

TC.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

**MEME KANSERİ BEYİN
METASTAZLARININ PERFÜZYON MRG
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VE MOLEKÜLER ALT TİP KANSERLERİN
BEYİN METASTAZLARININ PERFÜZYON
MRG FARKLILIKLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Birkan USTA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fadime GÜVEN

ERZURUM-2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLOLAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
RESİMLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. Risk Faktörleri	4
2.1.2. Meme Kanseri Histopatolojisi	6
2.1.3. Meme Kanserinde Endokrin Duyarlılık	7
2.1.4. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör-2 (HER-2)	7
2.1.5. Tümör Proliferasyon Hızı.....	7
2.1.6. Moleküler Sınıflama	8
2.1.7. Tedavi	9
2.1.8. Meme Kanseri Beyin Metastazı	10
2.2. Perfüzyon MR Görüntüleme	12
2.2.1 Dinamik Kontrastlı Duyarlılık Ağırlıklı Perfüzyon Görüntüleme (“DSC: Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced”)	14
2.2.2. Dinamik Kontrastlı Perfüzyon Görüntüleme (“DCE: Dynamic Contrast Enhanced”)	18
2.2.3. Arteryel Spin İşaretleme (“ASL: Arterial Spin Labeling”).....	19
2.2.4. Perfüzyon MRG’de Teknik Sınırlamalar ve Yanlılıklar.....	20
3. MATERYAL VE METOD	22
3.1. Hasta Seçimi.....	22
3.2. Görüntüleme Protokolleri.....	22
3.3. Perfüzyon MR İnceleme.....	23

3.4. Görüntü Analizi.....	23
3.5. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKÇA	48



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörleri	5
Tablo 2. Meme Kanseri Moleküler Sınıflaması	9
Tablo 3. Perfüzyon MRG tekniklerinin genel özellikleri.....	20
Tablo 4. Örneklemedeki hasta-lezyon sayıları	27
Tablo 5. Moleküler alt tiplerin rCBV oranlarının karşılaştırılması.....	27
Tablo 6. Moleküler alt tiplerin rCBF oranlarının karşılaştırılması.....	28
Tablo 7. Lezyonların uzun akslarıyla rCBV,rCBF oranlarının moleküler alt tiplere göre karşılaştırılmalı değerlendirilmesi.....	28
Tablo 8. Lezyonların kısa akslarıyla rCBV, rCBF oranlarının moleküler alt tiplere göre karşılaştırılmalı değerlendirilmesi.....	29
Tablo 9. Hastaların meme kanseri tanısı ile beyin metastazı arasındaki sürelerin rCBF, rCBV oranlarıyla moleküler alt tiplere göre karşılaştırılmalı değerlendirilmesi.....	29
Tablo 10. Metastaz sonrası survey ile rCBF, rCBV oranlarının moleküler alt tiplere göre karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi.....	30
Tablo 11. Ex olan ve yaşayan hasta sayıları.....	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yaşın bir fonksiyonu olarak meme kanseri görülme sıklığı (100.000'de). (Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü, 1973–1997)	3
Şekil 2. Hemodinamik parametrelerin hesaplanması.....	17
Şekil 3. T2 * DSC MR perfüzyon verilerinden elde edilen haritalama ve sinyal yoğunluğu eğrisi.....	18
Şekil 4. Moleküler alt tipler metastaz arası süre arasındaki ilişki.....	30
Şekil 5. Metastaz sonrası surveyin alt tiplerle olan karşılaştırılması.....	31



RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** Simetrik ROI ölçümü24
- Resim 2.** Post kontrast T1 sekanslarda boyut ölçümü25
- Resim 3.** 52 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 16 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Lüminal-A şeklinde raporlandı. Bu seviyeye ve simetriğine yaklaşık olarak 0.2 cm² lik ROI'ler kondu. rCBF oranı 1.7 , rCBV oranı ise 1.8 olarak ölçüldü. Beyin sapındaki metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e) CBF ve CBV haritaları f) PBP görüntüleri.....32
- Resim 4.** 63 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 20 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Lüminal-A şeklinde raporlandı. Sol frontalde metastazı mevcut olup bu seviyeye ve simetriğine yaklaşık olarak 0.18 cm² lik ROI'ler kondu. rCBF oranı 1.9 , rCBV oranı ise 2.2 olarak ölçüldü. Metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e) CBF ve CBV haritaları f) PBP görüntüleri33
- Resim 5.** 59 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 24 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Lüminal-B şeklinde raporlandı. Sağ pariyetalde metastazı mevcut olup bu seviyeye ve simetriğine yaklaşık olarak 0.20 cm² lik ROI'ler kondu. rCBF oranı 2.4 , rCBV oranı ise 2.6 olarak ölçüldü. Metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e) CBF ve CBV haritaları f) PBP görüntüleri34
- Resim 6.** 59 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 31 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Lüminal-B şeklinde raporlandı. Sağ serebellumda metastazı mevcut olup bu seviyeye ve simetriğine yaklaşık olarak 0.18 cm²'lik ROI'ler kondu. Bu alanda rCBF oranı 1.45, rCBV oranı ise 1.54 olarak ölçüldü. Metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e) CBF ve CBV haritaları f) PBP görüntüleri35

- Resim 7.** 54 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 34 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Her-2 Overekspresye şeklinde raporlandı. Sol pariyetalde metastazı mevcut olup bu seviyeye ve simetriğine yaklaşık olarak 0.20 cm²'lik ROI' ler kondu. rCBF oranı 2.9, rCBV oranı ise 3.2 olarak ölçüldü. Metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e)CBF ve CBV haritaları f)PBP görüntüleri36
- Resim 8.** 48 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 42 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Her-2 Overekspresye şeklinde raporlandı. Bilateral metastazları mevcut olup sol frontaldeki lezyon seviyesine ve simetriğine yaklaşık olarak 0.25 cm²'lik ROI'ler kondu. rCBF oranı 2.8, rCBV oranı ise 3.0 olarak ölçüldü. Metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e) CBF ve CBV haritaları f) PBP görüntüleri.....37
- Resim 9.** 47 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 21 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Basal-like olarak raporlandı. Sağ pariyetalde ve sol frontalde çok sayıda metastazı mevcut olup sağ pariyetaldeki lezyon düzeyine ve simetriğine yaklaşık olarak 0.25 cm²'lik ROI'ler kondu. rCBF oranı 3.0 , rCBV oranı ise 3.9 olarak ölçüldü. Metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e) CBF ve CBV haritaları f)PBP görüntüleri38
- Resim 10.** 42 yaşında kadın hasta, meme kanseri aldıktan 26 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Basal-like olarak raporlandı. Sol pariyetalde metastazı mevcut olup bu seviyeye ve simetriğine yaklaşık olarak 0.22 cm²'lik ROI'ler kondu. rCBF oranı 3.5 , rCBV oranı ise 3.2 olarak ölçüldü. Metastazın a)FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e)CBF ve CBV haritaları f)PBP görüntüleri39

KISALTMALAR DİZİNİ

ASL	: Arterial spin labeling (arterial spin işaretleme)
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CBF	: Cerebral blood flow (beyin kan akımı)
CBV	: Cerebral blood volume (beyin kan volümü)
FLAIR	: Fluid attenuated inversion recovery
FOV	: Field of view (görüntüleme alanı)
Gd	: Gadolinyum
IV	: Intravenöz
MR	: Manyetik rezonans
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTT	: Mean transit time (ortalama geçiş zamanı)
PET	: Pozitron emisyon tomografi
DCE	: Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme
r	: Rölatif
RF	: radyofrekans
ROI	: Region of interest (ilgi alanı)
RT	: Radyoterapi
TE	: Time to echo (eko zaman)
TR	: Time to repeat (tekrarlama zaman)
VOI	: Volume of interest
DSC	: Dinamik kontrastlı duyarlılık ağırlıklı perfüzyon görüntüleme
SE	: Spin eko
TTP	: Time to peak (tepeleme zamanı)
EPI	: Echo planar imaging (Eko-planar görüntüleme)
MKC	: Meme korucuyu cerrahi
HRT	: Hormon replasman tedavisi
HT	: Hormonoterapi
KT	: Kemoterapi

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
GBM	: Glioblastoma multiforme
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
GRE	: Gradient echo
LCIS	: Lobuler karsinoma in situ
DCIS	: Duktal karsinoma in situ
PBP:	:Percentage of baseline at peak (zirve temel yüzdesi)



TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, çalışmamı birlikte yapmaktan mutluluk ve onur duyduğum tez yöneticim Doç. Dr. Fadime GÜVEN'e

Tez çalışmam ve eğitimim sürecinde desteklerini esirgemeyerek benimle paylaşan değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Okan ÇAKIR'a, Uzm. Dr. Elşad İSMAYILOV'a ve Uzm. Dr. Şeyma Nur ALTINOK'a

Asistanlık sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen Radyoloji A.B.D başkanı Prof. Dr. Fatih ALPER'e ve değerli hocalarım Prof. Dr. Suat EREN'e, Prof. Dr. Ümmügülsüm BAYRAKTUTAN'a, Prof. Dr. Adem KARAMAN'a, Doç. Dr. Ahmet YALÇIN'a , Doç. Dr. Doç. Dr. Bahar YILMAZ ÇANKAYA'ya, Doç. Dr. Elif GÖZGEÇ'e, Dr. Öğr. Üyesi Fahri AYDIN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YEŞİLYURT'a

Meme kanseri moleküler alt tiplerinin tespiti konusundaki destek ve yardımları için Tıbbi Patoloji A.B.D öğretim üyesi Doç. Dr. Ebru ŞENER'e; verilerin istatistiksel analizi konusundaki desteği için Dr. Öğr. Üyesi Kamber KAŞALI'ye

Her işimizi çözen, asistanlığı ve özellikle bitirme dönemini bizim için kolay hale getiren bölüm sekreterimiz Nermin KUZULUGİL'e,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma, ana bilim dalımızda görev yapan tekniker, hemşire, sekreter ve diğer personellere,

Tüm eğitim hayatımda yanımda olan DEĞERLİ eşim Sinem USTA'ya annem, babam, kardeşlerim ve dostlarıma, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Arş. Gör. Dr. Birkan USTA

ÖZET

Meme Kanseri Beyin Metastazlarının Perfüzyon MRG Özelliklerinin Değerlendirilmesi ve Moleküler Alt tip Kanserlerin Beyin Metastazlarının Perfüzyon MRG Farklılıklarının Araştırılması

Amaç: Meme kanseri dünyada ve ülkemizde en sık görülen ve insidansı giderek artan kanserlerin başlarında gelmektedir. Her geçen gün artan vakalarla birlikte metastatik olgularla karşılaşma olasılığımız da artmaktadır. Özellikle beyin metastazı varlığı kötü prognoz ve surveyi azaltan bir durum olup tanısı ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bilindiği üzere meme kanserleri hormon etkileşim özelliklerine göre farklı gruplara ayrılmakta ve bu alt tiplerde tedavi seçenekleri değişmektedir. Beyin kitlelerinde ve dolayısıyla metastazlarında altın standart yöntem Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Konvansiyonel sekanslarda elde edemediğimiz mikrovasküler kapiller kan akımını göstermesi ve fonksiyonel değerlendirme avantajından dolayı perfüzyon MRG kullanımını giderek yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmanın amacı meme kanseri beyin metastazlarının moleküler alt tiplerinin perfüzyon MRG özelliklerinin değerlendirilip farklı alt tiplerin perfüzyon MRG farklılıklarının metastaz boyutu, süresi ve surveyi ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Bu prospektif çalışmada farklı alt tiplerde 38 hasta ve 103 lezyona ait perfüzyon MRG görüntüleri değerlendirilmiştir. Mevcut lezyonlardan ve lezyonun simetriğinden normal parankimden alanı 0.1-0.3 cm² olan yaklaşık 3-5 adet region of the interest (ROI)ler çizildi. Çizilen ROI'lerden en yüksek olan değerler baz alındı. Daha sonra patolojik ve simetriğindeki normal parankimdeki değerler oranlanarak rölatif cerebral blood volume (rCBV) ve rölatif cerebral blood flow (rCBF) oranları elde edildi. Serbest el tekniği ile ROI'ler çizilirken vasküler yapılardan, kemik dokulardan ve ventriküllerden mümkün olduğunca uzak alanlar seçilerek ölçümler optimize edilmeye çalışıldı. Elde olunan bu değerler moleküler alt tipleriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yapılan ölçümler sonrasında rCBV oranlarının karşılaştırmalı değerlendirilmesinde sadece Lüminal-B ile Her-2 overekspresse alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değerler bulundu ($p<0.05$). Diğer alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmedi. Diğer parametremiz olan rCBF oranlarında ise alt tiplerle yapılan araştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Lezyonların boyut, meme kanseri tanısı sonrası beyine metastaz süreleri ve metastaz sonrası surveyleri arasında da alt tipler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Perfüzyon MRG; meme kanseri beyin metastazlarının moleküler alt tiplerinin ve diğer intrakranial kitlelerin natürlerinin, patolojik özelliklerinin belirlenmesi konusunda giderek artan bir öneme sahiptir. Bu alanda yapılabilecek daha geniş ve kapsamlı çalışmalar sayesinde perfüzyon MRG; meme kanseri beyin metastazları ve diğer kanserlerde prognoz, metastaz yapma süresi ve metastaz sonrası sağkalım gibi özellikler hakkında da bilgi verebilir.

Anahtar Kelimeler: Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme, Beyin Metastazı, Meme Kanseri, Moleküler Alt Tipler

ABSTRACT

Evaluation of Perfusion MRI Characteristics of Breast Cancer Brain Metastases and Investigation of Perfusion MRI Differences of Brain Metastases of Molecular Subtype Cancers

Purpose: Breast cancer ranks among the most common cancers worldwide and in our country, with its incidence steadily increasing. With the rising number of cases every day, the probability of encountering metastatic cases also increases. Especially, prognosis of brain metastasis is dangerous and reduces survival severely, making the diagnosis and evaluation of treatment options crucial. As known, breast cancers are classified into different groups according to their hormone interaction characteristics, and treatment options vary among these subtypes. magnetic resonance imaging(MRI) is the gold standard method for brain masses and consequently for metastases. The use of perfusion MRI is becoming increasingly common due to its ability to show microvascular capillary blood flow, which cannot be obtained with conventional sequences, and its advantage in functional evaluation. The aim of this study is to evaluate the molecular subtypes of breast cancer brain metastases in terms of their perfusion MRI characteristics and investigate differences.

Material and Methods: Perfusion MRI images of 38 patients with different subtypes and 103 lesions were evaluated in this prospective study. Approximately 3-5 ROIs with an area of 0.1-0.3 cm² were drawn from the existing lesions and symmetrically from normal parenchyma. The highest values from the drawn ROIs were considered. Then, relative cerebral blood volume(rCBV) and relative cerebral blood flow(rCBF) values were obtained by comparing the values in the pathological and symmetric normal parenchyma. During the drawing region of interests(ROI) using the freehand technique, efforts were made to stay away from large vascular vessels, bony structures, and ventricles as much as possible. These obtained values were evaluated comparatively with molecular subtypes.

Results: Following the measurements, in the comparative evaluation of rCBV values, significant differences were found only between the Luminal-B and Her-2

overexpressing subtypes ($p < 0.05$). No statistically meaningful results were obtained among the other subtypes. In the investigation of rCBF values with subtypes, statistically meaningful differences were not obtained ($p > 0.08$). When the sizes of lesions, metastasis durations, and post-metastasis survivals were compared with subtypes, statistically significant values could not be obtained ($p > 0.05$).

Conclusion: Perfusion MRI has an increasing importance in determining the molecular subtypes of breast cancer brain metastases and other intracranial masses. With further studies in this field, perfusion MRI can provide information about prognosis, time to metastasis and survival after metastasis in breast cancer brain metastases and other cancers.

Keywords: Perfusion Magnetic Resonance Imaging, Brain Metastasis, Breast Cancer, Molecular Subtypes

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri sıklığı zaman içerisinde artmaya devam etmektedir. Artan olgu sayıları artan metastatik durumlarla karşılaşma ihtimalimizi de beraberinde getirmektedir. Bilindiği gibi meme kanseri hormon etkileşimlerine göre farklı alt gruplara ayrılmakta ve söz konusu bu alt gruplarda prognoz, tedavi seçenekleri ve sağkalım süresi farklılıklar göstermektedir.

MR görüntüleme; yumuşak dokudaki kontrast çözümüleme özelliğinin diğer görüntüleme yöntemlerinden yüksek olması ve multiplanar görüntüleme özelliği sayesinde beyin incelemelerinde altın standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Farklı planlarda kesit alınabildiği gibi MRG'de aksiyel kesitler değerlendirmede daha fazla öneme sahiptir. Beynin MR incelemelerinde rutin olarak en çok kullanılan sekanslar T1A ve T2A görüntüleri olup incelenen olguya ve ihtiyaca göre diğer sekanslar da eklenebilmektedir. Tanı değerini artırma amaçlı kontrast madde kullanılmaktadır. Lezyonun vaskülarite özellikleri ve o alandaki kan beyin bariyerindeki bozukluk kontrast tutulumunun temel bileşenlerini oluşturur (1).

Beyin tümörleri, primer ya da metastaz olsun, radyolojik olarak tanısının konulması ve takip açısından zaman zaman zor ve kompleks vakalar olabilmektedir. Konvansiyonel MRG görüntülerinin bu kompleks lezyonları değerlendirmede duyarlılığı sınırlıdır. Bu sebeple son zamanlarda perfüzyon görüntüleme fonksiyonel görüntüleme özelliği ve sağladığı faydalı bilgiler nedeniyle, giderek daha çok yaygınlaşmakta ve kullanım alanı bulmaktadır. Dolayısıyla perfüzyon MRG intrakranial kitlesel lezyonların tanısında tedaviye cevabın değerlendirilmesinde, lezyonların takibinde, tümör evrelemede, zaman zaman biyopsiye rehberlik etmesinde çok önemli bir yere sahiptir ve bu konudaki çalışma sayısı her geçen gün artmaktadır (2).

Serebral metastazların tedavisi yerleşim yeri ve sayısına göre; cerrahi, radyoterapi (RT) ve stereotaktik radyocerrahi gibi yöntemlerle yapılmaktadır. Bilinen primer malignitesi bulunan olgularda çok sayıda kranial lezyon ilk başta metastazı akla getirmektedir.

