

T.C.
EGEÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

MEME MRG'DE SAPTANAN KİTLESEL OLMAYAN
PARLAKLAŞMALARIN HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mahmut KÜSBECİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Işıl BİLGİN

İZMİR 2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma, tezimin hazırlanması sırasında her konuda yol gösterici olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Işıl BİLGEN'e yardımları ve katkıları için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan ve aynı ortamı paylaşmaktan keyif aldığım uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve EÜTF Radyoloji Anabilim Dalı'nda özveri ile çalışan iş arkadaşlarıma sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi ve destekleriyle yanımda olan rahmetli babama ve anneme sonsuz teşekkürler...

İZMİR, 2018

Dr. Mahmut KÜSBECİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ŞEKİLLER, TABLOLAR VE GRAFİKLER	V
KISALTMALAR VE SİMGELER	VII
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Meme Anatomisi ve Embriyolojisi	4
2.2 Benign Meme Lezyonları	8
2.2.1 Nonneoplastik.....	8
2.2.1.1 Kistler.....	8
2.2.1.2 Kanal Ektazisi	9
2.2.1.3 Yağ Nekrozu	9
2.2.1.4 Radyal Skar.....	10
2.2.1.5 Vasküler Lezyonlar.....	10
2.2.1.6 Galaktosel	11
2.2.2 Neoplastik	11
2.2.2.1 Fibroadenom	11
2.2.2.2 Hamartom (Fibroadenolipom)	12
2.2.2.3 İntraduktal Papillom.....	13
2.2.2.4 Filloïd Tümör	14
2.2.2.5 Adenom.....	15
2.2.2.6 Fibromatozis	15
2.2.2.7 Diğer Nadir Lezyonlar	16
2.2.2.8 Yüksek Riskli Lezyonlar (Proliferatif Meme Hastalığı).....	16
2.3 Malign Meme Lezyonları	16
2.3.1 Karsinoma İn Situ	16
2.3.1.1 Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)	16
2.3.1.2 Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS).....	17
2.3.2 İnvaziv Karsinoma.....	17
2.3.2.1 İnvaziv Duktal Karsinoma-Spesifiye Edilmemiş Tipi (İDK- NOS).....	18
2.3.2.2 İnvaziv Duktal Karsinom-Spesifiye Edilmiş Alt Tipleri	18

2.3.2.3 İnvaziv Lobüler Karsinoma	19
2.3.2.4 Memenin Diğer Malign Tümörleri	20
2.4 Meme Kanserinde Moleküler Alt Tipler	21
2.5 Meme Manyetik Rezonans Görüntülemesi	22
2.5.1 Dinamik Kontrastlı Meme MR.....	23
2.5.2 Görüntüleme Tekniği.....	25
2.5.3 Radyofrekans Koilleri.....	25
2.5.4 Görüntüleme Protokolleri	26
2.5.5 Meme MRG Özellikleri.....	27
2.6 BI-RADS MRG Atlası 5.Baskı (ACR 2013)	28
III. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1 İstatistiksel Analiz	33
IV. BULGULAR.....	34
4.1 Tanımlayıcı Bulgular.....	34
4.2 Korelasyonlar	40
4.2.1 Dağılım Paterni ile Histopatolojik Sonuçlar Arası Korelasyon Analizi	40
4.2.2 Dağılım Paterni ile İmmunhistokimyasal Sınıflama Arası Korelasyon Analizi	41
4.2.3 İç Kontrastlanma Özellikleri ile Histopatolojik Sonuçlar Arası Korelasyon Analizi.....	42
4.2.4 İç Kontrastlanma Özellikleri ile İmmunhistokimyasal Sınıflama Arası Korelasyon Analizi.....	42
4.2.5 Kontrastlanma Kinetiği ile Histopatolojik Sonuçlar Arası Korelasyon Analizi	43
4.2.6 Arka Plan Boyanması ile Histopatolojik Sonuçlar Arası Korelasyon Analizi	44
4.2.7 Ek Bulgu Varlığı ile Histopatolojik Sonuçlar Arası Korelasyon Analizi	45
4.2.8 Dağılım Paterni ile BIRADS Sınıflaması Arası Korelasyon Analizi	45
4.2.9 Dağılım Paterni ile Ki-67 İndeksi Arası Korelasyon Analizi.....	46

V. OLGU ÖRNEKLERİ.....	47
VI. TARTIŞMA.....	57
VII. SONUÇ.....	65
VIII. ÖZET	67
IX. ABSTRACT	71
X. KAYNAKLAR.....	74



ŞEKİLLER, TABLOLAR VE GRAFİKLER

Şekil 1	: Meme Anatomisi	5
Şekil 2	: Meme arterial beslenmesi venöz ve lenfatik direnaji	7
Tablo 1	:Kitlesel Olmayan Parlaklaşma Dağılım Paternleri (ACR BIRADS 2013).....	29
Tablo 2	: Kitlesel Olmayan Parlaklaşma İç Kontrastlanma Tipleri (ACR BIRADS 2013).....	29
Tablo 3	:Arka Plan Parlaklaşması (ACR BIRADS 2013).....	30
Tablo 4	: Patolojik tanıların dağılımı	35
Tablo 5	: Yaş kategorisine göre benign/malign lezyon dağılımı.....	36
Tablo 6	: Histopatolojik tanıya göre olgu sayısı.....	36
Tablo 7	: Patolojik tanıya göre olgu sayısı	37
Tablo 8	: İmmunhistokimyasal sınıflama.....	37
Tablo 9	: Kitlesel olmayan parlaklaşma dağılım paternine göre sıklık tablosu	38
Tablo 10	:İç kontrastlanma özelliklerine göre sıklık tablosu	38
Tablo 11	: Ek bulgusu olan olguların sıklık tablosu.....	39
Tablo 12	: Arka plan parlaklaşması.....	39
Tablo 13	: Dinamik MRG’de kontrastlanma kinetiği	39
Tablo 14	: BIRADS tanısına göre olgu sayısı	40
Tablo 15	: Kontrastlanma Dağılım Paternine Göre Benign ve Malign Tanı Sonuçları.....	40
Tablo 16	: Kontrastlanma Dağılım Paternine Göre Benign ve Malign Tanı Sonuçları.....	40
Tablo 17	: İmmunhistokimyasal Sınıflamaya Göre Dağılım Paterni	41
Tablo 18	:Histopatolojik Sonuçlara Göre İç kontrastlanma.....	42
Tablo 19	: İmmunhistokimyasal Sınıflamaya Göre İç Kontrastlanma.....	42
Tablo 20	:Histopatolojik Sonuçlara Göre Kontrastlanma Kinetiği	43
Tablo 21	:Arka Plan Boyanması ile Histopatolojik Sonuçlar Arasındaki İlişki.....	45
Tablo 22	:Ek Bulgu Varlığı Durumuna Göre Histopatolojik Sonuçlar.....	45

Tablo 23 :Birleştirilmiş Dağılım Paterni ile BIRADS Sınıflaması Arasındaki İlişki	45
Tablo 24 :Dağılım Paterni ile Ki-67 Arasındaki İlişki	46
Tablo 25 : Çalışmamızda saptanan kitlesel olmayan parlaklaşmanın dağılım paterni ve iç kontrastlanma özelliklerine göre duyarlılık, özgüllük, pozitif belirleyicilik değeri, negatif belirleyicilik değeri	62
Grafik 1 : Yaş dağılım grafiği	34
Grafik 2 : Yaş dağılımına göre olgu sayısı	35



KISALTMALAR VE SİMGELER

ACR	: American College of Radiology
ADC	: Aparent Diffusion Coefficient
BIRADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
DAG	: Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
DKİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
DM	: Dijital Mamografi
DQE	: Detective Quantum Efficiency
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Östrojen Reseptörü
PR	: Progesteron Reseptörü
FA	: Fibroadenom
FOV	: Field of view
HER-2	: Human Epidermal growth factor Receptor 2
İDK	: İnvaziv Duktal Karsinom
İLK	: İnvaziv Lobüler Karsinom
LKİS	: Lobüler Karsinom İn Situ
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NME	: Non-mass enhancement
ROI	: Region of Interest
RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
T1A	: T1 ağırlıklı
T2A	: T2 ağırlıklı
US	: Ultrasonografi

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlarda görülen en sık kanser türüdür. Meme kanserinde yaşam süresi tanı anındaki tümörün boyut ve lenf bez tutulumuna bağlıdır. Meme kanseri insidansı günümüzde artmaya devam etmekle birlikte son yıllarda mortalitede %30 oranında azalma saptanmıştır (1).

Memenin görüntülenmesinde iki amaç vardır: İlki asemptomatik kadınların taranması ve diğeri semptomatik olguların değerlendirilmesidir. Erken tanı, prognozu etkileyen en önemli faktördür. Bu nedenle tarama yöntemleri önem kazanmıştır. Düzenli yapılan tarama mamografisinin meme kanseri mortalitesini %30-40 oranında azalttığı gösterilmiştir (2). Meme kanseri tedavisindeki yeni gelişmeler ve tarama mamografisinin yaygınlaşması bu azalmaya önemli katkı sağlamıştır.

Meme kanserinin temel tarama yöntemi mamografidir. Ancak yaklaşık %9-16 kanser mamografide bulgu vermeyebilir. Bu nedenle fizik muayene eklenmelidir. Dens memelerde (premenopozal dönemde ve hormon replasman tedavisi alanlarda) sensitivite daha da düşmektedir (3-5). Mamografinin yetersiz kaldığı dens meme parankim dokusunda, meme implantlarında, meme operasyonu veya radyoterapi sonrası değerlendirilen hastalarda yardımcı görüntüleme yöntemi ultrasonografidir.

Manyetik rezonans görüntüleme ise yüksek kontrast rezolüsyonuna sahip olması, multiplanar görüntü alabilme özelliği, iyonizan radyasyon içermemesi ve dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak sağlaması nedeniyle memenin incelenmesinde mamografi ve US'ye ek olarak, özellikle seçilmiş olgularda uygulanabilen tanı koydurucu ve problem çözücü bir yöntem konumuna ulaşmıştır (4, 6-8).

Manyetik rezonans görüntülemenin temelinde dokuların longitüdinale relaksasyon zamanı (T1), transvers relaksasyon zamanı (T2) ve hidrojen spin dansitesi araştırılmaktadır. Malign meme lezyonlarının T1 ve T2 değerleri normal meme dokusundan daha yüksek ancak bazı benign meme lezyonlarından (örneğin fibroadenom) daha kısadır. Bazı benign ve malign lezyonların kontrastsız meme MRG'de T1 ve T2 değerleri üst üste gelebilir ve bu nedenle ayırım yapılamayabilir. Meme kanserlerinin saptanmasında yüksek sensitivite kontrast ajanların kullanılmaya başlanmasıyla gerçekleşmiştir. 1990'larda iki tartışmalı yaklaşım öne çıkmıştır. İlk yaklaşımda MRG'de kontrastlanan lezyonların morfolojik görünümünün yüksek uzaysal rezolüsyonla değerlendirilmesi gerektiği savunulurken, ikinci yaklaşımda

sensitiviteyi arttırdığı için dinamik kontrastlı görüntülerin daha önemli olduğu belirtilmiştir. Günümüzde MRG gradient sistem ve puls sekansların gelişmesiyle, incelemelerde yüksek uzaysal rezolüsyonla birlikte yeterli temporal rezolüsyonun kullanımına imkan vermektedir (9).

