saran yumuşak doku dansitesinde ince bir çizgi olarak görülür. Mamografide normal cilt kalınlığı 0,7-2,7 mm arasındadır. Meme cildinin en kalın kısımları memenin medial ve inferior kesimlerindedir. Normal memede cilt altında parankimi çepeçevre kuşatan yağ dokusu bulunur. Bunun dansitesi boylu boyunca uniform olmalıdır. Meme başı ve areola, uygun teknikle elde olunan mamografilerde öne doğru projekte olan yumuşak doku dansitesi olarak görülür. Bazı kadınlarda ise varyasyonel olarak çökük, retrakte veya içe çekiktir. Areola normalde santralde ve önde yumuşak doku dansitesi olarak görülür. Yağ lobülleri arasında, meme parankiminden cildin iç yüzüne doğru uzanan ve eğimli seyirgösteren fibröz septalar (Cooper ligamanları) bulunur. Bunlar mamografik olarak en iyi cilt altı yağ dokusu içinde görülür (43, 49).

2.4.Benign meme lezyonları

2.4.1Non neoplastik lezyonlar

2.4.1.1.Kistler

Mamografik olarak saptanan veya tüm palpabl meme lezyonlarının %25'i meme kistleri olup, kadınlarda en sık rastlanan meme lezyonlarıdır (50).Kistler obstrükte ektatik duktus veya terminal duktal lobüler ünitelerden kaynaklanabilirler. Sıklıkla multipl ve bilateraldir. Mikroskopik boyutlardan birkaç santimetreye dek ulaşan boyutlarda olurlar (51). USG'de meme kistleri basit, komplike veya kompleks olarak tanımlanırlar. Basit kistler anekoik, iyi sınırlı kitlelerdir ve duvarı net seçilemez. Basit kistlerin tüm kriterleri varsa benign olarak tanımlanırlar ve girişim gerektirmezler. Ağrılı kistlere semptom gidermek için aspirasyon yapılabilir. Komplike kistler düşük dereceli internal ekolar veya kist içerisinde debris içerirler ve bu bir tabaka olarak görülebilir. Bazı komplike kistlerde homojen internal ekolar görülebilir ve iyi sınırlı solid kitleye benzeyebilirler. Komplike kistlerin malignensi riski % 2'den azdır ve kısa aralıklı

görüntüleme veya aspirasyon ile izlenebilirler. Kompleks meme kistleri kalın duvarlı, kalın septalı veya solid komponenti olan kistlerdir (52).

Tipik olarak basit kistler T1 ağırlıklı görüntülerde(T1AG) oldukça hipointens içyapıdadırlar. Ancak kist içerisinde kanamaya ait kan elemanları mevcut ise (özellikle methemoglobin) T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenebileceği gibi kist içi sıvı sıvı seviyelenmesi de oluşabilir. T2 ağırlıklı görüntülerde(T2AG) basit kistler çevre meme parankimine oranla oldukça hiperintens sinyal özelliği gösterirler. Postkontrast T1 ağırlıklı serilerde basit kistler kontrast madde tutulumu göstermezler (53).Bütün kistler ince uniform bir duvara sahip olmalıdır. Gadolinium enjeksiyonunu takiben, kist duvarları kontrast tutabilir. Bununla beraber, duvar baştanbaşa ince ve uniform görülmelidir. Rim tarzında kontrast tutan bir kist, rim tarzında kontrast tutan bir tümörle veya meme absesiyle karıştırılmamalıdır. Bu patolojiler daha kalın ve düzensiz duvar kontrastlanması gösterir (50).

2.4.1.2.Duktal Ektazi

Duktal ektazi histopatolojik olarak duktal yapılar içerisindeki debristik sekretuar materyalin irritasyonu sonucu epitelyal proliferasyon olmadan periduktal inflamasyondur. Bu inflamasyon periduktal alanda fibrozise ve buna sekonder meme başında retraksiyona yol açar (57). Klinik olarak ağrı, hassasiyet ve palpasyonla kitle saptanabilir veya spontan meme başı akıntısı olabilir. Dilate duktuslar palpabl olabilir ya da USG ve mammografi ile saptanabilir. Duktuslar sıvı, yoğun sekresyon ya da debris ile dolu olabilir. Duktus içeriği sık olarak kalsifiye olur ve mammografide yoğun, çubuk benzeri sekretuar kalsifikasyonlar olarak izlenir. Kalsifikasyonların santralinde lüsensiler izlenebilir (50, 55).

MRG'de retroareolar bölgeden uzanan dilate kanallar T2 ağırlıklı kesitlerde genellikle hiperintendir ve T1 ağırlıklı kesitlerde değişken sinyal intensitesi gösterir. Basit sıvıyla dolu kanallar düşük T1 sinyali gösterirken, proteinöz veya hemorajik kanal içerikleri değişken T1 kısalması ortaya çıkarır. Kontrastsız yağ baskılı T1 ağırlıklı kesitlerde, dilate duktuslar görüntüdeki en yüksek sinyal intensitesine sahip olabilirler (50).

2.4.1.3. Proliferatif Meme Hastalığı

Memenin benign histolojik değişiklikleri çok sayıda çalışmada sınıflandırılmış ve ileride invaziv kanser gelişmesi ile ilişkileri tanımlanmıştır. Benign histolojik değişiklikler proliferatif olmayan lezyonlardan atipisiz ve atipili proliferatif lezyonlara uzanan geniş bir grubu kapsar. Proliferatif olmayan değişiklikler kanser riskini belirgin olarak artırmazlar. Proliferatif hastalık riski hafif derecede artırırken atipili proliferatif hastalık orta dereceli risk artışı ile beraberdir (35). Atipik lobüler hiperplazi lobüler ünitenin genişlemesi ve asininin yarısından azının neoplastik hücreler ile dolmasıdır. Lobüler karsinoma in situ(LKIS) ile benzer histolojisi olup farkları daha az asiner tutulumdur (56). Atipik hiperplazi için invaziv meme kanseri riski 3-6 kat artmıştır. Multifokal lezyonlar, özellikle kalsifikasyon içerenlerde risk 10 kat artmıştır. Atipik hiperplazi hem ipsilateral hem de kontralateral meme kanseri riskini artırır. LKIS her iki memede kanser gelişimi için en önemli risk faktörlerinden birisi olup meme kanseri görülme riski 8-10 kat artmıştır (50, 54).

Proliferatif meme lezyonlarının MRG bulguları değişken ve nonspesifiktir. Bir çalışmada meme MRG yapılan 192 kadından 81'inde proliferatif bulgular mevcut olup bunların 32'sinde (% 40) kontrast tutan lezyon olmadığı, 39'unda ise (%48) çoğunluğu düzgün veya lobüle konturlu fokal kontrast tutan lezyon olduğu görülmüştür. 10'unda ise (% 12) bölgesel veya duktal kontrastlanma izlenmiştir. Proliferatif meme hastalığı ayrıca meme MRG'de heterojen kontrast tutulum dinamikleri gösterir (50).

2.4.1.4. Galaktosel

Galaktosel laktasyondaki kadınlarda sık görülmekle birlikte emzirmeyi kestikten sonraki dönemde de görülebilen kistik meme lezyonudur. İçerisinde süt benzeri sıvı bulunan yassı ya da küboidal epitelle çevrili kistik yapılar olup çoğu zaman bu kistlere inflamasyon ve nekrotik debris eşlik eder. Bazen bu kistlerin sızdırması sonucu kronik inflamasyon ve yağ nekrozu görülebilir (58).

2.4.1.5. Yağ Nekrozu

Yağ nekrozu tüm benign meme lezyonlarının yaklaşık %3'nü kapsar. Etiyolojisinde travma, radyoterapi, antikoagulan tedavi, kist aspirasyonu, biyopsi, duktal ektazi ve mastit yer alır. Travma sonrasında parankim içine sızan kan ürünleri ödem ve bunu izleyen iskemi nekroz ve yağ hücrelerinin parçalanmasına neden olur. Birçok hasta asemptomatik olmakla birlikte yuvarlak düzgün ya da irregüler nodüler kitle şeklinde bulgu verir. Bazen ağrı eritem ekimoz meme başı retraksiyonu gibi bulgularla meme karsinomunu taklit eder. USG'de akustik gölgelenmesi olan solid nodülden kompleks kiste kadar değişen görünümleri olabilir. MG bulguları da değişkendir. Oval radyolüsen yağ kisti, yumurta kabuğu kalsifikasyonu veya malign lezyonlarda görülen pleomorfik mikrokalsifikasyonlar ve spiküle kontürlü kitle gibi mamografik görünümleri vardır. MRG'de yağ nekrozu histolojik özellikleri ile korelasyon söz konusudur. Yoğun demir yüklü makrofajlar hem T1AG, hem de T2AG'de sinyal intensitesinde diffüz azalmaya yol açar. Nekroz bölgesindeki ödem T2AG'de yüksek sinyal intensitesi gösterirler. Yağ kistleri iyi sınırlı yuvarlak T1AG' de hiperintens görünümündedirler (59-61).

2.4.2. Neoplastik Meme Lezyonları

2.4.2.1. Fibroadenom

Fibroadenomlar benign fibroepitelyal bir tümör olup terminal lobuler duktal ünit deki stromal ve glandüler proliferasyonu ile karakterizedir. Histopatolojik olarak intrakanaliküler ve perikanaliküler iki tipe ayrılır ve intrakanaliküler tipinde yoğun stromal proliferasyon duktal yapıları komprese eder. Bazen punktat distrofik ya da pleomorfik kalsifikasyonlar eşlik eder ve mamografide görülür hale gelmesine neden olur. Doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülmekle beraber postmenapozal dönemde de görülebilir (58, 65). Fibroadenomlar USG'de iyi sınırlı bazen hiperekojen septasyonlar içeren bazen kapsüllü hipoekoik homojen oval solid lezyonlar olarak izlenir. Mamografik olarak ise düzgün sınırlı yuvarlak ya da oval biçimli, punktat ya da patlamış mısır tarzında kalsifikasyonlar içeren izodens kitle görünümündedir. Dens

meme yapısına sahip genç kadınlarda lezyon çevresinde yağdan oluşan bir halo saptanabilir (66, 67).

MRG'de fibroadenomların klasik görünümü yuvarlak yada oval iyi sınırlı homojen kontrast tutan solid kitle şeklindedir. Hastaların % 20'de düşük sinyalli internal septasyonlar izlenebilir (68). T1 ağırlıklı görüntülerde izo-hipointens izlenirken histolojik özelliğine bağlı olarak T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal şiddeti farklılık gösterir. Epitelyal dokudan zengin fibroadenomlar T2 ağırlıklı incelemelerde hiperintens izlenirler ve bazen meme kistleri ile karışabilir. Fibrotik komponentten zengin fibroadenomlar T2 ağırlıklı incelemelerde hafif hipo-izointens olarak izlenirler ve yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerde izlenemeyebilirler. İntravenöz gadolinyum enjeksiyonu sonrası alınan T1 ağırlıklı görüntülerde epitelyal dokudan zengin fibroadenomlarda yoğun kontrast tutulumu izlenirken, fibrotik dokudan zengin olanlar hiç kontrast tutmazlar veya çok az kontrast tutulumu gösterirler. Dinamik çalışmalarda düşük seviyeli, giderek artan tarzda kontrast tutulumu en tipik olanıdır, ancak plato veya wash out şeklinde kontrast tutulum paternleride % 20 oranında görülebilmektedir. Kontrast tutan meme kitlelerinde, ince kontrast tutmayan septasyon varlığı fibroadenom için spesifik bir özelliktir ve fibrotik tümöral komponente bağlı olarak izlenir (50, 69, 70).

2.4.2.2. İntraduktal Papillom

İntraduktal papillomlar, genellikle subareolar alandaki büyük duktusların içinde yerleşirler. Bulunduğu duktusun duvarına vasküler yapılardan oluşan ince bir bağ dokusuyla tutunan ve üzeri villonodüler epitel ile kaplı solid lezyonlardır. Bu bağ dokudaki değişiklikler kan akımında bozulma ve infarktlara neden olarak meme başından seröz ya da hemorajik akıntı gelmesine neden olur. Klinik önemi intraduktal papillomun meme kanseri gelişme riskini 2 kat artırdığıdır. USG'de genellikle içi sıvı dolu dilate duktusun içerisinde papillomu temsil eden 1 cm meme kanallarının epitelinden kaynaklanan benign neoplazmlardır. Mamografi de ise subareolar alanda duktal yapılara uyan bölge iyi sınırlı küçük opasiteler şeklindedir. Galaktografi ile dolum defekti izlenmekle beraber karsinomdan ayırımında yetersizdir. İntraduktal papillomun MRG bulguları oldukça değişken olup sıvı-sıvı seviyesi içeren dilate duktusun içerisinde T2 ağırlıklı görüntülerde orta intensitede sinyal özelliğine sahip

yuvarlak kitle benzeri lezyon görünümü vardır. Dinamik incelemelerde meme kanserine benzer şekilde başlangıç fazında hızlı kontrast tutulumu ve geç fazlarda washout gösterebilir (71, 72).

2.4.2.3. Hamartom (Fibroadenolipom)

Meme hamartomu histopatolojik olarak içinde normal meme parankimini oluşturan stromal ve glandüler elemanlar (süt kanalları, lobuller, yağ, fibroz doku, düz kas, hyalen kıkırdak gibi) içeren malign dönüşüm riski bulunmayan ve psödokapsüllü solid lezyonlardır. Genellikle iyi sınırlı, mobil, ağrısız bir kitle olarak palpe edilir. Klinik olarak sıklıkla palpe edilemez. Mamografik olarak çevresel psödokapsüle sekonder halo gözlenir ve lezyon içerisinde yağ dansitesinde komponentler bulunur. Bu bulguların saptanması ile tanı konur ve ileri incelemeye gerek yoktur. Bununla birlikte yağ komponenti yüksek lezyonlar lipom ile fibroglandüler komponenti yüksek olan lezyonlar ise fibroadenom ile karıştırılabilir. US, kuşkulu durumlarda, özellikle yoğun meme dansitesi arasında net olarak değerlendirilemeyen lezyonların demarkasyonunda yardımcı bir yöntemdir. Hipoekoik, iyi sınırlı ve iç yapısında yağ lobülleri içeren ve hipoekoik halosu bulunan lezyonlar olarak izlenir (69).

Meme hamartomunun tanısını koymak, klinik olarak zor olmakla beraber, radyolojik ve histopatolojik değerlendirmenin kombine edilmesi ile yapılabilir. T2-AG'lerde iyi sınırlı, yuvarlak, oval, lobüle lezyon şeklindedir. Psödokapsülü vardır. İçeriğine bağlı olarak heterojen sinyal intensitesinde izlenir. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası yağ ve kist komponentleri kontrast tutmaz. Fibröz parankimal kısmı gittikçe artan Tip 1 kontrast zaman eğrisi gösterir (70, 73).

2.4.2.4. Adenozis

Adenomlar 35 yaş altı kadınlarda görülen nadir benign tümörlerendir. Histolojik olarak fibroadenoma benzemekle birlikte ondan farkı asiner epitel içeren büyük duktusların varlığıdır. Genç kadınlarda kalsifiye olmayan fibroadenoma benzerken ileri yaşlarda mikrokalsifikasyon varlığı nedeniyle meme kanseriyle karışabilir.

Klinikte mobil, ağrısız ve iyi sınırlı ele gelen lezyonlar şeklinde izlenir. Mamografide iyi sınırlı, homojen dansitede, yuvarlak, oval veya lobüle şekilli lezyonlar

şeklinde görülür. Bu lezyonlarda halo bulgusu görülebilir. Nadiren içyapısında mikrokalsifikasyonlar görülebilir. Ultrasonografide adenomlar iyi sınırlı, oval şekilli ve homojen internal ekopaternaldendir. Lezyonlarda orta-güçlü posterior akustik güçlenme veya akustik gölgelenme de izlenebilir (74, 75).

2.5. Malign Meme Kitleleri

2.5.1. Karsinoma İn Situ

2.5.1.1.Lobüler Karsinoma İn Situ (LKIS)

LKIS tipik olarak premenapozal kadınlarda görülür ve %30-50 bilateral ve multisentriktir. Bu lezyonda genel popülasyona oranla invaziv meme kanseri riski 10 kat artmış olup, yaşamları boyunca her yıl için %1-2 risk altındadırlar. LKIS zemininde hem invaziv duktal hem de invaziv lobüler meme karsinomu gelişebilir. Ortalama görülme insidansı %0.8-6 arasındadır. DKIS'dan farklı olarak mamografide mikrokalsifikasyon görülmemektedir. Klinik olarak tipik bulgusu yoktur. Başka sebeplerle yapılan biyopsiler ile tanı alır. Sıklıkla multisentrik ve bilateral olarak izlenirler Mamografi ve ultrasonda spesifik bulguları yoktur. Nadiren asimetrik meme dokusu şeklinde izlenebilir (76, 77).

2.5.1.2.Duktal Karsinoma İn Situ (DKIS)

Duktal karsinoma in situ (DKIS) histopatolojik olarak TDLU'de bazal membran invazyonu olmadan prolifer olmuş malign duktal epitel hücrelerinin duktal sistemi doldurulmasıyla karakterize ve meme karsinomu için predispoze bir lezyondur. DKIS patolojik olarak yapısal özelliğine göre (komedo, kribriform, mikropapiller, papiller, solid), nükleer matürasyonuna göre(low, intermediate, high) ve nekroz varlığına göre sınıflandırılır. Risk faktörleri invaziv meme kanseri benzer şekilde ileri yaş, aile hikayesi, erken menarş, geç menapoz, ileri gebelik yaşı, nulliparite, hormon tedavisi ve BRCA1 ve BRCA 2 gen mutasyonlarıdır. DKIS bir ya da daha fazla meme lobülünü etkileyen ve multifokal bir lezyondur. Özellikle 2.5 cm nin üzerindeki lezyonların %47'si multisentriktir. Hastaların %90'nda mamografide lineer, dallanan küme yapmış

mikrokalsifikasyonlar izlenir. Geri kalan %10 hastada ise mamografik bulgu olmadan ele gelen kitle ve meme başı akıntısı şeklinde tanı alır. Meme MRG lezyonun anatomik ilişkisini ve yaygınlığını yüksek sensitivite ile değerlendirir. Buna karşın spesivitesi düşük ve yalancı negatiflik oranında yüksektir. DKIS kontrastsız T1AG ve yağ baskılı T2AG'de normal meme parankimine benzer şekilde izo-hipointens izlenir. Kontrastlı görüntülerde duktal dağılım bölgesine uyan lokalizasyonda segmental lineer dallanan küme yapmış kontrast tutan bir lezyon ilk planda DKIS'yu düşündürmekle beraber duktal ektazi ve fibrokistik hastalıkta da benzer görünüm olabilir. Kinetik eğrisi değişken olmakla birlikte en sık Tip 2 patern izlenir. ADC değerleri benign bir lezyondan invaziv meme kanserine benzeyen şekilde oldukça geniş bir aralıktadır (68, 77, 80, 81).

2.5.2. İnvaziv Karsinomlar

2.5.2.1.İnvaziv Duktal Karsinom

Tüm malign meme tümörlerinin %90'nını oluşturan invaziv duktal karsinom(IDK) terminal duktal lobüler üniteadaki duktal epitelyal hücrelerden kaynaklanır. Mamografik olarak IDK daha çok fokal bir kitle veya yapısal bozulma şeklinde yüksek dansiteli odak olarak izlenir. Spiküle bir kitle IDK'nun klasik bir mamografik görüntüsü olmakla beraber düzgün veya lobüle konturlu bir kitle olarak da ortaya çıkabilir. IDK'nun yaklaşık %30-40'ı mamografide mikrokalsifikasyon içerir. USG'de mamografide olduğu gibi düzensiz spiküle konturlu solid lezyonlar şeklinde olup bazı hastalarda etrafı ekojenik rim ile çevrilidir. Tümör dokusundaki fibrozise bağlı olarak posteriorda akustik gölge bırakır. IDK yüksek selüleritesi nedeniyle kısa T2 releksasyon zamanına ve T2AG'de düşük sinyal intensitesine sahiptir. Ancak bazı hastalarda medüller karsinomda olduğu gibi T2AG'de hiperintensde izlenebilir. MRG'de, IDK genellikle spiküle veya lobüle konturlu, fokal kontrast tutan kitle olarak ortaya çıkmakla beraber bazı hastalarda oldukça düzgün konturlu yuvarlak görünümünde olabilir. Kontrast tutmayan santral nekroz alanları nadir görülür. Özellikle rim tarzında kontrast tutulumu ve internal septasyonlar içermesi IDK'u akla getirmelidir. IDK, kontrastlı dinamik görüntülerde geç dönemde sık olarak washout veya plato tipi sinyal paterni gösterir. Giderek artan tarzda geç dönem sinyal tipi ise

maligniteyi dışlamaz. Söz konusu lezyonlarda morfolojik özellikleri malignite lehine şüpheli ise histopatolojik inceleme gerekir (68 ,81, 82).

2.5.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinom

Tüm malign meme tümörlerinin % 10’ndan daha azını oluşturan invaziv lobuler karsinom İDK’a göre daha fazla multifokal ve bilateralidir. Histopatolojisinde meme stromasına tek sıra epitel hücrelerince uzanan hemoraji, nekroz ve kalsifikasyon gibi desmoplastik reaksiyon özellikleri göstermeyen kötü sınırlı spiküle kitle lezyonu şeklindedir. Tümörün bu şekilde normal glandüler parankimi çevreleyen tek sıra epitelyal proliferasyonu mamografik olarak gösterilemeyen bir kitle şeklinde karşımıza çıkmasına neden olur. Mamografik bulgusu genelde fibroglandüler dokuyla eşit ya da daha dens, yapısal distorsiyon alanları gösteren, Cooper ligament konfigürasyonunda bozulma ile birlikte olan düzensiz sınırlı, kalsifikasyon içermeyen kitledir. Mamografinin duyarlılığı %57-81 arasında değişirken iken, USG için bu oran % 68’dir. USG’de kötü sınırlı spiküle konturlu hipoeoik kitle görünümündedir. Kitle çok büyük boyutlara ulaşırsa posterior akustik gölgelenme izlenebilir. MRG’de en sık inhomejen spiküle konturlu kontrast tutan soliter kitle şeklindedir. Ayrıca bu tek lezyon çevresinde multifokal küçük odaklar, kontrast tutan septalar, fokal heterojen alanlar ve hatta normal meme parankimi gibi değişik görünimleri de vardır. Diğer invaziv meme karsinomlarından farklı olarak dinamik kontrastlanma paterni giderek artan şekilde olmakta ve çok az bir kısmında washout izlenmektedir (68, 83, 84).

2.5.2.3 Medüller Karsinom

Meme kanserlerinin %2-7’sini oluşturur ve genç kadınlarda daha sık görülür. Fibroadenom ile klinik ve radyolojik olarak karışabilir. Histopatolojik olarak yüksek histolojik ve nükleer gradeli, pleomorfizm gösteren, kötü diferansiye, glandüler ya da duktal yapılardan köken almayan lenfosit infiltrasyonu ile karakterize bir tümördür. BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonu ile ilişkili olup östrojen ve progesteron reseptörü negatiftir. Mamografide meme dokusuna göre eşit ya da daha dens iyi sınırlı yuvarlak bir kitle şeklinde görülür ve fibroadenom veya kist ile karışabilir. USG’de yuvarlak homojen iç yapıya sahip posteriorda akustik güçlenme gösterne hipoeoik solid kitle

görünümündedir. MRG’de T1AG’de çevre meme dokusuna göre izo-hipointens,T2AG’de izohiperintens sinyal özelliğindedir. En sık oval yada lobüle konturlu internal septasyonları ve çevresel rim tarzında kontrast tutan, dinamik incelemede erken fazda hızlı kontrast tutulumu ve geç fazda washout gösteren kinetik eğriye sahiptirler (68, 85, 86).