MR perfüzyon görüntüleme (MRP), konvansiyonel MR görüntülemeye elde edemediğimiz kapiller düzeyde mikroskobik kan akımı ve anjiogenezi gösteren non-invaziv bir tanı yöntemidir. Perfüzyon MRG sayesinde tümörün vaskülarite özelliklerini anjiogenezini indirekt olarak gösteren haritalar çıkarılabilmektedir. Dinamik kontrastlı duyarlılık ağırlıklı perfüzyon görüntüleme (“DSC: dynamic susceptibility contrast enhanced”), özellikle tedaviye yanıtı değerlendirmede, radyasyon nekrozu ve nüks-rezidü patolojileri ayırt etmede kullandığımız bir ileri nörolojik görüntüleme yöntemidir (3).

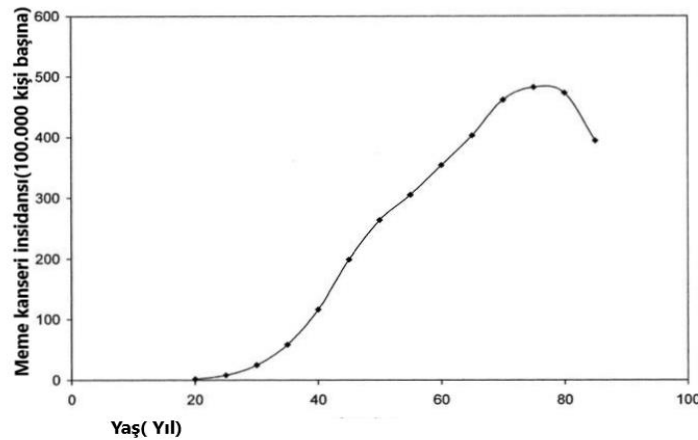
Çalışmamızın amacı kontrastlı perfüzyon MRG tekniğini (DSC) kullanarak meme kanseri beyin metastazlarının perfüzyon özelliklerini değerlendirmek, alt grup meme kanseri metastazlarının perfüzyon MRG bulgularının farklılıklarını araştırmaktır. Ayrıca elde ettiğimiz perfüzyon MR parametreleriyle(rCBV,,rCBF); metastaz boyutu, metastaz yapma süresi ve sağkalımı(survey) karşılaştırıp moleküler alt tipler arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri, ülkemizde ve dünyada akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür. Kadınlarda ise görülen kanserler arasında birinci sırada yer almaktadır. A.B.D. 2009 verilerine göre meme kanserinin yıllık insidansının yaklaşık 190 bin olduğu görülmektedir. Yine aynı tarihteki verilere göre meme kanserine bağlı ölümler, tüm kanser ölümleri içinde üçüncü sırada yer almaktadır. Yaşamı boyunca kadınlarda meme kanseri görülme oranı %12 ve meme kanserine bağlı ölüm oranı yaklaşık %5'tir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi'nin verilerine göre meme kanserinin kadınlarda en sık görülen kanser olduğu belirtilmiş olup meme kanserinin ortalama insidansı yılda 35/100 bin olarak açıklanmış olup bu oranın zaman içerisinde artış göstermeye devam ettiği belirtilmektedir (4).

Meme kanserinde önemli risk faktörlerinin başında yaş gelmektedir. Meme kanseri insidansı 30 yaşından önce oldukça düşük iken (<25/100.000), sonrasında 75-80 yaşına kadar düzgün bir artış gösterir ve 80 yaşında yaklaşık 500/100.000'lere kadar çıkar (Şekil 1). 65 yaşın üstündeki kadınlarda, bu yaşın altındaki kadınlarla kıyaslandığında meme kanserine yakalanma riski 5.8 kat daha fazladır. Türkiye'de ise bu oranlarla benzer sonuçlar mevcut olup ve meme kanserli vakaların sadece %6'sının 35 yaş ve altı olduğu belirtilmiştir (5,6).



Şekil 1. Yaşın bir fonksiyonu olarak meme kanseri görülme sıklığı (100.000'de). (Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü, 1973–1997)

Meme kanseri vakalarının yalnızca %2-3'lük kısmı kalıtsal olup bu kişilerde yaşam boyu meme kanseri gelişme riski yaklaşık %85' tir. Aile hikayesinde iki veya daha fazla birinci derece ya da ikinci derece akrabada meme veya over kanseri hikayesi olması, birinci derece akrabalarda BRCA-1 ve BRCA-2 gibi genetik olarak yatkınlık oluşturan genler pozitif ise altta yatan bir genetik bozukluğun varlığı düşünülmelidir (7). Meme kanseri vakalarında yapılan genetik araştırmalarda yaklaşık %42'sinde BRCA-1 veya BRCA-2 genleri pozitif olarak saptanır. Normal popülasyonda BRCA-1 mutasyonu olanlarda meme kanseri gelişme riski 65 yaşına kadar %57-82 arasındadır. Bu hastalarda over kanseri için riski ise %16-60 arasındadır. BRCA-1 gen mutasyonu olan erkeklerde de meme kanseri gelişme riski kadınlardaki gibi artmıştır. BRCA-2 genetik mutasyonu meme ve over kanseri açısından yüksek risk taşımaktadır (8).

2.1.1. Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişimi açısından risk artışına yol açan faktörler arasında; erken menarş, geç menapoz, sedanter yaşam, hiç emzirmemiş olmak, nulliparite, hormon replasman tedavisi öyküsü, alkol-sigara kullanımı, özellikle postmenapozal obezite, birinci derece akrabada meme kanseri öyküsünün varlığı, ilk doğumun 35 yaşın üzerinde olması, atipili proliferatif hastalık hikayesi, 40 yaşından önce göğüs bölgesinde radyasyon maruziyeti, BRCA-1/ BRCA-2 mutasyonu ve atipik hiperplazi olarak sıralanabilir (8).

Meme kanseri hormona bağımlı bir kanser türüdür. Artmış endojen östrojen maruziyeti meme kanseri gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Overleri afonksiyone olan ve hiç östrojen tedavisi almamış kişilerde meme kanseri gelişme oranı normal popülasyona göre çok düşüktür. Bunun aksine uzun süre düzenli menstrual siklusları olan kadınlarda risk normal popülasyondan yüksektir. Yapılan araştırmada menarşın erken yaşta olması ve geç menapoz, östrojen maruziyetini artırdığından riskin arttığı tespit edilmiştir. Bazı yayınlarda menarş yaşı 12'nin altındaki kadınlarda 15'in üzerinde olanlara kıyasla meme kanseri riskinin 1.5 kat arttığı bildirilmektedir. Benzer şekilde menapoz yaşı 45 altı olanlarda meme kanseri riski, 55 yaş ve sonrasına kıyasla %50 daha azdır. İlk gebelik yaşı 30 ve üzerinde olan ya da nullipar kadınlarda, gebelik yaşı 25 ve altı olanlarla kıyaslandığında risk yaklaşık 1.8-2 kat artmış olarak tespit edilmiştir (6,8).

Postmenapozal hormon replasman tedavisi (HRT) alan kişilerde meme kanseri riskinde artış mevcuttur. Özellikle 5 yıldan fazla HRT alanlarda risk artışı söz konusudur. Risk oranı tedavi süresiyle korele artış göstermekte olup tedavi bırakıldıktan sonra giderek azalmaktadır.

Tek başına östrojen replasman tedavisi alanlar ile kombine hormon tedavisi alanlar kıyaslandığında kombine tedavi alanlarda risk daha fazladır. Yapılan çalışmalarda minimum 5 yıl boyunca östrojen ve progesteron içeren HRT alan kadınlarda normal popülasyona kıyasla meme kanseri için risk 1,5-1.8 kat artmıştır (6,8).

Memenin sklerozan adenozis, papilloma, atipisiz hiperplazi gibi atipisiz proliferasyonlu lezyonlarında risk 1,5-2 kat; atipik proliferasyonlu lezyonlarında ise meme kanserinde 4-5 kat artmış risk tanımlanmıştır (Tablo 1). Memenin apokrin metaplazi, kist, periduktal mastit, fibrozis, fibroadenom, skuamöz apokrin metaplazi gibi proliferasyonsuz lezyonlarında ise meme kanseri riskinde belirgin bir artış saptanmamıştır (9, 10).

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Relatif Risk	Faktörler
4	İleri yaş Atipili Proliferasyon BRCA1, BRCA2 mutasyonları Lobuler karsinoma in situ(LCIS) Mamografi olarak yoğun meme dokusu İki veya daha fazla birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü
2-4	Postmenapozal yüksek östrojen veya testosteron düzeyi Toraksa uygulanmış RT öyküsü Bir tane birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü
1-2	Alkol tüketimi Erken menarş(<12 yaş) Yüksek sosyoekonomik durum Geç menapoz(>55 yaş) Hiç bebek emzirmeme Postmenapozal obezite Term gebelik olmaması İlk term gebeliğin geç (>30 yaş) olması Kişisel olarak endometrium, over veya kolon kanseri öyküsü Oral kontraseptif kullanımı HRT kullanımı Dietilstilbestrol maruziyeti

American Cancer Society 2019 yayını önerilerine göre kadınlar 20-39 yaş arası 3 yılda bir, 40 yaşından itibaren her yıl düzenli olarak meme kanseri açısından muayene yaptırması gerekmektedir.

Ayrıca meme muayenesinin yanında diğer sağlık taramalarının ve aile hikayesinin alınması da önerilmiştir. Bununla birlikte her ay kendi kendine meme muayenesi yapılması tavsiye edilmiştir. 40 yaşından itibaren ise yıllık mamografi taraması önerilmektedir. Erken tanı meme kanserinden ölüm riskini azalttığı gibi daha az agresif cerrahi, adjuvan tedavi ve daha yüksek kür oranları sağlamaktadır. BRCA mutasyonu olan, ailesinde kanser öyküsü bulunan, daha önce RT veya kemoterapi(KT) almış kadınlarda ise meme kanseri taramasının 30 yaşından itibaren yapılması önerilmektedir (11).

2.1.2. Meme Kanseri Histopatolojisi

Meme kanseri, kanser hücrelerinin bazal membranı aştığı durumlarda invaziv, aşmadığı durumlarda ise non-invaziv veya insitu kanser olarak adlandırılır. Yani duktus ve meme lobüllerinin sınırlarını aşmayan kanserler in-situ kanser olarak adlandırılır. İn-situ kanserler duktal ve lobüler olarak ikiye ayrılır:

- 1- Duktal karsinoma in situ (DCIS): Küçük duktuslardaki epitel hücrelerinin lümen içine doğru papiller formda proliferasyonu sonucu oluşmaktadır. Tümör hücreleri zamanla çoğalıp kendi anjiogenezini sağlar ve ileriki aşamada nekroz oluşturabilir. Oluşan nekrotik alanlarda kalsiyum birikmesi sonucu mikrokalsifikasyonlar oluşur ve mamografide bu alanlar görülebilir. DCIS’li hastalarda invaziv meme karsinomu gelişme riski 5 kat artmıştır. DCIS %5 oranında erkeklerde de görülmektedir.
- 2- Lobüler karsinoma in situ (LCIS): Terminal duktus lobüllerinde gelişen kanser hücrelerinin distansiyon ve distorsiyon yaratmasıyla karakterizedir. Tanı genel olarak rastlantısal olarak konulur. Beyaz kadınlarda 12:1 oranında daha fazla görülür. Erkeklerde görülmez.

DCIS ve LCIS tanıları için mamografi önemli bir yer tutar ve DCIS saptanma oranı LCIS'e göre 2 kat fazladır. Aralarındaki belirgin başka bir fark ise LCIS'in bilateral görülme oranı %60-70 iken bu oran DCIS'de %10-20'dir (12).

2.1.3. Meme Kanserinde Endokrin Duyarlılık

Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) meme kanserinde prognostik ve prediktif faktördür. ER ve PR pozitifliği meme kanserinde endokrin tedavi için prediktif faktör olarak kullanılmaktadır. Meme kanseri hastalarında hormonoterapi(HT) verilip nüks ve sağkalım açısından anlamlı bir fayda sağlanması için ER ve/veya PR pozitif olması oldukça önemlidir. ER ve PR negatif olan hastalara hormon terapisinin etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle ER ve PR pozitifliği hastaların prognozu ve tedavi açısından belirleyici rol oynamaktadır (13).

2.1.4. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör-2 (HER-2)

HER-2/neu (c-erbB-2) reseptörü, epitelyal hücre büyümesi ve diferansiyasyonu kontrol eden sinyal iletim yolağının aktivasyonunda rol oynayan tirozin kinaz reseptörlerinin epidermal büyüme faktör reseptörü ailesindedir. Normal epitelyum hücrelerinde bu reseptör düşük seviyelerde eksprese edilmektedir. Meme kanserinde HER-2 overekspresyonu olması kötü prognoz göstergesidir. Yapılan araştırmalarda meme kanserlerinin %18-30'unda HER-2 geninin overekspresyonu gözlenmiştir. HER-2 onkogeninin tayini, hastaların prognozunun değerlendirilmesinde, tedavisinin düzenlenmesinde ve HER-2 bazlı hedef tedavi verilmesi gerekliliğinin öngörülmesinde yararlıdır (14).

2.1.5. Tümör Proliferasyon Hızı

Meme kanserinde artmış proliferasyon ve DNA sentezi kötü prognozu göstermektedir. Tümörün proliferasyon hızı rutinde biyokimyasal olarak siklusun S fazındaki hücrelerin DNA sentez oranının saptanmasıyla belirlenmektedir. S faz fraksiyonu prognoz ile koreledir. Yüksek S faz fraksiyonu sıklıkla kötü histolojik diferansiyasyon, ER negatifliği, lenf bezi pozitifliği, büyük tümör boyutları ve anöploidi

ile ilişkili olup özellikle lenf bezi negatif hastalarda bu özellikler daha belirgindir. Rutinde S faz fraksiyonunun belirlenmesinde standart olarak kullanılan bir yöntem bulunmadığından dolayı rutin olarak akım sitometrik bakılması önerilmemektedir (15).

Ki-67, nükleusta bulunan bir antijene karşı gelişmiş bir monoklonal antikor olup yalnızca proliferen olan hücrelerde bulunmaktadır. İmmunohistokimyasal boyanma yöntemleriyle tayin edilir. Ki-67'nin yüksek olması tümörün agresif ve kötü prognozlu olduğunun bir göstergesidir (15).

2.1.6. Moleküler Sınıflama

Meme kanserinde moleküler sınıflama, hormon reseptörü (östrojen ve progesteron) pozitifliği, HER-2 pozitifliği ve bu reseptörlerinin üçünün de negatif olduğu bazal benzeri (triple negatif) olmasına göre yapılır. Tanımlanan bu kriterlere göre; Luminal-A, Luminal-B, HER-2 overekspresyonu, Bazal-like olmak üzere toplam dört moleküler alt tip vardır. Moleküler sınıflama ile hastaların tedavisi ve prognozu belirlenir. Meme kanseri moleküler alt tipler arasında en sık görülen ve prognozu en iyi olan Luminal-A alt tipidir. En az görülen ve en kötü prognozlu ise Bazal-like (triple negatif) meme kanseridir (16,17). Triple negatif meme kanseri diğer meme kanseri moleküler alt tiplere kıyasla, genellikle daha genç yaşlarda, tümör boyutu daha büyük ve daha yüksek grade olanlarda, rekürrens oranı daha yüksek ve BRCA mutasyonu olanlarda daha fazla görülmektedir (18). Meme kanseri moleküler sınıflaması Tablo 2'de gösterilmiştir (19).

Tablo 2. Meme Kanseri Moleküler Sınıflaması

LUMİNAL A	LUMİNAL B	HER-2 OVEREKSPRESE	BAZAL- LİKE (TRİPLE NEGATİF)
%45-55 hasta	%15-20 hasta	%15-20 hasta	%10-15 hasta
HT ye en duyarlı, Kemoterapiye (KT) yanıtları düşük	HT ve KT'ye duyarlı	HER-2 hedefli tedavilere ve KT'ye duyarlı	KT'ye duyarlı
ER ve/veya PR pozitif >%20	ER ve/veya PR pozitif	ER, PR negatif	ER, PR negatif
Ki67 düşük (<%14)	Ki67 yüksek	Ki67 yüksek	Ki67 yüksek
HER-2 negatif	HER-2 (-) veya (+)	HER-2 pozitif	HER-2 negatif
En iyi prognozlu			En kötü prognozlu

2.1.7. Tedavi

Meme kanserinin başlıca tedavileri arasında cerrahi, RT, KT, immünoterapi ve HT yer almaktadır. Meme kanserindeki asıl küratif tedavi cerrahidir. Bu cerrahi yöntemler arasında basit mastektomi ve meme koruyucu cerrahi (MKC) en sık kullanılan yöntemlerdir. Yapılan çalışmalarda özellikle erken evre meme kanserinde MKC ile birlikte RT verilmesi sağ kalımı önemli derecede artırmaktadır. Lokal ileri evre meme kanserlerinde başlıca standart tedavi yöntemi neo-adjuvan KT sonrası basit mastektomi ve RT verilmesidir. Erken evre meme kanserlerinde ve DCIS'da ise başlıca tedavi yöntemi MKC sonrası radyoterapi verilmesi şeklindedir. Evre T3-4 olan hastalarda, aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda ve deri fasya tutulumu olanlarda cerrahi tedavi (mastektomi) sonrası RT uygulanması primer tedavi yöntemi haline gelmiştir. Meme kanserinde postoperatif adjuvan tedavi protokollerinden bazıları şunlardır: tamoksifen, aromataz inhibitörleri, progesteron agonistleri ve over baskılanması yapan endokrin tedavilerin yanı sıra trastuzumab gibi anti-HER-2 ilaç grupları ve diğer kemoterapilerdir. HT ise meme kanserinin hemen hemen tüm evrelerinde kullanılan standart bir tedavi yöntemi haline gelmiştir fakat yalnızca ER ve/veya PR pozitif olan hastalarda cerrahi tedavi ve sistemik KT'den sonra uygulanabilmektedir (20,21).