Meme kanseri klinik, morfolojik, histopatolojik, hormon reseptörü gibi biyolojik özellikleri ile tedaviye yanıtlarına göre farklılıklar gösteren heterojen bir tümördür. Heterojen bir yapıya sahip olan meme kanserinin biyolojik davranışını anlamada, anatomik bir sınıflandırma olan TNM evrelendirme sistemi yetersiz kalmaktadır (10). Meme kanserinin prognostik faktörlerinin büyük bölümü tümörün biyolojik özellikleri ile ilgili iken anatomik bir evreleme olan TNM sistemi tedavi ve sağkalım öngörüsünde yetersiz kaldığı için TNM sınıflamasının son versiyonlarına ‘mikrometastaz’, ‘lenf nodülünde izole tümör hücresi’ gibi kavramlar dahil edilmiştir (13).

Meme kanserli hastalarda prognozu tahmin etmede kabul edilmiş bazı faktörler mevcuttur. Kabul edilmiş temel prognostik faktörler lenf nodlarının durumunu, tümör derecesini, östrojen, progesteron ve HER-2/neu reseptörlerinin seviyesini içermektedir. Yüksek nükleer derece, lenf nodu metastazı kötü prognoz göstergesidir. ER pozitif tümörlü hastalarda, ER negatif tümörlü hastalarla karşılaştırıldığında primer tedavi sonrasında ve nüks sonrasında daha uzun sağkalım bildirilmiştir (11). Yüksek HER-2/neu reseptör durumunun da özellikle lenf nodu pozitif hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (12). Genetik alanındaki gelişmelere paralel olarak tümörün biyolojisini daha iyi açıklayacak teknik ilerlemeler de kaydedilmiştir. Gen ekspresyon profili ile meme kanserinin heterojen biyolojik yapısını açıklama ile tümörün moleküler sınıflaması gündeme gelmiştir (14).

Günümüzde MRG değerlendirmesinde, kitlesel olan ve olmayan lezyonlarda morfolojik özellikleri ve zaman-sinyal kontrastlanma eğrilerine göre BIRADS kategorizasyonu ve lezyonların malignite olasılığına göre yönlendirmeler yapılmaktadır. Dinamik MRG bu kategorizasyona yardımcı olmakla beraber histopatolojik tanıyı ön görmek için de yardımcı olabilir. Meme kanserlerinde tedavide histopatolojik tanıya ve moleküler alt tiplere göre farklı cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi yöntemleri uygulanmaktadır.

Bu çalışmada meme MRG’de kitlesel olmayan parlaklaşma bulguları, son ACR BIRADS Atlası’na (5.baskı, 2013) göre; dağılım paterni, iç kontrastlanma ve kinetik

özellikleri ile retrospektif olarak ve histopatolojik tanımlar ile korele edilerek değerlendirilmiştir. Ayrıca malignite saptanan olgularda histopatolojik tanımları ve moleküler alt tipleri ile karşılaştırma yapılmıştır. Meme MRG’de kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusunun dağılım paterni ve iç kontrastlanma şeklinin kanser subtipleri ile ilişkili olabilecek sıklığı araştırılmıştır.



II. GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Anatomisi ve Embriyolojisi

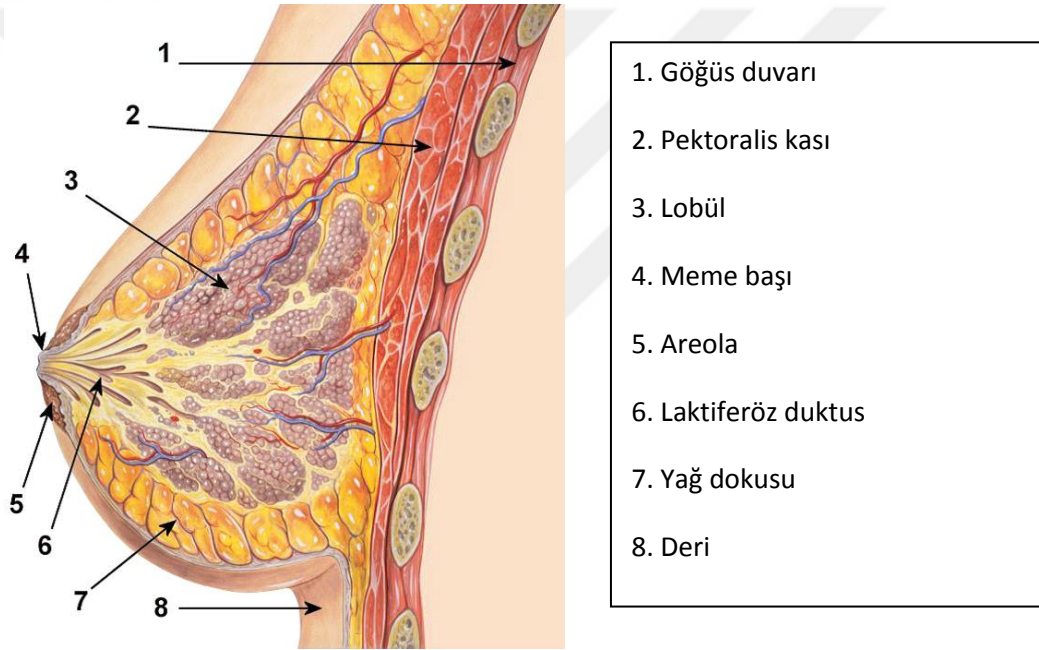
Embriyonel hayatın 6. haftasında meme dokusunun gelişimi gövdenin anterolateralindeki ektodermin epidermisin altındaki mezenşime doğru solid olarak büyümesi ile başlar. Meme dokusu kasıktan aksillaya kadar uzanan ektodermal köprü (süt çizgisi) şeklinde gelişir. Meme dokusunun değişimi mezenşimden gelen indüktif olaya cevap olarak ortaya çıkar. Bu oluşumun çoğu atrofiye gider sadece az bir kısmı pektoral kas üzerinde kalır ve bu dokudan meme gelişir. 5. embriyojenik hayatta her memede primer süt kanalları oluşur ve bunlar 10-15 adet dallanan solid kord şeklindedir. 7-8. ayda bu duktusların içi boşalarak ve genişleyerek primer süt kanallarını oluşturur (15). Daha sonra her bir primer meme tomurcuğu birkaç sekonder meme tomurcuklarını oluşturur ve bunlar büyüyerek süt kanalları ve dallarını oluştururlar. Süt kristası boyunca varyasyonel olarak rudimenter bezler gelişebilir. Pubertede memede ilk değişim bud oluşumudur. Sonrasında meme başı gelişir ve areola genişler. Meme gelişiminde çeşitli hormonlar etkilidir. Memenin başlangıç gelişiminde östrojen etkili iken, lobüler gelişiminde progesteron etkisi ön plana çıkmaktadır.

Meme dokusu genel olarak cilt, cilt altı yağ dokusu, meme parankimi ve stromal dokudan oluşmaktadır. Meme dokusunun yoğunluğu genellikle üst kısımda ve sıklıkla dış kadranda yerleşmektedir. Memenin büyük bir kısmı yaklaşık dörtte üçü pektoralis major kası üzerinde yerleşir. Dışta serratus anteriorun, altta kısmen serratus anterior ve eksternal oblik kasın, içte de rektus kılıfının üst kısmını örter (16).

Meme göğüs ön duvarında yerleşir. Yetişkin memesi superfisyel fasya içerisinde yerleşir. Yüzeyel fasya, yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakaya ayrılmaktadır. Memenin arka sınırını superfisyel fasyanın derin kısmı, ön sınırını yüzeyel fasyanın yüzeyel kısmı örter. Memenin lateral kısmı midaksiller çizgiye medialde ise sternum ile sınırlanır. Yüzeyel fasyasını yüzeysel kısmından kaynaklanan fibröz lifler meme başına ve deriye doğru uzanır. Bu dokular memenin superior kısmında daha belirgindir ve cilt ile yüzeyel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanan fibröz bantlardan oluşmaktadır, bu doku meme parankimine destek vermekte ve meme dokusunu septasyonlara ayırmaktadır, bu yapılara Cooper ligamanları denilmektedir (Şekil 1).

Malign meme lezyonlarında bu yapıların infiltrate olması sonucu fibrozisten kaynaklanan meme derisinde çekintiler oluşur. Portakal kabuğu görünümünün oluşmasının nedeni bu infiltrasyondur (17, 18, 19).

Memenin posteriorunda bağ dokusu bulunur ve bu sayede meme hareket edebilir. Meme dokusu genellikle her iki tarafta simetrik şekildedir. Meme dokusu modifiye sebace glandlardan oluşur. Meme dokusu 2. kostadan 6-7. interkostal alana kadar uzanır. Meme dokusu histolojik olarak, duktus ve asinüslerden oluşan epitelyal dokular ve bağ dokusundan oluşan stroma olmak üzere iki ana kısımdan oluşmaktadır.



Şekil 1: Meme Anatomisi (By Andrewmeyerson [CC BY-SA 3.0
(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>)] Erişim zamanı:20 Nisan 2016)

Meme dokusu radyal bir şekilde yerleşim gösteren, birbirinden bağımsız 15-20 lobdan oluşur. Memenin temel fonksiyonel ünitesi lobüldür. Bu lobüller en ufak yapı olan alveol salkımından oluşmaktadır. Lobüller ve lobülleri direne eden terminal kanallar, lobül dışına uzanan ekstralobüler terminal duktus total olarak terminal duktal lobüler üniteyi (TDLÜ) oluşturur. TDLÜ 10-100 asiniden oluşur ve terminal duktuslara dökülür. Terminal duktalar daha geniş olan duktuslara dökülür ve en son lobun temel duktusuna dökülerek meme başına açılırlar. TDLÜ'nin epiteli iki

kısımdan oluşmaktadır. Yüzeyde gerçek epitelyal doku ve alt kısımda miyoepitelyal doku bulunmaktadır. Laktifer duktus meme başı tabanına girince genişleyerek laktifer sinüs ismini alır. Bunlar koni şeklinde daralmakta ve ampulla ismi verilen kısımla meme başına açılırlar. TDLÜ önemli bir ünedir ve çoğu invaziv meme kanseri bu üneden kaynaklanır.

Meme hastalıklarının değerlendirilmesinde memenin arteryel, venöz ve lenfatik dolaşımı önemlidir (18).