2.5.2.4 Papiller Karsinom

Papiller karsinom daha çok postmenapozal kadınlarda görülen ve intraduktal papillomun malign şekli olarak kabul edilen,%50 oranında retroareolar bölgede yerleşen kanserlerdir. Tüm meme malign neoplazmlarının %1-2’sini oluşturur. Tek ya da multipl olabilir ve çevresinde DKIS eşlik edebilir. En sık kanlı meme başı akıntısı ile bulgu verir. Dilate duktus, içinde büyüyen bazen kistik komponenti bulunan ve periduktal fibrozis ile birlikte olan solid lezyonlardır. Mamografide oval yuvarlak ya da lobüle konturlu bazen mikrokalsifikasyonların izlendiği dens lezyonlardır. USG’de hipoekoik solid bir lezyon olarak izlenebileceği gibi internal septasyonlar ve mural nodül içeren kompleks kist olarak da görülebilir. Kitle içindeki anekoik yapılar hemoraji veya kistik bileşenleridir. MRG tanıdan çok preoperatif multipl lezyon varlığının araştırılması ve uygun cerrahi planlanmasında yardımcı olur. DKIS’da olduğu gibi fokal, duktal, segmental ya da küme şeklinde kontrast tutan lezyonlar olarak izlenir. Morfolojik özellikleri ve kinetik eğrileri intraduktal papilom ile benzerdir (68, 83, 87).

2.5.2.5.Müsinöz Karsinom

Tüm meme kanserlerinin %1-7’sini oluşturur. Histolojik olarak pür ve miks iki alt gruba ayrılır. Pür olanı daha az agresif büyüme paterni gösterir ve aksiller lenf nodu metastazı daha az görülür. Mamografide içeriğindeki büyük miktardaki müsinine bağlı olarak fibroadenom ya da kist gibi düşük dansiteli yuvarlak veya lobüle kitle şeklindedir. USG’de yağ ile izoekoik, zaman zaman sıvı dolu boşluklar içeren ve bazen posterior akustik güçlenme gösteren kitlelerdir. MRG’de T1AG’de protein içeren müsin miktarına bağlı olarak düşükten yükseğe kadar değişen sinyal intensitesine sahipken, T2AG’de belirgin hiperintensdirler (88, 89).

2.5.2.6.Tübüler Karsinom

Meme malign tümörlerinin yaklaşık %1’ni oluşturan tübüler karsinom daha çok genç kadınlarda görülen yavaş büyüme paternine sahip %12-40’ı bilateral olan solid lezyonlardır. Diğer invaziv meme kanserlerine göre iyi prognozlu ve daha az metastaz yapma eğilimindedir. Radial skarlar histolojik olarak karışır ve onun zemininde geliştiği düşünülmektedir. Mamografide sıklıkla mikrokalsifikasyon içeren, meme parankimiyle eşit ya da daha dens spiküle kitle şeklindedir. Sonografik olarak ise akustik gölge veren hipoekoik irregüler konturlu solid görünüme sahiptir (90, 91).

2.5.2.7. Paget Hastalığı

İnvaziv duktal karsinom veya DKIS’nun malign epitelyal hücrelerinin bazal membranı invazyonu ve duktus boyunca ilerleyip meme başı ve areola epidermis tabakasını infiltre etmesiyle Paget hastalığı ortaya çıkar. Paget tüm meme kanserlerinin %1-3’nü oluşturur. Klinik olarak meme başı ve areola cildinde egzema, eritem, pullu deri ile meme başında erezyon ülser gibi bulgular görülür. Mamografisinde meme başı ve areola cildinde kalınlaşma, meme başında retraksiyon, asimetrik yapısal distorsiyon alanları ve mikrokalsifikasyonlar izlenir. Bununla birlikte %22-50 hastada mamografi normaldir. USG görünümü subareolar lobüle konturlu posterior akustik gölge göstermeyen irregüler kitle, duktal ektazi, meme başı ile areolada asimetri ve kalınlaşmadır. MRG meme başı ve retroareolar bölgedeki lezyonların değerlendirilmesinde mamografiye göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Mamosonografik bulgusu olmayan ve preoperatif değerlendirme için MRG oldukça yararlıdır. Meme başı cildinde kalınlaşma ve anormal kontrast tutulumu ile birlikte retroareolar asimetrik, nodüler, diskoid veya irregüler kontrast tutan kitle şeklinde MRG görüntüleri vardır (68, 92).

2.6.Görüntüleme Yöntemleri

2.6.1. Mamografi

Meme kanseri tanı ve taramasında en çok kullanılan görüntüleme yöntemi konvansiyonel mamografidir. Mamografinin duyarlılığı yaşla beraber artar. 40-50 yaşlarında fuyarlılık aralığı %50-80 iken, 50 yaşın üstünde bu oran %70-90’lara kadar

çıkılmaktadır. Glandüler dokudan zengin olan dens meme yapısına sahip genç kadınlarda mamografinin duyarlılığı düşüktür (93, 94). Yüksek duyarlılığa sahip olmasına karşın mamografi tüm kanserleri saptayamaz ve lezyonun tipik özellikleri olmadığında gerçek tanısasal bir inceleme değildir. Palpabl meme kanserlerin %10'u mamografi ile tespit edilememektedir, saptanan lezyonların da sadece %5-10'u malign tanı almaktadır(100).

Memenin değerlendirilmesi amacıyla en sık kullanılan görüntüleme yöntemi mamografi olup diagnostik ve tarama amaçlı olmak üzere iki şekilde kullanılmaktadır. Tarama mamografisi asemptomatik kadınlarda klinik olarak gizli olan meme kanserinin erken saptanabilmesi amacıyla yapılır. Tarama mamografisi meme kanserine bağlı ölümleri %18-30 azalttığı bilinmektedir. Diagnostik mamografi ise meme ile ilgili klinik şikayetleri (palpabl kitle, lokalize ağrı, meme başı akıntısı, meme başı çekilmesi) bulunan hastalarda tanıya yönelik yapılan tetkiktir. Özellikle 35 yaş üst hastalarda ilk yapılması gereken tetkik mamografidir (95).

Amerikan kanser derneği 40 yaşından itibaren kadınların yıllık mammografi ile takip edilmelerini önermektedir. Yıllık tarama programına alınan kadınların düzenli olarak mammografi yaptırmaları önemlidir, çünkü henüz meme kanserine ait belirtiler ortaya çıkmadan önce bu lezyonlar mammografi ile tespit edilebilmektedir. Çok sayıda çalışma göstermiştir ki mammografi ile tarama programları meme kanserine bağlı ölüm oranlarını azaltmıştır. Aynı zamanda mammografi ile erken teşhis edilen meme kanserli kadınlarda lumpektomi ve mastektomi gibi agresif cerrahi ile kemoterapi daha az uygulanmaktadır (96).

Mamografi düşük enerjili röntgen ışınları ile memeye kompresyon uygulanarak elde edilen özel bir radyografi tekniğidir, yumuşak doku radyografisinin en güzel örneğidir. Mammografik incelemelerde normal röntgen tüpünden farklı olarak anod materyali molibden olan X-Ray tüpleri kullanılır. Bu şekilde yumuşak doku bölümleri arasındaki dansite farklılıkları daha iyi belirlenir. Mamografi, fibröz ve glandüler konnektif bağ dokusunu ve 0.1 mm çapa kadar varabilen mikrokalsifikasyonları gösteren mükemmel spasial ve kontrast rezolüsyonuna sahiptir. Düşük doz X-ray, yüksek kontrast ve yüksek rezolüsyonlu film kullanılır (95, 97).

Mamografi, memenin kas, yağ ve glandüler yapılarını incelemek amacıyla kullanılan bir yumuşak doku radyografi yöntemidir. Mamografi tekniği klasik röntgen incelemelerinden bazı farklılıklar taşımaktadır. Mamografi cihazlarında düşük kilovoltaj (kV) tekniği (25-50 arası kV), 25-100 arası miliamper (mA), 0.1-0.2 sn'lik süreler ve

0.1-0.6 mm'lik fokal spotlar kullanılmaktadır. İstenilen yumuşak doku kontrastını sağlayabilmesi için anodu molibdenden imal edilmiştir. Molibden anottan çıkan radyasyonun hemen tamamı karakteristik radyasyon özelliğindedir. Tüpün penceresinde X-ışını absorpsiyonunu minimuma indirmek için berilyum filtre kullanılır. Analog mamografik incelemelerde iki yüzü emülsiyonlu veya tek yüzü emülsiyonlu filmler kullanılır. Ekran-film kombinasyonunda ise kullanılan X-ışını dozunu azaltmak amacıyla kaset ve içerisindeki ranfansatör veya ekran adı verilen fosfor tabakası yer almaktadır (97).

Dijital mamografi konvansiyonel mammografiye göre daha hızlı görüntüleme, daha düşük radyasyon dozu (yaklaşık %30-50 oranında daha az) ve daha yüksek görüntü kalitesi sağlar. Dijital mammografide exposurlar daha geniş aralıkla yapılabilir, en küçük kontrast farklılıkları bile kolayca saptanıp amplifiye edilebilir, exposure hataları en aza indirilebilir, bilgisayarla dijitalize edilmiş görüntülere manüplasyon yapılabilir, görüntüler depolanabilir, merkezler arasında transfer edilebilir. Dijital mamografi ünitesinde analog cihazda memenin yerleştirildiği ve komprese edildiği apareyin karşısında yer alan kaset taşıyıcısı ve kaset yerine imaj reseptörü olarak görev yapan fotoreseptör tabakası bulunmaktadır. "Picture Archive and Communication Systems" (PACS) ve teleradyolojiye imkan sağlaması, dijital sinyallerin monitor ve yazıcılara aktarılabilmesi, gerektiğinde röntgen filmlerine basılabilmesi, geniş bir dinamik aralığa sahip olması, hastaya uygulanan X-ışını dozunun azaltılmış olması, postprocessing işlemlerinin gerçekleştirilebilmesi dijital mamografinin avantajlarıdır (97-99).

Mamografilerde izlenen bulguların tanımlanmasında, raporlanmasında ve sonuçlarının takip edilmesinde ortak ve standart bir dil oluşturabilmek ve kalite kontrolünü sağlayabilmek amacıyla Amerika Radyoloji Koleji (American College of Radiology – ACR) tarafından 1992 yılında Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) adlı raporlama sistemi oluşturulmuştur. Çeşitli modifikasyonlar geçiren bu sınıflamanın son versiyonu (dördüncü versiyon) 2003 yılında yayınlanmıştır. Son versiyonda mamografiye ek olarak ultrasonografi ve MRG için de BI-RADS raporlama sistemleri önerilmektedir.

BI-RADS standardizasyonuna göre mamografi raporları tetkikin nedeni, meme paterni, bulguların standart terimlerle açıklanması ve değerlendirme kategorisini içermelidir. Öncelikle tetkikin hangi amaçla (tarama veya tanısall) yapıldığı

belirtilmelidir. Sonra memenin paterni belirtilerek görüntülemenin ne kadar duyarlı olduğu konusunda klinisyen bilgilendirilmelidir.

Daha sonra memede saptanan kitleler, asimetrik dansiteler, parankimal distorsiyonlar veya kalsifikasyonlar standart terimler kullanılarak açıklanmalıdır. Mamografi raporlarının son bölümü klinisyenin yönlendirilmesi açısından en önemli noktadır.

Değerlendirme 0'dan başlayıp 6'ya kadar devam eder.

- BI-RADS 0: Bu kategori sadece geçici olarak kullanılabilir ve son tanıya varmak için ek tetkiklerin yapılması gerektiğini bildirir. Raporlanma tamamlanmamıştır. Bu kategori tarama amaçlı mamografilerde söz konusudur. Çünkü tanısal amaçlı mamografilerde amaç zaten tanı konulmasıdır.

- BI-RADS 1: Benign veya malign bir patolojinin izlenmediği durumlarda kullanılır. Normal değerlendirme olarak değerlendirilebilir.

- BI-RADS 2: Mamografik olarak kesinlikle benign olduğu düşünülen ve özel bir takip gerektirmeyen durumlarda kullanılır.

- BI-RADS 3: Olası benign patolojilerin varlığında kullanılır. Bu gruptaki bir lezyonun malign olma olasılığı %2'nin altındadır. Düzgün ve keskin konturlu, nonpalpabl bir kitle (ultrasonografik olarak kist veya intramammarian lenf nodu gibi kesinlikle benign bir patoloji ile uyumlu olduğu gösterilmemiş), spot kompresyonda incelme gösteren fokal asimetri ve noktasal kalsifikasyon kümesi bu gruba dahil edilecek oluşumlar arasındadır. Takip için 6 ay sonra tek taraflı mamografi çekilebilir. Lezyonun stabil olduğu bu çekimde gösterilebilirse 6 ay sonra bilateral mamografi çekilir. Lezyon hala stabilse BI-RADS 3 kategorisinde tutularak bir yıl sonra tekrar mamografi çekilir. Bu çekimde de değişiklik yoksa yorumlayan radyoloğun insiyatifi dahilinde lezyon kategorisi BI-RADS 2'ye düşürülebilir. Bu hastaların yıllık kontrol mamografileri standart pozisyonların dışında pozisyonlar (örneğin magnifikasyon grafileri) gerektirebilir.

- BI-RADS 4: Karakteristik olarak malign olmamakla beraber kanser olabilme olasılığının var olduğu lezyonları içerir. Bu gruptaki lezyonlar için genellikle girişimsel tanı yöntemleri önerilmektedir. BI-RADS 4 kendi içerisinde 3 alt gruba bölünmüştür:

Kategori 4A: Girişimsel bir tanı yöntemine ihtiyaç duyulan ancak malignite şüphesinin düşük olduğu lezyonları içerir. Patoloji raporunun malign gelmesi beklenmemektedir ve biopsi sonrası 6 aylık veya rutin takip yeterlidir. Bu gruba

girebilecek lezyonlar arasında ultrasonografik bulguları fibroadenomu düşündüren, palpabl, kısmen keskin sınırlı solid kitleler ve palpabl komplike kistler yer alabilir.

Kategori 4B: Bu alt kategorideki lezyonlar malignite açısından orta derecede kuşkuludurlar. Bu gruptaki hastalarda radyo-patolojik korelasyonun çok iyi kurulması gereklidir. Benign bir sonuç alınması durumunda takip kararı sadece bu korelasyon mevcutsa verilebilir.

Kategori 4C: Bu alt kategorideki lezyonlar malignite açısından tamamen klasik bulgular olmasalar da ileri derecede kuşkuludurlar. Yeni gelişmiş, ince pleomorfik kalsifikasyonlar veya sınırları belirsiz kitle lezyonlar bu grupta yer alır. Patoloji sonucunun malign gelmesi beklenmektedir.

- BI-RADS 5: Bu kategoride meme karsinomu oldukları neredeyse kesin olan lezyonlar yer alır. Eski BI-RADS sınıflamalarında, iğne biopsileri günümüzde olduğu kadar sık kullanılmadığından, BI-RADS 5 tanısı konduğunda doku örneklemesine gerek kalmadan hasta tedaviye yönlendirilmekteydi. Bu sınıflama içerisine meme kanseri için klasik olan ve %95'ten fazla olasılıkla malign olduğu düşünülen lezyonlar (spiküle konturlu yüksek dansiteli kitle, segmental veya lineer yayılım gösteren ince lineer kalsifikasyonlar, düzensiz konturlu kitle üzerine süperpoze pleomorfik kalsifikasyonlar) yerleştirilmelidir.

- BI-RADS 6: Bu kategoride biopsi ile malign olduğu kanıtlanmış ancak henüz cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi gibi tedavi yöntemleri uygulanmamış lezyonlar yer almaktadır. Tanısal amaçlı ek bir girişime ihtiyaç yoktur. Neoadjuvan kemoterapiye yanıtı değerlendirmek için bazal olarak alınacak olan mamografi bu kategoridedir (101).

2.6.2 Ultrasonografi

Ultrasonografi memenin benign ve malign lezyonlarının tanısında mamografiyi tamamlayıcı görüntüleme yöntemidir. USG, yüksek frekanslı(7.5-10 MHz) ses dalgalarının vücutta farklı yüzeylerden geçerken dokuların yapısına göre absorbe olması ya da yansımaları sonucunda görüntü elde edilmesi esasına dayanır. İncelemede yüksek frekanslı lineer transduserler kullanılmaktadır. USG'nin en önemli üstünlüğü birden fazla planda inceleme yapabilmesi ve lezyonların eş zamanlı olarak değerlendirilebilmesidir (102).

Amerikan Radyoloji Koleji (American College of Radiology - ACR) meme USG endikasyonları;

- Mamografide saptanan lezyonların karakterizasyonu
- Mamografi görüntü alanına girmeyen veya meme dansitesi nedeniyle mamografide görüntülenemeyen ele gelen lezyonların değerlendirilmesinde
- Ele gelen kitle şikayeti olan 30 yaş altı hastalar, gebelik ve laktasyon dönemindeki hastalarda ilk tanı yöntemi olarak
- Abse ön tanısı
- Meme implantları ve ilişkili problemlerin incelenmesi
- Radyoterapitedavisi planlama
- Girişimsel işlemlere rehberlik (103).

2.6.3. Doppler Ultrasonografi

Mamografi ve B-mod ultrasonografinin düşük seçiciliğinden kaynaklanan yanlış pozitif değerlendirmeler, son yıllarda meme kitlelerinin değerlendirilmesinde Dopplerultrasonografiyi gündeme getirmiştir. Birçok çalışmada meme kitlelerinde, malignite ölçütü olarak neovaskülarizasyonun neden olduğu artmış vaskülariteyi hem renkli Doppler USG hem de power Doppler USG ile saptamaya çalışmışlar ve malign-benign lezyon ayırımında yararlı bilgiler sağlamışlardır (104).

Doppler USG'nin önemli bir kullanımı kompleks kistik- solid meme kitlelerinin ayırımıdır. Vaskülaritenin saptanması durumunda solid kitle, debristen ayrılabilir. Düşük greydli invaziv kanserlerde genel olarak az veya hiç vaskülarizasyon saptanmayabilir. Renkli Dopplerde tümörü besleyici damar görüntülenebilir. Orta greydli invaziv kanserler, yüksek greydli lezyonlardan daha az internal akıma sahip olmaya meyillidir. Bu tümörlerde bir ya da iki damar görüntülenebilir. Sellüler stromaya sahip fibroadenomlar ve kompleks fibroadenomlar fazla sayıda internal vaskülarite içerebilir. Düşük ya da orta greydli kanserlerden daha fazla vaskülerdirler. Bazı kompleks fibroadenomlar özellikle adenozis içerenler hipervaskülerdir. Hyalinize, fibrosklerotik fibroadenomlarda küçük miktarlarda periferik akım saptanabilir. Hormon, gebelik, laktasyon ile sitümüle olan laktasyon adenomu tipik olarak belirgin vaskülerdir (105, 106).

2.6.4. Elastografi

Meme kanseri komşuluğundaki normal meme dokusundan daha sert yapıdadır. Bu özellik, fizik muayenede kitlenin palpasyonuna, görüntülemeye ise elastografinin kullanılmasına temel oluşturur. Elastografi, USG'nin dokular üzerine uyguladığı mekanik basıncın doku boyutunda meydana getirdiği değişikliklerin ölçülmesi esasına dayanır. Birbirine komşu doku bölgelerinde, normal dokuda işaretlenen iki küçük nokta arasındaki mesafe, sonik enerjinin dokuyu komprese etmesinden önce ve sonra ölçülür. Doku katmanları içinde işaretlenecek iki küçük nokta arasındaki mesafe, malign tümörlerde, kompresyondan önce ve sonra değişiklik göstermezken, normal dokularda ve benign lezyonlarda mesafe küçülecektir. Kompresyon öncesi ve sonrasındaki bu mesafe değişikliklerinin görüntülenmesine "elastografi" denir. Elastogramda sert kitleler hipoekoik görülürken, yağ lobülü gibi yumuşak dokular ve normal meme dokusu parlak görülür. Elastografide kanserin çok hipoekoik görünümüne karşılık fibroadenomlar çeşitli parlaklıklarda görülebilir. Ayrıca, elastogram görüntüsü ile konvansiyonel USG görüntüleri karşılaştırıldığında, benign meme kitleleri elastogramda konvansiyonel USG'deki ile aynı boyutta veya biraz daha küçük görülürken, malign kitlelerin elastogramdaki boyutu konvansiyonel USG'ye göre daha büyüktür. Kanserinin elastogramda daha büyük boyutta görülmesinin invaziv karakterinden kaynaklandığı düşünülmektedir (107, 108).

2.6.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Meme manyetik rezonans görüntüleme, mamografi ve meme ultrasonografi ile karşılaştırıldığında lezyonun yalnızca kesitsel morfolojisini değil aynı zamanda doku perfüzyonu ve kinetik kontrastlanma gibi fonksiyonel özellikleri hakkında da bilgi verir. Tanısal amaçlı olarak meme lezyonlarında MRG'nin kullanımı kısa sayılabilecek bir geçmişe sahip olup, klinik kullanıma girmesi 1990'lı yılların başlarında gerçekleşmiştir. Daha önceki yıllarda memenin değerlendirilmesinde radyolojik modalite olarak mamografi ve ultrasonografi kullanılmaktaydı. Meme MRG, MG ve USG'den farklı olarak meme lezyonlarının şekil, kontur, boyut gibi morfolojik özelliklerine ilave olarak, meme parankimi ve bu zemindeki kitle lezyonlarının doku perfüzyon karakteristiklerini de fonksiyonel olarak gösterebilmektedir. MRG'nin invaziv meme

kanseri tanısındaki duyarlılığı %89-100 arasında değişmektedir. Literatürdeki bütün yayınlarda MRG'nin duyarlılığının mamografiden yüksek olduğu gösterilmiştir (109).

2.6.5.1. Meme MRG Endikasyonları

Preoperatif Değerlendirme

MRG meme kanserinin evlenmesinde, lezyon boyutunun doğru ölçümünde, karşı memede lezyon varlığının araştırılmasında multifokalite ve multisentrisitenin değerlendirilmesinde MG ve USG'ye göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Bu, evreleme hastanın prognozu ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesine olanak sağlar. MRG klinik ve mamografi ile birlikte kullanıldığında yeni tanı almış invaziv meme karsinomlu hastaların preoperatif lokal yayılımı değerlendirmedeki duyarlılığı %99'dur. Oysa bu hastalarda mamografinin yalnız başına kullanıldığında duyarlılığı sadece %60'dır. Tümör boyutunun gerçeği yakın tespitinde de MRG mamografiye göre daha doğru sonuç vermektedir. Dens meme parankimine sahip kadınlarda mamografi var olan malign kitleyi ya da hastalığın yaygınlığını gizleyebilir. Mamografinin duyarlılığını azaltan dens meme parankimi MRG'nin duyarlılığa etkisi yoktur. Preoperatif 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. Göğüs duvarı ve pektoral kas invazyonunun gösterilmesinde de MRG mamografi ve USG'ye göre üstündür (110, 112-114).

Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası

Bir çok çalışmada meme kanserinde kemoterapi yanıtının değerlendirilmesi ve rezidü tümör dokusunun gösterilmesinde meme MRG'nin mamografi, USG ve klinik değerlendirmeye göre daha iyi sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Ancak tedavi sonrası tümöral kontrastlanmanın olmaması mikroskopik rezidü tümör dokusu olmadığını dışlamaz. Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın MRG ile değerlendirilmesinde ilk inceleme tedaviden iki hafta önce, ikinci inceleme tedavi sonrası ikinci hafta ve son incelemede bundan iki hafta sonra yapılmalıdır. Yüksek magnet gücüne sahip cihazlarla

perfüzyon ve spektroskopik incelemelerde son zamanlarda kullanılmaktadır. Kolin içeren bileşiklerin tedavi sonrası ölçümü ile tedaviye yanıt değerlendirilmektedir. Dokularda su moleküllerinin difüzyonu rastgeledir ve hücre membranları ve makromoleküller tarafından kısıtlanır. Neoadjuvan kemoterapi sonrası malign hücreler ölür ve hücre membranı ile intraselüler yapısı bozularak difüzyon kısıtlaması ve ADC değerlerinde artma oluşur (110-112).

Primeri bilinmeyen Aksiller Lenf Nodu Metastazı Olan Hastalar

Tüm meme kanserlerinin %1'i mamografik olarak ya da klinik muayene ile tespit edilemeyen aksiler lenf nodu metastazı ile tanı alırlar. Bu tür hastalarda MRG ile %62-86 oranında memede primer kanseri tespit ettiği gösterilmiştir (110, 114).

Lumpektomi Sonrası Pozitif Cerrahi Sınır ve Rezidü Tümörün Değerlendirilmesi

Meme koruyucu cerrahi son yıllarda meme kanserli hastalarda giderek artan sıklıkta yapılan cerrahi protokoldür. Bu hastalarda her bir yıl için lokal rekürrens riski %1-2 civarındadır. Rezidü tümör dokusu tespitinde mamografinin duyarlılığı %60-70 oranındadır. Buna karşın MRG'nin duyarlılığı %93-100, özgüllüğü ise %88-100'dür. Meme MRG postoperatif kontrastlanmayan cerrahi skar ve yağ nekrozu dokusu ile kontrastlanan rezidü tümör dokusunun ayırıcı tanısında önemlidir. Lumpektomi sonrası 9-18 ay arasında granülasyon dokusu ve skar dokusu gibi benign durumlarda kontrast tutabildiğinden rezidü araştırılması için 18.ci aydan sonra değerlendirme yapmak gerekir. Granülasyon dokusu cerrahi kavite çevresinde regüler ve homojen kontrast tutan görünüme sahiptir. Rezidü tümörün gösterilmesi için en uygun çekim cerrahi sonrası 35-42 gün olarak belirlenmesine karşın cerrah ve hasta bu çekimin çok daha önce yapılması konusunda ısrar etmektedir (110, 114, 115).

Meme kanseri için yüksek riskli hastaların taranması

Meme kanseri için yüksek risk taşıyan hastalar BRCA-1, BRCA-2 ve TP53 gen mutasyonu olanlar, birinci derece aile bireylerinde meme ya da over kanseri öyküsü olanlar, 10-30 yaş arasında göğüs bölgesine radyoterapi uygulanan hastalardır. Yüksek

riskli hastaların meme taramasında meme MRG mamografiye oranla daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Mamografi ile MRG kombine edildiğinde duyarlılığı %92.7 iken mamografi USG kombinasyonunda bu oran %52'dir. Meme MRG meme kanseri taramasında konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine yardımcı bir modalitedir. Amerikan kanser derneği(American Cancer Society) 2012 yılı yayınlarında yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %20-25 olan kadınlarda meme MRG'yi tarama yöntemi olarak tavsiye etmiştir. Yapılan farklı çalışmalarda yüksek riskli popülasyonda meme kanserinin taramasında MRG %71-100, mamografi %36-40 duyarlılığa sahiptir. Duyarlılık değerleri MRG için %81-99, mamografi için %93-99 olarak bildirilmektedir (110, 111, 116).

Meme implantlarının değerlendirilmesi

Slikon implant rüptürünün tanısında mamografi ve USG'ye göre üstün olan MRG'nin duyarlılığı %78-100, özgüllüğü % 63-91'dir. Slikon implant MRG'de özellikle nonkontrast inversiyon recovery sekanslarda hiperintens izlenir. En sık görülen intrakapsüler slikon rüptüründe kollabe olmuş implantın içinde implantı çevreleyen fibröz kapsül MRG'de anahtar deliği görünümüne neden olur. Ekstrakapsüler tipinde ise meme ya da aksillada fibröz kapsülün dışına sızmış serbest slikon izlenebilir (110).

2.6.5.2. Meme MRG İnceleme Protokolu

Manyetik alan gücü(Bo) ile sinyal gürültü oranı(SNR) arasında doğrusal bir ilişki vardır. Yüksek magnetli cihazlarda(1.5-3 Tesla (T)) SNR artar, uygun puls sekanslar kullanılarak kısa sürede yüksek uzaysal çözünürlüklü görüntüler elde edilebilir. Manyetik alan homojenitesi her iki meme alanını kapsayacak güçte olmalıdır. Düşük ve orta magnet güçlü cihazlarda(1T) uygun homojenite sağlanamaz ve kimyasal yağ baskılanmasına neden olarak görüntü kalitesini bozar. Çekim çift sarmallı özel yüzeyel meme koilleri ile gerçekleştirilmelidir. Tek veya her iki memeye yönelik yüzeyel koil gibi pek çok tipte koil bulunmaktadır. Yüzeyel koilin her iki memeyi tamamen çevrelemesi ve aksillanın görüntülenebilmesi için inceleme, solunum ve hareket artefaktlarından en az etkilenen pron pozisyonunda yapılmalıdır. Kalp ve solunum hareketleri pron pozisyonunda bile rezolüsyonda düşüklüklere yol

açabilmektedir. Bu artefaktları engellemek için faz kodlama yönü sagittal incelemelerde superior- inferior, aksiyel incelemelerde ise sag- sol eksene getirilmeli veya posteriorda kalp üzerine presatürasyon bandı uygulanmalıdır (68, 117, 118).

2.6.5.3. Kontrast Madde Kullanımı

Elemental gadolinyum toksik etkili olmakla beraber gadopentetate dimeglumine gibi şelatlarla toksik etkisi ortadan kaldırılır. Gadolinyumun paramanyetik etkisi atom çekirdeğinin dış yörüngesinde bulunan üç çiftlenmemiş elektrondan gelir.

Dinamik incelemelerde farmakokinetik modelleme temeli ile tümör vaskülarizasyonunun tanımlanabilmesi amacıyla klinikte en sık kullanılan kontrast madde gadoliniumlu bileşiklerden, gadolinium diethylene triamine penta- asetik asittir (Gd-DTPA). Paramanyetik kontrast maddelerin yan etkileri oldukça nadir olup allerji riski çok düşüktür. Gd-DTPA normalde matür kan damarlarına yavaşça diffüze olmaktadır. Bununla birlikte kanser dokusunda görülen anjiyogenetik süreçte, kontrast madde tümör dokusu içine kaçış göstermektedir. Bolus enjeksiyondan sonra kontrast maddenin kapillerlerde yoğun olması nedeniyle kontrast maddenin yaklaşık %50'si intertisyel aralığa hızlı bir geçiş göstermektedir. Bu erken fazı takiben kontrast maddenin difüzyon hızı düşüş gösterir ve plazma ile intertisyel aralıktaki kontrast madde konsantrasyonu eşitlendikten sonra kontrast madde vasküler aralığa geri dönmeye başlar. Bu kinetiğin hızı, intertisyel mesafenin büyüklüğü ile doğru orantı göstermektedir. Dar intertisyel aralıktaki konsantrasyon eşitlenmesi 20 saniye, geniş intertisyel aralıktaki ise 3-5 dakika arasındadır. Bu teknikte, malign tümörlerin büyük bölümü hızlı ve yüksek kontrast tutmakla birlikte bazen malign-benign patolojilerin ayırıcı tanısında güçlükler yaşanmaktadır (118, 119).

2.6.5.4.Meme MRG'nin Zamanlaması

Premenapozal genç kadınlarda menstrüel siklusda meydana gelen hormonal değişiklikler kontrast madde verilmesini takiben normal glandüler dokunun kontrastlanmasına neden olarak yalancı pozitifliklere neden olmaktadır. Benzer şekilde bu dönemde var olan malign lezyonu da gizleyip yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkarabilir. Menstrüel siklusu 28 gün olan kadınlarda siklusun 3-14 günleri arasında

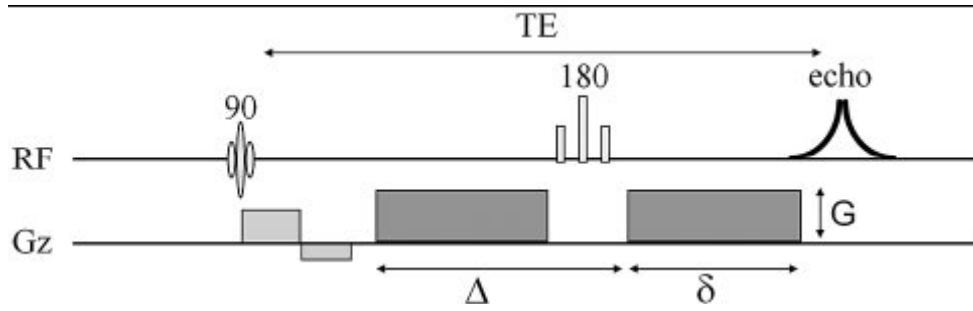
folüküler fazda hormonal dalgalanmaların en az olduğu dönem olup MRG çekiminin bu dönemde yapılması önerilmektedir (120).

2.6.5.5. Meme Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

İnvaziv meme kanserinin tanısında dinamik kontrastlı meme MRG nin duyarlılığı %94-99 olmasına karşın, özgüllüğü % 37-86 oranında olup oldukça düşüktür. Son yıllarda ultrafast MR teknikleri ile difüzyon görüntüleme ve spektroskopi gibi yeni fonksiyonel sekansların geliştirilmesi meme MRG'nin özgüllüğünü artırmıştır. Difüzyon MRG'nin temel özelliği doku içindeki su moleküllerinin hareketlerini yansıtması, böylece doku integrasyonu hakkında bilgi sağlamasıdır. Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastgele hareketlerine difüzyon denir. Çevrede sınırlayıcı bir yapı yoksa bu hareket her yöne doğru randomize devam eder, bu tür difüzyona izotropik difüzyon adı verilir. Hücre zarı gibi sınırlayıcı yapıların varlığında difüzyon yöne bağlı olmak zorundadır. Bu tür difüzyona da anizotropik difüzyon adı verilir. Normal dokulardaki randomize difüzyon enfarkt gibi sitotoksik ödeme yol açan durumlarda hücre şişmesine bağlı olarak difüzyon kısıtlanır. Konvansiyonel MRG'de su molekülleriyle doku içindeki difüzyon olayının, elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok küçüktür. Difüzyon MRG'de ise çok güçlü manyetik gradientler eşliğinde eko-planar sekansı kullanılarak su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır (121, 123).

Meme lezyonlarının difüzyon görüntülemesinde en sık kullanılan sekans single-shot echo planar imaging (SS EPI)'dir. Yüksek kontrast çözünürlüğüne karşın kimyasal kayma ve duyarlılık artefaktının fazla görülmesi dezavantajdır. SS EPI, Sensitivity Encoding (SENSE) gibi sekanslar ile kombine edildiğinde görüntüde oluşan distorsiyon, kimyasal kayma ve duyarlılık artefaktı gibi sorunlar önemli oranda azaltılır. Görüntü matriksinin azaltılması veya görüntü alanının (field of view (FOV)) artırılması distorsiyonu engelleyebilir (121-124).

Dokudaki difüzyonu ölçebilmek için kullanılacak sekansa, Stejskal-Tanner sekansı olarak da bilinen biri 180 derece pulsunun önüne, diğeri arkasına olmak üzere güçleri eşit iki adet güçlü gradient (difüzyon gradientleri) eklenir. Eksite edilen protonlar birinci gradientle defaze, ikinci gradientle refaze edilirler. Bu süreçte protonların defaze ve refaze olan miktarı aynı olduğundan güçlü bir sinyal elde edilir.



Şekil 1. Spin eko difüzyon MR diyagramı(125).

G: gradientin gücü, δ : gradientin süresi, Δ : iki gradient pulsu arasındaki süre.

Elde edilen bu sinyalin difüzyon ağırlığını b değeri, yani uygulanan ekstra gradientin gücü ve uygulanma süresi belirler. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdlü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır. Zaten difüzyonun in vivo ölçümü güçlü gradientlerin geliştirilmesinden sonra mümkün olmuştur. Difüzyon katsayısı – moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir (serbest difüzyon); ancak dokularda su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücrelerarası yapılarca sınırlanır (kısıtlanmış difüzyon). Difüzyon katsayısını etkileyen faktörler arasında hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar, viskozite ve ısı gibi ortamın fiziksel-kimyasal özellikleri, hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, myelinizasyon derecesi sayılabilir. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir, katsayı bu eğrinin eğimidir (121, 125).

ADC = apparent diffusion coefficient (görünür difüzyon katsayısı): Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünürdeki difüzyon katsayısı (ADC) deyimi kullanılır; çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır. İki gradient arasında, ortamdaki protonların hareketi nedeniyle faz farkları oluşturmuşsa refaze olan miktarda azalma olur ve sinyal azalır. ADC haritaları elde etmek için biri difüzyon gradientli diğeri gradientsiz iki görüntü alınır. ADC değeri bu iki görüntünün sinyal oranlarının negatif logaritmasıdır (121, 124, 125).

Eko-planar difüzyon MRG’de matematiksel ADC değerleri iki ana yöntemle ölçülmektedir. Birincisi Stejskal-Tanner formülüdür, diğeri ise ADC haritası üzerinden yapılan doğrudan ölçümdür. Her ikisinde de öncelikle istenilen bölge ve bölgelerde ROI (region of interest) ve/veya piksel lens ölçümleri alınır. ROI istenildiği kadar geniş olabilir. Piksel lens ise 1’den 16’ya kadar pikseli kapsayabilir. Bu ölçümler alındıktan sonra ADC değerini bulmak için Stejskal-Tanner formülünden veya ADC haritasında piksel değerinden hesaplama yapılır. Stejskal-Tanner formülü şöyledir: $ADC = -(1/b) \ln(S/S_0)$. Burada S_0 , $b=0$ veya $b=50$ T’deki piksel değeridir (T=trace). S ise $b=1000$ sec/mm²’deki piksel değeridir. $\ln$ doğal logaritmadır ve $1/b$ ’deki $b=1000$ ’dir.

İkinci yöntem olan ADC haritasında piksel değerinden doğrudan hesaplama ise çok daha kolay ve güvenilirdir. Örneğin bir ADC haritasında elde ettiğimiz piksel değeri veya ortalama ROI değeri 84.35 ise, bu 0.84 olarak ifade edilip 10^{-3} mm²/saniye ile çarpılır. ADC değer ölçümleriyle birlikte difüzyon MRG bir fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak tanı ve ayırıcı tanıda önemli katkılar sağlayabilmektedir. Kontrast madde kullanımına gerek olmaması, uygulamanın kolay olup görüntülerin saniyeler içinde elde edilebilmesi önemli avantajlardır (122-125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 2012 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Bu tarihler arasında meme MRG tetkiki için bölümümüze başvuran, mamografi ya da ultrasonografi ile memede solid kitle varlığı saptanan, mevcut kitle boyutları 10 mm veya üzerinde olan, klinikçe meme MRG incelemeleri talep edilen 82 kadın hastaya dinamik kontrastlı meme MRG protokolü ile beraber difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) sekansı uygulandı. Tüm olgularda ince iğne aspirasyon biyopsisi, tru-cut biyopsi veya cerrahi spesmen ile sitolojik ve histopatolojik tanıya gidildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri kitle şeklinde kontrast tutulumu gösteren solid lezyonlar ile memede malign-benign lezyon ayrımı konusunda konvansiyonel meme görüntüleme yöntemleri ile yorum yapılamayan, aynı memede ya da karşı memede ek lezyon varlığı araştırılan veya dens meme dokusu içerisinde lezyon varlığı araştırılan BI-RADS II, BI-RADS III, BI-RADS IV ve BI-RADS V lezyonlar olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak lezyon saptanan hastalarda sağlıklı diğer meme değerlendirmeye alındı. Premenopozal dönemdeki olgularda menstrüel siklusun ADC değerleri üzerindeki olası etkilerinden kaçınmak amacı ile meme MRG tetkiki siklusun 7. – 17. günleri arasında uygulandı.

Meme MR incelemeleri kliniğimizde bulunan 1,5 Tesla MR cihazı (Magnetom Avanto Siemens, Erlangen, Almanya) ile gerçekleştirilmiştir. Rutin meme MR inceleme protokolü olarak tüm hastalarda, aksiyal planda TSE T1 yağ baskısız ve T2 ağırlıklı yağ baskılı ve baskısız 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 antekubiteal bölgeden damar yolu açılarak

gadolinium 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 ms, TE: 8 ms, matris: 256 x 256, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0,3 mm şeklindeydi. TSE T2 ağırlıklı sekans ise TR: 5000 ms, TE: 110 ms, matris: 256 x 256, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0,3 mm idi. Kontrastlı dinamik çalışma için TR: 5,16 ms, TE: 2,38 ms, flip angle: 10 derece, matris: 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 T1 görüntüler alınmıştır.

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 ms, TE: 84 ms, matris: 256 x 256, kesit kalınlığı 4 mm ve kesit aralığı 2 mm olacak şekilde düzenlenmiştir. Her bir kesit için, 50, 200, 500 ve 800 sn / mm² olan 4 farklı b değeri kullanılmıştır.

Siemens MR konsolunda standart olarak bulunan subtraksiyon programı kullanılarak; piksel bazında kontrast öncesi görüntüler, karşılığı olan kontrast sonrası görüntülerden çıkarılarak kontrastlanma profilinin ortaya konmasında yardımcı olan subtrakte seriler elde edildi. Görüntüler Leonardo iş istasyonuna aktararak dinamik kontrastlı görüntülerden lezyonların zaman/sinyal eğrisi çizildi. Lezyonlar kontrast tutulum dinamiklerine göre kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirildi. ADC haritasında lezyonun difüzyon kısıtlılık değerinin kantitatif olarak değerlendirilmesinde ölçüm yapılacak alanının tespit edilmesi, subtrakte görüntülerde ise lezyonun kontrastlanma kinetiğinin değerlendirilmesinde yine ölçülmek istenen yerin tespitinde iş istasyonundaki standart ölçüm alanı (ROI) kullanıldı.

Meme görüntüler iki radyolog tarafından değerlendirildi. Değerlendirilmede lezyonun morfolojisi, kontrast tutulum paterni ile dinamik özellikleri, difüzyon kısıtlılığı olup olmadığı ve ortalama ADC değeri, normal meme parankimi ortalama ADC değeri ile ikincil bir lezyonun varlığının araştırılması göz önünde bulunduruldu.

Dinamik kontrastlı meme MRG bulgularına göre lezyonlar BI-RADS sistemine göre derecelendirildi.

BI-RADS-1: Normal bulgular (anormal kontrast tutulumu yok ise)

BI-RADS-2: Benign bulgular (benign özellikte kontrastlanmalar var)

BI-RADS-3: Muhtemelen benign bulgular (benign morfoloji ve olası benign kontrastlanmalar var)

BI-RADS-4: Kuşkulu bulgular (şüpheli morfolojik ya da kinetik özellikler var)

BI-RADS-5: Yüksek olasılık ile malignite düşündüren bulgular (şüpheli morfolojik ve kinetik özellikler var)

İstatistiki hesaplamalar açısından BI-RADS-1,2 ve 3 bulgular benign, BI-RADS-4 ve 5 bulgular malign olarak kabul edildi.

Meme kitlelerinin MR görüntüleri ve ADC ölçümleri histopatolojileri ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. İş istasyonuna (Leonardo Siemens) gönderilen dinamik ve DAG'e postproses işlemler yapıldı. Difüzyon ağırlıklı görüntüler değerlendirilmeden önce her lezyonun konvansiyonel sekanslarda yeri belirlendi. Dinamik görüntülerden substrakte, MIP ve multiplanar rekonstruksiyon (MPR) görüntüler oluşturularak postproses software programları yardımı ile en fazla kontrastlanan alana ROI yerleştirildi ve zamana göre kontrastlanma eğrileri elde edildi. ADC ölçümleri piksel değerinden doğrudan hesaplama ile yapıldı. Ölçümler kitleden ve aynı memenin normal fibroglandüler dokusundan manuel ROI yerleştirilerek değerlendirildi. ROI büyüklüğü $0,24\pm0,5$ olarak alındı ve ölçümler birkaç kez tekrarlandı.

İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows version 13.0 kullanıldı. Nicel değişkenlere ilişkin veriler ortalama+-standart sapma ile, nitel değişkenlere ilişkin veriler ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Nicel veriler Shapiro Wilk normallik testi sonucu normal dağılım göstermediği saptandı ($p<0.05$). Histopatoloji sonuçlarına göre malign, benign kitleler ve normal fibroglandüler doku ADC değerleri arasındaki farkların anlamlılığı istatistiksel olarak Kruskal-Wallis testi ve Conover ikili karşılaştırma testi kullanıldı. Benign-malign lezyon; benign- normal fibroglandüler doku, malign- normal fibroglandüler doku arasındaki ADC değerlerinin farklılığının anlamlılığı ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

Benign ve malign meme lezyonlarının ayrımında ise ROC analizi ve tanı testi ölçütleri (duyarlılık ve özgüllük oranları) kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Hastaların meme MRG'leri mamografi ve/veya meme USG bulguları ile beraber değerlendirildi. Meme MRG'de hastaların lezyonlarının yerleşimi, kitle formu oluşturup oluşturmadığı, şekli, kontur özellikleri gibi morfolojik özelliklerinin yanı sıra kontrast tutma şekli ve kinetik özellikleri ile de fonksiyonel olarak değerlendirildi. Morfolojik özelliklerde kitlenin şekli (yuvarlak, oval, lobule, düzensiz) ve konturu (düzgün, düzensiz veya spiküle) dikkate alındı. Bunlarla birlikte lezyon yerleşim yeri sağ veya sol memedeki kadranına göre kaydedildi.