2.1.8. Meme Kanseri Beyin Metastazı

Metastatik beyin tümörleri yetişkinlerde en sık görülen intrakraniyal neoplazmdır ve kesin insidansı bilinmemekle birlikte, yalnızca ABD'de yılda 200.000 vaka kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Son popülasyona dayalı veriler, kanserli yetişkinlerin %8-10'unun yaşamları boyunca semptomatik beyin metastazı geliştireceğini göstermektedir. Beyin metastazlarının çoğunluğu üç primer malignitenin birinden kaynaklanır: akciğer kanseri (%42-53), meme kanseri (%17-24) ve melanom (%5-20). Bunlar arasında melanom, beyin metastazı yapma eğilimi en yüksek olanıdır; melanomdan ölen hastalarda %50 oranında beyin tutulumu rapor edilmiştir. Metastatik beyin tümörlerinin sıklığı, üstün görüntüleme yöntemleri ve erken teşhisin yanı sıra, sistemik hastalığın daha etkili tedavisi nedeniyle birincil kanser tanısından sonra sağkalımı artırmak amacıyla tanısı giderek artmaktadır (22).

Beyin metastazlarının dağılımı genellikle kan akışına paraleldir; %80'i serebral hemisferlerde, %15'i serebellumda ve %5'i beyin sapında görülür. MR görüntülemesinde, hastaların çoğunda tanı anında birden fazla beyin metastazı vardır. Metastazın yaygın klinik özellikleri arasında baş ağrısı, nörolojik defisit ve nöbetler bulunur (22).

Meme kanseri, beyine metastaz yapan kanserler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelir. Meme kanseri hastalarında hayatı boyunca beyin metastazı gelişme oranı ortalama %10-15 arasında olup yapılan otopsi çalışmalarında bu oranın %30'lara çıktığı görülmüştür. Vakaların yaklaşık %63-68'inde meme kanseri önce karaciğer, akciğer ya da kemiklere metastaz yapmaktadır. Vakaların yaklaşık %7'sinde beyin metastazı primer meme kanserinden önce saptanabilir. Beyin metastazı hematojen yolla gerçekleşmekte olup tipik olarak vasküler invazyondan sonra meydana gelir. Meme kanserli hastaların santral sinir sistemine olan metastazları en çok beyin parankimi ya da leptomeninkslere gerçekleşmektedir. Leptomeninkslere metastaz yapan en sık solid tümör meme kanseridir. 2014 yılında yapılmış olan bir çalışmada santral sinir sistemi metastazı olan meme kanserli hastaların %75'inde multipl sayıda intraserebral, %15'inde soliter parankimal ve %10'unda leptomeningeal tutulum olduğu gözlenmiştir (23).

Meme kanserinde beyin metastazlarında bazı risk faktörleri mevcuttur. Bunlardan birincisi yaştır. Beyin metastazı olan hastaların yaş ortalaması olmayanlardan 5 yıl daha azdır. Diğer bir risk faktörü ise HER-2 overekspresyonudur. Çünkü HER-2 overekspresyonu meme kanseri vakalarının yaklaşık %25-30'unda mevcut olup varlığı nüks ve uzak metastaz açısından önemli bir risk faktörüdür. HER-2 onkogeninin pozitif olduğu meme kanseri vakalarının %0,8-5,2'sinde ilk metastaz yeri santral sinir sistemidir (24). Lenf nodu tutulumunun 3'ten fazla olması, tümör evresinin 3 veya daha fazla olması, tümör çapının 20 mm'den fazla olması beyin metastazları açısından riskli kabul edilen diğer faktörlerdir. Çoğu çalışmada ise ilk metastazın akciğerlere olması, P53 pozitifliği, düşük bcl-2 ekspresyonu risk faktörü kabul edilmiş olup EGFR overekspresyonunun da birkaç çalışmada bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir (25).

Beyin metastazının başlıca klinik belirtileri; baş ağrısı, görme bozuklukları, bulantı-kusma, mental ve bilişsel değişikliklerdir. Baş ağrısı %25-47, mental değişiklikler ve bilişsel bozukluklar ise vakaların %23-36'sında görülür. Ayrıca metastaz bölgesine göre ve ona sekonder olarak gelişen ödeme bağlı olarak motor defisit, nöbet ve ataksi gibi semptomlar da görülebilir. Leptomeningeal metastazlarda ise çoğunlukla lokalize edilemeyen kranial nöropati veya baş ağrısı gibi semptomlar ortaya çıkar (24).

Beyin metastazlarını değerlendirmede kontrastlı bilgisayarlı tomografi(BT) veya gadolinumlu(Gd) MR kullanılmaktadır. Özellikle kontrastlı MR yumuşak dokuyu, beyin parankimini ve leptomeninksleri göstermede BT'den daha üstün olduğu için intrakranial lezyonların natürlerini belirlemede ve metastazlarda ilk tercihtir. Leptomeningeal tutulumda MR'nin lezyonları göstermedeki başarısı yaklaşık %75 iken, BT ile yapılan değerlendirmelerde lezyon görülebilme oranı %26'lara kadar düşmektedir. Leptomeningeal tutulumda tanı koymada kullanılan bir yöntem ise BOS sitolojisi olup özgüllüğü yaklaşık %100'e yakındır, duyarlılığı ise yapılan araştırmalarda %80'lere yakın olarak tespit edilmiştir. Fakat invaziv bir yöntem olması BOS sitolojisinin önemli bir dezavantajıdır (23,26).

2.2. Perfüzyon MR Görüntüleme

Serebral perfüzyon, kapiller düzeyde kan ile dokular arasında oksijen ve metabolit alışverişinin gerçekleştiği 1 dakikada 100 gr beyin dokusundan geçen kanın miktarıdır (ml). (CBF= cerebral blood flow = beyin kan akımı). Perfüzyon görüntüleme sayesinde parankimde dağılan kanın kararlı durumunu ölçülebilir. Bu yüzden perfüzyon sadece kan akımının hızı ya da hacmine bağlı olmamakla birlikte dokunun kapiller yatağının yapısı da perfüzyonu etkiler. Perfüzyon incelemenin MR anjiografiden temel farkı; MR anjiografi büyük damarlardaki kan akımını gösterirken perfüzyon MRG ise mikroskobik düzeydeki kan akımını gösterir (27,28).

Perfüzyon MR görüntülemesinde dokunun kan akımının ve vaskülarizasyonun belirlenmesi paramanyetik bazı özel kontrast maddeler kullanılarak yapılır. Bu sayede serebral dokuda oluşan iskemi, enfarkt, yer kaplayan lezyonların neden olduğu hasarlara bağlı hemodinamik değişiklikler değerlendirilebilir.

Konvansiyonel MR görüntülemesinde ve BT tetkiklerinde elde edemediğimiz bazı parametreler hakkında perfüzyon görüntüleme sayesinde bilgi edinebiliriz. Bu parametrelerden bazıları; kan hacmi ve akımı, verilen kontrast maddenin maksimuma ulaşma zamanı, kontrast maddenin ortalama geçiş zamanı ve dolaylı olarak dokunun oksijen seviyesi gibi sıralanabilir.

Perfüzyon, kanın dokudaki geçişi ile ilişkili olduğu için beyin dokusundaki perfüzyon hakkında bilgi edinmek amacıyla beyne giden kanın takip edilmesi esasına dayanan vasküler takipçi (vascular tracer) metodları kullanılmaktadır. Damar içinde kan ile birlikte taşınan bir takipçi sayesinde perfüzyon miktarını ölçebilmekteyiz. Bu amaçla kullanılan takipçi ajanlar:

1. Yayılabilir ajanlar (diffusible): Bu ajanlar vasküler ağ ile kapillere ve dokuya girip venler yoluyla da dokuyu terk ederler. Ayrıca bu ajanlar SPECT, Xenon BT perfüzyon görüntülemesinde ve bazı pozitron emisyon tomografi (PET) cihazlarında kullanılmaktadır.

2. İnvasküler kompartman ajanları: Bu ajanlar inceleme boyunca vasküler kompartmanda kalırlar, dokuya girmezler. Bu invasküler ajan enjeksiyonu MR ve BT perfüzyon incelemede kullanılmakta olup kinematik model olarak da adlandırılmaktadırlar.

3. Mikrokürecikler: Bu yöntem perfüzyon ölçümleri için altın standart olarak kabul edilen klasik bir ölçüm yöntemidir. Kapiller yataklardan geçemeyecek kadar büyük partiküllerin kullanılması esasına dayanır. Mikrokürecikler arteriyel sistemden bolus olarak enjekte edilirler. Daha sonra o bölgedeki beyin kan akımı ile orantılı olarak mikrovasküler ve kapiller yatakta hapsolurlar. Hapsolan bu mikroküreciklerin miktarını ölçerek o bölgedeki perfüzyon oranını kantitatif olarak değerlendirmiş oluruz (29).

Perfüzyon MRG'de kanın işaretlenmesi metotları:

Damardaki kanın beyin parankimine ulaşip dokudan yayılmasını göstermek için yapılan işaretlenme iki ayrı şekilde olmaktadır (30,31).

1-Ekzojen takipçi metodu

2-Endojen takipçi metodu

Ekzojen takipçi metodu: Kanın intravenöz kontrast madde ile işaretlenmesi, ekzojen takipçi metodu olarak bilinir. Ekzojen işaretleme ile dinamik veya kararlı durum ("steady state") formatında perfüzyon görüntüleme yapılabilir. Dinamik inceleme en sık kullanılan teknik olup DSC MRI olarak da bilinir. Bu teknikte uygulanan standart yöntem şöyledir; paramanyetik etkili kontrast madde olan Gd bolus olarak enjekte edilir bu sırada tekrarlayan sayıda T2 ve T2* ağırlıklı görüntü alma işlemleri uygulanır.

Diğer bir protokol olan kararlı durum yönteminde ise Gd sabit bir şekilde infüzyon edilirken kanda belli bir konsantrasyona ulaşması beklenir. Daha sonra da görüntü alma işlemi gerçekleşir. Bu yöntemde görüntüler T1 ağırlıklıdır (32,33). Gd'un perfüzyon inceleme için kullanılmasının sebebi metabolize olmaması ve

absorpsiyona uğramamasıdır. Gd'un dokuya geçer geçmez tespit edilip ölçüm ve analizinin yapılabilmesi bu özelliği sayesinde (34,35).

Endojen takipçi metodu: Bu yöntemde ekzojen olarak herhangi bir kontrast madde verilmesine gerek yoktur. Görüntüleme alanına girecek olan arterlerdeki spinlerin radyofrekans pulsları ile saturasyonu söz konusu olup satüre spinlerin görüntü alanında oluşturdukları sinyal intensitesi kullanılmaktadır. Kanı işaretlemek için ekzojen bir ajan kullanılmamakla birlikte bu yöntemin temeli yayılabilir takipçi modeli ile benzerdir. Yani manyetik olarak satüre edilmiş işaretlenmiş kan, intravasküler alandan parankim ve doku içine dağılan ekzojen takipçi işlevini üstlenmektedir. İntravasküler alandaki kan IV kontrast madde verilerek yani ekzojen olarak ya da manyetik olarak satüre edilerek yani endojen olarak işaretlenip hedef organ olan beyne ulaşır. Daha sonra beyin dokusundaki dağılımı ortaya konup analiz edilir (28,34).

Perfüzyon MR incelemelerine kullanılan üç ana yöntem vardır:

1. Dinamik kontrastlı duyarlılık ağırlıklı perfüzyon görüntüleme ("DSC: dynamic susceptibility contrast enhanced")
2. Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme ("DCE: dynamic contrast enhanced")
3. Arteriyel spin işaretleme ("ASL: arterial spin labeling")'dir

2.2.1 Dinamik Kontrastlı Duyarlılık Ağırlıklı Perfüzyon Görüntüleme ("DSC: Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced")

Teknik olarak IV olarak verilen paramanyetik özellikli kontrast maddenin beyinden ilk geçiş anının dinamik olarak görüntülenmesi şeklindedir. MR görüntülemesinde kullanılan paramanyetik kontrast maddeler genel olarak dokuların T1 ve T2 relaksasyon sürelerinin kısalmasına neden olurlar. Bunun sonucunda intravenöz verilen Gd, T1 ağırlıklı serilerde sinyal artışına yani hiperintensiteye neden olurken T2 veya T2* ağırlıklı görüntülerde hipointensiteye yani sinyalin azalmasına neden olur. Bilindiği üzere rutin konvansiyonel MR incelemelerinde T1 ağırlıklı sekanslara kontrast madde verilip patolojik olan lezyon ve dokuların parlaklığı yani

kontrastlanma paterni değerlendirilmektedir. DSC perfüzyon MR değerlendirmede ise kontrast maddemiz olan Gd'un T1 relaksasyon süresini kısaltmasından ziyade beyin dokusunda T2 veya T2* ağırlıklı serilerde oluşturduğu suseptibilite etkisine bağlı sinyal değişiklikleri değerlendirmeye alınır. Özetlenecek olursa DSC MR tetkikinin konvansiyonel sekanslardan farkı relaksivite etkilerinden değil de suseptibilite etkilerinden faydalanılmasıdır. T2 ağırlıklı Spin Eko (T2A SE) sekanslarının ise kontrast madde duyarlılığı daha azdır. Bu yüzden ölçüm yapılabilecek düzeyde bir sinyal elde etmek için yaklaşık olarak 2.5-3 kat daha fazla kontrast maddeye ihtiyaç duyar. Bu özelliğinden dolayı daha çok T2* etkilerinden faydalanılmaktadır. DSC perfüzyon görüntülemeye önemli olan kontrast maddenin beyinden geçişi sırasında hızlı bir şekilde olabildiğince çok görüntü alınabilmesidir (36).

Paramanyetik etkili kontrast maddenin IV enjeksiyonu sonrası manyetik alan distorsiyon etkisine bağlı olarak spinlerde dephasing etkisi oluşur. Yani spinlerde senkronizasyon bozukluğuna neden olarak T2 ağırlıklı sekanslarda sinyal kaybı oluşturur. Bu görüntüleme tekniğinde dikkat edilmesi gereken nokta, istediğimiz manyetik suseptibilite etkisini elde edebilmek için IV Gd'un yüksek konsantrasyonlarda verilmesi gerektiğidir. Fakat damar yatağından ilk geçişten sonra zamanla konsantrasyonun azalması- seyrelmesi sonucu bu etki azalmaktadır. Bu sebeple görüntülemeye hızlı sekansların kullanılması gerekir. Bu sayede zamana bağımlı T2/T2* sinyal değişikliklerinin ölçülmesi ve sinyal intensitesi-zaman eğrisinin elde edilmesi mümkün olabilmektedir. Buradaki sinyal değişiklikleri ve intensitesi kandaki Gd konsantrasyonu ile yakın ilişkilidir.

Daha kısa bir zaman içerisinde çok kesitli perfüzyon MRG görüntüleme yapabilmek için Ekoplanar görüntüleme ("echo planar imaging") (EPI) sekansı kullanılmaktadır. Bu sekansın diğer avantajları ise temporal rezolüsyonunun yüksek olması, konsantrasyon-zaman eğrisinin daha doğru ve güvenilir bir şekilde elde edilebilmesidir. Spin eko (SE) EPI sekanslarının yanı sıra Gradient eko (GRE)) EPI sekansları da bu amaçla kullanılabilir. En çok tercih edilen EPI SE sekanslarıdır. Çünkü bu sekans sadece mikrovasküler kapiller yatağa duyarlıdır. GRE sekansların mikrovasküler alana duyarlılıkları daha azdır. GRE sekansları ile kapillerdeki mikrovasküler yapıların yanı sıra daha büyük kalibrasyonlu vasküler yapılara ait

sinyaller de elde edilir. Başta venöz yapılar olmak üzere diğer büyük damarların kontaminasyonu CBV'nin gerçek değerinin üstünde hesaplanmasına yol açabilir. Bunun yanı sıra GRE sekansları manyetik suseptibilite artefaktlarına daha duyarlıdır.

Bu teknikte IV paramanyetik kontrast ajan kilogram başına 0,1- 0,3 mmol olacak şekilde verilir. İnceleme yaklaşık 1-3 dakikada gerçekleştirilebilmektedir. Kontrast madde genellikle 4-5 ml/sn hızla verilir. IV kontrast öncesinde kontrast verilmesi esnasında ve kontrast madde uygulaması sonrası art arda kesitler alınır ve perfüzyon parametrelerinin ölçümü yapılır. Hızlı bir perfüzyon görüntülemesi yapılabilmesi için saniyede 10 görüntü alınması yeterlidir. İlk olarak bazal görüntüler elde edilir daha sonra kontrast madde verilir. Kontrast madde verildikten yaklaşık 10-12 sn sonra ilk geçiş görüntüleri elde edilir. Elde olunan bu kaynak görüntülerden her bir voksel için sinyal intensite-zaman eğrileri hesaplanıp konsantrasyon zaman eğrisine dönüştürülür (Şekil 4). Perfüzyon değerlendirilmesi için matematiksel işlemlerle hazırlanan haritalar çizdirilir (Şekil 5) (24,37).

Perfüzyon MR Parametreleri:

TTP(Time to peak, pik zamanı) : Kontrast madde enjeksiyonundan sonra konsantrasyonun maksimuma ulaşp pike yapmasına kadar geçen süredir. Bu parametre sayesinde kanın hangi bölgeye ne kadar zaman farkıyla ulaştığı, gecikme olup olmadığı izlenir.

CBV (cerebral blood volume): Herhangi bir zaman diliminde belirli bir noktadaki kan hacmini göstermektedir.

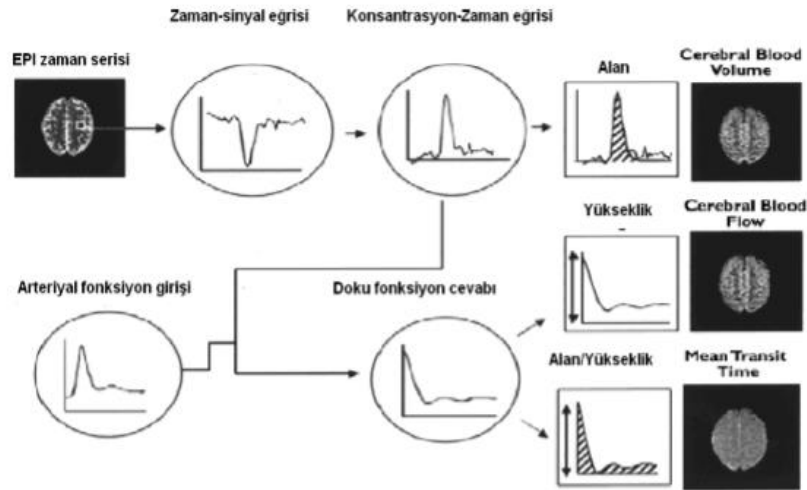
CBF (cerebral blood flow): Birim zaman başına belirli miktarda beyin dokusundan geçen kan miktarı olarak tanımlanır. Bu parametre; dokudaki kapiller kan akımı ve beyin dokusunun o alandaki metabolizması hakkında bilgi vermektedir (50-60ml/100gr/dk).