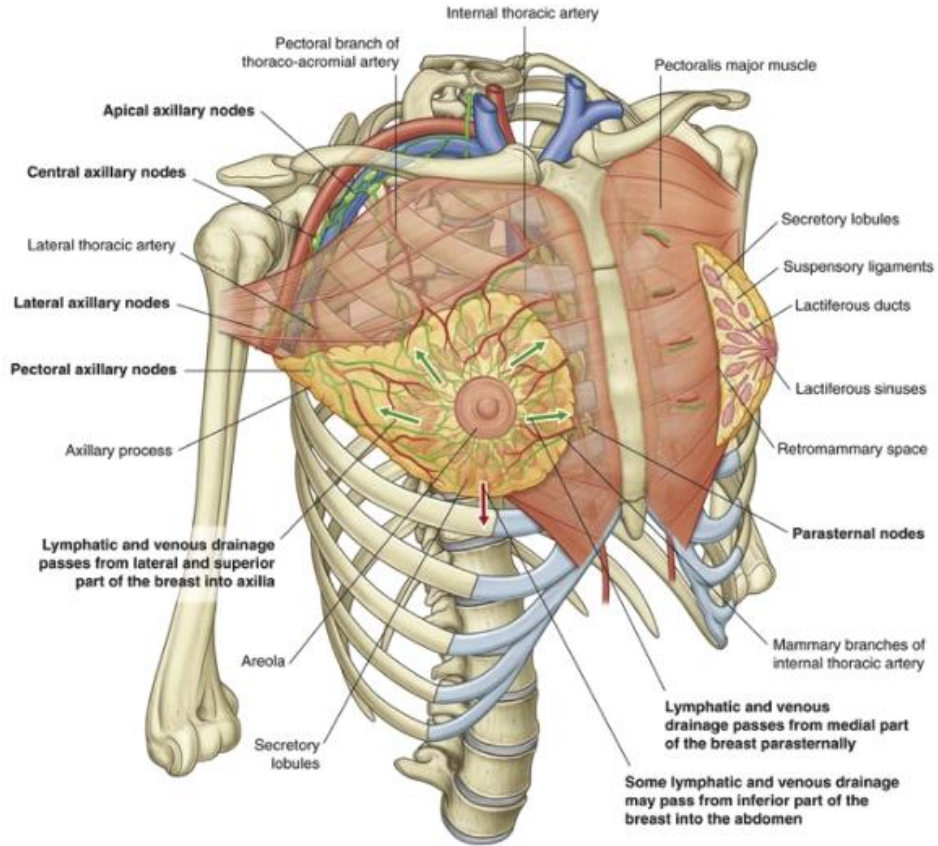
Memenin iyi fakat çok da bol olmayan arteryel beslenmesi vardır. Temel olarak axiller, interkostal ve internal mamarian arterler memenin beslenmesini sağlar. Lateral torasik arter, akromiotorasik ve subskapular arterler aksiller arterin dalıdır ve meme beslenmesine katkı sağlar. Varyatif olarak lateral torasik arter %60 vakada subskapular arterden köken alabilir. Anterior aortik interkostal arterin dalları olan lateral perforan arterlerde meme beslenmesinde rol oynar. İnternal mamarian arter boyun kökünden başlayarak subklavian arterin birinci kısmından kaynaklanarak, birinci kostanın arkasından toraksa girer. 6 ve 7. kostanın kartilajları düzeyinden aşağıya doğru uzanır ve lateral perforan dalları ile memeyi besler.

Genel olarak memenin üst dış kısmı ve aksiller kuyruk kesimi aksiller arterin dalları olan superior torasik, torako-akromial arterin pektoral dalları, lateral torasik ve subkapsüler arterler tarafından beslenir. Memenin anterior ve medial kısımları internal torasik arterin perforan dalları tarafından beslenir (**Şekil 2**). Torasik aortadan orijinlenen iki, üç ve dördüncü interkostal arterlerin perforan dalları memenin üst kesimini, meme başı-areolayı ve memeye komşu yapıları sulamaktadır (18,19).

Meme başı- areola çevresinde sirküler venöz ağ mevcuttur. Bu bölgenin ve glandüler dokunun venöz drenajı arterleri ile aynı adı alarak ve onlara eşlik ederek sağlanır. Venöz drenajda sıklıkla varyasyon izlenir (16,17).

Memenin primer lenfatik drenajı aksiller lenf nodu gruplarına olur. Ancak aksiller lenf nodlarının grup sınırları anatomistler ve cerrahlar tarafından farklı bir şekilde değerlendirilmektedir. Anatomistler aksiler lenf nodu grubunu beş gruba, cerrahlar ise altı gruba ayırmaktadır. Bunlar aksiler ven grubu, aksiler venin posterior veya medialinde yer alır ve genel olarak üst ekstremitayı drene eder. Eksternal mamarian grup; pektoral minor kasının alt kısmında yer alır. Bu grup memenin lenfatik drenajının büyük kısmını almaktadır. Skapular grup; 6-7 adet lenf nodundan oluşur, aksillanın posteriorunda bulunmaktadır. Santral grup; aksiler yağa gömülüdür ve 3-4 adet geniş lenf nodlarından oluşur, genellikle pektoral minörden direkt

afferent drenaj almaktadır. Subskapular grup; 6-12 lenf nodundan oluşur pektoral minor kasının üst kısmında yerleşirler, bu gruba diğer aksiler lenf nodu gruplarından lenf drenajı olur. İnterpektoral veya Rotter grubu; 1-4 adet küçük lenf nodundan oluşur, pektoral minor ve major kasları arasında yer almaktadır. Bu lenf nodları santral veya subklaviküler lenf nodlarına geçer. Diğer bir sınıflama cerrahi olarak pektoralis minör kasına göre tanımlanır. Kasın altında uzanan alt lenf nodları (level 1), kasın tüm arka yüzeyi boyunca yerleşen orta grup (level 2), kasın üst sınırı ile klavikula arasında yer alan üst ve apikal (level 3) lenf nodları olarak gruplandırılırlar (16,17). Meme derisinin ve areolanın lenfatik boşalımının tama yakını koltuk altıdır (17).



Şekil 2: Meme arterial beslenmesi venöz ve lenfatik direnaji

(<https://clinicalgate.com/thorax-2/#s0145> sitesinden alınmıştır. Erişim zamanı: 20 Nisan 2016)

2.2 Benign Meme Lezyonları

2.2.1 Nonneoplastik

2.2.1.1 Kistler

Kadınlarda en sık rastlanan meme lezyonudur.

Sıvı ile dolu yuvarlak veya oval kitlelerdir ve terminal duktal lobüler ünitten kaynaklanırlar. En sık 35-50 yaş arasında görülürler. Soliter veya multipl olabilirler. Östrojen stimülasyonu ile proliferere olabilirler.

Klinik olarak sıklıkla asemptomatiktir ve mamografi veya meme ultrasonografi sırasında insidental olarak saptanır. Nadiren, özellikle premenstrüel dönemde ağrıya neden olabilirler. Klinik muayene sırasında büyük olan kistler palpasyonla hissedilir ve kitle kuşkusu oluşturabilir. USG kist tanısı koymada ilk tercih edilecek yöntem olmalıdır. USG’de meme kistleri basit, komplike veya kompleks olarak tanımlanırlar. Basit kistler anekoik, iyi sınırlı kitlelerdir ve duvarı net seçilemez. Basit kistlerin tüm kriterleri varsa benign olarak tanımlanırlar ve girişim gerektirmezler. Ağrılı kistlere semptom gidermek için aspirasyon uygulanabilir. Komplike kistler düşük dereceli internal ekolar veya kist içerisinde debris içerirler ve bu bir tabaka olarak görülebilir. Bazı komplike kistlerde homojen internal ekolar görülebilir ve iyi sınırlı solid kitleye benzeyebilirler. Komplike kistlerin malignensi riski % 2’den azdır ve kısa aralıklı görüntüleme veya aspirasyon ile izlenebilirler. Kompleks meme kistleri kalın duvarlı, kalın septalı veya solid komponenti olan kistlerdir. Berg ve ark. USG’de kompleks kistleri, tip 1 kalın duvarlı, kalın septalı veya her ikisi, tip 2 bir ya da daha fazla intrakistik kitle, tip 3 mikst kistik ve solid komponentler, tip 4 ağırlıklı olarak (en az % 50) solid ve merkezde kistik odaklar olmak üzere 4 gruba ayırmışlardır (21).

Meme kistleri MRG’de sıklıkla izlenirler ve çoğunlukla tanısız ikilem oluşturmazlar. Basit kistler T2 ağırlıklı incelemelerde üniform hiperintens sıvıdan oluşmuştur. T1’de karşılığı düşük sinyal intensitesidir. Kistlerin içinde T1A sekanslarda rölatif artış ve T2A sekanslarda düşüşe sebep olacak protein, hemoraji olabilir ve sıvı-debris, sıvı-sıvı seviyeleri görülebilir. Bütün kistler ince uniform bir duvara sahip olmalıdır.

Gadolinyum enjeksiyonunu takiben, kist duvarları kontrast tutabilir. Bununla beraber, duvar baştanbaşa ince ve uniform görülmelidir. Rim tarzında kontrast tutan bir kist, rim tarzında kontrast tutan bir tümörle veya meme absesiyle

kariştırılmamalıdır. Bu patolojiler daha kalın ve düzensiz duvar kontrastlanması gösterir (23).

2.2.1.2 Kanal Ektazisi

Duktal ektazi etyolojisi bilinmeyen, genellikle ana subareolar, bazen de daha ince duktal yapılar da dilatasyon (>3mm) ile seyreden, histolojisinde dilate duktuslar ve periduktal enflamasyon ile karakterize benign bir hastalıktır. Hasta asemptomatik olabileceği gibi ağrı, hassasiyet ve palpasyonla kitle saptanabilir veya spontan meme başı akıntısı olabilir. Dilate duktuslar palpabl olabilir ya da USG ve mammografı ile saptanabilir. Duktuslar sıvı, yoğun sekresyon ya da debris ile dolu olabilir. Duktus iğerigi sık olarak kalsifiye olur ve mammografide yoğun, çubuk benzeri sekretuar kalsifikasyonlar olarak izlenir. Kalsifikasyonların santralinde lüseniler izlenebilir. Erken evredeki kalsifikasyonlar mikrokalsifikasyonları taklit edebilir (22,24).

MRG'de retroareolar bölgeden uzanan dilate kanallar T2 ağırlıklı kesitlerde genellikle hiperintensite ve T1 ağırlıklı kesitlerde değişken sinyal intensitesi gösterir. Basit sıvıyla dolu kanallar düşük T1 sinyali gösterirken, proteinöz veya hemorajik kanal iğerikleri değişken T1 kısalması ortaya çıkarır. Kontrastsız yağ baskılı T1 ağırlıklı kesitlerde, bu kanallar görüntüdeki en yüksek sinyal intensitesine sahip olabirirler (22).

2.2.1.3 Yağ Nekrozu

Travma, geçirilmiş cerrahi, iskemi, ya da kimyasal irritasyona sekonder gelişen hemorajik enfarkt ve geçirilmiş skarı içerir (22,25).

Asemptomatik olabileceği gibi palpabl kitle, cilt kalınlaşması veya meme başında retraksiyona yol açabilir. Yağ nekrozu mammografide çok çeşitli görünümle oluşturabilir. Maligniteyi taklit edebilecek şekilde spiküle kontürlü kitle, mikrokalsifikasyonlar ya da parankimal distorsiyona yol açabilir. En tipik ve sık görülen bulgulardan biri yağ kisti diye adlandırılan, santralinde hipodens yağ ve periferinde kalsifiye veya nonkalsifiye çeperi bulunan kitle izlenmesidir (25-27).

USG'de akustik gölgelenmesi olan ya da olmayan hipoeoik kitle, yağ kisti, solid bileşenli kistik kitle ya da mikst kitle şeklinde izlenebilir (25). MRG görünümle değişkendir. Rim tarzında kontrast tutan klasik bir lipid kisti ya da düzensiz veya rim tarzında kontrast tutan fokal bir kitle şeklinde görülebilir (22).