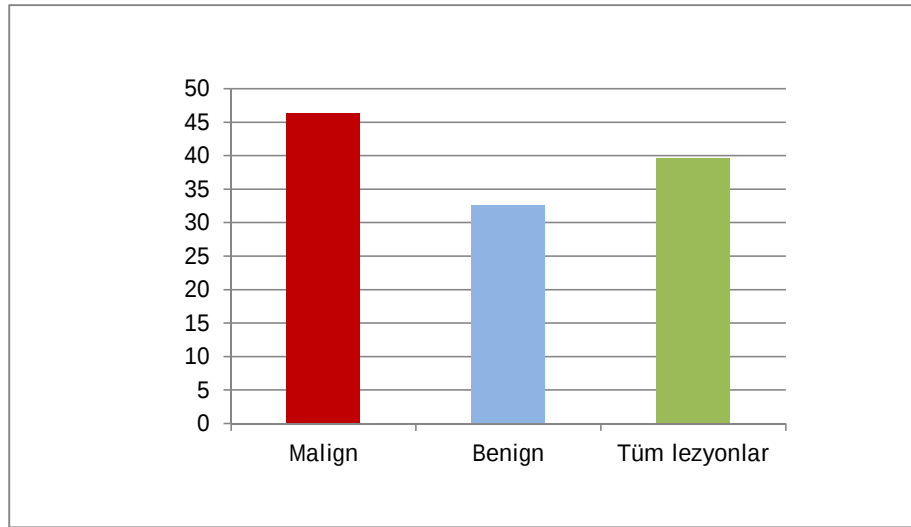
Kontrastlanma paternlerinde; homojen veya heterojen boyanma, periferik kontrastlanma, boyanan veya boyanmayan internal septa varlığı, santral boyanma özellikleri değerlendirildi. Lezyonlar kontrast tutulum dinamiklerine göre kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirildi. Bu amaçla lezyon üzerinden 'region-of-interest' (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; kontrastlanmanın zaman ile sürekli artması, plato eğri kontrast madde enjeksiyonu sonrası 2-3. dakikada maksimum sinyal intensitesi görülen ve bu seviyede sabit kalan eğri olarak belirlendi. Wash-out eğri ise sinyal intensitesinde 2-3 dakikada pik kontrastlanma gösteren ve sonrasında sinyal intensitesi düşen eğri olarak kabul edildi.

Bu kriterler temel alınarak kitlelerde MRG BI-RADS sınıflaması yapıldı. Buna göre BIRADS 4, 5 lezyonlar malign; BI-RADS 2 ve 3 lezyonlar benign kabul edilerek kitlelerin histopatoloji sonuçları ile Kappa uyum katsayısına göre karşılaştırma yapıldı.

Çalışmamızda dinamik kontrastlı meme MRG ile 82 bayan hastada toplam 91 solid lezyon izlendi. Bu lezyonların 47'si histopatolojik olarak malign özellikteydi. Tüm hastaların yaş ortalaması 39.72 ± 1.35 olarak bulundu. Histopatoloji sonucuna göre benign tanı alan 44 hastanın yaş ortalaması: 32.61 ± 1.58 , malign tanılı 47 hastanın yaş ortalaması: 46.38 ± 1.67 idi. Tüm lezyonların ortalama boyutu 29.83 ± 1.60 , benign 44 lezyonun ortalama boyutu 29.04 ± 2.52 mm iken, malign 47 lezyonun ortalama lezyon boyutu 30.57 ± 2.03 mm idi. Yaş ile histopatoloji arasında yapılan Mann-Whitney testine göre anlamlı bir ilişki varken ($p=0.001$), lezyon boyutu ile histopatolojik görünüm arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.268$) (Tablo 1, Şekil 2).

Tablo 1. Yaş ve lezyon boyutu için histopatoloji sonucuna göre tanımlayıcı istatistikler.

		N	Mean	Std.deviasyon	Std.Error	Minimum	Maximum	p
YAŞ	Benign	44	32,61	10,53	1,58	19	58	,0001
	Malign	47	46,38	11,45	1,67	24	83	,0001
BOYUT	Benign	44	29,04	16,77	2,52	11	90	,0268
	Malign	47	30,57	13,97	2,03	11	70	,0268



Şekil 2. Malign ve benign hastaların yaş ortalaması.

İncelenen solid meme kitleleri histopatolojik olarak alt sınıflarına ayrıldı (Tablo 2). Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamına MRG inceleme öncesi US, 15 tanesine

de US ile beraber MM tetkiki yapıldı. Dinamik kontrastlı meme MRG’de lezyonların morfolojik ve kontrastlanma paternleri ile dinamik eğrileri dikkate alınarak BI-RADS sınıflaması yapıldı. Buna göre 23 lezyon BI-RADS 2,18 lezyon BI-RADS 3,20 lezyon BI-RADS 4 ve 30 lezyon BI-RADS 5 olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 2. Lezyonların radyolojik özellikleri ya da histopatolojik sonuçlarına göre dağılımı.

Benign Lezyon (n=44)	Histopatolojik tanı	N(%)
	Fibroadenom	33(%75)
Malign Lezyon (n=47)	Hamartom	5(%11,4)
	Mastit	6(%13,6)
	İnvaziv Duktal ca	36(%76,5)
	İnvaziv Lobüler Ca	4(%8,5)
	DKIS	4(%8,5)
	Müsinöz karsinom	3(%6,5)

Tablo 3. Benign ve malign solid meme lezyonlarının MRG’ye göre BI-RADS sınıflaması.

BI-RADS Kategori	Histopatoloji		Toplam
	Benign	Malign	
BI-RADS 2	23 %52,3	0 %0	23 %25,3
BI-RADS 3	19 %36,4	1 %4,2	20 %19,9
BI-RADS 4	2 %11,3	16 %31,9	18 %21,9
BI-RADS 5	0 % 0	30 % 63,9	30 %32,9
Toplam	44 %100	47 %100	91 %100

Değerlendirilmeye alınan benign ve solid meme lezyonlarının dinamik kontrastlı meme MRG’de morfolojik özellikleri ve kontrastlanma paternleri belirlendi (Tablo 4, Tablo 5). Histopatolojik olarak 43 benign kitlenin 24’ü sol memede,20’si sağ memede ve en sık üst dış kadranda yerleşmişti. MRG’de 22 lezyon lobüle, 14 lezyon oval, 5 lezyon yuvarlak ve 3 lezyon düzensiz şekilli idi. Kontur özelliğine göre 38 lezyon

düzgün, 6 lezyon düzensiz kontura sahipken benign lezyonlardan hiçbiri spüküle konturlu değildi. Kontrastlanma paternlerine göre; 24'ü homojen, 19'u heterojen, 1'i periferik boyanmakta idi. Ayrıca fibroadenom olduğu bilinen 3 lezyonda boyanmayan internal septa mevcut idi. Benign kitlelerin 24'ünde persistan gittikçe artan (tip1) kinetik eğrisi 19'unda plato tarzı (tip2) eğri ve 1'inde wash-out tipi kinetik eğri (tip3) saptandı. MRG özelliklerine göre histopatolojik olarak benign lezyonların 23'ü BI-RADS 2; 19'u BI-RADS 3; 2'si BI-RADS 4 olarak değerlendirildi.

Tablo 4. Benign meme lezyonlarının MRG'de izlenen morfolojik özellikleri ve kontrastlanma paternlerinin dağılımı

MRG bulguları	Karakteristik	N	%
Kitlenin şekli	Yuvarlak	5	11,3
	Oval	14	31,8
	Lobüle	22	50
	Düzensiz	3	6,9
Kitlenin kenar özelliği	Düzgün	38	86,4
	Düzensiz	6	13,6
	Spüküle	0	0
Kitlenin internal kontrastlanması	Homojen	24	54,5
	Heterojen	19	43,2
	Periferik	1	2,3

Histopatolojik olarak 47 malign kitlenin 27'si sol memede, 20'si sağ memede ve en sık üst dış kadranda yerleşmişti. MRG'de 20 lezyon lobüle, 27 lezyon düzensiz şekilli idi. Kontur özelliğine göre 3 lezyon düzgün, 16 lezyon düzensiz ve 28 lezyon spüküle konturluydu. Kontrastlanma paternlerine göre; 19'u homojen, 15'i heterojen, 13'ü periferik boyanmakta idi. Malign kitlelerin 2'sinde persistan gittikçe artan (tip1) kinetik eğrisi, 24'ünde plato tarzı (tip2) eğri ve 21'inde wash-out tipi kinetik eğri (tip3) saptandı. MRG özelliklerine göre histopatolojik olarak malign lezyonların 1'i BI-RADS 3; 16'sı BI-RADS 4; 30'u BI-RADS 5 olarak değerlendirildi.

Tablo 5. Malign meme lezyonlarının MRG’de izlenen morfolojik özellikleri ve kontrastlanma paternlerinin dağılımı.

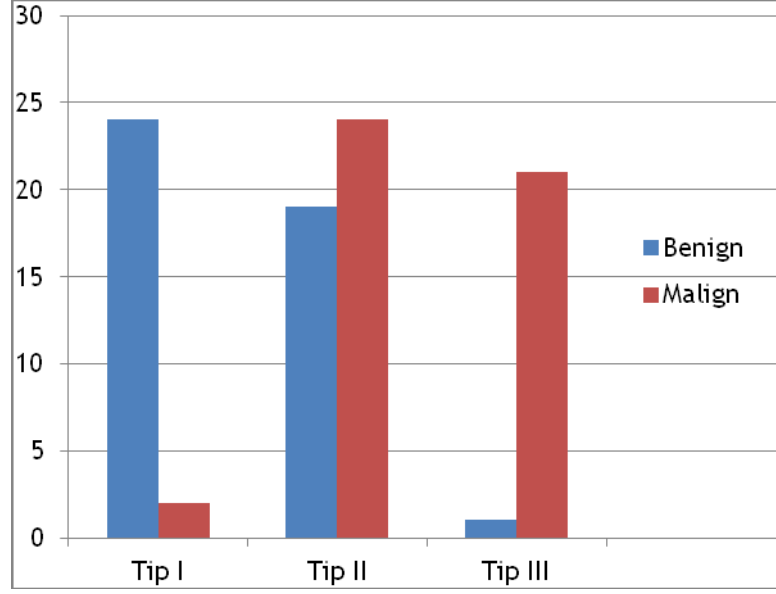
MRG bulguları	Karakteristik	N	%
Kitlenin şekli	Yuvarlak	0	0
	Oval	0	0
	Lobüle	20	42,5
	Düzensiz	27	57,5
Kitlenin kenar özelliği	Düzgün	3	6,4
	Düzensiz	16	34,1
	Spüküle	28	59,5
Kitlenin internal kontrastlanması	Homojen	19	40,4
	Heterojen	15	31,9
	Periferik	13	27,7

Kırk dört benign hastanın 42’si MRG ile BI-RADS 2-3 olarak benign; 2’si ise BIRADS 4 malign olarak değerlendirilmişti. Kırk yedi malign hastanın ise 1’i MRG ile BI-RADS 3 olarak benign; 46’sı ise BI-RADS 4-5 olarak malign olarak değerlendirilmişti.

Dinamik MR görüntülemesindeki Tip I kinetik eğriye sahip hastalardaki 24 (%92) lezyon benign, 2(%8) lezyon maligndi. Tip II eğri gösteren 19 (%44) lezyon benign, 24(%56) lezyon maligndi. Tip III eğri gösteren lezyonların ise 1 (%4.5)’i benign iken, 21 (%95.5)’i maligndi (Tablo 6 ve Şekil 3).

Tablo 6. Histopatolojik olarak malign ve benign lezyonların MRG BI-RADS sınıflamasına göre kontrastlanma eğrilerinin dağılımı.

BI-RADS	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Toplam
BI-RADS 2	15(%16,4)	8(%9)	-	23(%25,4)
BI-RADS 3	9(%9,8)	11(%9,8)	-	20(%19,6)
BI-RADS 4	1(%2,2)	13(%15,4)	4(%4,4)	18(%22)
BI-RADS 5	-	12(%13,2)	18(%19,8)	30(%33)
Toplam	25(%28,4)	44(%45,4)	22(%23,2)	91(%100)



Şekil 3. Kontrast-zaman eğrileri ile histopatoloji arasındaki ilişki

Histopatolojik olarak malign ve benign lezyonların MRG BI-RADS sınıflamasına göre kontrastlanma eğrilerinin dağılımı aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 7 ve Tablo 8).

Tablo 7. Histopatolojik olarak malign lezyonların MRG BI-RADS sınıflamasına göre kontrastlanma eğrilerinin dağılımı.

BI-RADS	Tip 1	Tip 2	Tip 3
BI-RADS 3	1(%2,1)	-	-
BI-RADS 4	1(%2,1)	12(%25,5)	3(%6,4)
BI-RADS 5	-	12(%25,5)	18(%38,3)

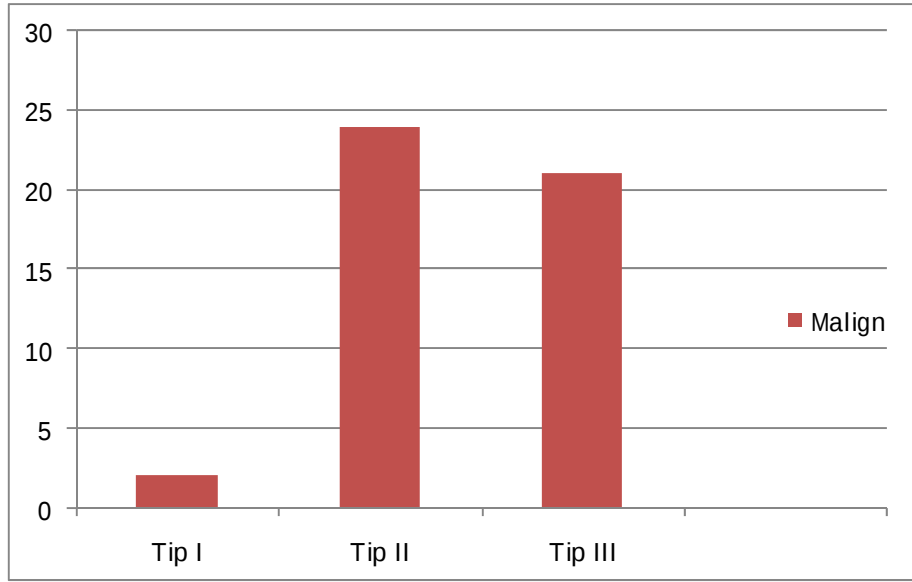
Tablo 8. Histopatolojik olarak benign lezyonların MRG BI-RADS sınıflamasına göre kontrastlanma eğrilerinin dağılımı.

BI-RADS	Tip 1	Tip 2	Tip 3
BI-RADS 2	15(%35)	8(%18.6)	-
BI-RADS 3	9(%20.5)	10(%22.7)	-
BI-RADS 4	-	1(%2.3)	1(%2.3)

Malign lezyonların kontrast-zaman eğrisi dağılımı ve alt gruplarının kontrastlanma eğrilerinin dağılımı aşağıda belirtilmiştir (Tablo 9 ve Şekil 4).

Tablo 9. Malign lezyonların alt gruplarına göre kontrastlanma eğrilerinin dağılımı

Histopatoloji	Tip I	Tip II	Tip III	Toplam
IDK	-	18	18	36
ILK	1	2	1	4
DKIS	1	2	1	4
MÜSİNÖZ KARSİNOM	-	2	1	3
Toplam	2	24	21	47

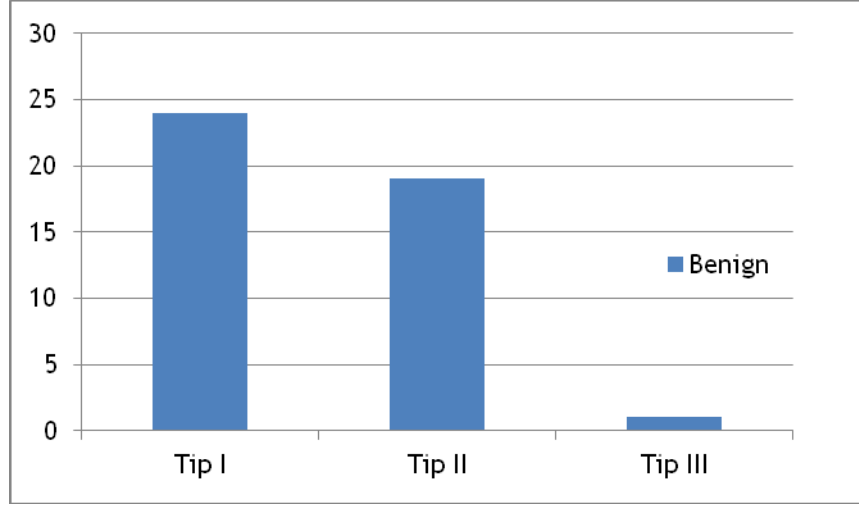


Şekil 4. Malign lezyonların kontrast-zaman eğrisi dağılımı

Benign lezyonların kontrast-zaman eğrisi dağılımı ve alt gruplarının kontrastlanma eğrilerinin dağılımı aşağıda belirtilmiştir (Tablo 10 ve Şekil 5).

Tablo 10. Benign lezyonların alt gruplarına göre kontrastlanma eğrilerinin dağılımı

Histopatoloji	Tip I	Tip II	Tip III	Toplam
Fibroadenom	19	14	-	33
Hamartom	3	2	-	5
Mastit	2	3	1	6
Toplam	24(%54,5)	19(%43,2)	1(%2,3)	44



Şekil 5. Benign lezyonlardaki kontrast-zaman eğrisi dağılımı.

Bu şekilde çalışmamızda benign ve malign meme lezyonlarını dinamik kontrastlı meme MRG’de morfolojik ve kinetik eğri paternlerine göre değerlendirdik, MRG BI-RADS sınıflamasını yaptık ve histopatoloji sonuçlarına göre karşılaştırdık. Buna göre malign ve benign meme lezyonlarının ayırımında dinamik kontrastlı meme MRG’nin duyarlılığını % 95.7, özgüllüğünü %61.4 ve genel doğruluk oranını da %79.1 olarak bulduk.

Çalışmamızda dinamik kontrastlı meme MRG ile malign lezyonlardan 1 olguda (%2.2) karşı meme de insidental malign odak saptanırken, 9 olguda multifokalite, 2 olguda multisentrisite ve 5 olguda hem multifokalite hem de multisentrisite tesbit edildi. Toplam 32 hastanın histolojik gradeleri incelendiğinde, tümörlerin 5’i Grade 1, 4’ü Grade 2, 13’ü Grade 2-3 ve 10’u Grade 3 olarak değerlendirildi. Tümörlerin 17’sinde lenfovasküler invazyon pozitif olarak bulundu.

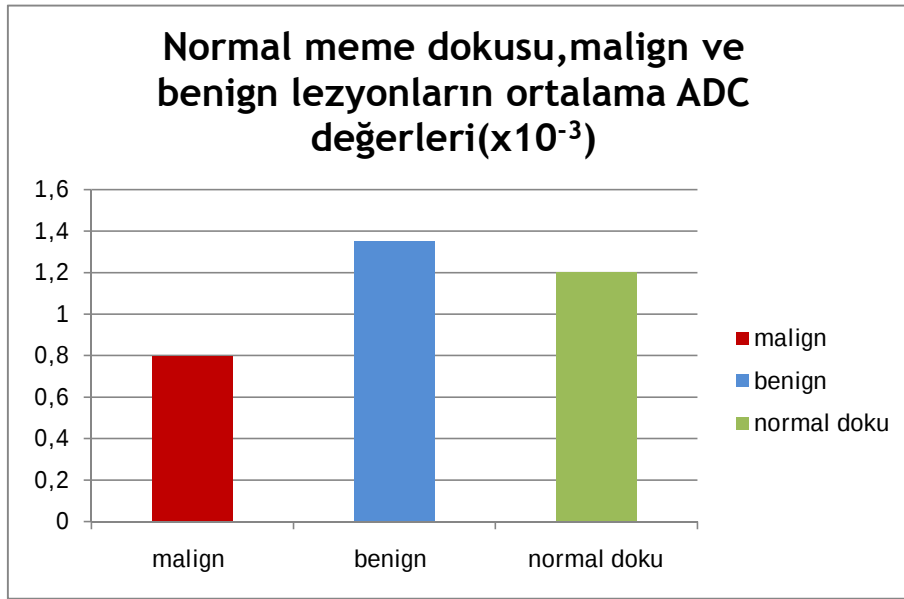
Yirmi beş hastaya aksiller diseksiyon yapılmış ve bunların 11’nde aksiller lenf nodlarında metastaz saptanmıştır. Olgular hormon reseptör (ER, PR) ve c-ErbB2 durumlarına göre pozitif ya da negatif olarak değerlendirildi. ER çalışılan 38 malign tümörün 27’sinde ER (+) iken, 29’unda PR (+) ve 15’inde c-ErbB2 (+) olarak bulundu.

Her meme kitlesinden ve aynı memenin normal fibroglandüler dokusundan manuel ADC ölçümleri yapıldı. Histopatolojik olarak benign, malign kitleler ve normal fibroglandüler doku arasında ADC değerlerinin farklılığının anlamlılığı Kruskal- Wallis test istatistiği ile ortaya kondu.

Soft ware aracılığıyla elde olunan ADC haritası üzerinde yapılan ölçüm sonuçları: 91 normal meme dokusunun en düşük ADC değeri $0.79 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$, en yüksek $2.05 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$, ortalama $1.27 \pm 0.29 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$; malign histopatolojik tanı 47 lezyonda en düşük ADC değeri $0.45 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$, en yüksek $2.12 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$, ortalama $0.80 \pm 0.39 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$; 44 klinik veya histopatolojik benign tanı 44 lezyonda en düşük ADC değeri $0.56 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$, en yüksek $1.88 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$, ortalama $1.35 \pm 0.47 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ olarak ölçüldü (Tablo 11 ve Şekil 6).

Tablo 11. Lezyon gruplarına ve normal meme parankimine göre ADC değerlerinin dağılımı (ADC değeri $\times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$).

Patoloji	Ortalama	Std. Deviasyon	Std.Hata	Minimum	Maksimum
Malign(n=47)	0.80 ± 0.39	268.73	0.39×10^{-3}	0.45×10^{-3}	2.12×10^{-3}
Benign(n=44)	1.35 ± 0.31	315.26	0.47×10^{-3}	0.56×10^{-3}	1.88×10^{-3}
Normal doku(n=91)	1.27 ± 0.30	295.10	0.30×10^{-3}	0.79×10^{-3}	2.05×10^{-3}



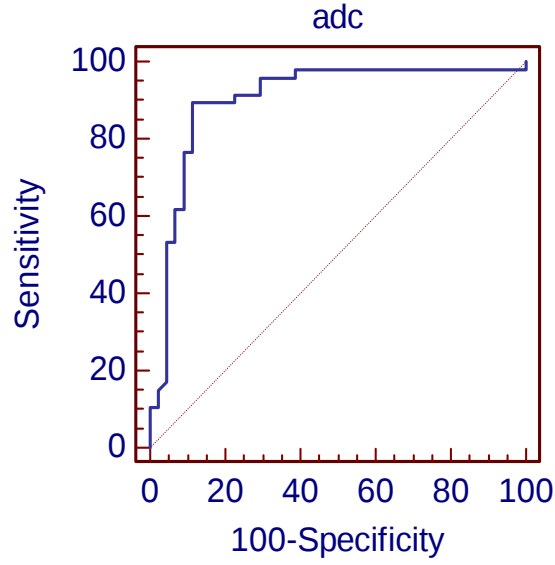
Şekil 6. Normal meme dokusu, malign ve benign lezyonların ortalama ADC değerleri.

Malign lezyonların ADC ortalaması, benign lezyonlardan ve normal fibroglandüler dokudan istatistiki olarak anlamlı şekilde düşük olup malign lezyonlar ile benign lezyonların ADC değerleri arasında da farklılık bulundu ($p=0.000$). Normal dokü ile benign lezyonlar arasında ise ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ayrıca lezyonlar kendi grupları içerisinde değerlendirildi ve subtiplerinin ADC değerleri hesaplandı. Elde olunan veriler tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo12. Lezyon subtiplerine göre ADC değerlerinin dağılımı (ADC değeri $\times 10^{-3}$ cm^2/sn).