CBF'nin normal aralığı dakikada yaklaşık 50 – 60 mililitrenin üzerinde olmalıdır. CBF'nin 10-12 ml'nin altında olması hücre membranında işlev bozukluğuna ve hücre ölümüne yol açtığına inanılmaktadır (28).

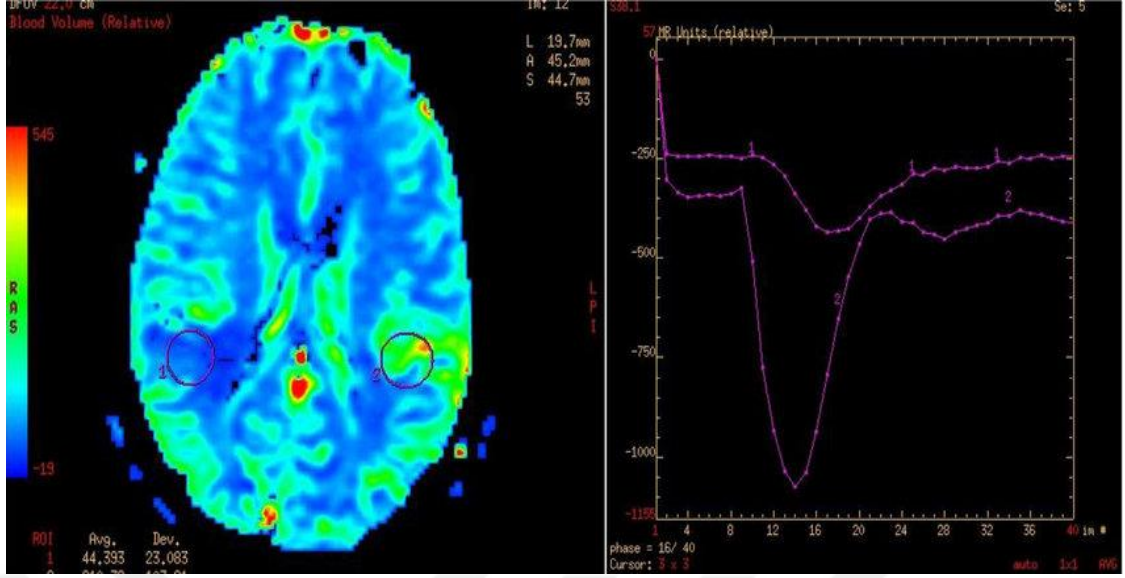
MTT (mean transit time, ortalama geçiş zamanı): Kontrast maddenin arterden girdikten sonra venöz sisteme geçip venlerden çıkması için gerekli süreyi gösterir. MTT ile CBF ve CBV arasında matematiksel bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki şu şekilde formülize edilmiştir (36).

$$MTT = CBV / CBF$$

CBV haritaları konsantrasyon – zaman eğrilerinin altında kalan alanın integrasyonu ile hesaplanmaktadır (28).



Şekil 2. Hemodinamik parametrelerin hesaplanması



Şekil 3. T2 * DSC MR perfüzyon verilerinden elde edilen haritalama ve sinyal yoğunluğu eğrisi

2.2.2. Dinamik Kontrastlı Perfüzyon Görüntüleme (“DCE: Dynamic Contrast Enhanced”)

Doku veya bir lezyon içindeki endotelial geçirgenliğin ölçülmesine dayanır. T1A görüntüler kullanılarak yapılmaktadır. Kan-beyin bariyerinin sağlam olduğu durumlarda intravenöz olarak verilen kontrast madde intravasküler alanda hapsolmektedir. Kan beyin bariyeri bütünlüğünün bozulduğu tümör, enfarkt vs patolojilerde Gd ekstravaze olup interstisyuma ve dokulara geçiş göstermektedir. Bu sayede güçlü dipol-dipol etkileşimi oluşturarak T1 relaksasyon süresinin kılmasına ve T1A görüntülerde parlamaya sebep olmaktadır. Lezyonun ilk kontrastlanma anı fBV (“fractional blood volume”) değerini vermektedir. İlk boyanma anında intravasküler alanda da kontrast madde mevcuttur ve lezyon içinde geçiş halen devam etmektedir. Ardı ardına alınan görüntülerde lezyon içerisinde giderek artan bir kontrast akışı görülecektir. Gd defalarca geçtikten sonra denge konumuna ulaşır. Bu teknikte 0,1 mmol/kg hatta 0,02 mmol/kg gibi daha düşük doz Gd, daha düşük oranda (2ml/sn) kullanılır. Gd dokuya geçtikten sonra daha uzun aralıklarla, her 15-20 sn. de bir tekrarlayan görüntüler alınır. Bu nedenle inceleme süresi daha uzundur. Tüm bu süreç sonunda, Gd’un lezyon içerisine geçiş miktarını yansıtan K trans değeri elde edilmektedir. Bu değer bize kan beyin bariyerindeki bozulma oranını göstermektedir (34,37).

2.2.3. Arteriyel Spin İşaretleme (“ASL: Arterial Spin Labeling”)

Arterial spin labeling (ASL) ekzojen kontrast kullanımı gerektirmeyen bir non-invaziv perfüzyon görüntüleme yöntemidir. Teknik elektromanyetik olarak işaretlenmiş arteriyel kan içi su moleküllerini endojen takipçi olarak kullanma prensibine dayanır. ASL perfüzyon görüntüleme kontrast madde kullanımının kontrendike olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Bu durumlara örnek olarak böbrek yetmezliği, sık tekrarlayan takip MR incelemeleri, pediatrik popülasyon ve sağlıklı gönüllülerin katıldığı araştırma çalışmaları örnek verilebilir. İncelemede arteriyel kan içerisindeki su molekülleri görüntüleme alanına girmeden sıklıkla boyun bölgesinde işaretlenmektedir. İşaretlenen su molekülleri kapiller yatak ve ekstraselüler kompartmana geçtikten sonra görüntüleme yapılır. Elde olunan görüntü işaretleme öncesi elde olunan kontrol görüntüsünden çıkartılarak sinyal farklılığı ile ASL perfüzyon görüntüleme, CBF haritası elde olunur.

ASL görüntülemeye işaretleme farklı tekniklerle gerçekleştirilmektedir. Bunlar PASL, CASL, pCASL'dir. ASL işaretleme teknikleri arasında pCASL'nin daha uzun işaretlenmiş bolus süresi nedeniyle en iyi sinyal gürültü oranına (SNR) sahip olması, puls ile görüntü elde olunması arasındaki sürenin kısa olması nedeniyle T1 bozulma etkisinin azalmış olması gibi özellikleri nedeniyle optimum işaretleme stratejisi olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur (38).

ASL perfüzyon görüntüleme hareket artefaktlarına duyarlı bir görüntüleme yöntemidir. Literatürde 2D EPI, 3D gradient ve spin eko ağırlıklı bir sekans olan GRASE olmak üzere üç ana sekans kullanılmaktadır (39).

Egzojen kontrast madde ihtiyacının olmaması, invaziv olmaması, tekrarlanabilir olması, kan beyin bariyeri değişikliklerinden daha az etkilenmesi, arteriyel giriş fraksiyonuna bağımlı olmayıp kantitatif CBF değerlerini vermesi, ASL perfüzyonun başlıca avantajlarından. Temel dezavantajı ise işaretlenmiş ve kontrol görüntü arasında sinyal farkının az olması nedeniyle SNR'nin düşük olması, işaretlenen kan T1 zamanının kısa olması nedeniyle görüntüleme zamanının tam ayarlanamayıp CBF değerlendirmede yanıltıcı sonuçlara neden olabilmesidir.

Günümüzde iskemi değerlendirilmede kullanılabilen ve diğer metabolik durumlar ve tümör değerlendirilmede kullanımı ve standardizasyonu için çalışmalar devam etmektedir (39).

ASL perfüzyon görüntülemenin diğer tekniklerden en büyük farkı kontrast madde ihtiyacı olmamasıdır. En önemli dezavantajı ise uzaysal rezolüsyonun düşük olmasıdır. Yine diğer tekniklerle kıyaslandığında ASL ve DCE perfüzyon görüntülemesinde T1A sekansı, DSC görüntülemesinde ise T2/T2*A sekansları kullanılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Perfüzyon MRG tekniklerinin genel özellikleri

	ASL	DSC	DCE
Kullanılan sekans	T1 A	T2/T2*A	T1A
Kontrast madde kullanımı	YOK	VAR	VAR
Uzaysal rezolüsyonu	DÜŞÜK	YÜKSEK	YÜKSEK

2.2.4. Perfüzyon MRG'de Teknik Sınırlamalar ve Yanlılıklar

1. İstenilen suseptibilite etkisini elde edebilmek için IV Gd'un yüksek konsantrasyonlarda verilmesi gerekmektedir. Ayrıca zamana bağlı olarak Gd konsantrasyonunun azalmasının önüne geçmek ve hızlı bir şekilde (4-5 ml/sn) verilebilmek için power enjektör gereksinimi duymaktadır.
2. Yüksek teknolojik güç ve maliyet gerektirmektedir. Çünkü perfüzyon MR görüntülemesinde hızlı ve performansı yüksek görüntüleme sekansları ve gradientler kullanılmaktadır.
3. Duyarlılık ağırlıklı bir teknik olduğu için manyetik alan inhomojenitesini bozan kan yıkım ürünleri, kalsiyum, melanin ve metallerin varlığında kalite düşmektedir. Bunların yanı sıra beyin-kemik, kemik-hava ara yüzlerine komşu patolojilerde değerlendirme ve ölçüm yapabilmek zorlaşmaktadır. Kesit kalınlığını azaltarak inhomojenite ve suseptibilite artefaktlarını azaltmak mümkündür. Ancak bu sefer de sinyal/gürültü oranı ve kapsamı azalır. Eğer kesit kapsamı yetersizse ve tümörü tümüyle içermiyorsa

kesitler arası gap(aralık) arttırılabilir. Fakat kalın kesitlerde küçük alanlar volüm ortalamasına bağlı olarak gözden kaçabilir.

4. Kan-beyin bariyerinin ciddi bozulduğu patolojilerde (glioblastom, menenjiom vb.) damar içi aralıktan olan kontrast sızıntısı hatalı sonuçlar verebilir.
5. Kardiyak performanstaki farklılıklar, vasküler dolaşımdaki varyasyonlar ve kollateral sistem anomalileri perfüzyon haritalarının yorumlanmasını zorlaştırabilir.
6. Ana arteriyel yapılarda meydana gelen total-subtotal oklüzyon kollateral dolaşımdan dolayı zaman-konsantrasyon eğrisinin genişlemesine sebep olabilir. Buna bağlı olarak da CBV ve CBF değerlerinin gerçek değerinden daha düşük çıkmasına sebep olabilir (40).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiştir ve kurulun 02.06.2022 tarihli 05 sayılı toplantısının 08 numaralı kararı ile bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalımızda Haziran 2022 ile Şubat 2024 tarihleri arasında arasında 3 Tesla MRG cihazında çekilmiş olan beyin perfüzyon MR görüntüleri incelendi. Olgularımızın tamamı meme kanseri tanısı bulunan ve beyin metastazı saptanan kadın hastalardan oluşmakta olup olgu sayımız 38, metastatik lezyon sayımız ise 103 olarak saptandı.

Kalvaryal metastaz, leptomeningeal metastaz, dural metastazlar, perfüzyon haritalarında net şekillenmeyen 5 mm ve altı lezyonlar dışlama kriteri olarak kabul edildi. Bunların dışında beyin metastazından opere hastalar, tedavi alıp belirgin regresyon gösteren hastalar, genel durumu MR tetkiki için uygun olmayan veya entübe hastalar, tedavi ve takip için dış merkeze giden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Görüntüleme Protokolleri

İncelenen görüntülerin tamamı 3 Tesla MR (Magnetom Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) cihazından elde edildi. Elde olunan görüntüler Syngo.via (Siemens Sağlık Sistemleri, Erlangen, Almanya) yazılımı barındıran çalışma istasyonuna aktarıldıktan sonra prospektif olarak nesnel değerlendirmeler gerçekleştirildi. Konvansiyonel MRG ve dinamik kontrastlı perfüzyon MRG aynı seansta yapıldı. Öncelikle sagittal lokalize edici görüntüler elde edildi. Konvansiyonel MRG'de aksiyel planda; T1A SE (TR/TE=540/14, iki eksitasyon), T2A FSE (TR/TE=3000/85, iki eksitasyon), Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) (TR/TE=8000/95, tek eksitasyon) sekansları kullanılarak görüntüler elde edildi. Görüntüleme matris büyüklüğü T1 ağırlıklı sekans için 256x224, T2 ağırlıklı

sekans için 320x224, FLAIR sekans için 256x160 ile yapılmıştır. T1 A, T2 A ve FLAIR sekansları 5 mm kesit kalınlığında ve 1.5 mm'lik boşluk bırakılarak yapıldı. T1 ve T2 ağırlıklı sekansları 240x180 mm FOV (field of view) ile yapılmıştır. FLAIR sekansı 240x240 mm FOV ile yapıldı.

3.3. Perfüzyon MR İnceleme

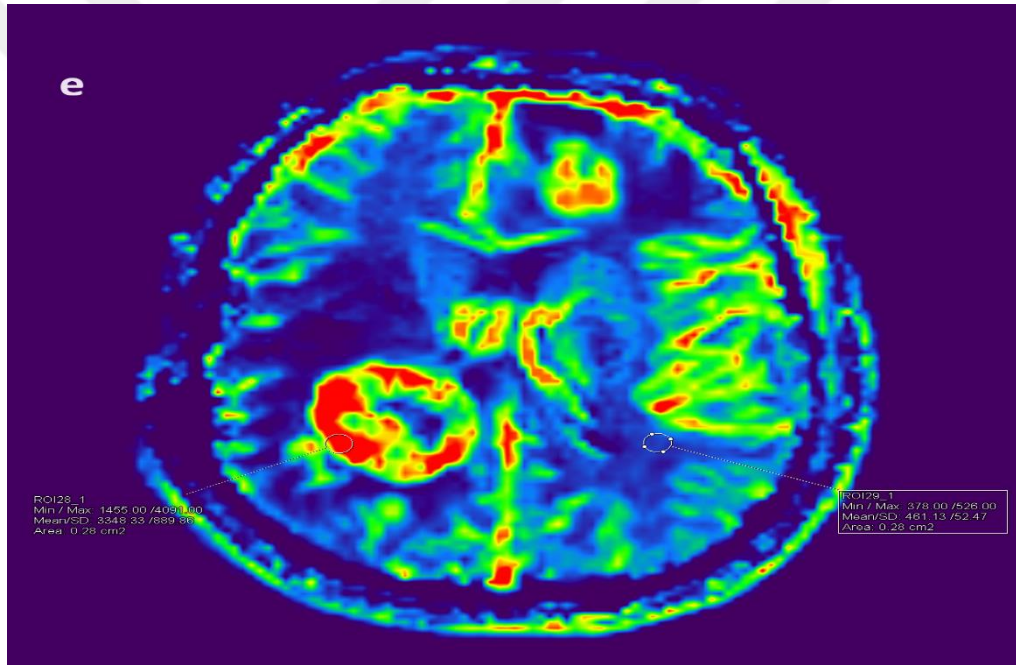
Tüm hastalara inceleme öncesi kontrast madde uygulanması için antekubital fossadan 20 gauge IV damar yolu takıldı. 0.1mmol/kg başına gadobutrol (Gadovist) otomatik enjektör ile 4ml/sn hızla verildi. Çekim için T2* ağırlıklı çok kesitli GRE-EPI sekansı kullanıldı. GRE-EPI sekans yağ baskılı alındı. Sekansta kullanılan parametreler; EPI için TR/TE, 2000/60 msn; FOV 320X240 mm, kesit kalınlığı 5 mm, kesit arası gap 0 mm, matriks büyüklüğü 128x92, tek eksitasyon, sapma açısı 90° idi. Perfüzyon MR incelemenin ardından aksiyel, sagittal ve koronal düzlemde konvansiyonel inceleme tamamlandı.