2.2.1.4 Radyal Skar

Radyal skar veya kompleks sklerozan lezyonlar gerçek skar değildirler, aksine önceki cerrahi veya travma ile ilişkisiz idiopatik lezyonlardır. Lokal inflamatuvar reaksiyon ve kronik iskemi ile bunu izleyen yavaş enfarkt muhtemel nedenler arasındadır. Terminolojide genel olarak 1 cm'ye kadar olan lezyonlar radyal skar, daha büyük olanlar ise kompleks sklerozan lezyon olarak isimlendirilir. Prevelansı 1000 tarama mamografisinde 0,1-2, otopsi spesmenlerinde %1.7-14 arasındadır. 30-60 yaş aralığında görülürler. Çoğunlukla yağ içeren santral bir çekirdekten dışarıya doğru ışınal yayılım gösteren konnektif doku bantlarıyla karakterizedir. Mamografide tipik görünümü santral radyolüsen alan ile birlikte asimetrik dansite veya parankimal distorsyondur ve ayrı bir kitle görünümü oluşturmazlar (22,25). Radyal skarların ve invaziv kanserlerin mamografik görüntülerinde önemli ölçüde benzerlik vardır ve patolojik doğrulama için eksizyonel biopsi çoğunlukla gereklidir (25). MRG'de, radyal skarlar düzensiz veya spiküle kitleler olarak görülürler (28). Kontrast tutulumu değişkendir.

Kontrast tutulumunun derecesi ve kinetiği benigniteyi düşündürürken düzensiz morfolojileri ile invaziv kanseri düşündürürler. Lezyon içinde yağ varlığı meme kanserlerinde olmayan bir bulgu olup, radyal skar tanısını destekleyebilir (22). Majör klinik önemi atipik duktal hiperplazi ve karsinom ile ilişkili olmasıdır (25).

2.2.1.5 Vasküler Lezyonlar

Mammografide izlenen en sık vasküler patoloji aterosklerotik kalsifikasyonlardır.

Diyabetiklerde ve yaşlı hastalarda sık görülür. Mondor hastalığı meme bölgesindeki yüzeysel venlerin tromboflebiti ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu hastalık için risk faktörleri; meme cerrahisi, meme biyopsisi, meme kanseri, enflamasyon ve travmadır. Genellikle tek taraflıdır. USG'de tromboze damarlar yüzeysel lokalizasyonda tübüler, anekoik, tesbih şeklinde görülür ve tromboze damarlarda spektral Doppler ve renkli Doppler incelemede akım alınmaz. Mammografide tromboze damarlar yanlışlıkla dilate duktuslar olarak yorumlanabilir. Mondor hastalığı benign ve kendini sınırlayan bir hastalıktır (29).

2.2.1.6 Galaktosel

Galaktosel uni ya da multiloküle, süt dolu retansiyon kistleridir. Gebelik ya da laktasyon döneminde veya yenidoğan ve infantlarda anne hormonlarına sekonder gelişebilir. Mamografide dens meme dokusu içerisinde gizlenebileceği gibi, oval veya yuvarlak şekilli basit kist benzeri lezyonlar olarak izlenebilirler. Tipik bulgu 90° lateral mammogramda yağ-sıvı seviyesinin izlenmesidir. USG’de kolayca komprese olabilen tek ya da multiloküle, komprese edilebilen lezyonlar olarak izlenirler. Galaktoselin süt içerigine bağlı olarak iç yapısı anekoik ya da hipoekoik olarak gözlenir (32).

Posterior akustik güçlenme çoğu kez izlenir. Bu lezyonların tanısında MRG’nin yeri ve katkısı yoktur.

2.2.2 Neoplastik

2.2.2.1 Fibroadenom

Fibroadenomlar meme lobülünün fibröz ve glandüler elemanlarının en sık benign tümörleridir (33). Etyolojisi tam olarak bilinmemekte ve lobüllerin hiperplazisi, distorsiyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Fibroadenomlar en sık 2. ve 5. dekadlar arasında görülür ve östrojenin aktivitesine bağlı, yavaş büyüyen tümörlerdir (34). 50 yaş üzerindeki kadınlarda görülen meme lezyonlarının sadece %1.4’ü fibroadenom tanısı almaktadır (35). %10-15 oranında multipldir ve bilateral olabilir (36). Histolojik olarak mikst epitelyal tümör grubuna dahil bu lezyonlar tümör içi stromal ve epitelyal içerik dağılımına göre intrakanaliküler ve perikanaliküler fibroadenomlar olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Ancak bu ayrımın klinik olarak bir önemi yoktur. Genç yaşlarda fibroadenomların epitelyal komponenti daha yoğun iken; ileri yaşlarda, özellikle postmenapozal dönemde fibrotik komponent ağırlık kazanır. İleri yaşlarda hyalin dejenerasyon ya da kalsifikasyon sık izlenir. Kalsifikasyonlar başlangıçta periferik noktasal görünümde iken zamanla birleşerek patlamış mısır benzeri görünüme yol açarlar. Nadiren pleomorfik mikrokalsifikasyonlar da gözlenebilir (37). Fibroadenomlar, fizik muayenede mobil, iyi sınırlı, yuvarlak ya da lobüle kitleler şeklinde palpe edilirler. Çoğu ağrısızdır. Tipik olarak transvers çapı, anteroposterior çapından büyüktür. Fibroadenomlardan malignite gelişmesi nadir olup gelişen en sık kanser %65 oranında lobüler karsinomdur. Mamografide iyi sınırlı, oval, yuvarlak ya da lobüle şekilli dansiteler olarak izlenirler. Karakteristik olarak çevre dokulardan keskin bir sınırla ayrılırlar

(32). USG’de tipik görünümü, yuvarlak-oval, düzgün kenarlı, iyi sınırlı, homojen ya da heterojen solid lezyon şeklindedir. Fibroadenomda hyalinizasyon, skleroz ya da kalsifikasyon geliştiğinde ultrasonda akustik gölgelenme saptanır (25). MRG’de T1 ağırlıklı incelemelerde izo-hipointens izlenirler. T2 ağırlıklı incelemelerde histolojik komponentin yoğunluğuna göre Sİ çeşitlidir. Epitelyal dokudan zengin fibroadenomlar T2 ağırlıklı incelemelerde hiperintens izlenirler ve bazen meme kistleri ile karışabilir. Fibrotik komponentten zengin fibroadenomlar T2 ağırlıklı incelemelerde hafif derecede hipo-izointens olarak izlenirler ve yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerde izlenemeyebilirler. IV gadolinyum enjeksiyonu sonrası alınan T1 ağırlıklı görüntülerde epitelyal dokudan zengin fibroadenomlarda yoğun kontrast tutulumu izlenirken fibrotik dokudan zengin olanlar hiç kontrast tutmazlar veya çok az kontrast tutulumu gösterirler (32). Düşük seviyeli, giderek artan tarzda kontrast tutulumu en tipik olanıdır, ancak plato veya wash out şeklinde kontrast tutulum paternleri de %20 oranında görülebilmektedir. Kontrast tutan meme kitlelerinde, ince kontrast tutmayan septasyon varlığı fibroadenom için spesifik bir özelliktir ve fibrotik tümöral komponente bağlı olarak izlenir (37). Fibroadenomların varyasyonları izlenebilir. Juvenil fibroadenom adölesan yaş grubunda görülen ve hızla büyüyen lezyonlardır ve tüm fibroadenomların %0,5-%2’sini oluşturur. Klasik fibroadenomlara göre daha iri, hipervasküler ve daha sellüler özelliktedir.

Dev fibroadenomlar ise çok büyük (>5 cm) boyutlara ulaşan lezyonlardır. Bu lezyonlar özellikle gebelik ve laktasyon döneminde sık olarak izlenirler. Histolojik ve radyolojik görünümleri fibroadenomdan farksızdır. Bu iki alt grup lezyon da T1 ağırlıklı sekanslarda meme parankimine oranla izointens ya da hafif hipointens izlenirler. Tipik olarak T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenen bu lezyonlar, gadolinyum verilmesi sonrasında T1 ağırlıklı görüntülerde içerdikleri yüksek oranda epitelyal doku varlığı nedeni ile yoğun kontrast tutulumu gösterirler (38).

2.2.2.2 Hamartom (Fibroadenolipom)

Nadir görülen benign meme lezyonlarıdır. Benign meme tümörlerinin %0,7’sini oluştururlar ve mamografide 1-16/10000 oranında rastlanırlar (39). Boyutları 1 ile 20 cm arasında değişmekte olup ortalama 6 cm’dir. Histopatolojik olarak meme hamartomları değişen miktarlarda adipoz ve fibröz doku, benign epitelyal elementler ve düz kas fibrilleri içerir. Meme hamartomları temelde

dominant dokunun oranına göre histopatolojik olarak müsküler, kondroid, fibröz, fibroadenomat z, adenolipomat z olarak sınıflandırılmıştır (40,41).

Genellikle orta yaş grubu kadınlarda görülen ağrısız, hareketli, yavaş büyüyen lezyonlar olup orta sertlikte veya yumuşak kıvamda, iyi sınırlı kitleler olarak palpe edilirler (40). Hamartomlar mamografi de değişik oranlarda yağ, adenomatöz ve fibröz elementler içeren parlak, keskin sınırlı lezyonlar olarak g r l rl r. Hamartomun mamografik görüntüsü çoğunlukla tanı koydurucudur.  evre dokulardan iyi ayırt edilebilen, iyi sınırlı, yağ ve ekojen fibröz komponentler ile birlikte heterojen internal eko, ultrasonografik bulgularıdır. MRG'de internal yağ dansitesinde, hipointens halka içeren, heterojen iç yapı karakteristik bulgularıdır. Hamartomun parankimal elemanları IV gadolinyum uygulamasını takiben malign bir lezyondan çok daha az olarak kontrast tutulumu gösterebilir (23).

2.2.2.3 İnaduktal Papillom

İnaduktal papillomlar, meme kanallarının epitelinden kaynaklanan benign neoplazmlardır. Papillomlar çoğunlukla asemptomatiktir ve komşu dokudaki anormallik için biopsi yapılırken rastlantsal olarak ortaya çıkar. En sık postmenopozal kadınlarda görülür fakat herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Papillom varlığı, duktus içinde bir inflamatuvar reaksiyonu tetikleyebilir ve meme başı akıntısı görülebilir. Küçük lezyolar (<1 cm) sıklıkla akıntıyla ortaya çıkarken, büyük lezyonlar palpabl kitle veya mamografik bir anormallik olarak ortaya çıkabilir (23). Sıklıkla retroareolar bölgede yer alan soliter inaduktal papilloma ve sıklıkla multipl sayıda izlenen periferel inaduktal papillomlar olmak üzere iki alt gruba ayrılır (44, 45, 46).