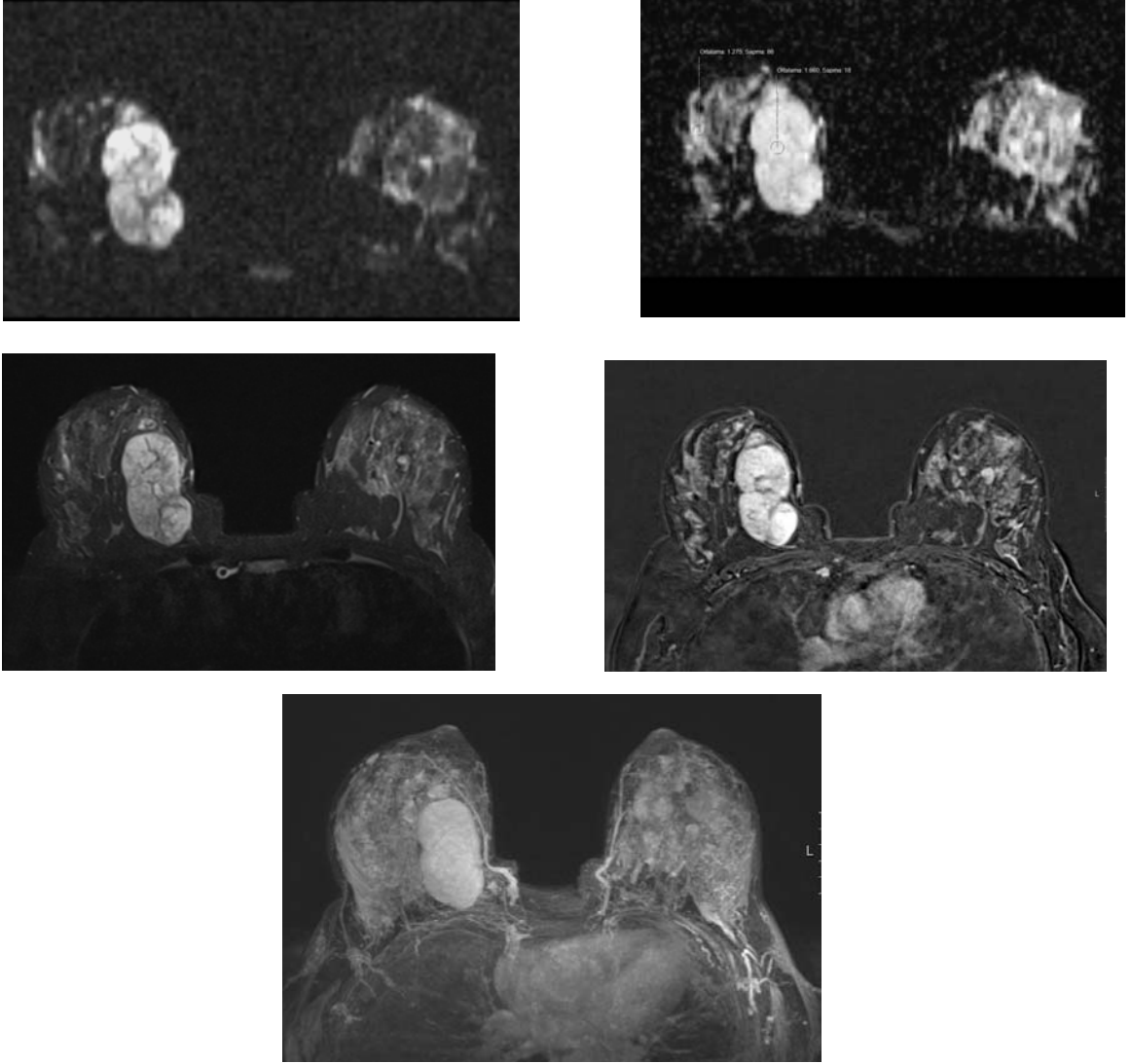
	Histopatolojik Tanı	Max.ADC değeri	MinADCdeğeri	OrtalamaADC değeri
Benign	Fibroadenom	1.88×10^{-3}	0.77×10^{-3}	1.46×10^{-3}
	Hamartom	1.27×10^{-3}	0.56×10^{-3}	1.05×10^{-3}
	Mastit	1.34×10^{-3}	0.62×10^{-3}	0.98×10^{-3}
Malign	IDK	1.25×10^{-3}	0.45×10^{-3}	0.77×10^{-3}
	ILK	0.94×10^{-3}	0.69×10^{-3}	0.81×10^{-3}
	DKIS	0.70×10^{-3}	0.50×10^{-3}	0.64×10^{-3}
	Müsinöz Karsinom	2.12×10^{-3}	0.67×10^{-3}	1.32×10^{-3}

Malign kitleler (n= 47) ile benign kitleler (n= 41) ve 91 normal meme fibroglandüler dokusuna ait ADC ölçümü sonucunda elde edilen sayısal ADC değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, tepe noktasına en yakın sınır ADC değeri $1.00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ olarak belirlendi (Şekil 7). Bu değer alındığında; malign lezyonlar için DAG'ın duyarlılığı %89.3, seçiciliği %88.6 olarak hesaplandı.



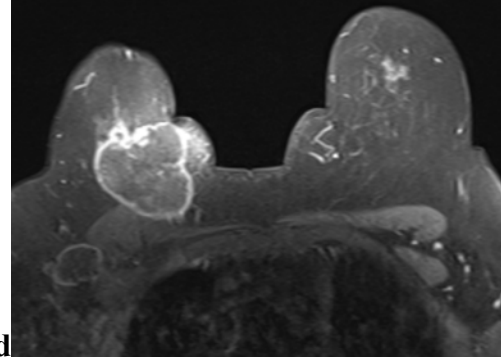
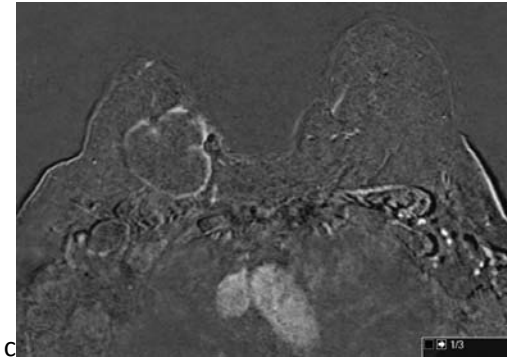
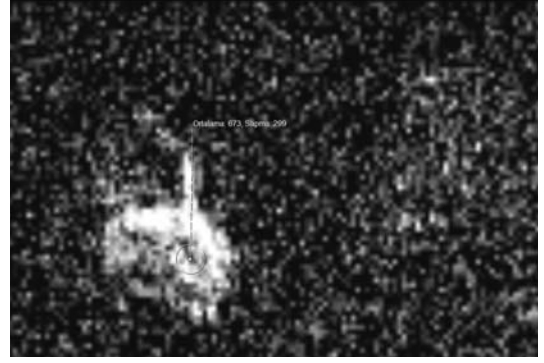
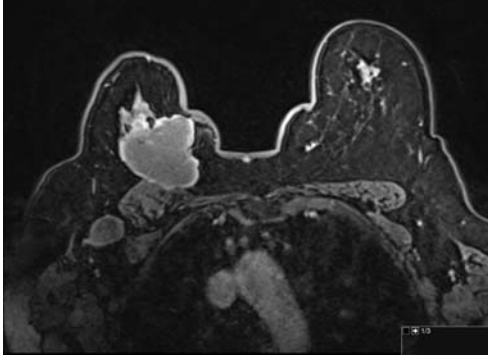
Şekil 7. ADC değerlerinin ROC analizi eğrisi
Eğri altındaki alan: 0.90

OLGU ÖRNEKLERİ



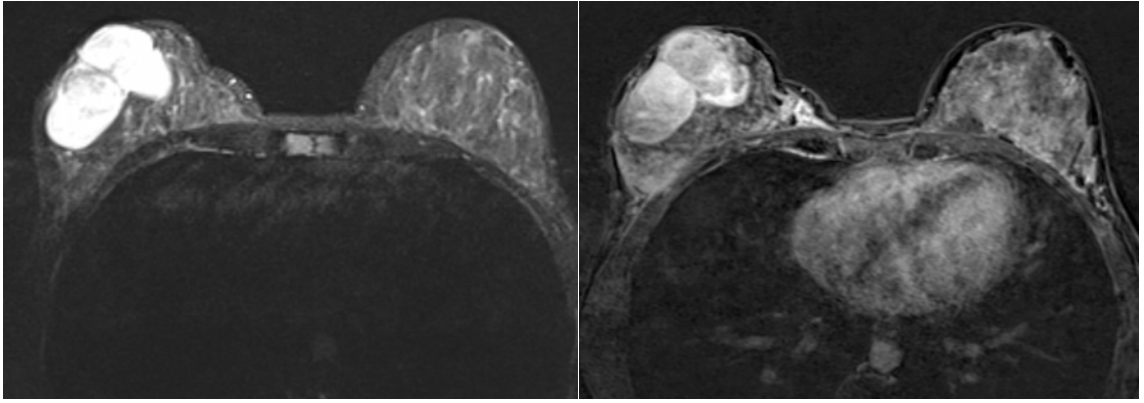
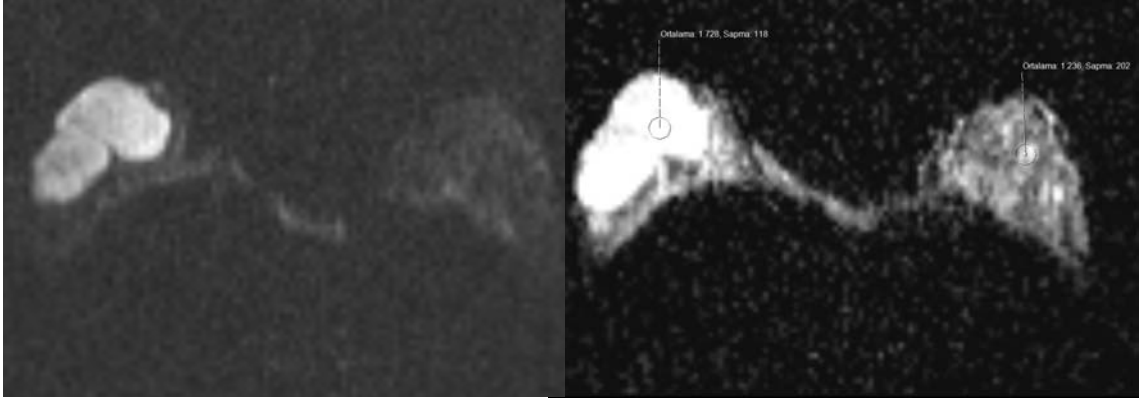
Resim 1: a. DAG'de sağ meme üst iç kadranda heterojen sinyal gösteren solid kitle **b.** ADC haritasında lezyondan alınan ADC değeri $1.66 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ ve komşuluğundaki normal meme parankiminde $1.27 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ **c.** T2 yağ baskılı aksiyel görüntüde hipointens fibröz septasyonlar **d.** Dinamik subtrakte görüntülerde kontrast tutmayan fibröz septasyonlar ile heterojen kontrastlanan solid kitle **f.** MIP görüntülerde lezyon vasküleritesi

Histopatolojik tanı: Fibroadenom



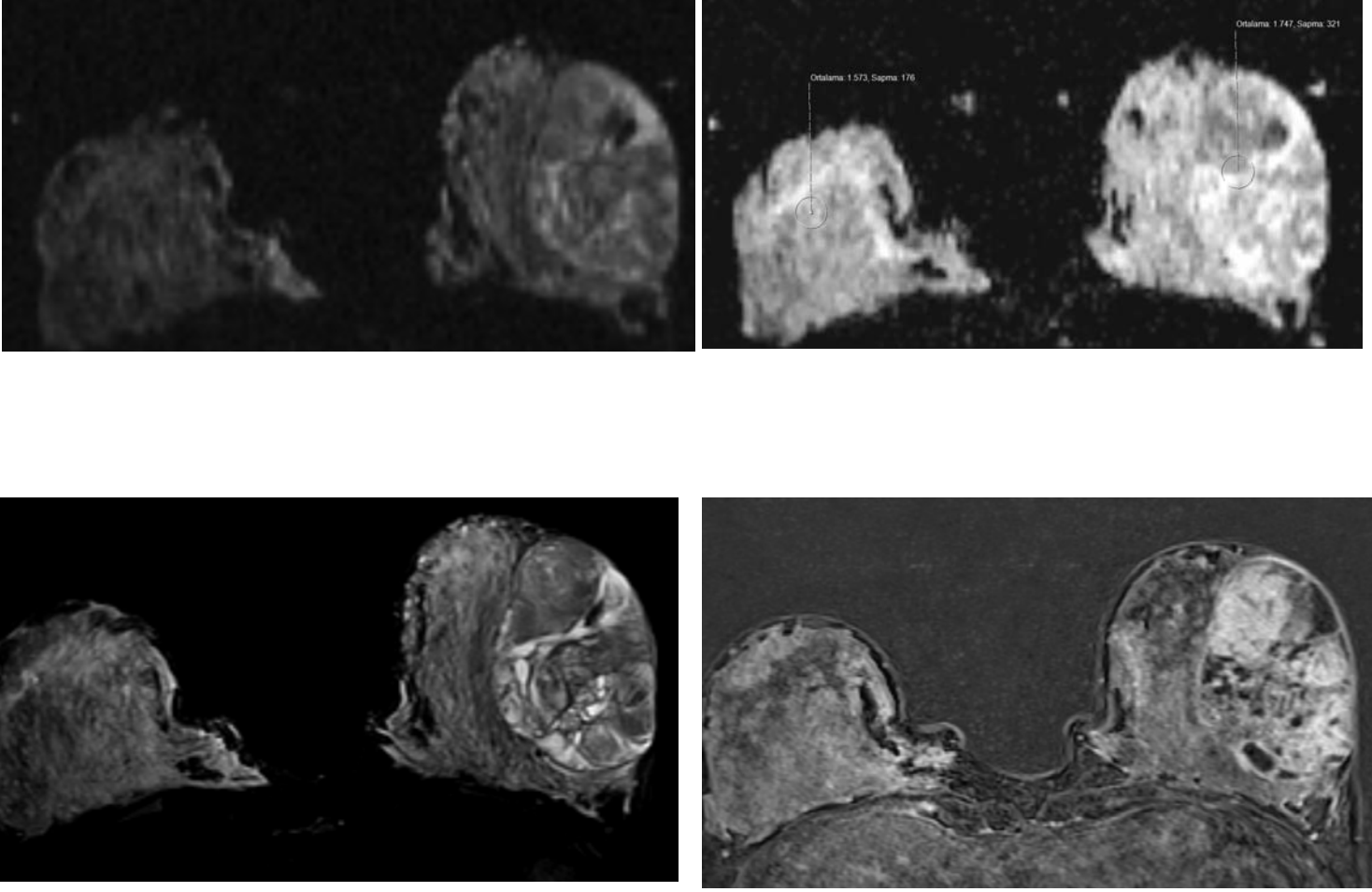
Resim 2 : a. T2 yağ baskılı aksiyel görüntüde sağ meme üst dış kadranda düzensiz konturlu kitle **b.** ADC haritasında lezyondan alınan ADC değeri $0.67 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ **c.** Dinamik subtrakte görüntüde periferik kontrastlanma **d.** T1 yağ baskılı görüntüde spüküle uzantılar ve pektoral kas invazyonu ile aksiller malign LAP.

Histopatolojik tanı: İnvaziv duktal karsinom



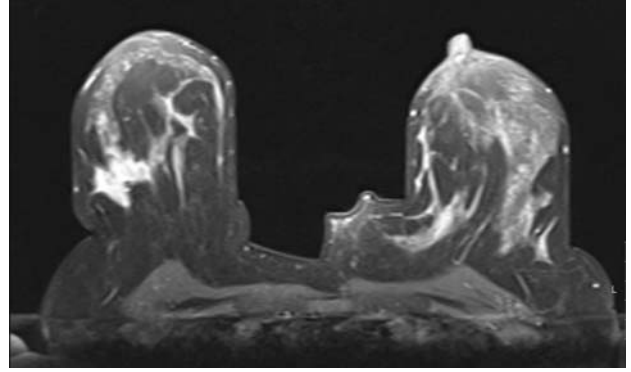
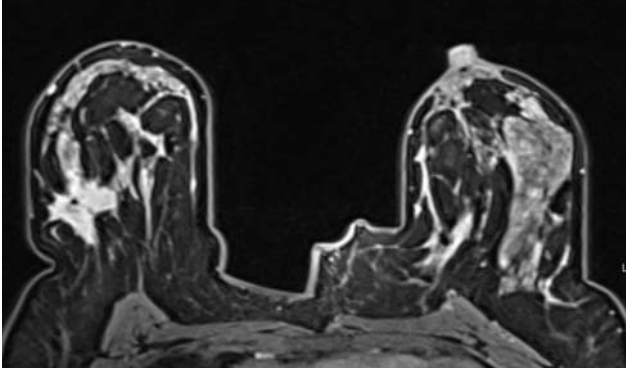
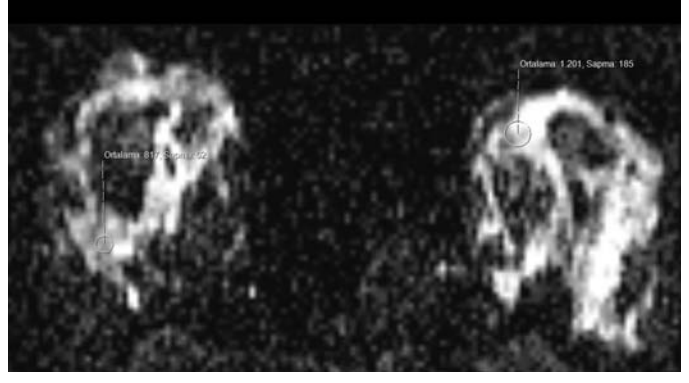
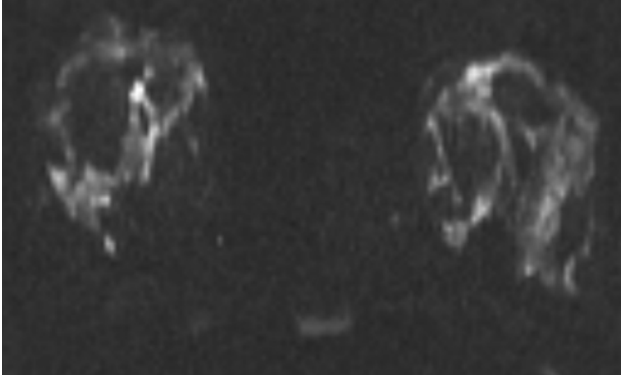
Resim 3 : **a.** Sağ meme retroareolar alanda DAG'de T2 shine etkisine bağlı sinyal artışı gösteren solid lezyon **b.** ADC haritasında lezyondan alınan ADC değeri $1.72 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ ve komşuluğundaki normal meme parankiminde $1.23 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ **c.** Aksiyel T2 yağ baskılı görüntüde sinyal artışı **d.** Yağ baskılı dinamik seride heterojen kontrast tutulumu

Histopatolojik tanı: Fibroadenom



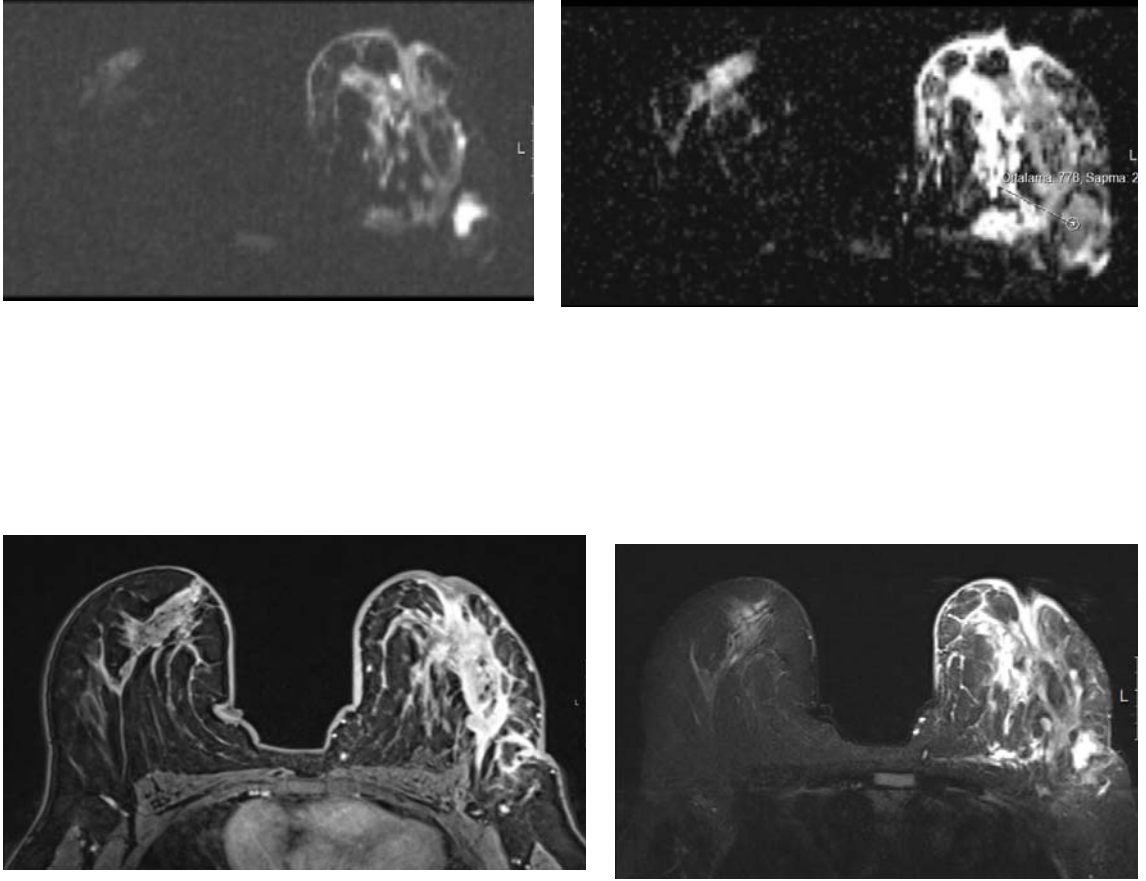
Resim 4 : a. Sol meme alt dış kadranda DAG'de hipointens sinyal gösteren solid lezyon **b.** ADC haritasında lezyondan alınan ADC değeri $1.74 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ ve karşı taraf normal meme parankiminde $1.57 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ **c.** Aksiyel T2 yağ baskılı görüntüde tübüler kistik yapılar **d.** Yağ baskılı dinamik seride homojen kontrast tutulumu