3.4. Görüntü Analizi

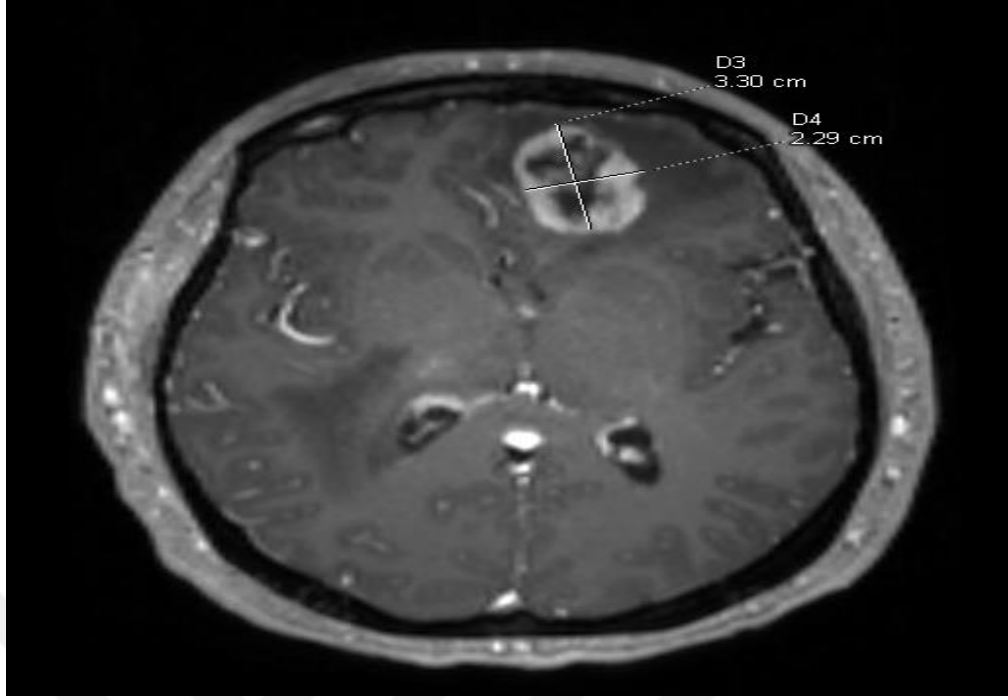
Renkli DSC perfüzyon haritasında lezyon tespit edilerek lezyon lokalizasyonundan ölçüm yapabilmek için ROI yerleştirildi. Ölçümler aksiyel planda, free hand (serbest el) tekniği ile ROI çizilerek yapıldı. CBV ölçümleri eğrilerin altındaki alanı hesaplanarak yapılmakta ancak bunlar gerçek değerleri yansıtmamaktadır. Bu nedenle standart bir referansa göre (genellikle karşı serebral hemisfer) rölatif ölçümler yapıldı. Patolojik ve normal parankimdeki rCBV ve rCBF oranlarının ölçülmesi için ak madde standart referans olarak kullanıldı. Bazal ganglion veya talamus gibi derin beyaz cevher yerleşimli lezyonlarda ROI karşı tarafta konuldu. Aksiyel planda işaretlenen patolojik alanın karşı tarafında, normal parankimde aynı piksel sayısı genişliğinde bir alan işaretlendi. Her tarafta lezyon boyutuna göre 4-6 arası ROI konuldu. Yapılan ölçümlerde rCBV, rCBF oranlarının en yüksek olduğu alanlar ROI olarak seçildi. rCBV ölçümü yapılırken serebral arter ve venlerin ölçüme dahil edilmemesi için konvansiyonel MRG'de ve CBV haritalarında bu yapılar dikkatle incelenip, ilgili alandan ölçüm yapılırken vasküler yapılar ölçüm dışı bırakıldı. ROI hacmi yaklaşık 0.1-0.3 cm² arasında tutuldu (Resim 1). Relatif serebral

kan hacim oranı lezyon alanından alınan en yüksek ROI'nin karşı hemisferdeki normal ak maddeden alınan ROI'ye bölünmesi ile elde edildi ($rCBV = \max rCBV[\text{lezyon}]/rCBV[\text{normal}]$). rCBF oranları da benzer şekilde elde edildi. Daha sonra elde edilen değerler meme kanseri beyin metastazı tanılı hastaların lezyonlarının moleküler alt tipleriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Elde edilen rCBF, rCBV oranları ile moleküler alt tiplerin boyutlarının ilişkisini değerlendirmek için her bir lezyonun aksiyel planda en uzun ve en kısa aksı ölçüldü. Lezyon görülebilirliği ve konturları daha belirgin olduğundan boyut ölçümü post kontrast T1 ağırlıklı sekanslarda yapıldı (Resim 2).



Resim 1. Simetrik ROI ölçümü



Resim 2. Post kontrast T1 sekanslarda boyut ölçümü

Örnekleme grubumuzdaki hastaların histopatolojik olarak meme kanseri tanısı aldıktan sonra beyin metastazı tanısı almasına kadar geçen süreler ay cinsinden belirlendi. Ayrıca beyin metastazı aldıktan sonraki sağkalım süreleri ay cinsinden belirlendi. Ölçüm sonrası elde edilen rCBV ile rCBF oranları ile meme kanseri moleküler alt tiplerin metastaz süreleri ve metastaz sonrası sağkalım sürelerinin ilişkili olup olmadığı araştırıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi, Kolmogorov-Smirnov testi, Q-Q plot, skewness ve kurtosis ile bakıldı. İki'den fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı. Kruskal-Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal-Wallis 1-way ANOVA (k samples) testi kullanılarak yapıldı.

Sağkalım zerine risk faktörlerinin belirlenmesi için cox regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışma grubumuz 38 kadın hastadan oluşmakta olup olguların yaşları 32-66 (ort 55,6) olarak tespit edilmiştir. 38 hastada toplam 103 metastatik lezyon üzerinden çalışmamız gerçekleştirilmiştir. Lezyonların 22'si sağ frontal lobda, 18'i sol frontal lobda, 12'si sağ parietal, 9'u sol parietal, 7'si sağ temporal, 6'sı sol temporal, 10'u sağ oksipital, 5'i sol oksipital, 5'i sağ serebellar, 4'ü sol serebellar, 5'i de beyin sapı yerleşimliydi. En çok hasta grubumuz 19 hasta ile Lüminal-B olup en az sayıda olan grup ise Lüminal-A ve Basal-like alt tipidir. Yine lezyon bazında bakıldığında da en çok lezyon sayısı Lüminal-B'de olurken en az sayı Lüminal-A ve daha sonra ise Bazal-like alt tiptedir (Tablo 4).

Tablo 4. Örneklemdeki hasta-lezyon sayıları

	LÜMİNAL A	LÜMİNAL B	HER-2 OVEREKSPRESE	BAZAL-LIKE
HASTA SAYISI	6	19	8	5
LEZYON SAYISI	10	44	26	23

Hasta grubumuzdan elde edilen lezyonların rCBV oranlarının karşılaştırılması sonucunda yalnızca Lüminal-B ile Her-2 overekspresse moleküler alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer moleküler alt tipler arasında karşılaştırmada, matematiksel olarak, literatürle uyumlu rCBV oranları küçükten büyüğe doğru Lüminal-A, Lüminal-B, Her-2 overekspresse, Bazal-like şeklinde değerler elde edilmiş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Moleküler alt tiplerin rCBV oranlarının karşılaştırılması

		rCBV Oranı					Kİ- KARE	P	POST-HOC
		Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maximum			
Moleküler Alt Tip	LÜMİNAL A	1,82	1,04	1,56	0,40	4,30	10,46	0,015	LUMİNAL B- HER 2
	LÜMİNAL B	2,16	1,54	1,58	0,43	6,30			
	HER-2 OVEREKSPRESE	2,62	1,16	2,23	1,27	5,50			
	BAZAL-LİKE	2,78	1,37	2,40	0,75	5,30			

Hasta grubumuzun beyindeki metastatik lezyonların ölçümünden elde edilmiş olan rCBF oranlarının moleküler alt tipleri ile karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Klinik ve matematiksel olarak en düşük değerler Lüminal-A alt tiplerinde izlenmiş olup en yüksek değerler Her-2 overeksprese olanlarda izlenmiştir. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Moleküler alt tiplerin rCBF oranlarının karşılaştırılması

		rCBF Oranı					Kİ-KARE	P
		Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maximum		
Moleküler Alt Tip	LÜMİNAL A	1,64	0,70	1,64	0,49	2,90	6,719	0,081
	LÜMİNAL B	2,20	1,79	1,54	0,37	7,90		
	HER-2 OVEREKSPRESE	2,39	0,94	2,07	1,34	4,60		
	BAZAL-LİKE	2,30	1,13	2,10	0,87	4,30		

Yapılan değerlendirmede Lüminal-A'da uzun ve kısa aksın medyan değerleri 15x9 mm, Lüminal-B de 16x10 mm, Her-2 overeksprese tipte 14x4 mm, Bazal-like alt grupta ise 16x11 mm olarak ölçüldü (Tablo 7,8). Moleküler alt tiplerin lezyonlarından elde edilmiş olan en uzun ve en kısa aks boyutlarıyla, rCBF ve rCBV oranlarının yapılan karşılaştırılmalı değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 7. Lezyonların uzun akslarıyla rCBV,rCBF oranlarının moleküler alt tiplere göre karşılaştırılmalı değerlendirilmesi

		UZUN AKS BOYUT (MM)					P Değeri	
		Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maximum	rCBV	rCBF
Moleküler Alt Tip	LÜMİNAL A	14,27	7,98	15,00	5,00	26,00	0.676	0,948
	LÜMİNAL B	17,80	8,77	16,00	5,00	39,00		
	HER-2 OVEREKSPRESE	16,52	9,00	14,00	6,00	42,00		
	BAZAL-LİKE	16,55	7,73	16,00	5,00	32,00		

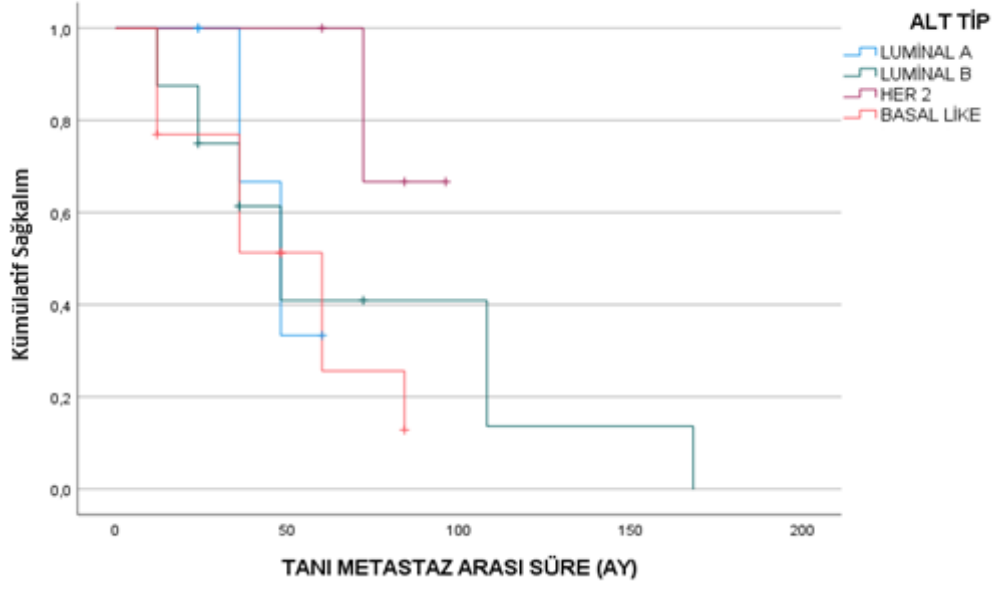
Tablo 8. Lezyonların kısa akslarıyla rCBV, rCBF oranlarının moleküler alt tiplere göre karşılaştırılması değerlendirilmesi

		KISA AKS BOYUT (MM)					P Değeri	
		Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maximum	rCBV	rCBF
Moleküler Alt Tip	LÜMİNAL A	10,55	6,11	9,00	4,00	21,00	0.798	0,797
	LÜMİNAL B	13,09	6,93	10,00	4,00	31,00		
	HER-2 OVEREKSPRESE	12,27	7,68	10,00	4,00	33,00		
	BAZAL-LİKE	11,68	5,56	10,00	4,00	25,00		

Çalışma grubumuzdaki hastaların oransal olarak en erken metastaz yapan tip ortalama 38 ay ile Lüminal-A, en geç sürede metastaz yapan 78 ay ile Her-2 overeksprese alt tip olarak bulunmuştur (Tablo 9, Şekil 5). Daha sonra meme kanseri tanısı aldıktan sonra beyin metastazı yapma süreleri ile rCBF ve rCBV oranlarının karşılaştırılıp moleküler alt tiplere göre bir farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 9. Hastaların meme kanseri tanısı ile beyin metastazı arasındaki sürelerin rCBF, rCBV oranlarıyla moleküler alt tiplere göre karşılaştırılması değerlendirilmesi

		TANI METASTAZ ARASI SÜRE (AY)					P Değeri	
		Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maximum	rCBV	rCBF
Moleküler Alt Tip	LÜMİNAL A	38	16	36	24	60	0.618	0.728
	LÜMİNAL B	52	42	36	12	168		
	HER-2 OVEREKSPRESE	78	15	78	60	96		
	BAZAL-LIKE	42	26	36	12	84		

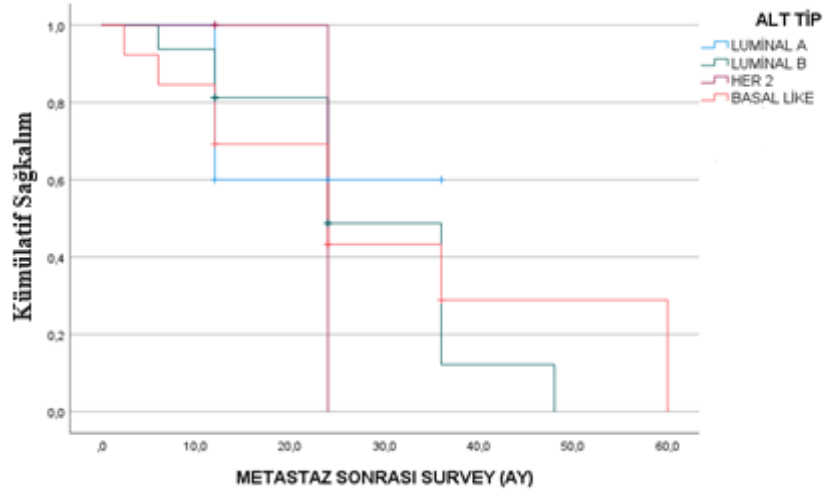


Şekil 4. Moleküler alt tipler metastaz arası süre arasındaki ilişki

Çalışma grubumuzdaki hastaların beyin metastazı sonrası en uzun survey oransal olarak 24 ay ile Bazal-like tipte olurken en kısa survey yaklaşık 10 ay ile Her-2 overeksprese alt tipinde gözlenmiştir (Tablo 10, Şekil 6). Daha sonra bu sürelerle rCBV ve rCBF oranları karşılaştırılıp moleküler alt tiplere göre farklılıkları değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 10. Metastaz sonrası survey ile rCBF, rCBV oranlarının moleküler alt tiplere göre karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi

		METASTAZ SONRASI SURVEY (AY)					P Değeri	
		Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maximum	rCBV	rCBF
Moleküler Alt Tip	LÜMİNAL A	19,2	10,7	12,0	12,0	36,0	0,632	0,654
	LÜMİNAL B	22,8	11,6	23,0	6,0	48,0		
	HER-2 OVEREKSPRESE	15,0	6,0	10,0	12,0	24,0		
	BAZAL LİKE	22,9	15,2	24,0	2,4	60,0		



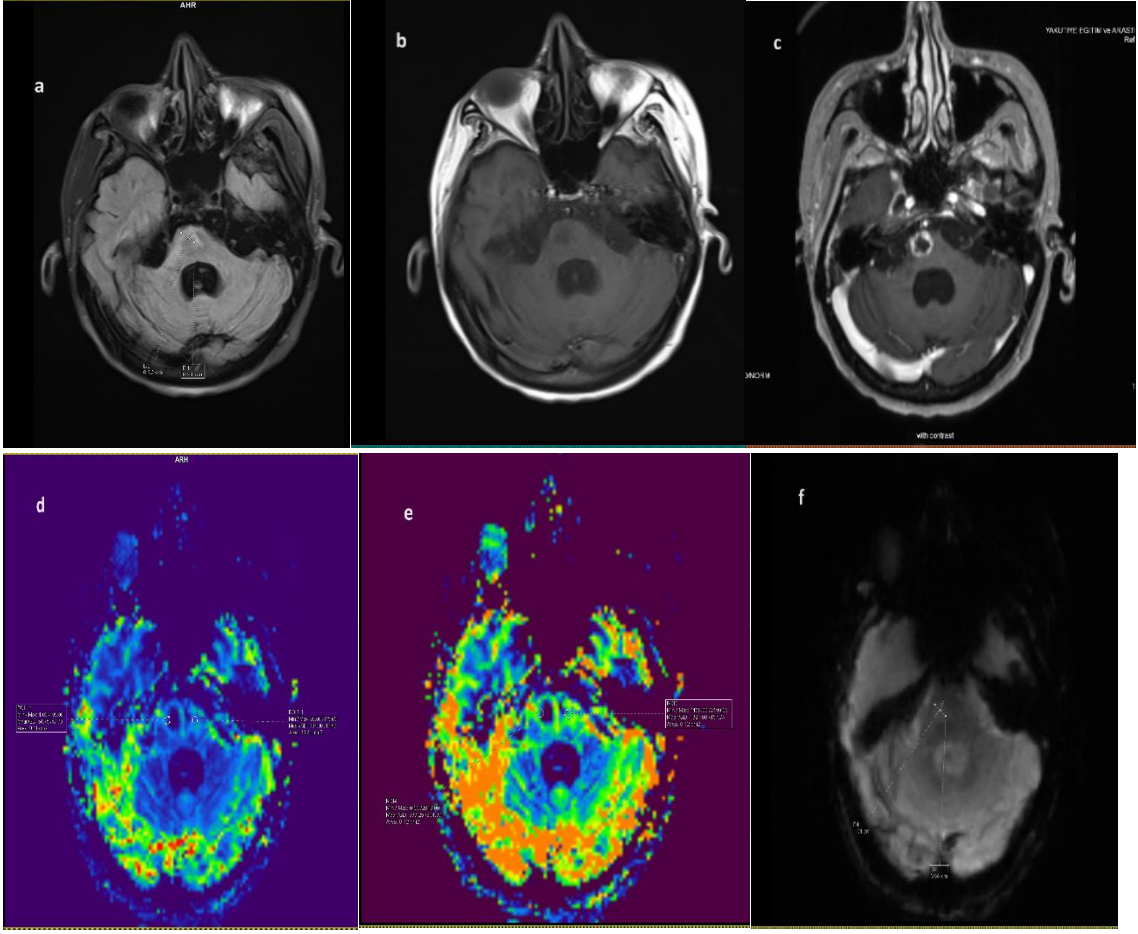
Şekil 5. Metastaz sonrası surveyin alt tiplerle olan karşılaştırılması

Örneklem gurubumuzdaki hastaların inceleme süresi içinde sağkalım oranları ise şöyledir. Lüminal-A tipte 5 hastadan 2'si, Lüminal-B'de 16 hastadan 11'i, Her-2 overeksprese grupta 4 hastadan 1'i, Bazal-like tipte ise 13 hastadan 9'u hayatını kaybetmiştir (Tablo 11).