Soliter inaduktal papillom sıklıkla 0,5-3,5 cm boyutlarda izlenir. Atipik hiperplazi veya in situ karsinom odakları ile ilişkili olabileceğinden, bu lezyonlardan bağımsız odaklarda, papiller ya da diğer tip karsinomların gelişme olasılığı düşük de olsa (%4) mevcuttur. Periferel inaduktal papillomlar, periferel duktuslar içerisinde küçük, multipl lezyonlar olarak izlenir. Bu lezyonlarda yüksek (%12) rekürens ve malignite riski bulunur (46). Mamografide sıklıkla gizlenirler, nadiren iyi sınırlı küçük lezyonlar olarak izlenebilir. İnaduktal sisteme iyotlu kontrast madde verilerek elde edilen galaktografik incelemede duktus içi dolum defekti ya da duktusda ani kesilme görülmesi ile tanı konur. Ancak kan pıhtısı ve debris de benzer görünüme neden olabilir. İnaduktal gerçek papillomlar tekrarlayan incelemelerde

aynı yerde ve boyutta izlenirken, intraduktal pıhtı, debris ve hava kabarcıkları boyut ve lokalizasyon değiştirir. Galaktografi ile lezyon ve lokalizasyonu net olarak ortaya konabilir ancak papillom ile intraduktal karsinom ayırıcı tanısı yapılamaz. USG ile intrakistik papillomlar güvenilir olarak ortaya konabilir. Bu lezyonlar, anekoik görünümde sıvı ile çevrelenmiş, hipoekoik lezyonlar olarak izlenirler. Kist içi sedimentin aksine pozisyon ile yer değiştirmezler. Papillomu, papiller karsinomdan ayırt etmek ultrasonografi ile mümkün değildir (45). MRG’de intraduktal papillom genelde duktus dilatasyonu ile ilişkili duktus içi iyi sınırlı kitle olarak izlenirler. Kontrast öncesi T1 ve T2 ağırlıklı incelemelerde genellikle komşu glandüler doku ile izointenstir. IV gadolinyum enjeksiyonu sonrası T1 ağırlıklı görüntülerde ise erken ve hızlı kontrast tutulumu izlenirken, hızlı yıkanma gerçekleşmez (46,47). Farklı serilerde, ilk üç dakikada %100 eşik değerinde kontrast tutulumu sadece malignite ile ilişkili papillomlarda ortaya çıkmıştır. İn situ veya invaziv malignite ile ilişkili papillomlar, MRG’de kontrast tutmaya daha yatkındır (47).

2.2.2.4 Filloïd Tümör

Filloïd tümörler periduktal stromal dokudan kaynaklanan meme tümörüdür. Tüm meme tümörlerinin %0,3’ünü oluşturur. Üçüncü ve beşinci dekadlar arasında pik yapar. Hastalar sıklıkla ele gelen kitle ile başvururlar ve bu kitle hızlı boyutsal artış gösterir.

Fizik muayenede düzgün ya da irregüler konturlu, 10 cm’nin üzerine ulaşan boyutlarda kitle palpe edilir (48). Filloïd tümörler geniş bir neoplastik dağılım gösterirler (benign borderline-malign). Benign filloïdes tümörü borderline veya malign olandan ayıracak güvenli hiçbir klinik ve görüntüleme bulgusu yoktur. Sınıflama mitotik indeks gibi histolojik analiz özellikleri gerektirir. Histolojik olarak fibroadenomara benzerler fakat genellikle daha büyük kitleler olarak ortaya çıkarlar. Filloïd tümörler, histolojik olarak benign olsa bile eksizyonu takiben tekrarlama eğilimindedirler (49). Mamografide iyi sınırlı, lobüle konturlu yüksek dansitede kitleler olarak görülürler. Nadiren mikro ya da makrokalsifikasyon görülebilir. Sonografide kistik ve solid alanlar içeren, yuvarlak veya oval konfigürasyonlu, düzgün sınırlı mikst tümör olarak izlenir (48, 50). MRG’de T1 ağırlıklı incelemelerde parankim ile izointens özelliktedir ancak tümör içi kistik ya da nekrotik komponentler hipointens izlenirler. T2 ağırlıklı incelemelerde parakime göre izo veya hiperintenstirler. Bazı tümörler düşük sinyal intensitesine sahip internal

septasyonlar içerirler. Büyük tümörlerde solid papiller çıkıntılarının kistik alanlara doğru oluşturduğu tipik yapraksı patern görülebilir (51). Hem benign hem borderline ve malign tümörlerde hızlı kontrastlanma görülür.

2.2.2.5 Adenom

Memenin oldukça nadir, benign lezyonudur (44). Sıklıkla genç kadınlarda izlenir ve histolojik olarak nadir stromal komponent içeren benign epitelyal dokudan oluşan lezyonlardır. Bu lezyonlarda fibroadenoma dönüşüm gözlenebilir. Malign dönüşüm konusunda henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Sıklıkla iki alt gruba ayrılır: tübüler adenomlar ve laktasyon adenomları. Tübüler adenomlar genç kadınlarda izlenen iyi sınırlı lezyonlardır. Bu lezyonlar, küçük tübüler lezyonların proliferasyonu sonucu çevre dokudan yalancı bir kapsül ile ayrılırlar. Laktasyon adenomları hipertrofiye gland ve buna sekonder sekretuar ürünlerden oluşur, gebelik sırasında ya da postpartum dönemde gelişir (52). Klinik olarak hareketli, ağrısız ve iyi sınırlı ele gelen kitlelere neden olur. Mamografide yuvarlak, oval veya lobüle şekilli, iyi sınırlı lezyonlar olarak izlenir. “Halo” bulgusu gözlenebilir. İç yapısında mikrokalsifikasyonlar görülebilir ancak fibroadenomlara göre daha nadirdir. USG’de posterior akustik güçlenme gözlenebilir, ancak akustik gölgelenme de izlenebilir (32). MRG’de T1 ağırlıklı görüntülerde parankime oranla hafif hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak görülürler. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası sıklıkla homojen kontrastlanma gözlenir. Olguların büyük kısmında erken arteriyel fazda hızlı ve yoğun kontrast ile boyanmayı takiben hızlı yıkanma olmaksızın artış gösteren ya da plato çizen boyanma eğrisi izlenir (44).

2.2.2.6 Fibromatozis

Fibromatozis, ekstraabdominal dezmoid tümör olarak da bilinir. Fibroblastlar ve kollajenlerden oluşur. Tanıda hastaların ortalama yaşı 37’dir. Tipik olarak palpabl sert kitle olarak karşımıza çıkar ve maligniteden şüphe edilir. Lezyon pektoral fasyaya yönelme eğilimindedir. Fikse olabilir ve pektoral kas, deri, meme başında retraksiyon görülebilir. Bir çok hastada memeye minör travma ya da cerrahi öyküsü vardır. Mamografide yuvarlak veya irregüler non kalsifiye kitle olarak görülürler. Sıklıkla belirsiz sınırları vardır veya spikülasyon görülür (53).

2.2.2.7 Diğer Nadir Lezyonlar

Leiomyom, nörofibrom, nöroleiomyom, kondrom ve osteomalar nadir meme lezyonları olup genelde düzgün sınırlı, yuvarlak veya oval şekilli, fibroadenomlara benzer görünümde lezyonlardır. Kondrom ve osteomda ise fibroadenoma benzer şekilde kalsifikasyon izlenebilir. Tanı için histopatoloji gerekmektedir (54).

2.2.2.8 Yüksek Riskli Lezyonlar (Proliferatif Meme Hastalığı)

Fibrokistik değişikliklerden atipik duktal veya lobüler hiperplazi ve lobüler karsinoma in situ (LKİS) kadar genişleyen histolojik anomalileri kapsar (22,24). Atipik hiperplazi için invaziv meme kanseri riski 3-6 kat artmıştır. Multifokal lezyonlar, özellikle kalsifikasyon içerenlerde risk 10 kat artmıştır. Atipik hiperplazi hem ipsilateral hem de kontralateral meme kanseri riskini arttırır (54,55).

LKİS her iki memede kanser gelişimi için en önemli risk faktörlerinden birisi olup meme kanseri görülme riski 8-10 kat artmıştır (23). Proliferatif meme lezyonlarının MRG bulguları değişken ve nonspesifiktir. Bir çalışmada meme MRG yapılan 192 kadından 81'inde proliferatif bulgular mevcut olup bunların 32'sinde (%40) kontrast tutan lezyon olmadığı, 39'unda ise (%48) çoğunluğu düzgün veya lobüle konturlu fokal kontrast tutan lezyon olduğu görülmüştür. 10'unda ise (%12) bölgesel veya duktal kontrastlanma izlenmiştir. Proliferatif meme hastalığı ayrıca meme MRG'de heterojen kontrast tutulum dinamikleri gösterir (22). Kuhl ve arkadaşlarının yaptığı, 266 kontrast tutan (165'i benign) meme lezyonunun dinamik özelliklerini inceledikleri çalışmada lezyonların 62'si fibrokistik değişikliklerdi. Bu lezyonların çoğu progresif, düşük seviyede kontrast tutulumu göstermiş olup 15'i %80 veya daha fazla erken kontrast tutulum hızı, 8'i plato veya wash-out tipte kontrastlanma eğrisi oluşturmuştur (56).

2.3 Malign Meme Lezyonları

2.3.1 Karsinoma İn Situ

2.3.1.1 Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

Bazal membrana invazyon olmaksızın duktal epitelyal hücrelerin atipi göstermesiyle ortaya çıkmaktadır. Tüm meme kanserlerinin %20 kadarını oluşturmaktadır. Lezyonların yaklaşık %30-50 oranında invaziv karsinoma dönüşebileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (57).

Genellikle hastalar asemptomatiktir, ancak bazen meme başı çekintisi, palpabl kitle ya da Paget hastalığı da eşlik edebilmektedir. Tarama mamografilerinin artmasıyla birlikte DKİS tanısı sıklığı da artmaktadır. Mamografide çoğu hastada mikrokalsifikasyon izlenmektedir. Kalsifikasyonlar duktus boyunca uzanan lineer-dallanan, ince ya da kaba granüler şekildedir. Histolojik olarak DKİS'in iki alt tipi vardır. Bunlar komedo ve non-komedo tipleridir. Komedo tip daha agresif olan alt tipdir ve invaziv duktal karsinomla daha sık ilişkilidir. Evans ve arkadaşları 'casting' tipi kalsifikasyonların DKİS'in daha agresif alt tipleriyle ilişkili olduğunu öne sürmektedir (58).

MRG, DKİS saptanması ve multifokal odak varlığının gösterilmesi bakımından mamografiye göre üstündür. Lineer, duktus boyunca dallanan ya da daha nadir olarak kümelenmiş şekilde kontrastlanma paterni gösterebilmektedir. MRG'nin DKİS saptama oranı önceki çalışmalarda 20-95 oranında belirtilmektedir (59).

2.3.1.2 Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS)

Gerçek bir invaziv kanser öncülü olan DKİS'dan farklı olup karsinom değil, lobüler atipi olarak kabul edilmektedir. Mamografide mikrokalsifikasyon göstermemekte ve bulgu vermemektedirler. Bu nedenle tanısı güçtür. Herhangi bir nedenle yapılan meme biyopsilerinde rastlantısal olarak tanı alırlar. Toplumdaki sıklığı %0.8-6 arasındadır. Multifokal ve bilateral olma oranları yüksektir. Biopsi ile tanı alan olgularda 15-20 yıllık süreç içerisinde %20 oranında invaziv duktal karsinom (İDK) ya da invaziv lobüler karsinom (İLK) gelişebilmektedir (60).

LKİS mamografide ve USG'de sıklıkla bulgu vermez ancak MRG'de özgün olmamakla birlikte proliferatif fazda artmış kontrast tutulumu şeklinde bulgu verebilmektedir (61).