Histopatolojik tanı: Hamartom



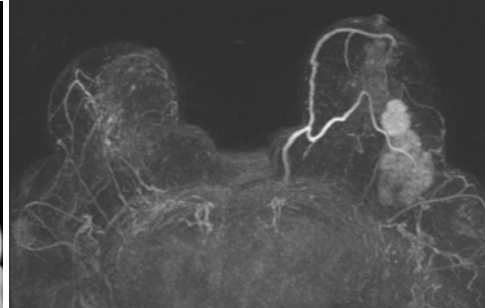
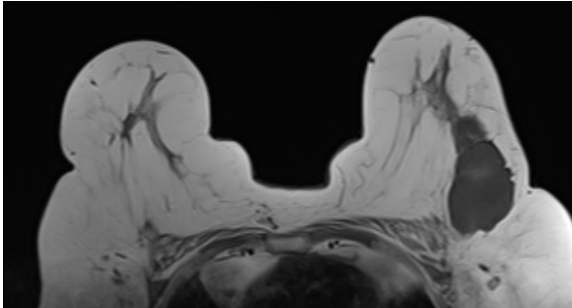
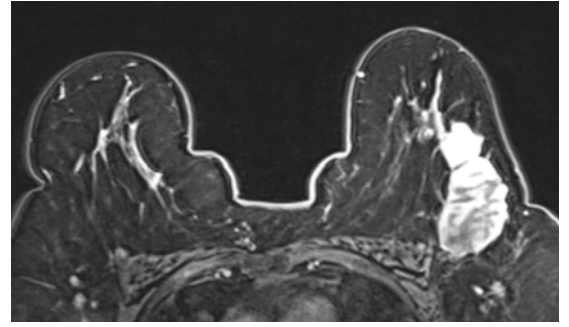
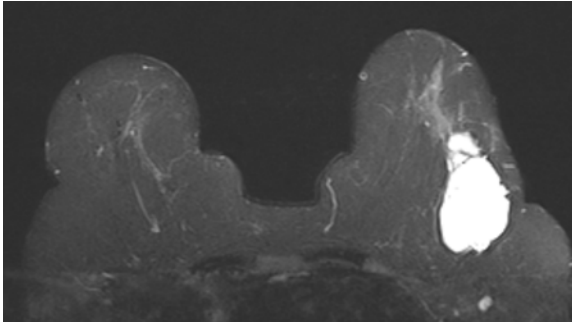
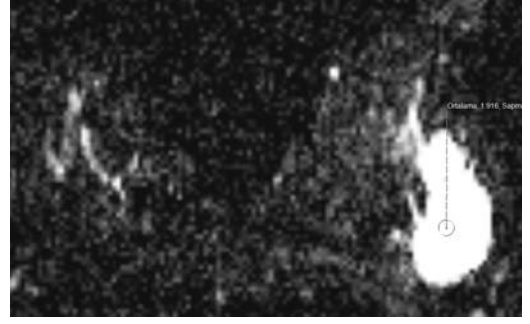
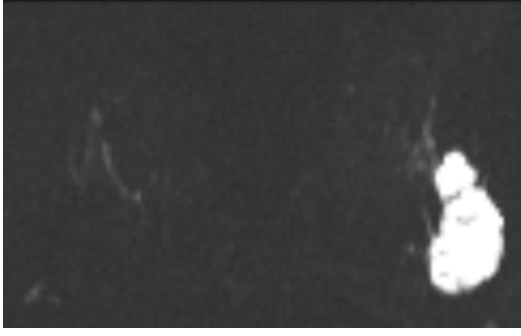
Resim 5 : **a.** Sağ meme orta dış kadranda DAG'de hipointens sinyal gösteren solid lezyon **b.** ADC haritasında lezyondan alınan ADC değeri $0.87 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ ve karşı taraf normal meme parankiminde $1.20 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ **c.** Dinamik seride heterojen kontrast tutan spüküle konturlu kitle **d.** Yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüde heterojen kontrast tutulumu

Histopatolojik tanı: İnvaziv lobuler karsinom



Resim 6 : **a.** Sol meme dış kadranda DAG'de heterojen sinyal gösteren lezyon **b.** ADC haritasında ödematöz sinyal artışı ve difüzyon kısıtlanması gösteren mastit ve apse alanları, apse alanından alınan ADC değeri $0.78 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ **c.** Dinamik seride heterojen kontrast tutan düzensiz sınırlı lezyon ve posteriorunda periferik kontrast tutan apse alanı **d.** Yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde meme başı çökük, meme cildi kalınlığı artmış ve parankimde ödematöz sinyal değişikliği

Histopatolojik tanı: Granülomatöz Mastit



Resim 7 : a. Sol meme üst dış kadranda DAG'de T2 shine etkisine bağlı olarak sinyal artışı gösteren lobule konturlu solid lezyon **b.** ADC haritasında lezyon alanından alınan ADC değeri $1.91 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ **c.** Yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde belirgin sinyal artışı **d.** Yağ baskılı dinamik görüntüde yoğun homojen ve posteriorda ağırlıklı periferik kontrastlanma **e.** T1 ağırlıklı görüntüde lobule konturlu zayıf sinyalli kitle **f.** MIP görüntüde kitlenin vaskülerizasyonu
Histopatolojik tanı: Müsinöz Karsinom

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Meme kanserinin tanısında primer görüntüleme yöntemi mamografi ve ultrasonografidir. Bununla birlikte mamogramların % 5-15'inde yanlış negatiflik oranları vardır. Mamografi ve ultrasonografideki son yıllarda ortaya çıkan teknik gelişmelere karşın özellikle fibroglandüler dokudan zengin kadınlarda meme lezyonlarının tanısı hala önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Dinamik kontrastlı meme MRG meme kanserinin tanısında, lezyonların karakterizasyonunda ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde mamografi ve ultrasonografiye yardımcı bir görüntüleme yöntemi olarak giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bunların yanısıra multifokalite ve multisentrisitenin araştırılmasında, tedavi sonrası skar dokusu ile rekürren kanserin ayırımında, özellikle BRCA1 geni taşıyan yüksek riskli kadınların taramasında ve metastatik meme kanserinde primer odağın belirlenmesinde, karşı memede okült odakların tespitinde kullanım alanı vardır (126,130,132,134).

Dinamik kontrastlı meme MRG lezyonları morfolojik özellikleri, internal kontrastlanmaları ve kinetik eğri paternlerine göre karakterize etmeye çalışır. Peter ve ark.(152) daha önce yapılmış 44 çalışmayı içeren meta-analiz incelemede dinamik kontrastlı meme MRG' nin duyarlılığını %90(%88-92) ve özgüllüğünü %72(%67-77) olarak bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre dinamik kontrastlı meme MRG'nin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Dinamik kontrastlı meme MRG'deki teknik gelişmelere karşın bazı malign ve benign lezyonların morfolojik özellikleri ve kinetik eğri paternleri birbirlerine benzemekte olup ayırım yapılamamaktadır. Bunun yanında hastanın yaşı menstrüel siklus boyunca olan yapısal ve biyokimyasal değişiklikler, hormon replasman tedavisi, proliferatif değişiklikler, fibroadenom ve papillom gibi bazı benign lezyonlardaki yalancı pozitif sonuçlar özgüllüğün düşük

olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle yanlış pozitif sonuçları ve gereksiz biyopsileri azaltacak, gereksiz ekonomik giderleri engelleyecek ve dinamik kontrastlı meme MRG'nin özgüllüğünü artıracak yeni teknikler araştırılmaktadır. Yeni geliştirilen kontrast maddeler, T2* Ağırlıklı Perfüzyon Görüntüleme, Manyetik Rezonans Spektroskopi ve Difüzyon Ağırlıklı Görüntüler gibi fonksiyonel MR sekansları özgüllüğü yükseltmek amacıyla kullanılan umut verici tekniklerdendir. DAG'ler fonksiyonel görüntüleme tekniklerinden biri olup kontrast madde gerektirmeyen, görüntüleme süresi kısa olan ve doku histolojisi ve selüleritesi hakkında bilgi veren bir yöntemdir(9,10,11).

DAG'ler ilk olarak 90'lı yılların ortalarında inme ve sonraları apse, tümör gibi diğer nörolojik hastalıkların tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Takip eden yıllarda ultrafast MR tekniklerinin geliştirilmesi, güçlü manyetik alana sahip cihazların ortaya çıkması ve paralel görüntüleme gibi yeni yöntemlerin geliştirilmesi ile beyin dışında akciğer, prostat, karaciğer, pankreas ve meme lezyonları ile tüm vücut taramasında DAG'lerin klinik kullanıma girmesine olanak sağlamıştır. Meme lezyonlarında DAG'ler ilk olarak 1997 yılında Engländer ve ark. tarafından yapıldı. Günümüzde malign ve benign meme lezyonlarının tanısında DAG'ler dinamik kontrastlı meme MRG ile birlikte kullanılmakta ve özgüllüğü artıracağı ümit edilmektedir. Malign ve benign lezyonların ADC değerlerindeki örtüşmeler nedeniyle, DAG'nin malign ve benign ayrımında tek başına değil de dinamik kontrastlanma paterni gibi diğer parametrelere ek olarak kullanılması gerektiği tavsiye edilmektedir(8,9,10,124,127).

Dinamik kontrastlı meme MRG lezyonları morfolojik özelliklerini, internal kontrastlanma paternlerini ve kinetik parametrelerini esas alarak karakterize etmeye çalışır. Biz de bu özellikleri kullanarak meme solid lezyonlarını ACR BI-RADS raporlama sistemine göre sınıflandırdık. Buna göre 44 benign hastanın 42'si MRG ile BI-RADS 2-3 olarak benign; 2'si ise BIRADS 4 malign olarak değerlendirilmişti. Kırk yedi malign hastanın ise 1'i MRG ile BI-RADS 3 olarak benign; 46'sı ise BI-RADS 4-5 olarak malign olarak değerlendirilmişti.

Dinamik kontrastlı meme MRG'de benign lezyonların morfolojik özellikleri yuvarlak ya da oval şekil, düzgün kontur ve tip 1 persistan tip kinetik eğridir. Malign lezyonlar ise düzensiz şekilli, düzensiz ya da spüküle konturlu ve tip 3 wash-out kinetik eğriye sahiptir(135,153,154).

Dinamik kontrastlı meme MRG'de morfolojik değerlendirmede düzgün kontur özelliğinin benigniteyi saptamada %95-100 gibi oldukça yüksek prediktif değerlere sahip olduğu görülmüştür(9,11). Pinker ve ark.(128) 63 benign lezyonun 55(%87.3)'inde düzgün, 5(%7.9)'inde düzensiz ve 3(%4.8)'ünde ise spüküle kontur saptamışlar. El Kholui ve ark(129) 33 benign ve 68 malign meme lezyonunun morfolojik ve kinetik eğrilerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 33 benign lezyonun 15(%45)'i lobule,12(%36)'si düzgün ve 6(%18)'sı spüküle konturlu olup, benign ve malign meme lezyonlarının ayırımında düzgün kontur özelliği açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık vardı($p<0.0001$). Weinstein ve ark.(130) 37 BI-RADS 3 olasılıkla benign lezyonu içeren çalışmasında 30(%81) lezyonun düzgün konturlu olduğunu, 7 lezyonun ise düzensiz konturlu olduğunu bulmuştur. Benzer şekilde Eby ve ark.(131) 62 BI-RADS 3 olasılıkla benign lezyonu içeren çalışmasında 48(%78) lezyonun düzgün konturlu olduğunu göstermişlerdir. Yine Tozaki ve ark.(132) yaptığı çalışmada benign lezyonların %93'de düzgün kenar özelliği bulmuşlar ve benign lezyonlarda spüküle konturlu lezyon saptamamışlar. Bizim çalışmamızda 44 benign lezyonun 39'u(%88) düzgün kontur özelliği göstermekteydi. Ayrıca benign lezyonlardan hiçbirisi spüküle konturlu değildi. Düzgün kontur özelliğinin benigniteyi göstermedeki pozitif prediktif değeri(PPD) %93 olarak bulunarak literatür ile benzerlik göstermektedir.

Düzensiz ya da spüküle kontur özelliği malignitenin önemli morfolojik özelliklerindendir(134,135,154). Düzensiz ve spüküle konturun maligniteyi göstermedeki pozitif prediktif değeri %84-91 arasındadır(11). Pinker ve ark.(128) 192 malign lezyonun 132(%68.7)'sinde düzensiz kontur, 48(%25)'inde spüküle kontur ve 12(%6.3)'sinde ise düzgün kontur saptamışlar. El Kholui ve ark.(129) yaptığı çalışmada ise 68 malign lezyonun 43(%63)'ü spüküle konturlu,12(%18)'si lobule, 10(%15)'u düzensiz ve 3(%4)'ü düzgün konturluydu. Buna göre benign ve malign meme lezyonlarının ayırımında spüküle kontur özelliği açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık vardı($p<0,0001$). Tozaki ve ark.(132)'da yaptığı çalışmada malign lezyonların %90'nda düzensiz ya da spüküle kontur özelliği vardı. Bartella ve ark.(134) ise 29 malign lezyonu içeren çalışmada 19(%66) lezyonun düzensiz ve 7(%24) lezyonun ise spüküle konturlu olduğunu bulmuşlardır. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızdaki 47 malign lezyonun 28(%59.5)'i spüküle ve 16(%34.1)'sı düzensiz konturlu idi.

Özellikle 1cm'nin üzerindeki kitlelerde homojen internal kontrastlanma benignite lehine yorumlanırken, heterojen kontrastlanma ve kontrastlanan internal septa varlığı malignite açısından anlamlıdır(153,154). Ayrıca benign lezyonlarda düşük sinyalli kontrastlanmayan internal septa varlığının benigniteyi göstermede NPD oranı ise %98 olarak bulunmuştur. Fakat Schnall ve ark.(155) yaptığı bir çalışmada malign lezyonların %47'sinde kontrastlanmayan internal septa bulmuşlardır. Periferik kontrast tutulumunun maligniteyi göstermedeki pozitif prediktif değeri %84'dür(11). Pinker ve ark.(128) 2013 yılında 192 malign ve 63 benign solid meme lezyonunun morfolojik özellikleri ve kinetik eğrilerini değerlendirmişler. Malign lezyonlardan 154(%80.2)'ü heterojen,32(%16.7)'si homojen ve 6(%3.1)'sı da periferik kontrast tutuyordu. Benign lezyonlardan 43(%68.3)'ü homojen, 5(%7.9)'i heterojen, 3(%4.8)'ü periferik kontrast tutarken 12(%19) lezyonda kontrast tutmayan internal septa vardı. El Kholui ve ark.(129) yaptığı çalışmada 68 malign lezyonun 41(%60)'i heterojen, 15(%22)'i periferik ve 12(%18)'si homojen kontrastlanma gösterirken, 33 benign lezyonun 22(%67)'si homojen 7(%21)'si heterojen ve 4(%12) lezyonda periferik kontrast tutuyordu. Buna göre benign ve malign meme lezyonlarının ayırımında homojen ve heterojen kontrast tutulumu açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık vardı($p<0.0001$). Weinstein ve ark.(130)'nın yaptığı çalışmada 37 benign lezyonun 25(%68)'i homojen,7(19)'u kontrast tutmayan internal septaya sahip,2(%5)'si periferik ve 3(%8)'ü ise heterojen kontrastlanma paterni göstermekteydi. Eby ve ark.(131)'da lezyonların %65'inde homojen,%21'inde heterojen ve % 8'inde periferik kontrastlanma gösterirken 2 lezyonda kontrastlanmayan internal septa varlığı mevcuttu. Biz de çalışmamızda fibroadenom olduğu bilinen 3 hastada kontrast tutmayan internal septa tespit ettik. Yine benign lezyonlardan sadece biri periferik kontrast tutulumu gösterirken malign lezyonlardan 13'ü periferik tarzda kontrastlanıyordu.

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)(154).

Pinker ve ark.(128) 2013 yılında 192 malign ve 63 benign solid meme lezyonunun morfolojik özellikleri ve kinetik eğrilerini değerlendirmişler. Malign lezyonlardan 81(%42.2)'i tip 3 wash out,79(%41.1)'u tip 2 plato ve 32(%16.7)'si de tip 1 persistan tipte kinetik eğri paternine sahipti. Benign lezyonlardan 35(%55.6)'i tip 2 plato, 24(%38.1)'ü tip 1 persistan ve 4(%6.3)'ü de tip 3 wash-out kinetik eğri paternine sahipti. El Kholui ve ark(129) yaptığı çalışmada 68 malign lezyonun 36(%53)'sı tip 3 wash-out, 18(%26)'i tip 1 persistan ve 14(%21)'ü tip 2 plato kinetik eğri paternine sahipken 33 benign lezyonun 22(%67)'si tip 1 persistan, 6(%18)'sı tip 3 wash-out ve 5(%15)'i 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 vardı($p<0.0001$). Kul ve ark.(15) toplam 84 meme lezyonu ile yaptıkları çalışmada 37 benign lezyonun 30(%81.1)'u tip 1persistan, 4(%10.8)'ü tip 2 plato ve 3(%8.1) lezyonda ise tip 3 wash-out kinetik eğri paterni bulmuşlardır. Kırk yedi malign lezyonda ise 6(%12.8)' tip 1 persistan,19(%40.4)'u tip 2 plato ve 21(%44.7) lezyonda ise tip 3 wash-out kinetik eğri paterni tespit etmişlerdir. Kinetik eğri özelliklerine göre benign ve malign lezyonları ayırtetmede dinamik kontrastlı meme MRG'nin duyarlılığı%85.1, özgüllüğü ise %81.1 olarak bulmuşlardır. Bartella ve ark.(134) 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. Eby ve ark.(131)'da 62 BI-RADS 3 olasılıkla benign lezyonda 29(%53)tip 1 persistan,13(%24)tip 2 plato ve 13(%24)tip 3 wash-out şeklinde kinetik eğri tespit etmişlerdir. Jansen ve ark.(135) 27 benign ve 86 malign meme lezyonunda kinetik eğrileri incelemişler. Benign lezyonların 10(%37)'da tip 1 persistan,14(%52)'de tip 2 plato ve 3(%11)'ünde tip 3 wash-out eğri bulmuşlar. Malign 86 lezyonun 13(%15)'de tip 1 persistan,35(%41)'de tip 2 plato ve 38(%44)'de tip 3 wash-out tarzında kinetik eğri elde etmişlerdir. Biz de çalışmamızda benign 44 lezyonun 24(%54.5)'de tip 1 persistan,19(%43)'da tip 2 plato ve sadece 1 lezyonda ise tip 3 wash-out tipi kinetik eğri elde ettik. Malign 47 lezyonun 1(%2.1)'de tip 1 persistan,25(%53.2)'de tip 2 plato ve 21(%44.7) lezyonda ise tip 3 wash-out tipi kinetik eğri elde ettik.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ilk olarak 90'lı yıllarda akut inmenin ve diğer nörolojik hastalıkların tanısında kullanılmaya başlandı. MRG'deki yeni teknolojik gelişmeler ile birlikte 1997 yılında Englander ve ark. meme de ilk difüzyon

görüntülemeyi kullandılar. Takip eden yıllarda ultrafast görüntüleme teknikleri, multikanal coiller ve güçlü magnete sahip cihazların ortaya çıkması ile birlikte karaciğer, prostat, meme lezyonlarında ve tüm vücut taramasında giderek artan oranda klinik kullanıma girdi.

Difüzyon su moleküllerinin rastgele termal hareketine denir ki bu aynı zamanda brownian hareket olarak da bilinir. Biyolojik dokularda difüzyonun kantitatif karşılığı ADC değerleridir. Su moleküllerinin bu hareketi selüler mikroçevre, hücre membranı ve intraselüler organeller tarafından etkilenir. Su moleküllerinin difüzyonun kısıtlanması doğrudan hücre selüleritesi ve membran bütünlüğü ile ilişkilidir. Hiperselüleriteye bağlı olarak kısıtlanmış difüzyonun göstergesi düşük ADC değerleridir. Birçok çalışma göstermiştir ki malign tümörler benign tümörlere ve normal fibroglandüler dokuya göre difüzyon ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyale ve düşük ADC değerlerine sahiptir. Malign tümörlerde düşük ADC değerlerine yüksek selülerite, büyük nükleus, makromoleküler proteinler ve ekstraselüler mesafenin azalması yol açar. Su molekülünün difüzyon kısıtlanması yalnızca yüksek selülerite ile ilgili değildir. Hiperselüler metastazlarda, intra ve ekstraselüler ödem, apse ve hematoma olduğu gibi hiperviskozite durumlarında ve yoğun fibrozisde de görülebilir. Benzer şekilde selüleritesi artan inflamatuvar granümatöz durumlarda eşlik eden fibrozis malign lezyonlarda olduğu gibi difüzyonun kısıtlanmasına ve düşük ADC değerlerine yol açar. Birçok çalışma da tümör grade ve histolojisi ile ADC değerleri arasında istatistiki olarak ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Constantini ve ark.(151) yaptıkları çalışmada ADC değerleri ile tümörlerin gradeleri arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ADC değerinin hesaplanmasında b değeri b 0 ve b 1000 mm²/sn seçildiğinde grade I ve in situ karsinomların ortalama ADC değeri 1.19 x10⁻³mm²/sn, daha agresif olan grade II ve grade III tümörlerin ortalama ADC değeri 0.96 x10⁻³mm²/sn olarak bulmuşlardır(12, 121,151).

Lezyonların kontrastlanma paternleri ve morfolojik özellikleri esasına dayanan dinamik kontrastlı meme MRG ile kısıtlanmış difüzyon ve düşük ADC değerleri doku selüleritesi hakkında bilgi veren DAG'ın birlikte kullanılması meme lezyonlarının karakterizasyonunda özgüllüğü artıracığı umut edilmektedir. (8,10,121,124).

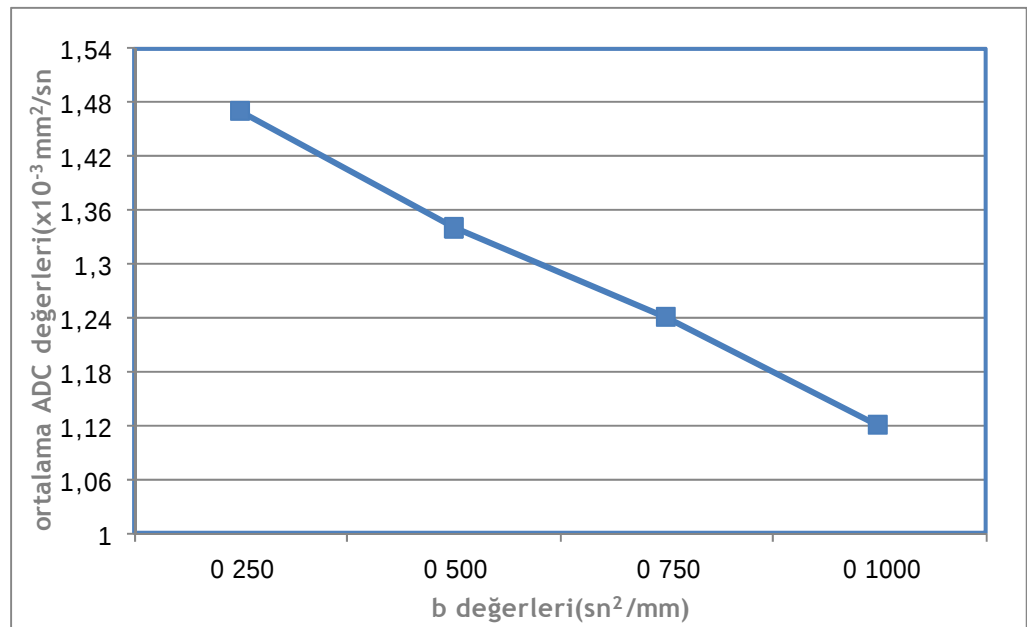
Difüzyon ağırlıklı meme MRG meme lezyonlarının tanısında giderek artan şekilde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Literatürde meme lezyonlarını değerlendirmede ADC değerleri açısından hangi maksimum b değeri kullanılacağı

konusunda henüz fikir birliğine ulaşamamış olmakla beraber önerilen b değeri aralığı 500 ile 1500 mm^2/sn 'dir(9). Pereira ve ark.(10) yaptığı bir çalışmada farklı b değerleri(0, 250,500,750 ve 1000 mm^2/sn) kombinasyonları kullanarak benign ve malign meme lezyonlarının ortalama ADC değerlerini karşılaştırmışlar ve iki b değeri kullanarak elde edilen ortalama ADC değeri duyarlılığını, ikiden fazla b değeri kullanıldığında ortaya çıkan duyarlılık ile aynı bulmuşlar.