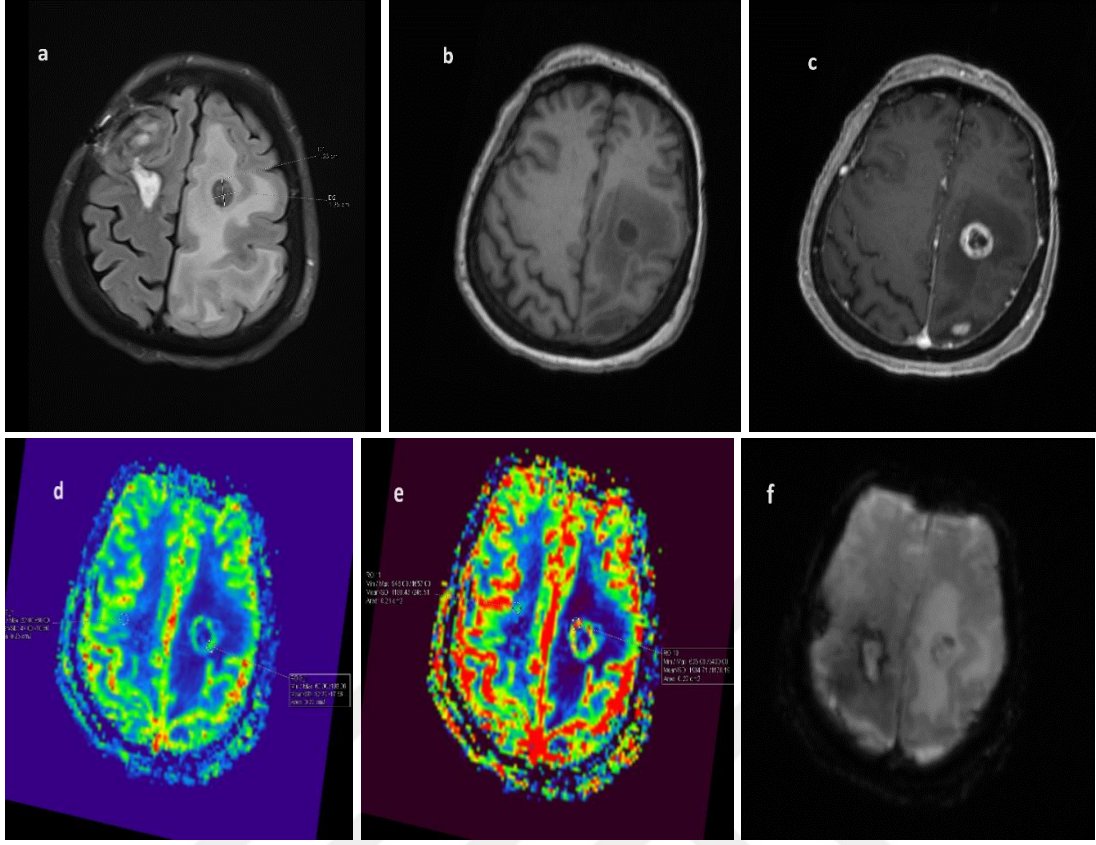
Tablo 11. Ex olan ve yaşayan hasta sayıları

Moleküler Alt Tip	Total Hasta	Ex Olan	Yaşayan	Oran
LÜMİNAL A	5	2	3	60,0%
LÜMİNAL B	16	11	5	31,3%
HER-2 OVEREKSPRESE	4	1	3	75,0%
BAZAL-LİKE	13	9	4	30,8%
Toplam	38	23	15	39,5%

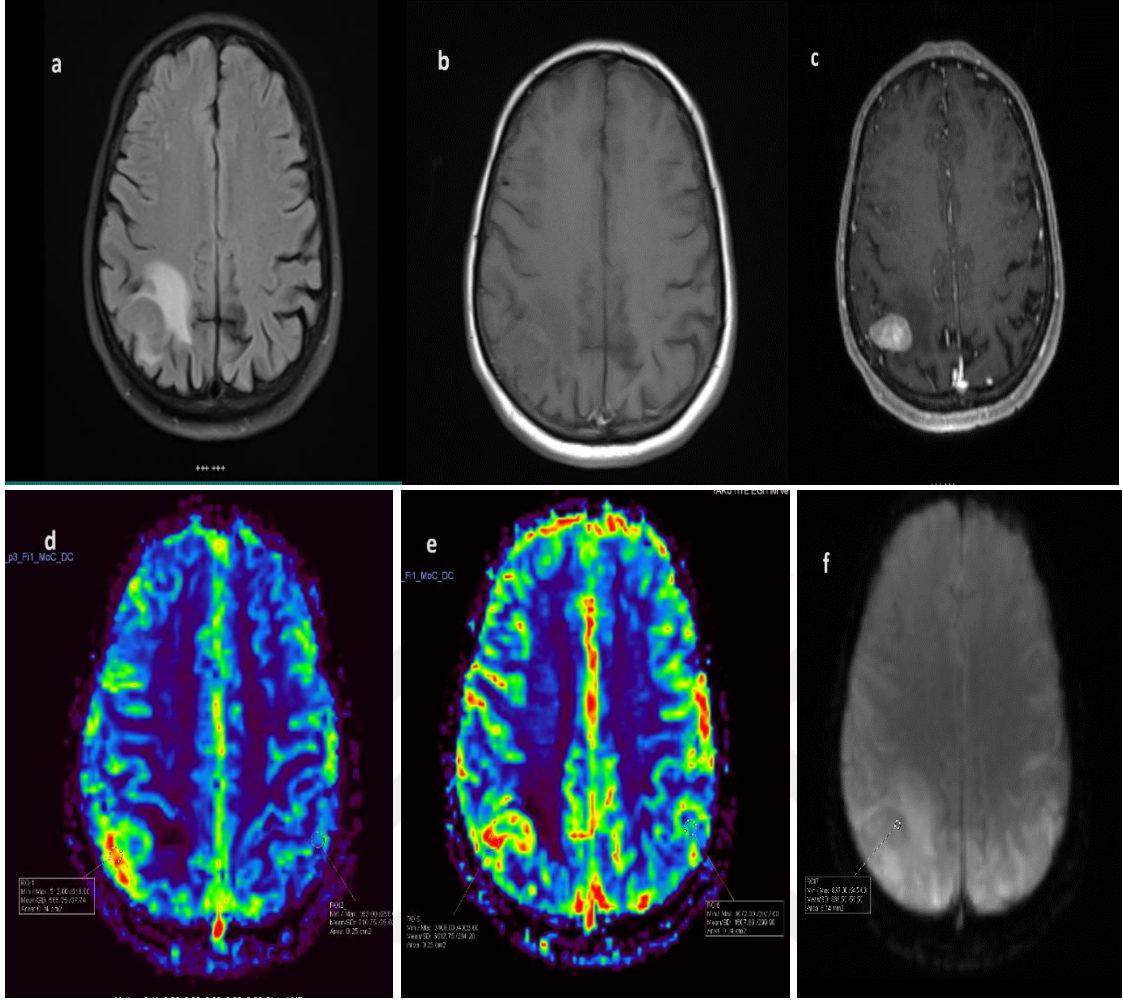
OLGU ÖRNEKLERİ



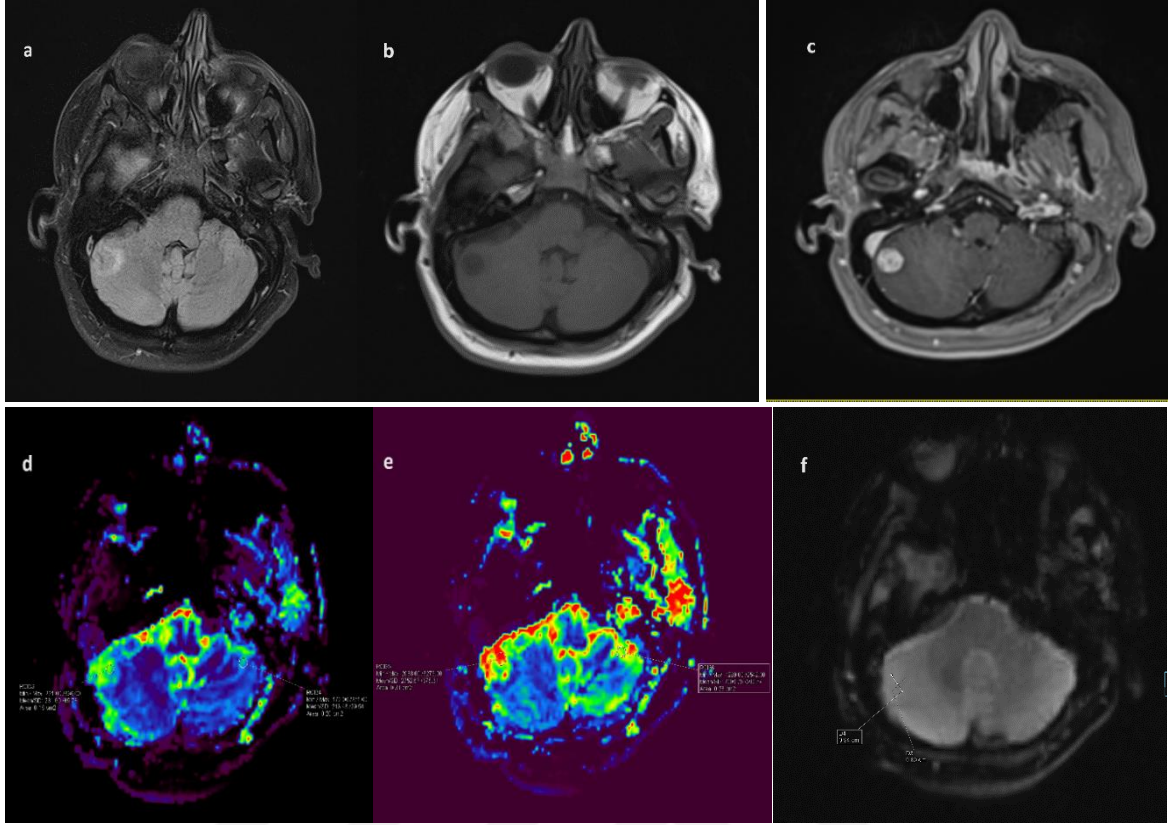
Resim 3. 52 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 16 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Lüminal-A şeklinde raporlandı. Bu seviyeye ve simetriğine yaklaşık olarak 0.2 cm² lik ROI'ler kondu. rCBF oranı 1.7 , rCBV oranı ise 1.8 olarak ölçüldü. Beyin sapındaki metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e) CBF ve CBV haritaları f) PBP görüntüleri



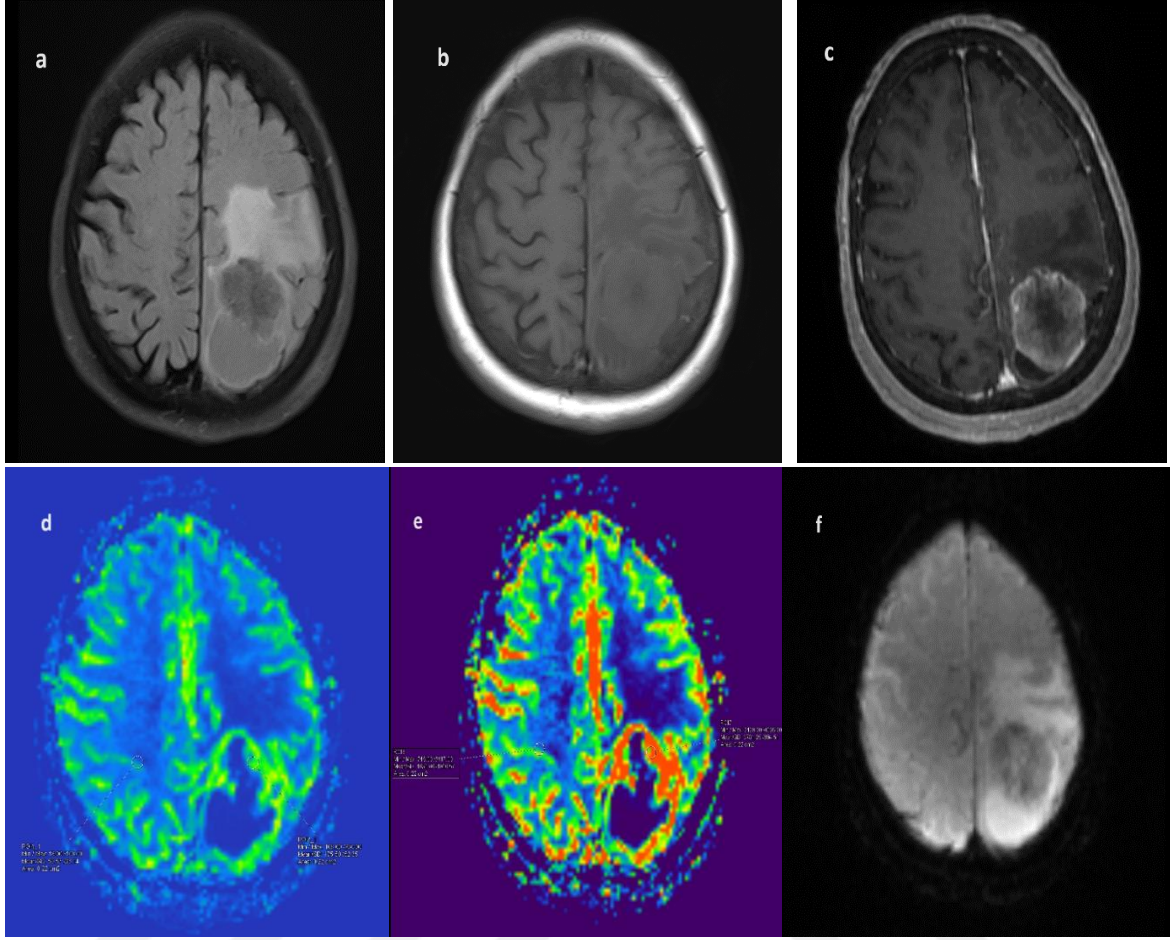
Resim 4. 63 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 20 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Lüminal-A şeklinde raporlandı. Sol frontalde metastazı mevcut olup bu seviyeye ve simetriğine yaklaşık olarak 0.18 cm² lik ROI'ler kondu. rCBF oranı 1.9 , rCBV oranı ise 2.2 olarak ölçüldü. Metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e) CBF ve CBV haritaları f) PBP görüntüleri



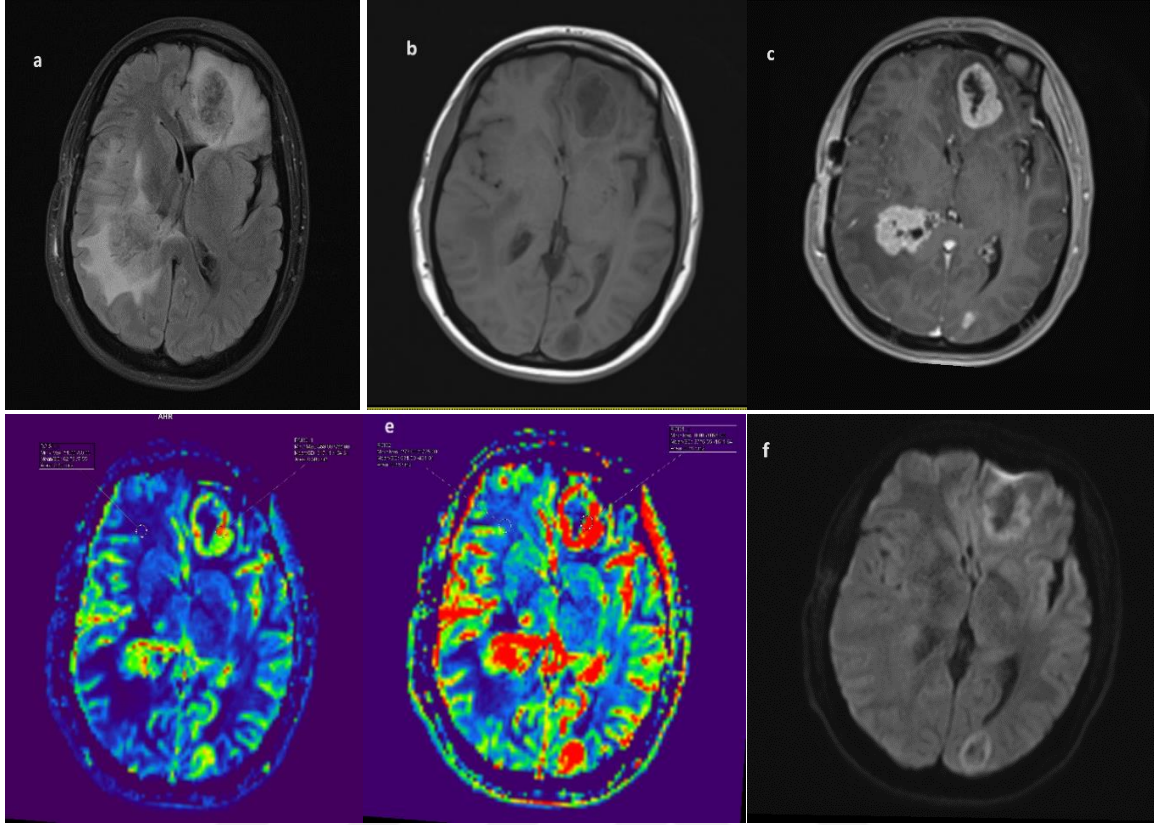
Resim 5. 59 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 24 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Lüminal-B şeklinde raporlandı. Sağ pariyetalde metastazı mevcut olup bu seviyeye ve simetriğine yaklaşık olarak 0.20 cm²'lik ROI'ler kondu. rCBF oranı 2.4 , rCBV oranı ise 2.6 olarak ölçüldü. Metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e) CBF ve CBV haritaları f) PBP görüntüleri