2.3.2 İnvaziv Karsinoma

Kadınlarda invaziv kanserlerin %90'ından fazlası duktal epitelden köken almaktadır. İnvaziv duktal karsinomların yaklaşık %85-90'ı spesifikite edilmemiş invaziv duktal kanser (İDK-NOS) olarak kategorize edilir. Bununla beraber invaziv duktal kanserler nadir görülen farklı histolojik tipte birkaç kategori içerir; medüller, müsinöz (kolloid), tübüler ve papiller karsinomlardır. Meme kanserlerinin %10'undan azını memenin lobüllerinden köken alan invaziv lobüler karsinomlar

oluşturur. Diğerleri ise lenfoid ve hematopoetik malignansiler, filloides ve sarkomlar gibi mezenkimal stromal neoplazmlar oluşturur (62).

2.3.2.1 İnvaziv Duktal Karsinoma-Spesifiye Edilmemiş Tipi (İDK-NOS)

Tüm invaziv meme kanserlerinin %90'ından fazlası duktal kökenlidir. Terminal duktolobüler segmentten köken almaktadır. Mamografide %30-40 oranında mikrokalsifikasyon içermektedirler. Büyük çoğunluğu ya spiküle konturlu kitle lezyonu ya da irregüler konturlu lezyon olarak izlenmektedir (62).

Daha nadir olarak düzgün sınırlı kitle ya da diffüz büyüme paterni de gösterebilmektedir. Mamografide fokal lezyon oluşturmuş olanlar yüksek dansiteli lezyonlar şeklindedir. USG' de ise posterior akustik gölge veren spiküle ya da lobüle konturlu, hipoekoik oluşum şeklinde izlenmektedir. Mamografinin saptayamadığı diffüz büyüyen lezyonlarda MRG önemli bir tanı yöntemidir (62,63).

2.3.2.2 İnvaziv Duktal Karsinom-Spesifiye Edilmiş Alt Tipleri

a. Medüller Karsinoma

Yüksek sellülerite gösteren bir invaziv duktal karsinom alt grubudur. Tüm meme tümörlerinin %5-7'sini oluşturmaktadır. Sıklıkla 35 yaş altı kadın hastalarda görülmektedir (64). Mamografik olarak düzgün konturlu ve yüksek dansiteli lezyon olarak izlenmektedir. USG incelemede bu lezyonlar hipoekoik iç yapıda, homojen ve düzgün konturlu olduklarında fibroadenomdan ayırt etmek güçleşir. Fibrotik stromanın az olması nedeniyle yumuşak kitleler şeklinde görülmektedir. USG' de medüller tip karsinomların ekojenitesinin bazı olgularda kistler ile karışacak şekilde olabileceği akılda tutulmalıdır. Lezyon büyük boyutlara ulaştığında santral nekroz ve bu bölgede kalsifikasyon izlenebilmektedir (62,65).

b. Müsinöz Karsinoma

Tüm invaziv duktal karsinomların %2'sini oluşturur. Sıklıkla postmenopozal kadın popülasyonunda görülmektedir. Prognozu diğer invaziv karsinoma göre daha iyidir. Mamografik olarak iyi sınırlı, düzgün konturlu kalsifiye alanlar ve desmoplazi içermeyen lezyonlar olarak izlenmektedir. USG'de hipoekoik, düzgün sınırlı lezyonlardır. Bu özellikleri nedeniyle fibroadenomlar ile karışabilmektedir (62,66).Yüksek müsin içeriğinden dolayı MRG' de kendine özgü özelliklere sahip olup T2A imajlarda glandüler dokuya göre hiperintens, T1A görüntülerde ise

parankime göre izo veya hipointens olmaktadır. Fibroadenom ve lenf nodu gibi T2A'daki hiperintens sinyal özelliği göstermesi nedeniyle parankim ile izointens olan birçok malign tümörden ayırmak mümkündür ancak T2A'da hiperintens görülen diğer lezyonlar olan lenf nodu ve fibroadenomun ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Müsinöz tümörlerin kontrast tutulum paternleri çeşitlilik gösterebilmektedir (67,68).

c. Papiller Karsinoma

Meme kanserlerinin %1-2' sini oluşturmakta ve ileri yaşlarda görülmektedir. İDK'un daha nadir bir alt grubudur. Histopatolojik bulgusu epitelyal komponenti destekleyen fibrovasküler stromanın dallanması şeklindedir. Genellikle nodüler büyüme göstermekte, mamografide düzgün sınırlı, sıklıkla mikrokalsifikasyon içeren yüksek dansiteli, lezyonlar şeklinde izlenmektedir. Kistik özellikler de içerebilmektedir. MRG'de internal septaları olan, düzensiz kenarlı ılımlı kontrast tutan kitleler şeklinde tanımlanmaktadır (69).

d. Tubuler Karsinoma

Tüm invaziv kanserlerin %1-2'sini oluşturmaktadır. Radyal skar alanlarından gelişen iyi diferansiye karsinomlardır. Yavaş büyür, prognozu oldukça iyidir. Histolojik olarak iyi diferansiye tubul formasyonlarından oluşmaktadır. Mamografide spiküler konturlu, mikrokalsifikasyonu olan lezyonlar olarak izlenmektedir (70). MRG'de spiküle kitleler olarak ortaya çıkarlar ve radyal skar ile invaziv duktal karsinomdan ayırt etmek güçtür (67,68).

2.3.2.3 İnvaziv Lobüler Karsinoma

Meme kanserleri içerisinde %10 ile ikinci sıklıkta izlenmektedir. Kitle formasyonu oluşturmada stromal infiltrasyon ile büyür ve bu nedenle fizik muayene ya da klasik görüntüleme yöntemleriyle tanınması güçtür. Bilateral ve multisentrik olma özelliği invaziv duktal karsinomdan iki kat fazladır. Mamografide mikrokalsifikasyon içermezler, fokal kitle veya asimetrik dansite artışı şeklinde izlenebilmektedir. Bu nedenle mamografinin duyarlılığı düşüktür.

MRG'de ise multiple küçük kontrastlanan odaklar ya da diffüz parankimal kontrastlanma şeklinde bulgu verebilmektedir. MRG tümör uzanımını diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha iyi göstermektedir (71).

2.3.2.4 Memenin Diğer Malign Tümörleri

• Memenin Paget Hastalığı

Meme başı derisi ve areolanın eritem ve ülserasyon ile giden egzama benzeri reaksiyonu sonucu gelişen klinik ve patolojik bir tanıdır. Histolojik olarak meme başında deri epiteli içerisinde Paget hücreleri adı verilen malign hücreler görülmektedir. Eğer altta yatan bir meme karsinomu yoksa mamografide çoğunlukla bulgu izlenmemektedir. Kanseri subareolar duktuslarda sınırlı olabilir veya meme başından dilate duktuslarla birlikte meme parankimine uzanım gösterebilmektedir. MRG'nin tümör saptamadaki doğruluk oranı oldukça yüksektir (72).

• İnflamatuvar Karsinoma

Tümör tarafından lenfatik invazyonun olduğu meme kanserleri için kullanılan bir terimdir. Prognozu oldukça kötüdür. Fizik muayenede diffüz meme ödemi, eritem, aksiller lenfadenopati gibi inflamatuvar meme hastalıklarıyla benzer bulgular vermektedir. Mamografide lenfatik staz ve ödeme bağlı diffüz meme dansitesi artışı görülmektedir (73,74).

MRG'de artmış ödeme bağlı T2 hiperintensitesi ve kontrast verilmesi sonrası mastit durumuna benzer şekilde diffüz kontrastlanma izlenmektedir (64, 67, 75).

c. Lenfoma, Lösemi

Memenin primer non-Hodgkin lenfoması memenin malign lezyonlarının %0.1-0.5'ini oluşturmaktadır. Lenfomatöz ve lösemik infiltrasyonlar genellikle diseminat hastalığın infiltrasyonları şeklinde gözlenmektedir. Mamografide diffüz dansite artışı, ciltte kalınlaşma parankimal nodüler kitleler ve aksiller lenfadenomegali şeklinde görülebilmektedir. MRG ve bilgisayarlı tomografi eşlik eden sistemik hastalığı göstermesi nedeniyle yararlıdır (76). MRG'de T1A'da güçlü kontrast tutulumu gösteren, hipointens kötü sınırlı lezyonlar şeklindedir ve rim tarzı kontrast tutulumu da gösterebilmektedir (77).

d. Metaplastik Karsinom, Sarkomlar, Metastatik Meme Lezyonları

Fibrosarkomlar en sık primer meme sarkomlarıdır. Fibroadenoma benzerler ancak düzensiz konturlu, lokal infiltrasyon gösteren ve çok hızlı büyüyen kitlelerdir (78, 66). Memenin diğer bir sarkomu da anjiosarkomdur. Meme sarkomları çok

yoğun vasküler ağ içermeleri nedeniyle yoğun kontrast tutulumu göstermektedirler. Memeye metastazlar, tüm meme malignitelerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. Memeye en sık karşı memeden, lenfoma, malign melanom, yumuşak doku sarkomları, granülositik sarkom, akciğer karsinomu, mide, prostat, over ve serviks malignitelerinin metastazları görülmektedir. Metastazlar en sık soliter ve düzensiz konturlu kitleler şeklinde görülmektedir. Memeye metastazların %85'i unilateral ve soliterdir (76).

2.4 Meme Kanserinde Moleküler Alt Tipler

Meme karsinomu kendine özgü klinik, histopatolojik ve moleküler özelliklere sahip farklı biyolojik davranışlar sergileyen heterojen bir tümördür. Geleneksel sınıflama, tümörleri değişik prognoz ve davranışta bulunan ayrı kategorilere bölmek için morfolojiyi kullanır. Ancak geleneksel sınıflamanın sınırlı kaldığı alanlar vardır.

Teknolojideki gelişmelere paralel olarak tümörün biyolojisini daha iyi açıklayacak teknik ilerlemeler olmuştur. Gen ekspresyon profili ile meme kanserinin heterojen biyolojik yapısını açıklama ile tümörün moleküler sınıflaması gündeme gelmiştir (79).

Moleküler sınıflama ile birlikte hedefe yönelik tedavi ve bireyselleştirilmiş tedavi programlarının uygulanması mümkün olmuştur. Proliferasyon belirteci olarak Ki-67 ya da daha ayrıntılı mitotik indeks skorlama sisteminin kullanımının ne kadar uygun olduğu sorgulanmaktadır. Ki-67 skorlamasında, pozitif/yüksek ya da negatif/düşük şeklinde ayrımı sağlayan bir değer, hasta takibi ve tedavisinde kullanımı tartışmalıdır ve bu konuda bugün için tam bir konsensus sağlanmamıştır. Lüminal tümörlerin altgruplara ayrılması, büyük oranda proliferasyon yoğunluğuna göre yapılmaktadır (80).

- **Luminal A**

Östrojen reseptörü (ER) ilişkili genlerde yüksek ekspresyonla seyreder. Progesteron reseptörü (PR) pozitif olabilir. Orta veya düşük gradlıdır, Ki-67 ile zayıf boyanırlar; dolayısıyla proliferasyon hızları düşüktür. Luminal A grubu tümörler hormonoterapi de alabildiklerinden en iyi prognozlu grupturlar.

- **Luminal B**

ER(+) olmakla birlikte ilişkili genlerin ekspresyonu düşük seviyededir. HER-2 pozitifdir ve bazal benzeri tipe daha yakındır. Luminal B tip, hormon reseptörü pozitif kanserler içinde kötü prognozlu olan tipidir. Luminal A ve B tipi kanserler yaklaşık olarak meme kanserlerinin dörtte üçünü oluşturmaktadır (79).