ADC değerleri hem suyun moleküler difüzyonundan(brownian hareket) hem de kan akımından (mikroperfüzyon) etkilenir. Düşük b değerlerinde(meme dokusu için $<400\text{sn}/\text{mm}^2$) perfüzyon etkisi belirgin olur ve beklenenden daha yüksek ADC değerleri elde edilir. Ancak normal fibroglandüler meme dokusu düşük vaskülerite gösterdiğinden mikroperfüzyon etkisi gözardı edilebilir. Fakat henüz kanıtlanmış olmamakla beraber vasküleritesi artan meme kanserinde mikroperfüzyon etkisi ortaya çıkabilir. Özellikle invaziv duktal karsinomda kapiller proliferasyondan dolayı düşük b değerlerinde perfüzyon etkisi belirgin olur ve beklenenden daha yüksek ADC değerleri elde edilir(10,11). Literatürde farklı b değerleri kullanılarak yapılan çalışmalarda aynı lezyonda b değeri arttıkça perfüzyon etkisinin azaldığı ve ADC değerlerinin orantılı olarak düştüğü görülmüştür. Örneğin Peters ve ark.(11) 88 şüpheli meme lezyonu(37 benign ve 51 malign) ile yaptığı çalışmada farklı b değerleri kullanarak perfüzyon ve difüzyonun ortalama ADC değerlerini nasıl etkilendiğini araştırmışlar. Primer olarak perfüzyon etkisini b değeri olarak b0 ve b150 sn/mm^2 gibi düşük değerler seçildiğinde ortaya çıktığını bulmuşlardır. Difüzyon etkisinin baskın olduğu b değerleri ise b499 ve b1500 sn/mm^2 'dir. Yine pereira ve ark.(10) yaptıkları benzer çalışmada b değeri yükseldikçe benign ve malign meme lezyonlarının ortalama ADC değerlerinin orantılı olarak azaldığı ve duyarlılık ve özgüllük oranlarının da değiştiği bulgusuna ulaşmışlardır(Tablo 13 ve Şekil 8). Bu çalışmada 1.5 T magnet gücündeki cihazla b değeri b 0 ve 750 sn/mm^2 seçildiğinde diğer b değeri kombinasyonlarına(0,250,500,750 ve 1000 sn/mm^2) göre daha iyi duyarlılık(%91.4) ve daha iyi özgüllük(%93) oranları bulmuşlardır. Bizde çalışmamızda perfüzyon etkisini azaltmak ve literatüre yakın duyarlılık ve özgüllük oranlarına ulaşmak için b değeri olarak 50 ve 800 sn/mm^2 'yi kullandık.

Tablo 13. Farklı b değerlerinde perfüzyon ve difüzyon etkisine bağlı olarak değişen ADC değerleri.

Farklı b değerleri(sn/mm ²)	Benign lezyon	Malign lezyon
0, 250, 500, 750 ve 1000	$1.45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$	$0.90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$
0 ve 250	$1.71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$	$1.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$
0 ve 500	$1.59 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$	$1.01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$
0 ve 750	$1.51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$	$0.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$
0 ve 1000	$1.38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$	$0.82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$



Şekil 8. Farklı b değerlerinde perfüzyon ve difüzyon etkisine bağlı olarak değişen ADC değerleri.

Literatürde normal fibroglandüler doku, benign ve malign meme lezyonlarının ortalama ADC değerleri arasında farklılıklar bulunmaktadır (Tablo 14). Bu farklılık lezyonun fizyolojik özellikleri, görüntülemeye kullanılan teknik parametreler ile bulunan ADC değerlerinin istatistikî olarak değerlendirilmesinde kullanılan değişik soft-ware programlarına bağlıdır. Tsushima ve ark(136) 12 çalışmayı içeren meta-analiz incelemede malign lezyonların ortalama ADC değerini $0.90\text{-}1.61 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ ve benign lezyonların ortalama ADC değerini $1.41\text{-}2.01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ olarak hesaplamışlardır.

Tablo 14. Literatür ve çalışmamızdaki normal fibroglandüler doku,malign ve benign lezyonların ortalama ADC değerleri($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$).

Çalışma	Malign lezyonların ortalama ADC değerleri		Benign lezyonların ortalama ADC değerleri		Normal fibroglandüler doku ortalama ADC değerleri	
⁽¹⁰⁾ Pereira(2011)	0.82		1.38		B	
⁽¹⁵⁾ Kul(2011)	0.75		1.26		B	
⁽¹⁴⁰⁾ Partridge(2010)	1.32		1.71		B	
⁽¹³⁷⁾ Tozaki(2009)	0.73		1.19		B	
⁽¹³⁸⁾ Stadlbauer(2009)	0.84		1.50		0.87	
⁽¹³⁹⁾ Baltzer(2009)	1.05		1.62		B	
Çalışmamız(2013)	0.80		1.35		1.27	
Not. B= Belirtilmemiş						

Kul ve ark.(15) 84 benign ve malign lezyonun b değeri olarak 50 ve 1000 sn/mm^2 'yi kullandıklarında malign lezyonların ortalama ADC değerini $0.75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, benign lezyonların ise $1.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, Periree ve ark.(10) 81 malign lezyonun b 0 ve b 750 sn/mm^2 b değerinde ortalama ADC değerini $0.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve 57 benign lezyonun ortalama ADC değerini $1.51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak hesaplamışlardır, Peters ve ark.(11) b 0 ve 600 sn/mm^2 'de 38 malign lezyonun ortalama ADC değerini $0.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, 37 benign lezyonun ise $0.96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, Partridge ve ark.(140) b 0 ve 600 sn/mm^2 'de malign lezyonların ortalama ADC değerini $1.30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, benign lezyonların ise $1.71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, Marini ve ark.(141) b 0 ve 1000 sn/mm^2 'de malign lezyonların ortalama ADC değerini $0.95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, benign lezyonların ise $1.48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, Inoue ve ark.(142) 91 malign, 15 benign lezyonun ortalama ADC değerlerini sırasıyla $0.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, $1.50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bulmuşlardır. Woodhams ve ark.(143) 316 malign ve 87 benign meme lezyonunun ortalama ADC değerlerini sırasıyla $1.00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, $1.30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak hesaplamışlar ve malign –benign lezyonların ayırımında ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmuşlar ($p < 0.001$).

Bizim çalışmamızda DAG'de ADC hesaplanmasında b değeri olarak b 50 ve 800 sn/mm² olmak üzere iki farklı b değeri kullandık. ADC değerleri malign ve benign lezyonlara göre gruplandırıldığında, 47 malign lezyonun ADC değerleri 0.45x10⁻³mm²/sn ile 2.12x10⁻³mm²/sn arasında (ortalama: 0.80x10⁻³mm²/sn) ve 44 benign lezyonun ADC değerleri 0.56x10⁻³mm²/sn ile 1.88x10⁻³mm²/sn arasında (ortalama: 1.35x10⁻³mm²/sn) değişiyordu. Malignite grubunda ADC değerleri benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır(p<0,01). Kontrol grubu olarak aldığımız 91 normal fibroglandüler meme dokusunun ADC değerleri 0.79x10⁻³mm²/sn ile 2.05x10⁻³mm²/sn arasında (ortalama: 1.27x10⁻³mm²/sn) bulunmuştur. Normal meme dokusundan alınan ADC değerleri ile malign meme lezyonlarından alınan ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken, benign meme lezyonları ile bir farklılık saptanmamıştır. Sınır değer analizinde; lezyon ADC değeri 1.00x10⁻³mm²/sn ve altında olan olgularda malignite yakalamada duyarlılık %89.36; özgüllük %88.64; pozitif öngörü değeri %89.40 ve negatif öngörü değeri %87.20 olarak saptanmıştır. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %90.1 ve standart hatası %3 olarak saptanmıştır. Literatürde malign ve benign meme lezyonlarının ayırımında DAG için duyarlılık %85-91,özgüllük %69-84 arasında değişmektedir(Tablo 15). Dolayısıyla bizim bulduğumuz duyarlılık ve özgüllük oranları da literatürdekilerine benzer şekildedir.

Çalışmamızdaki sınır değere göre, çalışmamızda ADC değerleri ile yanlış pozitif sonuç alınan 3 olgu vardı. Bu 3 olgu USG'de heterojen eko yapısına sahip düzensiz sınırlı lezyonlara sahipti. Dinamik MRG incelemesinde 2 lezyon BI-RADS 4 şüpheli olarak değerlendirildi. Ortalama ADC değerleri 0.62x10⁻³mm²/sn ile 0.80x10⁻³mm²/sn idi ve malign lezyonu düşündürmekteydi. İİAB sonucu apse ve granülomatöz odaklar içeren mastit olarak raporlandı. Literatürde selüleritesi yüksek olan malign lezyonların ADC değerleri benign lezyonlara ve normal fibroglandüler meme dokusuna oranla düşüktür. Bununla birlikte apse, fibrozis ve inflamasyonda da selülerite artmış olup bunun difüzyonun kısıtlanması ve düşük ADC değerlerine neden olduğunu gösteren çalışmalarda vardır(9,124, 156). Bizim çalışmamızda ADC değerleri açısından yanlış pozitif sonuca neden olan mastitli olgularda apse ve inflamasyona sekonder gelişen hiperselülerite ile fibrozisin difüzyonda kısıtlanmaya ve ADC değerlerinde düşmeye neden olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 15. Literatür ve çalışmamızda farklı b değerleri ve sınır değerlerde DAG için duyarlılık ve özgüllük oranları

Çalışma	Lezyon sayısı	b değeri (mm ² /sn)	Sınırdeğer (x10 ³ mm ² /sn)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
(10)Pereira(2011)	138	0,250	1.47	81.5	87.7
		0,500	1.34	91.4	91.2
		0,750	1.24	91.4	93.0
		0,1000	1.12	91.0	91.2
(15)Kul(2011)	84	0,1000	0.92	91.5	86.5
(140)Partridge(2010)	118	0,600	1.60	96.0	55.0
(137)Tozaki(2009)	124	0,1000	1.13	97.0	56.0
(138)Stadlbauer(2009)	36	0,1000	1.21	69.0	100
(139)Baltzer(2009)	52	0,1000	1.23	97.4	85.7
(127)Hatakenata(2008)	183	0,500,1000	1.48	83.9	81.3
(141)Marini(2007)	81	0,1000	1.11	80.0	81.0
Çalışmamız(2013)	91	50,200,500,800	1.00	89.3	88.6

Çalışmamızda DAG'ler ve ADC değerleri açısından yanlış negatif sonuca yol açan iki müsinöz karsinom olgusu vardı ve fibroadenom hariç en yüksek ADC değerine müsinöz karsinomlu bu 2 hasta sahipti. Tüm lezyonlar göz önüne alındığında ortalama ADC değerleri açısından müsinöz karsinom ile IDK ve DKIS arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptadık(p<0.05). Müsinöz karsinom genellikle yaşlılarda görülen, yavaş büyüyen ve prognozu iyi tümörlendendir. İnvaziv meme kanserlerinin sadece %1-7'sini kapsar ve histopatolojik olarak düşük selüleriteli, küme yapmış yuvarlak yoğun müsin üreten hücrelerden oluşur. Düşük selülerite ve ekstraselüler proteinöz yapıdaki müsin yüksek ADC değerlerine neden olur. Meme dışında mukus matriks üreten beyin, pankreas ve diğer yumuşak doku tümörlerinde de benzer şekilde yüksek ADC değerleri izlenir. Woodhams ve ark.(144) 15'i müsinöz karsinom olan 219 malign ve 58 benign lezyonun ortalama ADC değerlerini hesap etmişler. Müsinöz karsinom için ortalama ADC değerini 1.80x10⁻³mm²/sn, IDK'lu 98 hastada 0.90 x10⁻³mm²/sn, 15 DKIS'lu hastada 1.00 x10⁻³mm²/sn ve 19 fibroadenomlu hastada 1.40 olarak bulmuşlar. Bu

değerlere göre müsinöz karsinomun ortalama ADC değeri diğer tüm malign ve benign lezyonlardan yüksek çıkmış ve aralarında istatistiki açıdan farklılık saptanmıştır. Fakat bazı fibroadenom ve benign filloid tümörler miksomatöz ya da ödematöz stromaya sahiptirler, bu da yüksek ADC değerlerine neden olur ve müsinöz karsinomla karışabilir(144). Hirano ve ark.(14) ise 48 malign ve 27 benign lezyonu içeren çalışmada 41 IDK, 4 müsinöz karsinom, 2DKIS ve 12 fibroadenomlu hastanın minimum ADC değerlerini sırasıyla $0.68 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$, $1.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$, $0.90 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve $1.35 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak hesaplamışlar. Bu değerlere göre müsinöz karsinom fibroadenom hariç diğer bütün lezyonlardan daha yüksek ADC değerlerine sahipti. Bizim çalışmamızda 36 IDK, 3 müsinöz karsinom, 4 DKIS ve 33 fibroadenomlu hastanın ortalama ADC değerleri sırasıyla $0.77 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$, $1.32 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$, $0.64 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve $1.46 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak bulundu. Buna göre müsinöz karsinom ile IDK ve DKIS ortalama ADC değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık vardır($p<0.05$).

Birçok çalışmada tümör selüleritesi ile ADC değerleri arasında ters bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Basal membran invazyonu göstermeyen DKIS'lu hastaların ADC değerleri invaziv tümörlere göre daha yüksek ama benign lezyonlara göre düşüktür. Düşük gradeli IDK ortalama ADC değerleri yüksek gradeli olanlara göre anlamlı derecede düşüktür(127,145,146). Ancak bazı çalışmalarda tümör histolojisi ile ADC değerleri arasında bir ilişki saptanmamış ve IDK ile DKIS arasında ADC değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır(147,148).

IDK selüleritesi yüksek bir tümör olup benign tümörlere ve normal fibroglandüler dokuya göre DAG'de yüksek sinyale ve düşük ADC değerlerine sahiptir(124,156). Birçok çalışmada IDK'un ortalama ADC değerleri DKIS'ya oranla düşük bulunmuştur(140,141,149,151). IDK'da DKIS'ya göre küme yapmış tümör hücreleri selüleriteyi artırarak difüzyon kısıtlanmasına ve düşük ADC değerlerine neden olur. Choi ve ark.(12)'i 290 IDK'lu hastanın ortalama ADC değerini $0.90 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve 45 DKIS'lu hastanın ortalama ADC değerini $1.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak hesaplamış ve IDK'un DKIS'ya göre istatistiki olarak daha düşük ADC değerleri gösterdiğini bulmuşlar($p<0.001$). Inoue ve ark.(142) ise 64 IDK'lu hastanın ortalama ADC değerini $0.92 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve 17 DKIS'lu hastanın ise $1.17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak hesaplamışlar ve IDK ile DKIS'nun ortalama ADC değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulmuşlardır($p<0.001$). Benzer şekilde Hirano ve ark.(14) ise 41 IDK ve 2 DKIS

hastasının minumum ADC değerleri sırasıyla $0.68 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve $0.90 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak bulunmuş ve ikisi arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptamışlardır ($p < 0.001$). Park ve ark.(150)' da 43 IDK ve 7 DKIS'lu hastanın ortalama ADC değerleri sırasıyla $0.89 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve $1.17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak bulmuşlar. Diğer çalışmalardan farklı olarak Perirea ve ark.(10)'ı 64 IDK ve 4 DKIS'lu hastanın ortalama ADC değerlerini sırasıyla $0.91 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve $0.91 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak bulmuşlar. Buna göre IDK ile DKIS'nun ortalama ADC değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda 36 IDK ve 4 DKIS'lu hastanın ortalama ADC değerleri sırasıyla $0.77 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve $0.64 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak bulundu. Bizim çalışmamızda Pereirea ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki bulgularla benzerlik gösteriyordu. Buna göre IDK ile DKIS'nun ortalama ADC değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p=0,1732$).

Günümüzde kanserin mortalitesi ve morbiditesi insan sağlığı açısından önemini korurken, kanser hastalarının tedavi süresi ve maliyeti de ülke ekonomilerine ciddi kayıplar vermektedir. Meme kanserinin sıklığının arttığı bu dönemde tarama ve tanı yöntemleri de hızla gelişmektedir. Meme MRG tarama ve erken tanıda kullanılan görüntüleme modalitesidir. Meme lezyonlarının tanısında ve lezyon karakterizasyonunda birden fazla MRG yönteminin kullanılması literatürde geniş yer bulmuştur. Lezyonun morfolojik ve kinetik özellikleri dinamik çalışmalarla, doku selüleritesi ise difüzyon ile değerlendirilir. Böylece rutin meme görüntüleme içerisinde yer alan dinamik kontrastlı meme MRG ile DAG'ler kombine edildiğinde özgüllüğün artacağı bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bu kombinasyonla erken tanıya gidilebilir ve gereksiz biyopsilerden de kaçınılabilir. Biz de çalışmamızda dinamik kontrastlı meme MRG'nin duyarlılığını % 95.7 ve özgüllüğünü % 61.4 bulduk. DAG'in ise özgüllüğünü %88.6 bularak meme malign ve benign lezyonların ayırımında DAG'in dinamik kontrastlı meme MRG ile kombinasyonu halinde özgüllüğün artacağını gösterdik.

Sonuç olarak fonksiyonel MR görüntüleme yöntemlerinin özellikle de DAG'ın rutin meme incelemelerine dahil edilmesinin malign ve benign meme lezyonlarının ayırıcı tanısında önemli katkılar sağlayacağını, özgüllüğü ve genel doğruluk oranlarını artıracığını düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Amaç: Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme malign ve benign meme lezyonlarının karakterizasyonunda yüksek sensitiviteye fakat düşük spesiviteye sahiptir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme lezyon karakterizasyonunda dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntülemenin spesivitesini artırabilir. Bu çalışmadaki amacımız solid malign ve benign meme lezyonlarının tanısında difüzyon ağırlıklı görüntülemenin dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntülemeye katkısını araştırmaktır.

Yöntem ve Bulgular: Çalışmamızda 82 kadın hastaya(91 solid lezyon) dinamik kontrastlı ve difüzyon ağırlıklı görüntüleri içeren meme MRG uygulandı. Histopatolojik olarak 91 lezyonun 44'ü benign, 47'si maligndi. Lezyonların dinamik kontrastlı MRG'deki bulgularına göre morfolojik ve kinetik analizleri ile BI-RADS sınıflaması yapıldı ve BI-RADS 2-3 lezyonlar benign, BI-RADS 4-5 lezyonlar malign kabul edilerek histopatolojileri ile karşılaştırıldı. Daha sonra lezyonlardan ve normal fibroglandüler dokudan ADC ölçümleri alınarak karşılaştırma yapıldı. Histopatolojik olarak malign lezyonların ortalama ADC değerlerini ($0.80 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn} \pm 0.39$), benign lezyonların ortalama ADC değerlerinden ($1.35 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn} \pm 0.31$) ve normal fibroglandüler dokunun ADC değerlerinden ($1.27 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn} \pm 0.30$) anlamlı şekilde düşük bulduk. DAG'de yaptığımız ölçümlerle ADC için saptanan sınır değer $1.00 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak alındığında memenin malign ve benign lezyonlarının ayırımında DAG'nin duyarlılığı %89.3, seçiciliği %88.6 olarak hesaplandı.

Sonuç: Dinamik kontrastlı MRG meme kitlelerinin benign- malign ayrımını yüksek doğruluk oranıyla yapabilir. Malign ve benign lezyonların ADC değerlerine göre bulgularımız literatürle uyumlu olarak bulundu. MRG'ye ek olarak ADC değerlerinin kullanılması benign-malign ayrımında ek bilgiler sağlayabilir.

7. SUMMARY

PURPOSE: Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging(MRI) has high sensitivity, but lacks specificity for characterization of malignant and benign breast lesions. Diffusion-weighted imaging(DWI) has shown potential to improve specificity for lesion characterization on dynamic contrast enhanced MRI. In this study we aimed to determine diagnostic contribution of DWI which were identified conventional enhanced MRI to the cases who applied with malignant and benign solid breast lesions.

MATERIALS AND METHODS : In our study 82 female patients(91 solid lesions) underwent breast MRI, included the DWI and dynamic contrast- enhanced images. Histopathologically 44 lesions were benign and 47 lesions were malignant. Morphologic and kinetic analyses were performed on DCE-MRI and findings were classified according to the BI-RADS lexicon and consider BI-RADS category 2-3 lesions as benign, category 4-5 lesions as malignant and compared with histopathologies of lesions. Then we compared the ADC's of the benign and malignant breast lesions to the ADC's of the normal fibroglandular tissue.

The mean ADC's of malignant tumors($0.80 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn} \pm 0.39$), are significantly lower than those of benign lesions($1.35 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn} \pm 0.31$) and the normal fibroglandular tissue($1.27 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn} \pm 0.30$). In DWI we measured ADC values. When the cut off value was accepted as $1.00 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$, the sensitivity was found as %89.3 and the specificity was found as %88.6 in discrimination of malignant and benign lesions.

CONCLUSIONS : Dynamic contrast enhanced MRI could produce high diagnostic accuracy in differentiating benign and malignant breast tumors. According to ADC value malign and benign lesions results, the findings in our study were compatible with the literature. In addition to MRI the ADC values may potentially help differentiating benign and malignant breast lesions.