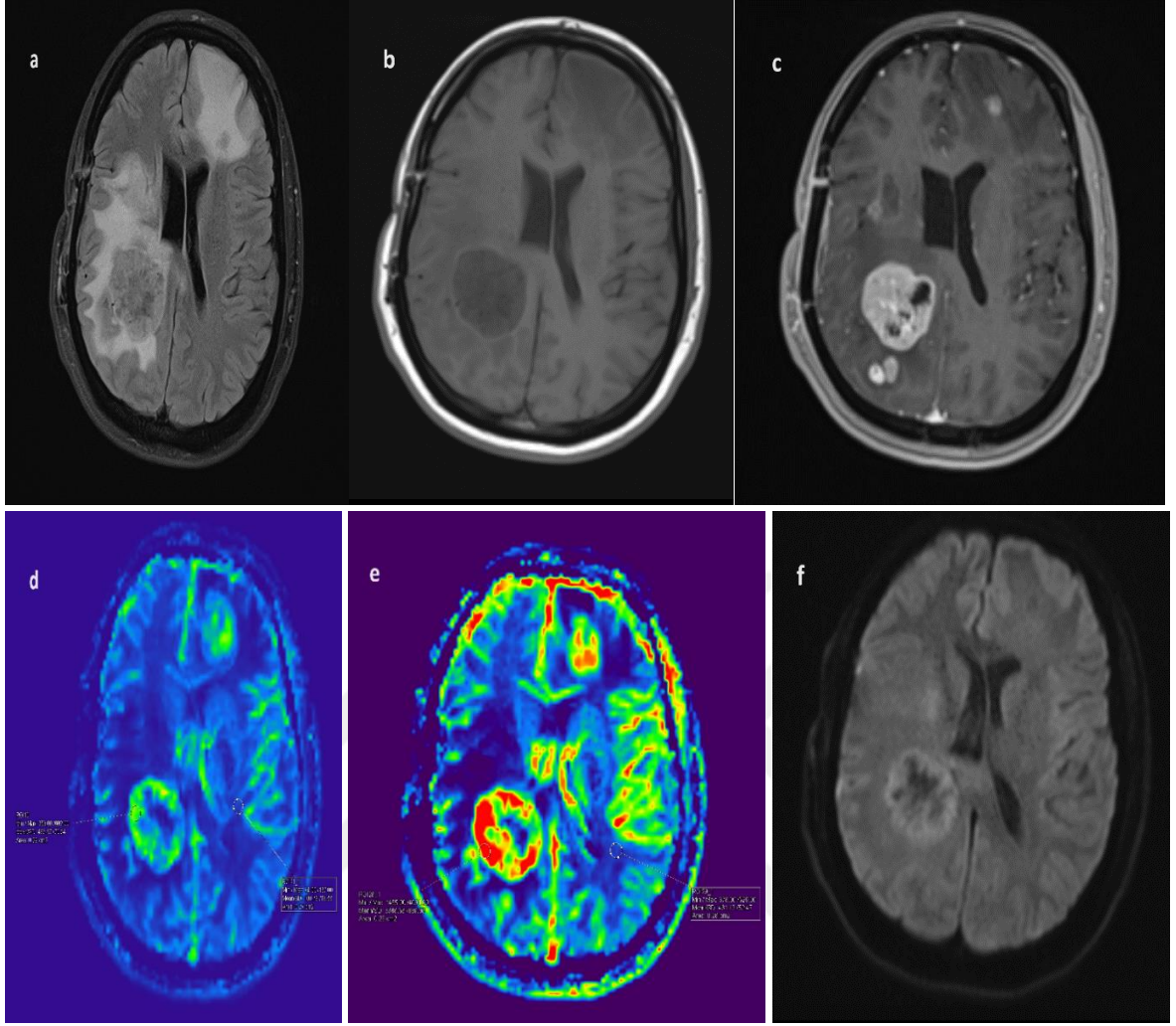
Resim 6. 59 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 31 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Lüminal-B şeklinde raporlandı. Sağ serebellumda metastazı mevcut olup bu seviyeye ve simetriğine yaklaşık olarak 0.18 cm²'lik ROI'ler kondu. Bu alanda rCBF oranı 1.45, rCBV oranı ise 1.54 olarak ölçüldü. Metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e) CBF ve CBV haritaları f) PBP görüntüleri



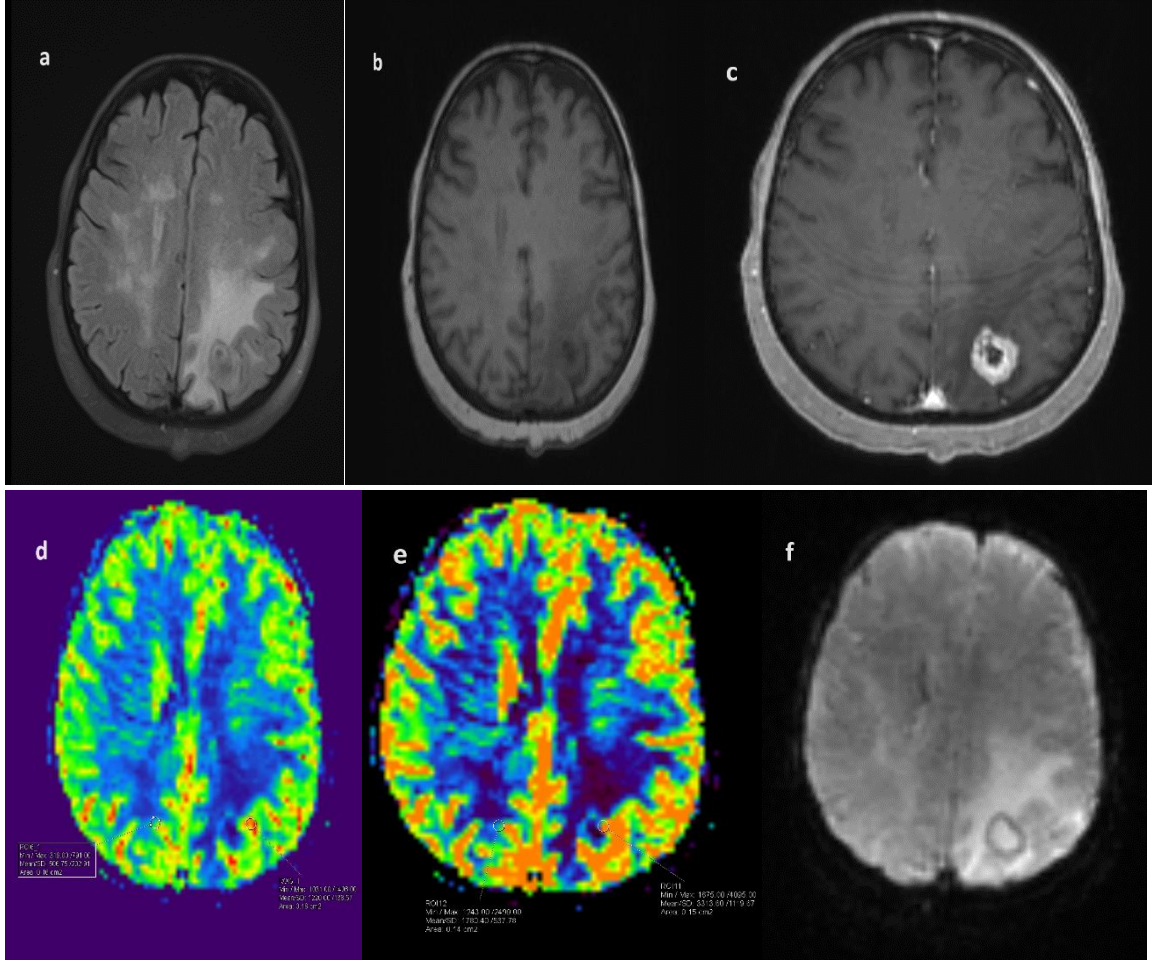
Resim 7. 54 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 34 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Her-2 Overekspresye şeklinde raporlandı. Sol parietalde metastazı mevcut olup bu seviyeye ve simetriğine yaklaşık olarak 0.20 cm²'lik ROI' ler kondu. rCBF oranı 2.9, rCBV oranı ise 3.2 olarak ölçüldü. Metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e)CBF ve CBV haritaları f)PBP görüntüleri



Resim 8. 48 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 42 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Her-2 Overeksprese şeklinde raporlandı. Bilateral metastazları mevcut olup sol frontaldeki lezyon seviyesine ve simetriğine yaklaşık olarak 0.25 cm²'lik ROI'ler kondu. rCBF oranı 2.8, rCBV oranı ise 3.0 olarak ölçüldü. Metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e) CBF ve CBV haritaları f) PBP görüntüleri



Resim 9. 47 yaşında kadın hasta, meme kanseri tanısı aldıktan 21 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Basal-like olarak raporlandı. Sağ pariyetalde ve sol frontalde çok sayıda metastazı mevcut olup sağ pariyetaldeki lezyon düzeyine ve simetriğine yaklaşık olarak 0.25 cm²'lik ROI'ler kondu. rCBF oranı 3.0 , rCBV oranı ise 3.9 olarak ölçüldü. Metastazın a) FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e) CBF ve CBV haritaları f)PBP görüntüleri



Resim 10. 42 yaşında kadın hasta, meme kanseri aldıktan 26 ay sonra beyin metastazı teşhisi kondu. Moleküler alt tipi Basal-like olarak raporlandı. Sol parietalde metastazı mevcut olup bu seviyeye ve simetriğine yaklaşık olarak 0.22 cm²'lik ROI'ler kondu. rCBF oranı 3.5 , rCBV oranı ise 3.2 olarak ölçüldü. Metastazın a)FLAIR b) pre-kontrast T1 c) post-kontrast T1 d-e)CBF ve CBV haritaları f)PBP görüntüleri

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyada kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseri olup tüm popülasyonda ikinci sırada yer almaktadır. Meme kanserine bağlı ölümler tüm kanserler içinde ilk sıralarda yer almaktadır (41). Metastatik beyin tümörleri ise erişkinlerde en sık görülün ve kötü prognozlu intrakranial kitlelerdir. Erişkinlerde akciğer kanserinden sonra beyne metastaz yapan en sık kanser meme kanseridir. Meme kanserli hastalarda yaşamları boyunca semptomatik beyin metastazı gelişme oranı yaklaşık %8-10 dur. HT, immunoterapi ve hedefe yönelik tedavilerle birlikte meme kanserinde sağ kalım oranları giderek artmaktadır (42,43,44). Bu tedavi sistemlerinin belirlenip uygulanmasında moleküler alt tip sınıflama önemli bir yer tutmaktadır. Tedavi protokolünün yanı sıra moleküler alt tiplere klinik prezentasyon, tedaviye yanıt, nüks ve metastazların lokalizasyonu gibi durumlarda da belirleyici rol oynamaktadır. Moleküler alt tipler klasik olarak dört grup altında incelenir. Literatürde özellikle Ki-67 proliferasyon oranının saptanabilmesiyle birlikte bazı çalışmalarda 5 alt tip de tanımlanmıştır. Örneğin Vasconcelos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada moleküler alt tipler Lüminal-A, Triple(-), Lüminal-B (HER-2 pozitif), Lüminal-B (HER-2 negatif) ve HER-2(+) şeklinde tanımlanmıştır (45). Bizim çalışmamızda ise St.Gallen Uluslararası Meme Konferansı konsensus kararına göre belirlenmiş olan dörtlü sınıflama temel alınmıştır (19). Bu moleküler alt tiplerin beyin metastazlarında görülme sıklıklarına göre sıralaması Lüminal-B, HER-2 overekspres, Lüminal-A, Bazal-like (Triple -) şeklindeydi. Literatür bilgilerine göre Lüminal-A kanserler iyi diferansiye, rekürrens ve nüks oranları en düşük olan alt tip olup prognozu en iyi olan tiptir. Bu alt tipte metastazlar en çok kemiklere olmaktadır. Lüminal-B kanserler ise daha kötü diferansiye kanserler olup daha agresif seyir gösterirler. Lüminal-A ve Lüminal-B alt tip kanserlerin temel tedavi yöntemi HT'dir. HER-2 overekspres kanserler ise kötü diferansiye kanserler olup proliferasyon indeksleri oldukça yüksektir. En sık uzak metastaz lokalizasyonları beyin ve karaciğerdir. Tedavi protokolünde hedefe yönelik monoklonal antikör ajanlar kullanılmaktadır. Bazal-like kanserler ise alt tipler içerisinde en kötü prognoza sahip türdür. Oldukça agresif ve sinsi bir ilerleyişi vardır ve vakaların yaklaşık %20-30'unda semptomatik uzak

metastaz ile tanı alırlar. En sık uzak metastaz yaptıkları organlar akciğer ve beyindir (46,47).

Kontrastlı konvansiyonel MR görüntüleme intrakranial lezyonların saptanmasında anatomik detayları göstermedeki üstünlüğü nedeniyle ilk tercih olmaktadır. Ancak kontrast tutulumu göstermeyen kitlesel lezyonların değerlendirilmesinde, RT'ye bağlı nekroz ve nüks ayırımının yapılmasında yetersiz kalmaktadır (48). Ayrıca konvansiyonel MR görüntülemenin biyopsi yapılmasının riskli olduğu tedavisi zor lezyonlarda evrelemedeki kısıtlılığı önemli bir problemdir (49). Bu zorlukları aşmak amacıyla konvansiyonel görüntülemeye ek olarak nöroradyolojide fizyolojik harita çıkarabilmemize olanak sağlayan ileri görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. Bu tekniklerin başında gelen perfüzyon MR non-invaziv bir şekilde dokuların kanlanma paternleri hakkında bize bilgi vermektedir. Özellikle primer beyin tümörlerinde evrelemede zaman zaman kullanılmaktadırlar. Çünkü konvansiyonel sekanslarda kontrast tutulumu ile tümörün evre ve agresifliği arasında her zaman bir korelasyon bulunmayabilir. Her kontrast tutan lezyon yüksek evreli-agresif, tutmayan ise düşük evreli olmayabilir. Bunun sebebi konvansiyonel sekanslarda kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı olarak tümöre ait anjiyogenezi veya normal parankimal vasküler yapıların hasarlanması sonucu kontrast tutulumunun gerçekleşmesidir. Perfüzyon MR görüntüleme ise kan beyin bariyeri harabiyeti olsun ya da olmasın tümör içinde oluşan anjiogenez ve serebral mikro dolaşım hakkında dolaylı olarak bilgi verdiği için tümör evresi ve agresifliği hakkında daha net bilgiler sağlar (50,51). Kontrastlı DSC perfüzyon yöntemi neovaskülarizasyonu göstermede en sık kullanılan perfüzyon MR yöntemidir.

DSC perfüzyon görüntülemede kullandığımız en önemli parametrelerden biri CBV haritalarından elde ettiğimiz rCBV oranlarıdır. rCBV oranları artmış tümör vaskülaritesini güvenli bir şekilde gösterdiğinden tümör evrelemede de kullanılmaktadır (52). Bu değer, bazı çalışmalarda özellikle hipovasküler ve hipervasküler beyin metastazlarının değerlendirilmesinde ve prognozunun araştırılmasında kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda rCBV oranlarının yanı sıra rCBF oranlarını da elde edip bunların meme kanserindeki moleküler alt tiplere göre değişkenlik gösterip göstermediğini araştırdık. Moleküler alt tipler dolaylı olarak bir

prognoz göstergesi de olduğundan perfüzyon değerlerinin beyindeki metastazların agresifliği açısından bir ilişkisi olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Literatürde meme kanseri beyin metastazlarının moleküler alt tiplerle karşılaştırılmasına dayanan MRG perfüzyon çalışmaları pek olmasa da farklı türde beyin metastazlarının veya primer tümörlerin agresifliğinin diğer MR özelliklerinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalar mevcuttur. Brian C.Jung ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada Glioblastoma multiforme(GBM) ve melanom beyin metastazlarının perfüzyon özelliklerini diğer beyin metastazlarıyla kıyaslamıştır. Bu çalışmada GBM ve melanom beyin metastazlarının diğer metastazlarla kıyaslandığında daha hipervasküler olduğunu ve rCBV oranlarının göreceli olarak daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (2).

2017 yılında ise Vaios Hatzoglou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise melanom ve akciğer kanserlerinin beyin metastazlarının perfüzyon özellikleri karşılaştırılmıştır. Özellikle elde edilen rCBV oranları üzerinden yapılan değerlendirmede melanom metastazlarının rCBV oranlarının küçük hücreli dışı akciğer kanseri(KHDAK) metastazlarından daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (53). Kremer ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada ise melanom ve böbrek karsinomu beyin metastazlarının ortalama rCBV maksimum ölçümlerinin akciğer kanseri beyin metastazlarının ortalama rCBV ölçümlerinde daha yüksek olduğunu bildirmiş ve rCBF sonuçlarında da benzer sonuçlar bildirmiştir (54).

Hakyemez ve arkadaşlarının yaptığı 2006 tarihli çalışmada meme ve akciğer metastazlarının rCBV ve rCBF oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada daha geniş bir örneklem grubu kullanıldığında özellikle hipo-hipervasküler beyin metastazlarının tiplendirilmesinde etkili olabileceği önerisinde bulunmuşlardır (55). Yine başka bir çalışmada ise Muto ve arkadaşları meme kanserinde serebral metastazları olan hastaların nekroz ve psödoprogresyon ayırımını yapabilmek için rCBV ve rCBF değerlerinin anlamlı olabileceğini ve rCBV'nin cut-off değerinin 2.1 olması gerektiğini bildirmiştir (56).

Yukarıdaki örneklerde de görülebileceği üzere detaylı bir literatür taraması yapıldığında perfüzyon MR'nin ve parametrelerinin meme kanseri serebral metastazlar veya diğer intrakranial kitlelerin çeşitli farklılık ve özelliklerinin değerlendirmek amacıyla çokça çalışmaların mevcut olduğu görülmektedir. Meme kanseri moleküler alt tiplerin ayırımında MRG ve özellikle perfüzyon parametrelerinin araştırıldığı çalışmalara pek rastlanmasa da kendi araştırmamız sonucu elde ettiğimiz bazı değerleri paylaşacağız.

Farklı moleküler alt tip tanısı almış 38 hasta ve 103 lezyon üzerinde yaptığımız yaklaşık 2 yıllık prospektif çalışmamızda elde ettiğimiz rCBV oranları sadece Lüminal-B ve Her-2 overeksprese arasındaki karşılaştırmalı değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p < 0.05$). Lüminal-B'de rCBV'nin medyan değeri 1.58, Her-2 overeksprese alt tipin medyan değeri ise 2.23 olarak bulunmuştur. Genel literatür bilgisi olarak Her-2 overeksprese alt tipin prognoz açısından daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Bizim olgularımızda da rCBV oranları bu moleküler alt tipte karşılaştırmalı olarak bakıldığında daha yüksek çıkmıştır. Diğer moleküler alt tiplerde ise karşılaştırmalı değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Bu dört alt tipte rCBV medyan değerlerine baktığımızda en yüksek değerlerin prognozun ağır olmasıyla orantılı olarak Bazal-like alt tipinde, en düşük değerlerin ise yine prognozu görece en iyi olan Lüminal-A tipinde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamasının sebebini bu iki alt tipte örneklem sayımızın yeterli olmamasına bağlamaktayız. Prospektif araştırmamızda çalışma süremiz boyunca 19 tane Lüminal-B hastamız olmasına karşın Lüminal-A hasta sayımız 6, Bazal-like tanılı hasta sayımız ise 5 tane idi.