- **HER-2 pozitif**

HER-2, epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin dört üyesinden birisidir. Bu ailedeki diğer reseptörler EGFR (HER1), HER3 ve HER4'tür. HER2 proteini 17. kromozomun uzun kolunda bulunan ve bir proto-onkogen olan c-erb-B2 geni tarafından sentezlenir (81). HER-2 pozitif tümör grubunda hormon reseptörleri negatiftir. HER-2 pozitifliği luminal B grubundan daha kuvvetlidir (79).

d. Üçlü Negatif Meme Tümörleri

Bu isimlendirme ER, PR ve HER-2 negatifliğinden ileri gelir (Triple negatif). Proliferasyon hızı yüksek ve kötü prognozudur. %80-90 oranında BRCA-1 mutasyonu vardır. Üçlü negatif meme tümörlerin diğerlerine göre daha erken yaşta görüldüğü, yüksek gradlı, tümör boyutunun daha büyük olduğu ve lenf nodülü pozitifliğinin daha sık olduğu bildirilmiştir. Lokal nüks oranları diğer tümörlere benzer iken, uzak nükslerin bu tümörlerde daha sık olduğu gözlenmiştir. Ölüm oranındaki 3 kat fazlalık ise bu tümörün kötü prognozuna işaret etmektedir (79).

2.5 Meme Manyetik Rezonans Görüntülemesi

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) manyetik bir alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir (82).

Yüzeyel koil teknolojisinde ve görüntüleme protokollerindeki gelişmeler ile MRG meme patolojilerinde tamamlayıcı ve problem çözücü bir yöntem olarak yerini almıştır. Günümüzde kemoterapi ve radyoterapi protokollerindeki gelişmeler ile meme kanseri tedavisinde meme koruyucu cerrahinin kullanımı giderek artmıştır. MRG'nin multiplanar ve kesitsel görüntü sağlama özelliği, iyonizan radyasyon içermemesi, yüksek yumuşak doku kontrastı, dinamik kontrastlı incelemelere olanak sağlaması ile meme kanseri görüntülemesinde tamamlayıcı görüntüleme aracıdır. Çeşitli yayınlarda duyarlılığı %90-95, özgüllüğü %37-90 arasında değişmektedir

(83,84,85). MRG’de konvansiyonel sekanslar meme lezyonlarında morfolojik özellikleri belirlerken, kontrastlı dinamik MRG lezyon vaskülarizasyonunu yansıttığı bilinmektedir. Bu metodun temeli lezyonların kontrast tutulum hızlarına dayanmaktadır. Meme kanserlerinde saptanan hızlı kontrastlanma, tümörde artmış vaskülarite ve kapiller permeabilite sonucudur (86,87). Son yıllarda hızlı görüntüleme sekanslarının geliştirilmesi ile yazılım teknolojisindeki ve postprosesing teknolojisindeki gelişmeler ve yeni uygulamaya giren spektroskopi ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerin kullanılması ile özgüllük değerleri daha da yükselmektedir. MRG incelemenin meme görüntülemesindeki endikasyonları arasında meme protezlerinin değerlendirilmesi, meme kanserinin evrelendirilmesi, postoperatif takipte nüks – postoperatif fibrozis ayırımı yapılamayan olgular, cerrahiye sekonder distorsiyonlar nedeniyle veya kanser riski yüksek olup dens meme görünümü nedeniyle mamografik değerlendirmenin sınırlı olduğu olgular, şüpheli mamografi veya fizik muayene bulgularının ayırıcı tanısı, neoadjuvan kemoterapiye cevabın değerlendirilmesi yer almaktadır.

Ancak manyetik rezonans görüntülemenin de bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Vücutlarında kardiyak pacemakerı olanlar, metalik oküler protezler, ferromanyetik vasküler klipsler, metalik implantları olan hastalar MRG cihazına giremezler. Bunların dışında en önemli limitasyonu mikrokalsifikasyonları göstermedeki yetersizliğidir. Manyetik rezonans görüntülemenin diğer dezavantajları, pahalı, zaman alıcı ve ulaşılması zor olmasıdır (88).

2.5.1 Dinamik Kontrastlı Meme MR

Dinamik kontrastlı meme MR; mamografi ve ultrasonografiye yardımcı yöntem olarak geliştirilmiştir (89). Malign lezyonlardan salınan anjiojenik faktör yeni damarların gelişmesine ve damar permeabilitesinin artmasına neden olur (64). ACR (American College of Radiology), mamografi ve US’de olduğu gibi MRG raporlarında da standardizasyonu sağlamak, bulguların yorumlanmasında karışıklığı önlemek ve klinisyene net bir mesaj verilmesini sağlamak; benzer MRG terminolojisinin kullanıldığı çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmak için yapılan bilimsel çalışmalarda klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla, BI-RADS MRG sözlüğünü geliştirmiştir.

Kontrast madde tutulumlarına göre de lezyonları ilk dönem (yavaş, orta, hızlı) ve geç dönemlerine (persistan, plato, wash-out) göre sınıflandırmışlardır (64). Artmış

vaskülarite ve /veya kapiller permeabilite malign lezyonlar için spesifik değildir. Hemen bütün neoplastik lezyonlar ve birçok non-neoplastik lezyonlar da çeşitli derecelerde kontrast tutulumu gösterirler. Dinamik kontrastlı meme MR kontrast artırımının nicel değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır ve geleneksel değerlendirilmeyle elde edilemeyen tümör anjiogenesisin dolaylı tahminine olanak sağlamaktadır. Günümüzde kontrast madde olarak ABD'deki FDA kurumu tarafından da onaylanmış Gd-DTPA kullanılmaktadır. Dinamikler kontrast madde yayılımını ifade eden hız ve miktar parametreleridir. İlgili özellikler kontrast madde veriminden t zaman sonra izlenen kontrast madde tutulum oranı ve eğrisinin şeklidir (90). Meme lezyonlarının kontrast tutum kinetiklerinin, makine ortamlarına bağlılığı kaldıran, karmaşık farmokinetik analizleri de gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte, okuyucunun kontrast tutan alanı tanımlaması gibi, diğer değişkenler kantitatif ölçümleri zorlaştırabilir ve farmokinetik modelleme lezyonun kontrast tutusunun kalitatif kinetik analizinden daha fazla yarar sağlamaz. Bu son metod kontrast verilmesini takiben daha az bazen sadece iki tane sekans alınmasını gerektirir ve üç paternden birine uyan kontrast tutuş eğrisi meydana getirir: tip I (persistan), tip II (plato) veya tip III (wash-out) (91).

Kontrast verilmesini takiben 1 veya 2 dakika içerisinde zirve kontrastlanmaya ulaşan lezyonlar, geç görüntülemeye kontrastlanmanın rölatif derecesine bağlı olarak 'plato' veya 'wash-out' olarak sınıflandırılırlar. Kontrast verilmesini takiben SI artışı 3 dakika ve üzerinde olan lezyonlar giderek artan kontrastlanma gösterirler. Malignite işareti olarak plato veya wash-out eğri tipi kullanılarak, Kuhl ve arkadaşları malignite saptamasında duyarlılığın %91 ve özgüllüğün %83 olduğunu göstermişlerdir. Tip 1 kontrastlanma eğrisi gösteren 146 lezyonun sadece 9 tanesi malign iken, benign kontrast tutan 165 lezyonun 137 tanesi (%83) bu tip kontrast tutuş profili göstermişlerdir. Diğer araştırmacılar da başlangıç kontrast tutulumunun ardından wash-out varlığının malignite habercisi olduğunu doğrulamışlardır (43). Kontrast tutan meme lezyonlarının karakterizasyonu lezyon kontrast tutuşunu sadece zamansal paterninin değil, aynı zamanda lezyonun şeklinin, sınırlarının ve kontrast tutuş morfolojisinin de değerlendirilmesini gerektirir. Fokal lezyonların şekli ve sınırları en iyi T1 ağırlıklı sekanslarda değerlendirilir. İrregüler, spiküle konturlu kitleler yüksek şüpheli malign iken; yuvarlak, ovoid düzgün sınırlı kitleler büyü olasılıkla benignidir. Bu nedenle fokal lezyonların morfolojik değerlendirilmesi için yüksek uzaysal ve iyi temporal rezolüsyon gereklidir.

Lezyonların internal kontrastlanması homojen ise ‘düşük sinyalli internal kontrastlanma olsun veya olmasın’ ise bu lezyon yüksek olasılıkla benignedir. Lezyon heterojen kontrastlanıyorsa ve özellikle bu kontrastlanma rim tarzındaysa malignite lehinedir (92).

2.5.2 Görüntüleme Tekniği

Cihazın gücü ve manyetik alan homojenitesi

Meme MRG ideal olarak yüksek alan (1.0 tesla veya daha büyük) klinik görüntüleme sistemlerinde gerçekleştirilir. Yüksek manyetik alan ve yüksek sinyal gürültü oranı, yüksek uzaysal rezolüsyonla birlikte meme incelemesi için idealdir. Daha düşük alan sistemlerde elde edilen meme MRG’nin etkinliği selektif yağ saturasyonu elde edilmesindeki güçlük nedeniyle sınırlıdır. Güçlü manyetik alanda yüksek uzaysal rezolüsyonlu görüntü elde edilir. Bu nedenle meme MRG’de 1.0 Teslanın altındaki güçte MRG cihazı önerilmemektedir (93).

Görüntüleme planı

Görüntüleme aksiyel veya sagittal planda yapılabilir. Aksiyel plan her iki memeyi aynı anda değerlendirebildiğinden tercih edilmektedir. Sagittal plan da yüksek rezolüsyon ile daha ayrıntılı bilgi verebilmektedir.

2.5.3 Radyofrekans Koilleri

Günümüzde MRG koillerinin istenen tüm özelliklerini birleştiren uniform standart meme koili veya kabul edilmiş bir tasarım bulunmamaktadır. İdeal meme koili yüksek derecede hasta uyumuna sahip olmalı, bunun yanı sıra yüksek sinyal gürültü oranı ve tüm memede reseptif alan uniformitesi sağlamalıdır. Meme MRG koilleri unilateral veya bilateral olabilir. Single-loop, solenoid veya phased-array tasarımı olabilir. Sagittal kompresyonlu tek taraflı meme koili ve dört koil phased array tasarımı optimal sinyal gürültü oranı ile birlikte memenin yüksek çözünürlüklü görüntülenmesini sağlar. Dört koil-array iki taraflı meme görüntüleme koilleri tek taraflı koile göre yaklaşık %30 daha az sinyal-gürültü oranına sahipken eş zamanlı bilateral inceleme avantajını sağlar (95).

2.5.4 Görüntüleme Protokolleri

Kontrastsız T2 ağırlıklı sekans

Kontrast madde uygulanmasından önce yağ baskılı ve ince kesit kalınlığında alınan T2 ağırlıklı sekanslar lezyonların solid, kistik ayırımı için gereklidir. Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler: Günümüzde spin eko sekanslarının yerini gradient eko sekanslar almış durumdadır. Bu sekansların T1 süresini kısaltıcı etkileri belirgindir. 3D Fourier transformasyonu da sinyal/gürültü oranı yönünden daha avantajlıdır.

Faz kodlama yönünün seçimi

Kardiak ve solunum artefaktları memede faz kodlama yönünde artefakt oluşturur. Bu etkiyi azaltmak için faz kodlama sagittal ve koronal görüntülerde süperiordan inferiora, aksiyel görüntülerde soldan sağa seçilmelidir.