8.KAYNAKLAR

1. Gloria Phillips-Wren, Phoebe Sharkey, Sydney Morss Dy, “Mining lung cancer patient data to assess healthcare resource utilization”, Expert Systems with Applications, Available online 14 September 2007
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006, 56:106-130.
3. Cancer fact and figures. National Home Office:American Cancer Society 2012.
4. TC Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı Ulusal Kansere Programı 2009-2015. Ed. Tuncer M. Türkiye kansere istatistikleri. Kadınlarda görülen ilk on kansere türü. Ankara. 2009
5. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer 2001;37, Suppl 8:S4-66.)
6. Berg W A. “Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next?” Am J Roentgenol. 2009,192, 390-399.
7. Del Cura JL, Elizagaray E, Zabala R et al. The use of unenhanced Doppler sonography in the evaluation of solid breast lesions. AJR Am J Roentgenol 2005; 184(6):1788-1794.).
8. 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
9. 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
10. 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
11. Nicky H.G.M. Peters, Koen L. Vincken, Maurice A.A.J. van den Bosch,et al. Quantitative Diffusion-Weighted Imaging for differentiation of the benign and malignant breast lesions:The Influence of the Choice of b-Values. JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING 31:1100–1105 (2010)

12. S Y CHOI, Y-W CHANG, H J PARK et al. Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. *The British Journal of Radiology*, 85 (2012), e474–e479
13. Iaconi C: Diffusion and Perfusion of the breast. *European Journal of radiology* , 2010, Article in press.
14. Maki Hirano, Hiroko Satake, Satoko Ishigaki et al. Diffusion-Weighted Imaging of Breast Masses: Comparison of Diagnostic Performance Using Various Apparent Diffusion Coefficient Parameters. *AJR* 2012; 198:717–722
15. Sibel Kul, Aysegul Cansu, Etem Alhan et al. Contribution of Diffusion-Weighted Imaging to Dynamic Contrast-Enhanced MRI in the Characterization of Breast Tumors. *AJR* 2011; 196:210–217
16. Li CI, Moe RE, Daling JR. 2003a. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. *Arch Intern Med* 163:2149–2153.
17. Cooper AP. 1840. *The Anatomy of the Breast*. London: Longman, Orme, Green, Brown and Longmans.
18. Netter, F. H. *The Ciba collection of medical illustrations. A compilation of paintings on the normal and pathologic anatomy of the reproductive system*. 10th ed. New Jersey: Ciba-Geigy Corporation; 1996.
19. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. *Gray's, Anatomy For Students* . First Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. P. 102-37.
20. Patrick W. Tank, Thomas R. Gest. Title: *Lippincott Williams & Wilkins Atlas of Anatomy*, 1st Edition. 2009 Lippincott Williams & Wilkins
21. Romrell, L. J. & Bland, K. I. *Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites*. In: Bland KI, Copeland EM, editors. *The breast comprehensive management of benign and malignant disease*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1998.
22. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. In: Johnson D, editor. *Pectoral Girdle and Upper limb*. In: Gatzoulis MA, editor. *Thorax*. 40th ed. Spain : Churchill & Livingstone ; 2008. p. 791-822, 909-38, 1534-46, 1591-94.
23. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. *Meme anatomisi ve gelişmesi*. Genel cerrahi cilt 1. Türkiye, İstanbul .Nobel:537-542;2002.

24. José Rafael Macéa and José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani. Anatomy of the Thoracic Wall, Axilla and Breast. *Int. J. Morphol.*, 24(4):691-704, 2006.
25. Osborne MP. breast development and anatomy .In :Haris JRb,Helleman S,Henderson IC ,Kinve DW,eds .Breast disease .2ndedition.Philedelphia:J.B Lippincott :1-13 ;1991
26. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al:Breast cancer risc associated with proliferatif disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 71: 1258-1265, 1993
27. Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds.Cancerof the breast. 4th edition. Philedelphia, London. W.B.Saunders: 16-21: 1995.
28. James J. Going. Lobar Anatomy of Human Breast and Its Importance for Breast Cancer. *Breast Cancer*, DOI: 10.1007/978-1-84996-314-5_2, 19 Springer-Verlag London Limited 2011
29. Foteim Hassiotoy and Donna Geddes. Anatomy of the Human Mammary Gland: Current Status of Knowledge. *Clinical Anatomy* (2012).
30. Williams PL. 1995. Gray's Anatomy. 38th Ed. New York, Edinburgh: Churchill Livingstone.
31. Robert A. Jesinger, Grant E. Lattin Jr, Elizabeth A. Ballard, et al. Vascular Abnormalities of the Breast: Arterial and Venous Disorders, Vascular Masses, and Mimic Lesions with Radiologic- Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2011; 31:E117–E136
32. Beller F. Development and anatomy the breast. In: Mitchell Jr GW, Basset LW, (Eds.). *The female breast and its disorders*. 1th ed. Baltimore: Williams and Wilkins;1990.p.1-12.
33. Moore KL, Daley AF. Clinically oriented anatomy. 4th ed. Canada Manitoba: Lippincott Williams Wilkins; 1999.p.60-168.
34. Egan RL. *Breast Imaging Diagnosis and Morphology of the Breast Disease*. Newyork: WB Saunder Company, 1998;33: 230
35. 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.

36. McCarty Jr KS, Tucker JA. Breast. In Sternberg SS (Eds). Histology for pathologists. New York : Raven Press;1992.p.893-902.
37. Snell RS. (Çeviri: Dr.Mehmet Yıldırım) George Washington Üniversitesi. TıpFakültesi Öğrencileri için klinik anatomi. 6 baskı. İstanbul: Nobel-Yüce Tıp Kitabevleri, 2006: s.383-84.
38. Matthew D Barber, Jeremy St J Thomas, J Michael Dixon. An Atlas of Investigation and Management BREAST CANCER. Atlas Medical Publishing Ltd 2008
39. Russo J, Russo IR. 2004. Development of the human breast. Maturitas49:2–15.
40. Naccarato AG, Viacava P, Vignati S et al. Bio-morphological events in the development of the human female mammary gland from fetal age to puberty. Virchows Arch 436:431–438. 2000.
41. Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE. Gray's anatomy, 38th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 417–24.
42. From Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology, 2nd ed. St Louis: Mosby, 1999; with permission.
43. Sutton D. Textbook of radiology and imaging: In the breast. Michael JM. 7th ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p.1451-88.
44. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Johnson JAM. Diagnostic ultrasound. 3th ed. Boston: Elseviere; 2005.p.795-847.
45. Stavros AT. Breast ultrasound. USA, Philadelphia: Williams & Wilkins; 2004.p.56-67.
46. Meuwly JY, Gudinchet F. Sonography of the thoracic and abdominal walls. J Clin Ultrasound 2004; 32: 500–510.
47. Kopans DB. Anatomy, histology, physiology and pathology. Breast Imaging. McAllister L. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers Inc; 1998.p.3-27.
48. Beller F. Development and anatomy the breast. In: Mitchell Jr GW, Basset LW, (Eds.). The female breast and its disorders. 1th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1990.p.1-12.
49. Üstün EE. Mamografi Atlası. İzmir: Güven, Nobel Tıp Kitabevleri; 2000. p.3-105.
50. Siegelman E. S, Rosen M. A. Body MRG. Çeviri: Deniz Çebi Olgun. Tüm Vücut MRG. Meme MR Görüntüleme. İstanbul Tıp Kitapevi 2008; 425-473.
51. Hilton SW, Leopold GR, Olson LK: Real time breast sonography: Application in 300 consecutive patients. AJR Am J Roentgenol 147: 479-486, 1986.

52. Doshi DJ, March DE, Crisi GM, Coughlin BF. Complex Cystic Breast Masses: Diagnostic Approach and Imaging-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*; 2007 27:53-64.
53. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM et al. Ductal carcinoma in situ: MR imaging-histopathologic correlation. *Radiology* 1994; 191:625-631
54. Sabel MS. Overview of benign breast disease. Uptodate version 17. 1, 2009.
55. Bassett LW, Jakson VP, Jahan R et al. Diagnosis of diseases of the breast. W.B. Saunders 1997; 6: 467.
56. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, et al. Lobular neoplasia (so called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978;42: 737-69.
57. Dixon JM, Anderson TJ, Lumsden AB, et al. Mammary duct ectasia. *Br J Surg* 1983;70:601-603.
58. Rosen PP. Inflammatory and reactive tumors. In: Rosen PP, ed. *Rosen's breast pathology*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 2001; 29–63.
59. Kinoshita T, Yashiro N, Yoshigi J et al. Fat necrosis of breast: a potential pitfall in breast MRI. *Clin Imag* 2002;26(4):250–3.
60. Bilgen IG, Ustun EE, Memis A. Fat necrosis of the breast: clinical, mammographic and sonographic features. *Eur J Radiol* 2001;39(2):92–9.
61. P.H. Tan, L.M. Lai, E.V. Carrington, et al. Fat necrosis of the breast. *The Breast* (2006) 15, 313–318
62. Douglas-Jones AG, Denson JL, Cox AC, Harries IB, Stevens G. Radial scar lesions of the breast: analysis of cases containing occult malignancy. *J Clin Pathol* 2007; 60: 295-8.
63. Ung OA, Lee WB, Greenberg ML, Bilous M. Complex sclerosing lesion: the lesion is complex, the management is straightforward. *ANZ J Surg* 2001; 71: 35-40.
64. Sanders ME, Page DL, Simpson JF et al. Interdependence of radial scar and proliferative disease with respect to invasive breast carcinoma risk in patients with benign breast biopsies. *Cancer* 2006; 106: 1453-61.
65. Foster ME, Garrahan N, Williams S. Fibroadenoma of the breast: a clinical and pathological study. *J R Coll Surg Edin* 1998;33: 16–19.

66. Neeti B. Goel, Thomas E. Knight, Shilpa Pandey, BS Michelle Riddick-Young, et al. Fibrous Lesions of the Breast: Imaging- Pathologic Correlation1. *RadioGraphics* 2005; 25:1547–1559
67. Buchberger W, Strasser K, Heim K, et al. Phylloides tumor: findings on mammography, sonography and aspiration cytology in 10 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157: 715.
68. Debra M. Ikeda. *BREAST IMAGING: THE REQUISITES* Second Edition 2011, 2004 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.
69. Murillo Ortiz B, Botello Hernandez D, Ramirez Mateos C, Reynaga Garcia FJ. Benign breast diseases: clinical, radiological and pathological correlation. *Ginecol Obstet Mex* 2002; 70:613-618.
70. Brinck U, Fischer U, Korabiowska M, Jutrowski M, Schauer A, Grabbe E. The variability of fibroadenoma in contrast-enhanced dynamic MR mammography. *AJR Am Roentgenol* 1997; 168:1331-1334.
71. Daniel BL, Gardner RW, Birdwell RL, et al: Magnetic resonance imaging of intraductal papilloma of the breast, *Magn Reson Imaging* 21:887–892, 2003.
72. Ellen Shaw de Paredes, Lisa McAllister, Kerry Barrett et al. *Atlas of Mammography*, 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2007 .
73. Temiz M, Aslan A, Bozkurtoğlu H, Atik E, Beyaz F, Canbolant E, Beşirov E, Aban M. N. Fibroadenom İle Karışabilen Büyük Meme Hamartomu Olgusu. *Meme Sağlığı Dergisi* 2008; 4: 3.
74. Soo MS, Dash N, Bentley R, et al. Tubular adenomas of the breast: imaging findings with histologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:757-762.
75. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic Accuracy of mammography, clinical examination , US, and MR imagin in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233:830-849.
76. Habib Rahbar, Savannah C. Partridge, Wendy B. DeMartini, et al. In Vivo Assessment of Ductal Carcinoma in Situ Grade: A Model Incorporating Dynamic Contrast-enhanced and Diffusion-weighted Breast MR Imaging Parameters. *Radiology*: Volume 263: Number 2—May 2012
77. *Breast Cancer A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management.*

80. Mahmud Mossa-Basha, Gina M. Fundaro, Biren A. Shah et al. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: MR Imaging Findings with Histopathologic Correlation. *RadioGraphics* 2010;30:1673–1687.
81. Takayuki Yamada, Naoko Mori, Mika Watanabe, et al. Radiologic-Pathologic Correlation of Ductal Carcinoma in Situ. *RadioGraphics* 2010; 30:1183–1198.
82. 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.
83. Gorane Santamaría, Martín Velasco, Xavier Bargalló, et al. Radiologic and Pathologic Findings in Breast Tumors with High Signal Intensity on T2-weighted MR Images. *RadioGraphics* 2010; 30:533–548
84. Aliya Qayyum Robyn L, Birdwell Bruce L, Daniel Kent W, et al. Herfkens. MR Imaging Features of Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast: Histopathologic Correlation. *AJR* 2002;178:1227–1232.
85. Valéria Soares Matheus, Fabiola Procaci Kestelman, Ellyete de Oliveira Canella, et al. Medullary breast carcinoma: anatomo-radiological correlation. *Radiol Bras.* 2008 Nov/Dez;41(6):379–383.
86. Su Jin Jeong, Hyo Soon Lim, Ji Shin Lee, et al. Medullary Carcinoma of the Breast: MRI Findings. *AJR* 2012; 198:W482–W487.
87. Riham Eiada, Jennifer Chong, Supriya Kulkarni, et al. Papillary Lesions of the Breast: MRI, Ultrasound, and Mammographic Appearances. *American Journal of Roentgenology.* 2012;198:264-271.
88. Miho Kawashima, Yoshio Tamaki, Tetsuo Nonaka, et al. MR Imaging of Mucinous Carcinoma of the Breast. *AJR* 2002;179:179–183.
89. Shuichi Monzawa, Masaki Yokokawa, Toshiko Sakuma, et al. Mucinous Carcinoma of the Breast: MRI Features of Pure and Mixed Forms with Histopathologic Correlation. *AJR* 2009; 192:W125–W131.
90. Declan G. Sheppard, Gary J. Whitman, Phan T, et al. Tubular Carcinoma of the Breast: Mammographic and Sonographic Features. *AJR* 2000;174:253–257.
91. Julie S. Mitnick, Rosamond Gianutsos, Abraham H. Pollack, et al. Tubular Carcinoma of the Breast : Sensitivity of Diagnostic Techniques and Correlation with Histopathology. *AJR* 1999;172:319-323.

92. Hyo Soon Lim, Su Jin Jeong, Ji Shin Lee, et al. Paget Disease of the Breast: Mammographic,US, and MR Imaging Findings with Pathologic Correlation. RadioGraphics 2011; 31:1973–1987
93. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1644–56.
94. Leung JWT. Screening mammography reduced morbidity of breast cancer treatment. *AJR* 2005;184:1508–9.
95. Mahadevappa M. AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents, 10.1148/rg.246045102 2004 RadioGraphics, 24: 1747-1760
96. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2011: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. Jan-Feb 2011;61(1):8-30.
97. Oyar O, Gulsoy U.K, Tıbbı Goruntuleme Fiziği. Ankara, Tisamat Basım, 2003.
98. Tükel S. Dijital mamografi. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji.2002; 8:222-227.
99. Acunaş, G.(1998) Meme Lezyonlarında Mammografi, Turkish Journal of Radiology, 33(1):74-78.
100. Wolfe, J.N. (1976): Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern, *Cancer* , 37:2486-2492.
101. Radiology, A.C.o., Illustrated Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4th edition. 4th ed, ed. A.C.o. Radiology. 2003, Reston,VA.
102. Lawrence W. Bassett and Christine H. Kim. Breast imaging: Mammography and Ultrasonography. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 2001;9: 251-271.
103. American College of Radiology. Standard for the breast ultrasound examination Reston (VA): American College of Radiology;2002.
104. Algül A, Balcı P, Seçil M, Canda T. Meme kitlelerinde kontrastlı power Doppler ve renkli DopplerUS: tanısal etkinlikleri ve ayırıcı tanıya katkıları Haziran 2003, Cilt 9, Sayı 2, Sayfa(lar) 199-206.
105. Günhan Bilgen I. Meme sonografisinde yeni gelişmeler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 56-59.
106. Topal Ü. Solid meme kitlelerinin değerlendirilmesinde doppler ultrasonografinin etkinliğinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, İsparta, 2008.

- 107.** Ako Itoh, Ei Ueno, Eriko Tohno, et al. Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis. *Radiology*: Volume 239: Number 2—May 2006
- 108.** Yeşildağ A, Gülsoy UK. Ultrason teknolojisinde yeni gelişmeler. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8: 582-586.
- 109.** Kuhl C: The current status of breast MR imaging Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* August 2007; Volume 244, Number 2: 365- 378.
- 110.** Amy Argus, and Mary C. Mahoney. Indications for Breast MRI: Self-Assessment Module. *AJR* 2011; 196:S29–S33 0361–803X/11/1963–S29
- 111.** F. Sardanelli . G.M. Giuseppetti. G. Canavese. Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus Document “Attualità in Senologia”, Florence 2007. *Radiol med* (2008) 113:1085–1095
- 112.** 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)
- 113.** Nehmat Houssami and Daniel F. Hayes. Should MRI Be Performed on All Women with Newly Diagnosed, Early Stage Breast Cancer? . 2009 American Cancer Society. doi:10. 3322/caac.2002. 8.
- 114.** Lucie Lalonde, Julie David, Isabelle Trop. Magnetic Resonance Imaging of the Breast: Current Indications. *Can Assoc Radiol J* 2005;56(5): 301–308.
- 115.** S. C. Rankin. MRI of the breast. *The British Journal of Radiology*, 73 (2000), 806±818.
- 116.** Debbie Saslow, Carla Boetes, Wylie Burke. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: a cancer journal for clinicians*, 57(2):75 {89, Jan 2007.
- 117.** Dana R. Rausch, R. Edward Hendrick. How to Optimize Clinical Breast MR Imaging Practices and Techniques on Your 1.5-T System. *RadioGraphics* 2006; 26: 1469–1484.
- 118.** Nermin Tunçbilek, Özerk Ömür Ökten, Meme Kanserlerinde MR Görüntüleme. Engin K. Meme kanserleri. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005: 99-114.

119. Hendrick RE. Physics and technical aspects of breast MR imaging. In: Karellas A, Giger ML, eds. RSNA: Oak Brook, 2004; 259-278.
120. Richard L. Ellis. Optimal Timing of Breast MRI Examinations for Premenopausal Women Who Do Not Have a Normal Menstrual Cycle. AJR 2009; 193:1738–1740.
121. Ashkan A. Malayeri, Riham H. El Khouli, Atif Zaheer, et al. Principles and Applications of Diffusion-weighted Imaging in Cancer Detection, Staging, and Treatment Follow-up. RadioGraphics 2011; 31:1773–1791
122. Tuncer E. Klinik Radyoloji 2. Baskı. Bursa: Nobel-Güneş Tıp Kitabevi. 2008:141-142.
123. Şener RN. Difüzyon MRG’de “apparent diffusion coefficient “ (ADC) değerleri. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2001; 7:460-463.
124. Reiko Woodhams, Saadallah Ramadan, Peter Stanwell, et al. Diffusion-weighted Imaging of the Breast: Principles and Clinical Applications. RadioGraphics 2011; 31:1059–1084
125. P. Mukherjee, J.I. Berman, S.W. Chung et al. Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings. AJNR Am J Neuroradiol 29:632–41.2008.
126. Sandra Stijven, Ellen Gielen, Charlotte Bevernage et al. Magnetic resonance imaging: value of diffusion-weighted imaging in differentiating benign from malignant breast lesions. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 166 (2013) 215–220
127. Masamitsu Hatakenaka, Hiroyasu Soeda, Hidetake Yabuuchi et al. Apparent Diffusion Coefficients of Breast Tumors: Clinical Application. Magn Reson Sci, Vol 7, No:1 pp. 23-29, 2008.
128. 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.
129. Riham H. El Khouli , Michael A. Jacobs , Sarah D. Mezban et al. Diffusion-weighted Imaging Improves the Diagnostic Accuracy of Conventional 3.0-T Breast MR Imaging. Radiology: Volume 256: Number 1—July 2010.

130. Susan P. Weinstein , Lucy G. Hanna , Constantine Gatsonis et al. Frequency of Malignancy Seen in Probably Benign Lesions at Contrast-enhanced Breast MR Imaging. *Radiology*: Volume 255: Number 3—June 2010.
131. Peter R. Eby,Wendy B. DeMartin,Robert L. Gutierrez et al. Characteristics of Probably Benign Breast MRI Lesions. *AJR* 2009; 193:861–867.
132. 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.
134. Lia Bartella, Laura Liberman, Elizabeth A. Morris. Nonpalpable Mammographically Occult Invasive Breast Cancers Detected by MRI. *AJR* 2006; 186:865–870
135. Sanaz A. Jansen,Akiko Shimauchi,Lindsay Zak. Kinetic Curves of Malignant Lesions Are Not Consistent Across MRI Systems: Need for Improved Standardization of Breast Dynamic Contrast- Enhanced MRI Acquisition. *AJR* 2009; 193:832–839
136. Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Magnetic resonance (MR) differential diagnosis of breast tumors using apparent diffusion coefficient (ADC) on 1.5-T. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:249–55.
137. Mitsuhiro Tozaki, Eisuke Fukuma. 1H MR Spectroscopy and Diffusion-Weighted Imaging of the Breast: Are They Useful Tools for Characterizing Breast Lesions Before Biopsy?. *AJR* 2009; 193:840–849.
138. Stadlbauer A, Bernt R, Gruber S, et al. Diffusion-weighted MR imaging with background body signal suppression (DWIBS) for the diagnosis of malignant and benign breast lesions. *Eur Radiol* 2009;19:2349–56.
139. Baltzer PA, Renz DM, Herrmann KH, et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) in MR mammography (MRM): clinical comparison of echo planar imaging (EPI) and half-Fourier single-shot turbo spin echo (HASTE) diffusion techniques. *Eur Radiol* 2009;19:1612–20.
140. Partridge SC, Demartini WB, Kurland BF, Eby PR, White SW, Lehman CD. Differential diagnosis of mammographically and clinically occult breast lesions on diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:562–70.

141. Marini C, Iacconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *Eur Radiol* 2007;17:2646–55.
142. Kaiji Inoue, Eito Kozawa, Waka Mizukoshi et al. Usefulness of diffusion-weighted imaging of breast tumors: quantitative and visual assessment. *Jpn J Radiol* (2011) 29:429–436.
143. Reiko Woodhams , Satoko Kakita , Hirofumi Hata et al. Identification of Residual Breast Carcinoma Following Neoadjuvant Chemotherapy: Diffusion -weighted Imaging— Comparison with Contrast-enhanced MR Imaging and Pathologic Findings. *Radiology*: Volume 254: Number 2—February 2010.
144. Reiko Woodhams, Satoko Kakita, Hirofumi Hata et al. Diffusion-Weighted Imaging of Mucinous Carcinoma of the Breast: Evaluation of Apparent Diffusion Coefficient and Signal Intensity in Correlation With Histologic Findings. *AJR* 2009; 193:260–266.
145. Razek AA, Gaballa G, Denewer A, et al. Diffusionweighted MR imaging of the breast. *Acad Radiol* 2010;17(3):382.
146. Baltzer PAT, Dietzal M, Vag T, et al. Diffusion weighted imaging e useful in all kinds of lesions? A systematic review. *Eur Radiol* 2009;19(Suppl 4): S765.
147. Belli P, Constantini M, Bufi E, et al. Diffusionweighted imaging in breast lesion evaluation. *Radiol Med* 2010;115(1):51-69.
148. Yoshikawa MI, Ohsumi O, Sugata S, et al. Comparison of breast cancer detection by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and mammography. *Radiat Med* 2007;25(5): 218-23.
149. Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. *Magn Reson Med Sci* 2004;3:79–85.
150. Mi Jung Park, Eun Suk Cha, Bong Joo Kang et al. The Role of Diffusion-Weighted Imaging and the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Values for Breast Tumors. *Korean J Radiol* 2007;8:390-396.
151. Costantini M, Belli P, Rinaldi P, et al. Diffusionweighted imaging in breast cancer: relationship between apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness. *Clin Radiol* 2010;65:1005–12.

152. Peters NH, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, Mali WP, Moons KG, Peeters PH. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology* 2008;246:116–24.
153. I MILLET, MD, E PAGES, MD, D HOA, MD, S MERIGEAUD. Pearls and pitfalls in breast MRI. *The British Journal of Radiology*, 85 (2012), 197–207.
154. Katarzyna J. Macura, Ronald Ouwerkerk, Michael A. Jacobs. Patterns of Enhancement on Breast MR Images: Interpretation and Imaging Pitfalls. *RadioGraphics* 2006; 26:1719–1734
155. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology* 2006; 238:42–53.
156. Savannah C. Partridge, Elizabeth S. McDonald. Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Breast Protocol Optimization, Interpretation, and Clinical Applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 21 (2013) 601–624.