Ararat Chakhoyan ve arkadaşları 2019 tarihli çalışmalarında farklı tip kanserlerin beyin metastazlarının perfüzyon MR özelliklerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda meme kanseri ve melanom gibi bazı kanserlerin serebral metastazlarının daha vasküler olduğunu ve rCBV-rCBF oranlarının görece daha yüksek olduğu söylenebilir de kanser alt tipleri arasında anlamlı farklılık çıkmadığı bildirilmiştir (3). Bizim çalışmamızda da diğer bir parametre olan rCBF oranlarının moleküler alt tiplere göre yapılan karşılaştırmalı değerlendirmesinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışmamızda incelediğimiz diğer bir parametre ise lezyonların boyutları hakkında idi. Aksiyel planda ölçülen lezyon boyutları ile rCBF, rCBV oranlarını karşılaştırdık ve moleküler alt tiplere göre değişkenlik gösterip göstermediğini araştırdık. Bu konuda literatürde önemli sayıda araştırmalar mevcut olup moleküler veya patolojik alt tiplerde boyutlarla ilgili bazı karşılaştırmalar yapılmıştır, ancak beyin metastazlarının boyutlarını değerlendirmede literatürde pek çalışma bulunmamaktadır. Örneğin Bo Shen ve arkadaşlarının 2022 tarihli yaptığı bir çalışmada meme kanserli hastaların beyin metastazlarının boyutları ile moleküler alt tipler karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda boyutun uzunluğu ile alt tipler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı, boyut artış ivmesiyle moleküler alt tipler arasında anlamlı ilişki saptandığı belirtilmiştir (57). Diğer büyük ölçekli çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup boyuttan ziyade boyut artış hızı moleküler veya patolojik alt tiplerle ilişkilendirilmiştir. Dieter Henrik Heiland ve arkadaşlarının 2017 tarihli yaptığı bir çalışmada ise GBM boyutlarıyla rCBV oranları karşılaştırılmış ve anlamlı fark elde edilmemiştir (58). Kendi çalışmamızda da elde ettiğimiz uzun ve kısa aks boyutları ile rCBV, rCBF oranları karşılaştırdığımızda moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir ($p>0.05$).

Meme kanserinde beyin metastazı gelişme süresi ve prognozu açısından literatürde birçok çalışma olup metastaz süresindeki en büyük etkenlerin moleküler-patolojik alt tip ve TNM evresi olarak belirtilmiştir. Ayrıca sağkalım süresi ve perfüzyon değerleri hakkında bazı çalışmalar da mevcuttur. Anurag Saraf ve arkadaşlarının 2017 tarihli kapsamlı çalışmasında da meme kanseri beyin metastaz süreleri araştırılmış olup Bazal-like alt tipte bu sürenin 28 ayla en kısa olan alt tip olduğu, Her-2 overekspresiyon tipte ise ortalama 42 ay olduğu belirtilmiştir. Ayrıca TNM evresi ileri olan vakalarda da metastaz süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir. Ancak perfüzyon değerleri ile arasında istatistiksel bir ilişki kurulamamıştır (59). Yine Ji Hoon Sin ve arkadaşlarının 2012 tarihli çalışmasında, serebral gliomların evresi ve büyüme hızı ile rCBV oranları kıyaslanmış; yüksek dereceli gliomların rCBV oranlarının daha yüksek, prognozları daha kötü, düşük dereceli gliomlara göre daha hızlı invazyon ve metastaz yaptığı kaydedilmiştir (60). Bizim çalışmamızda ise metastaz süreleri ile rCBV, rCBF oranları karşılaştırmalı değerlendirildiğinde moleküler alt tipler arasında

istatistiksel olarak da anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0.05$). Bunun sebebini başta Lüminal-A alt tip olmak üzere bazı gruplarımızdaki örneklem sayısının çok az olması şeklinde yorumladık.

Literatür bilgilerine ve yapılan çalışmalara bakıldığında metastaz süresi ile metastaz sonrası survey arasında kısmi paralellik bulunduğu gözlenmektedir. Fakat beyin metastazı sonrası survey sadece moleküler alt tiplerle ilişkilendirilmesi mümkün olmayıp; TNM evresi, patolojik alt tip, ek hastalık, tedavi durumu, yaş vs gibi multipl faktörlere de bağlıdır. Bu konudaki kapsamla bir çalışma Haiyong Wang ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılmış olup sadece Bazal-like moleküler alt tipinde metastaz sonrası sağ kalım süresi ortalama 4 ay ile en kötü prognoza sahip olduğu belirtilmiş olup diğer alt tipler arasında anlamlı bir istatistiksel sonuç elde edilmediği bildirilmiştir. Perfüzyon parametreleri ile sağkalım arasında doğrudan bir ilişki elde edilmemiştir (30). Bizim çalışmamızda da metastaz sonrası survey ile rCBF, rCBV oranlarının karşılaştırmalı değerlendirilmesinde moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0.05$).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi örneklem sayımızdaki yetersizliktir. Prospektif olarak planladığımız bu çalışmada zaman sınırlamamızdan dolayı her bir moleküler alt tip ile ilgili yeterli veri elde edebileceğimiz homojen sayıda çalışma grubu oluşturamadık. Özellikle genel popülasyondaki insidansları az olan moleküler alt tiplerde örneklem hasta sayımız azdı. Bu sebeple özellikle metastaz yapma süresi ve metastaz sonrası survey gibi bazı çalışma parametrelerimizde genel literatür bilgilerine ters düşen veya oransal olarak literatüre uygun olup istatistiksel olarak anlamlı çıkmayan bazı sonuçlar elde ettik. Diğer bir kısıtlılığımız ise hastanemize başvuran çalışma grubu hastalarımızın bazılarının tedavi ve takiplerinin düzenli olmaması ya da başka merkezlere başvurması sonucu hastalık sürecinin, surveyin değerlendirilmesinin optimal yapılamamasıydı. Ayrıca meme kanseri beyin metastazlı hastalarımızdan bazılarının perfüzyon görüntülerinin olmaması, tanıdan kısa bir süre sonra ileri görüntüleme yapılamadan opere olması, hayatını kaybetmesi veya genel durumunun perfüzyon MR inceleme yapılamayacak kadar kötü olması diğer bazı kısıtlılıklarımızdandı.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İntrakranial kitlelerde kitle natürünün değerlendirilmesinde ve evreleme yapılmasında non-invaziv fonksiyonel bir yöntem olan perfüzyon MRG'nin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Biz de bu çalışmamızda meme kanseri tanılı, beyin metastazı saptanan hastaların perfüzyon MRG özelliklerini moleküler alt tipleriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirdik. Ayrıca çalışmadan elde ettiğimiz verilerde meme kanseri tanısı sonrası beyin metastazının ortaya çıkma süresi, lezyonlarda kısa ve uzun aks olmak üzere boyut ve metastaz sonrası surveyleri rCBF, rCBV oranları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirdik ve moleküler alt tipler arasında anlamlı farklılık olup olmadığını araştırdık. rCBV oranlarında sadece Lüminal-B ve Her2 overekspresse alt tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ($p < 0.005$). Diğer moleküler alt tiplerde karşılaştırmalı olarak yapılan rCBV oranlarında anlamlı bir istatistiksel fark gözlemedik ($p > 0.05$). Yine alt tiplerde karşılaştırmalı rCBF oranlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptamadık ($p > 0.05$). Çalışmadan elde ettiğimiz meme kanseri tanısı sonrası metastaz yapma süresi ve metastaz sonrası sağ kalım sürelerini (ay) rCBF ve rCBV oranları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirdik. Bu değerlerde de moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gözlenmedi ($p > 0.05$). Daha geniş ve homojen bir örneklem grubuyla daha geniş bir zaman aralığında bu alanda yapılacak benzer çalışmalar sayesinde; perfüzyon MR görüntülemenin meme kanseri beyin metastazlarında veya diğer intrakranial kitlelerde patolojik ve moleküler alt tiplerin saptanması, evreleme, prognoz ve tedavi yönteminin belirlenmesi açısından çok daha yol gösterici olacağına inanmaktayız.

KAYNAKÇA

1. Chen BB, Lu YS, Yu CW, Lin CH, Chen TWW, Wei SY, et al. Imaging biomarkers from multiparametric magnetic resonance imaging are associated with survival outcomes in patients with brain metastases from breast cancer. *Eur Radiol.* 2018;28(11):4860-70.
2. Jung BC, Arevalo-Perez J, Lyo JK, Holodny AI, Karimi S, Young RJ, et al. Comparison of Glioblastomas and Brain Metastases using Dynamic Contrast-Enhanced Perfusion MRI. *J Neuroimaging.* 2016;26(2):240-6.
3. Chakhoyan A, Raymond C, Chen J, Goldman J, Yao J, Kaprealian TB, et al. Probabilistic independent component analysis of dynamic susceptibility contrast perfusion MRI in metastatic brain tumors. *Cancer Imaging.* 2019;19(1):14.
4. Sağlık hizmetleri genel müdürlüğü.[a.yer 24 Mart 2024]. meme-kanseri-korunma-tarama-tani-tedavi-ve-izlem-klinik-rehberi-.Erişim adresi:<https://shgm.saglik.gov.tr/TR-67115/html>
5. Singletary SE. Rating the Risk Factors for Breast Cancer. *Ann Surg.* 2003;237(4):474-82.
6. Ozmen V, Ozcinar B, Karanlik H, Cabioglu N, Tukenmez M, Disci R, vd. Breast cancer risk factors in Turkish women – a University Hospital based nested case control study. *World J Surg Oncol.* 2009;7(1):37.
7. Palomaki GE, McClain MR, Steinort K, Sifri R, LoPresti L, Haddow JE. Screen-positive rates and agreement among six family history screening protocols for breast/ovarian cancer in a population-based cohort of 21- to 55-year-old women. *Genet Med.* 2006;8(3):161-8.
8. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 1748 s.
9. Worsham MJ, Raju U, Lu M, Kapke A, Cheng J, Wolman SR. Multiplicity of Benign Breast Lesions Is a Risk Factor for Progression to Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13(18):5474-9.

10. Begg CB. On the use of familial aggregation in population-based case probands for calculating penetrance. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(16):1221-6.
11. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(1):27-41.
12. Brunicardi, F. C., Andersen, D. K., Billiar, T. R., Dunn, D. L., Hunter, J. G., Matthews, J. B., & Pollock, R. E. (2008). Schwartz cerrahinin ilkeleri. *Çev. Özmen M, 10.*
13. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, Burstein HJ, Edge SB, Goldstein LJ, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(Suppl_6):S-21.
14. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1659-72.
15. Trihia H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma. *Cancer.* 2003;97(5):1321-31.
16. Hennigs A, Riedel F, Gondos A, Sinn P, Schirmacher P, Marmé F, et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. *BMC Cancer.* 2016;16(1):734.
17. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *Can Med Assoc Open Access J.* 2017;5(3):E734-9.
18. Li X, Yang J, Peng L, Sahin AA, Huo L, Ward KC, et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;161(2):279-87.
19. Schnitt JS. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern Pathology* (2010) 23, S60–S64.
20. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer.* 1994;73(3):643-51.

21. Miron L, Marinca M. Tratatamentul multimodal al cancerului esofagian local avansat. Jurnalul Chir. 2009;5.
22. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary Management of Brain Metastases. The Oncologist. 2007;12(7):884-98.
23. Palmieri D, Smith QR, Lockman PR, Bronder J, Gril B, Chambers AF, et al. Brain Metastases of Breast Cancer. Breast Dis. 2007;26(1):139-47.
24. Galanti D, Inno A, La Vecchia M, Borsellino N, Incorvaia L, Russo A, et al. Current treatment options for HER2-positive breast cancer patients with brain metastases. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;161:103329.
25. Cheng X, Hung MC. Breast cancer brain metastases. Cancer Metastasis Rev. 2007;26(3):635-43.
26. Pestalozzi BC. Brain metastases and subtypes of breast cancer. Ann Oncol. 2009;20(5):803-5.
27. Manka C, Träber F, Gieseke J, Schild HH, Kuhl CK. Three-dimensional Dynamic Susceptibility-weighted Perfusion MR Imaging at 3.0 T: Feasibility and Contrast Agent Dose. Radiology. 2005;234(3):869-77.
28. Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar.
29. Buxton RB. Quantifying CBF with arterial spin labeling. J Magn Reson Imaging. 2005;22(6):723-6.
30. Wang H, Zhang C, Zhang J, Kong L, Zhu H, Yu J. *The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study.* Oncotarget. 2016;8(16):26368-79.
31. Emmanuel L. Barbier, PhD, Laurent Lamalle, PhD, and Michel Décorps, PhD. Methodology of Brain Perfusion Imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2001; 13:496-520.
32. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. Magn Reson Med 1999; 14:249-265. Petrella JR, Provenzale JM. MR Perfusion Imaging of the Brain. Am J Roentgenol. 2000;175(1):207-19.

33. Barbier EL, Lamelle L, Decorps M. Methodology of brain perfusion imaging. *J MagnReson Imaging* 2001;13: 496–520.
34. Petrella JR, Provenzale JM. MR Perfusion Imaging of the Brain. *Am J Roentgenol.* 07.2000;175(1):207-19.
35. Atlas SW. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine.* Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1976 s.
36. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. Dynamic CT Measurement of Cerebral Blood Flow: A Validation Study. *Am J Neuroradiol.* 1999;20(1):63-73.
37. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: Technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MRI.* 2000;21(6):462-77.
38. Wang DJJ, Chen Y, Fernández-Seara MA, Detre JA. Potentials and Challenges for Arterial Spin Labeling in Pharmacological Magnetic Resonance Imaging. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337(2):359-66.
39. Viallon M, Cuvinciuc V, Delattre B, Merlini L, Barnaure-Nachbar I, Toso-Patel S, et al. State-of-the-art MRI techniques in neuroradiology: principles, pitfalls, and clinical applications. *Neuroradiology.* 2015;57(5):441-67.
40. Soonmee Cha, MD Edmond A. Knopp, MD Glyn Johnson, PhD Stephan G. Wetzel, Dr med Andrew W. Litt, MD David Zagzag, MD, PhD. Intracranial Mass Lesions: Dynamic Contrastenhanced Susceptibility-weighted Echoplanar Perfusion MR Imaging. *Radiology* 2002; 223: 11–29. Kondov B, Milenkovic Z,
41. Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma—rare types: review of the literature. *Ann Oncol.* 2009;20(11):1763-70.
42. Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(1):48-57.
43. Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, McDermott MW, Barbaro NM, Day MR, et al. Preoperative Proton MR Spectroscopic Imaging of Brain Tumors: Correlation with Histopathologic Analysis of Resection Specimens. *Am J Neuroradiol.* 2001;22(4):604-12.

44. Brunetti A, Alfano B, Soricelli A, Tedeschi E, Mainolfi C, Covelli EM, et al. Functional characterization of brain tumors: An overview of the potential clinical value. *Nucl Med Biol.* 1996;23(6):699-715.
45. Vasconcelos, Ines, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *The Breast*, 2016, 29: 181-185.
46. Kondov G, Petrushevska G, Basheska N, Bogdanovska-Todorovska M, et al. Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(6):961-7.
47. Xiao, Weikai, et al. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study. *Cancer management and research*, 2018, 5329-5338.
48. Lev MH, Rosen BR. Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 01 May 1999;9(2):309-31.
49. Zonari P, Baraldi P, Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology.* 2007;49(10):795-803.
50. Spampinato MV, Smith JK, Kwock L, Ewend M, Grimme JD, Camacho DLA et al. Cerebral Blood Volume Measurements and Proton MR Spectroscopy in Grading of Oligodendroglial Tumors. *Am J Roentgenol.* 2007;188(1):204-12.
51. Batra, R.P Tripathi and A.K Singh Perfusion magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy of cerebral gliomas showing imperceptible contrast enhancement on conventional magnetic resonance imaging. *Australasian radiology*, 2004, 48.3: 324-332.
52. Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, et al. Glial Neoplasms: Dynamic Contrast-enhanced T2*-weighted MR Imaging. *Radiology.* 1999;211(3):791-8.

53. Hatzoglou V, Tisnado J, Mehta A, Peck KK, Daras M, Omuro AM, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI perfusion for differentiating between melanoma and lung cancer brain metastases. *Cancer Med.* 2017;6(4):761-7.
54. Kremer S, Grand S, Berger F, Hoffmann D, Pasquier B, Rémy C, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI: differentiating melanoma and renal carcinoma metastases from high-grade astrocytomas and other metastases. *Neuroradiology.* 2003;45(1):44-9.
55. Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N, Yildirim N, Gokalp G, Parlak M. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2006;24(4):817-24.
56. Muto M, Frauenfelder G, Senese R, Zeccolini F, Schena E, Giurazza F, et al. Dynamic susceptibility contrast (DSC) perfusion MRI in differential diagnosis between radionecrosis and neoangiogenesis in cerebral metastases using rCBV, rCBF and K2. *Radiol Med (Torino).* 2018;123(7):545-52.
57. Shen B, Li J, Yang M, Liu K, Zhang J, Li W, vd. Interactive effects of molecular subtypes with tumor size and extracranial metastatic pattern on risk of brain metastasis in breast cancer patients: A population-based study. *Cancer Med.* 09 2022;12(6):6547-
58. Heiland, D. H., Demerath, T., Kellner, E., Kiselev, V. G., Pfeifer, D., Schnell, O. & Mader, et al. Molecular differences between cerebral blood volume and vessel size in glioblastoma multiforme. *Oncotarget*, 2017 8(7), 11083-53.
59. Saraf A, Grubb CS, Hwang ME, Tai CH, Wu CC, Jani A, vd. Breast cancer subtype and stage are prognostic of time from breast cancer diagnosis to brain metastasis development. *J Neurooncol.* 2017;134(2):453-63.
60. Shin, J. H., Lee, H. K., Kwun, B. D., Kim, J. S., Kang, W., Choi, C. G., & Suh, D. C. et al. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *American Journal of Roentgenology*, 2012.179(3), 783-789.