Yağ baskılama

Kontrast tutan lezyonun ayırt edilebilmesi için yağ dokusunun ortadan kaldırılması gereklidir. Bu amaçla yağ dokusu aktif olarak kontrast madde enjeksiyonu öncesi baskılanır ya da işlem sonrası kontrastlı kesitlerden kontrast öncesi kesitler çıkarılarak pasif yağ baskılama gerçekleştirilir.

Kesit kalınlığı

Saptanacak en küçük lezyonun hangi boyutta olacağını belirler. Kesit kalınlığının 3 mm ve altında olması önerilmektedir.

Uzaysal rezolüsyon ve piksel boyutu: Yüksek uzaysal rezolüsyon görünüm özelliklerinin daha iyi olmasını sağlar. Düşük FOV, ince kesitler ve düşük piksel boyutu uzaysal rezolüsyonu arttıran faktörlerdir. Optimal görüntüleme için piksel boyutu 1 mm'nin altında olmalıdır.

Temporal rezolüsyon: Temporal rezolüsyon zaman içinde kontrastlanma ile belirlenir. Malign lezyonlar genelde 2 dakikanın altında en yüksek kontrastlanma noktasına ulaştıklarından temporal rezolüsyon 2 dakika altındaki kontrast tutulum kinetiğini belirlemelidir (95).

2.5.5 Meme MRG Özellikleri

T1 ağırlıklı sekanslarda meme içerisindeki yağ dokusunun kısa T1 değerine bağlı olarak yüksek sinyal intensitesi gösterir. Fibroglandüler doku daha düşük sinyal intensitesine sahiptir. Genel olarak fibröz ve glandüler doku sadece T1 sinyal intensitesi göz önünde bulundurularak ayırt edilemez. Kontrast madde verilmesinden sonra yaklaşık 7 dakika boyunca çekim devam eder. İdeal temporal rezolüsyon 1-2 dakikada elde edilir ki bu zaman kontrast maddenin alınma ve yıkanma zamanına denk gelir ki en hızlı kontrastlanan lezyon bile kontrast madde verilmesinden 90-120 dakika sonra kontrast tutulumu gösterir. Yağ saturasyonlu T1 ağırlıklı sekanslarda yağdan kaynaklanan yüksek sinyal intensitesi kaybolur, meme parankiminden veya ciltten kaynaklanan sinyaller, artmış dinamik dağılıma bağlı olarak daha iyi görünecektir. Yağ saturasyonlu imajlar, kontrast verilmesini takiben baskılanmamış yağ ile aynı sinyal intensitesi gösteren kontrast tutan lezyonların göze çarpmasını sağlar. Bu nedenle yağ baskılı T1 ağırlıklı sekanslar kontrast tutan lezyonların değerlendirilmesinde idealdir. İnce kesit kalınlığı meme MRG'nin sensitivitesini artırır. İdeal kesit kalınlığı 3 mm veya daha az olmalıdır. Optimal meme MRG görüntüleme protokolleri, gadolinyum verilmesini takiben hızlı temporal sekanslarda yüksek çözünürlüklü görüntüleri gerektirir. Malign lezyonların pik kontrastlanma zamanı kontrast madde injeksiyonundan sonra tipik olarak 90-180. saniyelerdir. Bu nedenle temporal rezolüsyon 2 dakikadan az olmalıdır.

Yüksek uzaysal rezolüsyon, ince kesit kalınlığı meme kanserleri tespitinde yüksek sensitivite için gereklidir. Lezyon morfolojisi en iyi bu şekilde tespit edilir. Kontrastlanma oranı (kontrastlanma hızı veya yıkanma oranı) sinyal intensite ölçümleriyle ROI oranına dayandırılır. Bu hesaplamanın temeli malign lezyonların benign lezyonlardan daha hızlı kontrast tutması temeline dayanmaktadır. Kontrastlanma kinetiği orta ve geç dönemdeki kontrast tutma paternine dayanır. Tip 1 kontrastlanmada lezyon zamanla artan miktarda kontrastlanma gösterir. Tip 2 kontrastlanmada plato şeklinde kontrastlanma kinetiği gösterir. Lezyon 2-3 dakika içerisinde pik sinyal intensitesine ulaşır ve plato çizer. Tip 3'de ise lezyon yine Tip 2'deki gibi 2-3 dakikada plato çizer ve bu seviyeden sonra sinyal kaybına uğrar. Birçok görüşe göre Tip 1 boyanma eğrisi yüksek olasılıkla benign lezyonları işaret ederken, tip 3 boyanma malign lezyonları işaret eder. Tip 2 lezyonlar ise hem malign hemde benign lezyonları işaret edebilir (43, 92, 96).

2.6 BI-RADS MRG Atlası 5.Baskı (ACR 2013)

ACR 2003 yılında yayınlanan BIRADS Atlası dördüncü baskısında meme MRG’de mamografi ve US gibi MRG raporlarında da standardizasyonu sağlamak, bulguların değerlendirmesinde karışıklığı önlemek ve klinisyene net bir mesaj verilmesini sağlamak için BI-RADS MRG Atlası’nı geliştirmiştir (ACR, 2003).

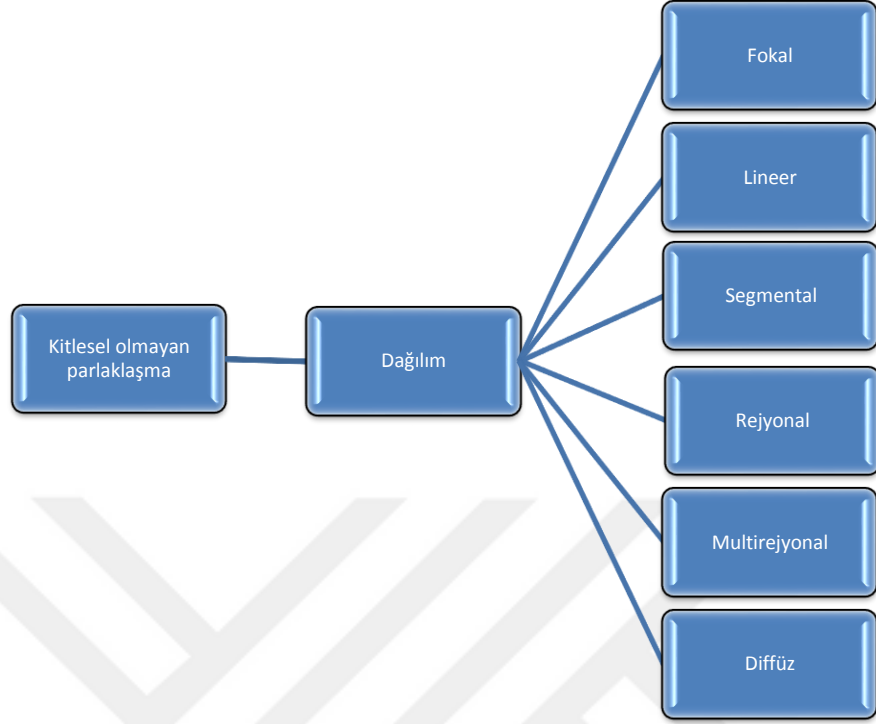
ACR’nin 2013 yılında yayınladığı BI-RADS MRG Atlasının beşinci baskısında MRG sözlüğü terminolojisinde bazı değişikliklere gitmiştir. Meme kitleleri şekillerine (yuvarlak, oval, irregüler) sınırlarına (düzgün, düzensiz, spiküle) internal kontrastlanma özelliklerine (homojen, heterojen, rim tarzında, kontrast tutmayan internal septasyonlar) göre tanımlamışlardır.

Eğer kontrast tutulumu fokus ya da kitle şeklinde değilse, kitle olmayan parlaklaşma olarak değerlendirilmektedir. Kitlesel olmayan parlaklaşma dağılımlarına göre fokal, lineer, segmental, rejyonal, multirejyonal, diffüz; internal boyanma şekillerine göre ise homojen, heterojen, küme (clumped), kümeleşen halkasal (clustered ring) olarak tanımlanmıştır (**Tablo 1,2,3**).

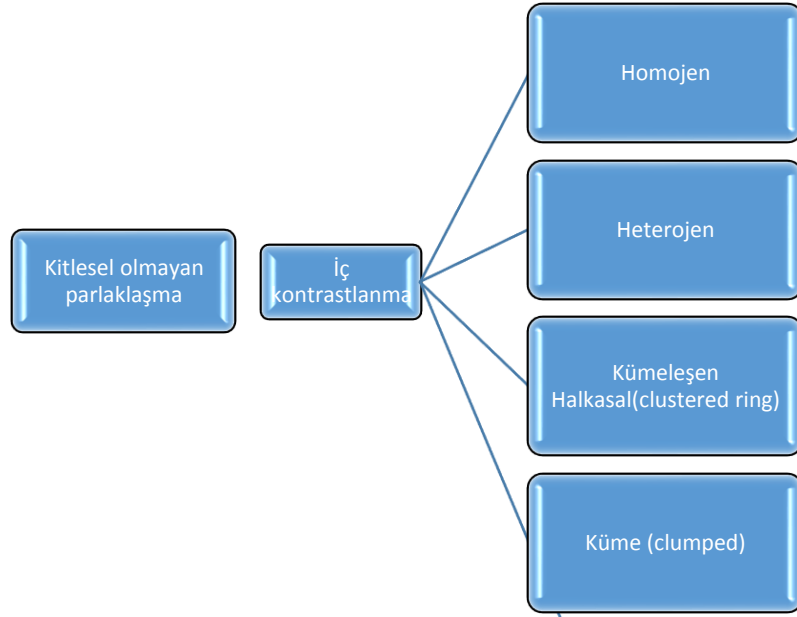
Fokal kontrastlanma memenin bir kadranında %25’ten daha az alandaki kontrastlanma olarak tanımlanmaktadır. Bir duktusa uymayan çizgisel kontrastlanma lineer; segmental kontrastlanma üçgen şeklinde apeksi meme başına yönelen bir duktus ve dallarına uyan kontrastlanmalar için tanımlanmaktadır. Rejyonal kontrastlanma duktal dağılıma uymayan, geniş, coğrafi tarzda kontrastlanmalar için kullanılmaktadır. Multirejyonal kontrastlanma meme doku hacminin en az iki katı büyüklüğünde, duktal dağılıma uymayan, coğrafik tarzda boyanmadır. Diffüz kontrastlanma memede düzgün yayılım gösteren kontrast tutulumu olarak tanımlanmaktadır. Kitlesel olmayan kontrastlanmanın iç yapısının kontrastlanma özellikleri ise homojen, heterojen, küme (‘clumped’), kümeleşen halkasal (clustered ring) olarak sınıflandırılmaktadır. Küme kontrastlanma (‘clumped’) kaldırım taşına benzeyen, birbirleriyle birleşen ve kontrast tutan bir ya da birden fazla fokus ya da kitleden oluşmaktadır. Kümeleşen halkasal (clustered ring) ise periduktal stromanın yüzük şeklinde kontrastlanması olarak tanımlanmaktadır.

ACR BI-RADS MRG Atlası’nda meme başı çekintisi, meme başı invazyonu, ciltte çekinti, ciltte kalınlaşma, cilt invazyonu, aksiller lenfadenopati, pektoral kas invazyonu, göğüs duvarı invazyonu ve yapısal distorsiyon ek bulgu olarak değerlendirilmektedir.

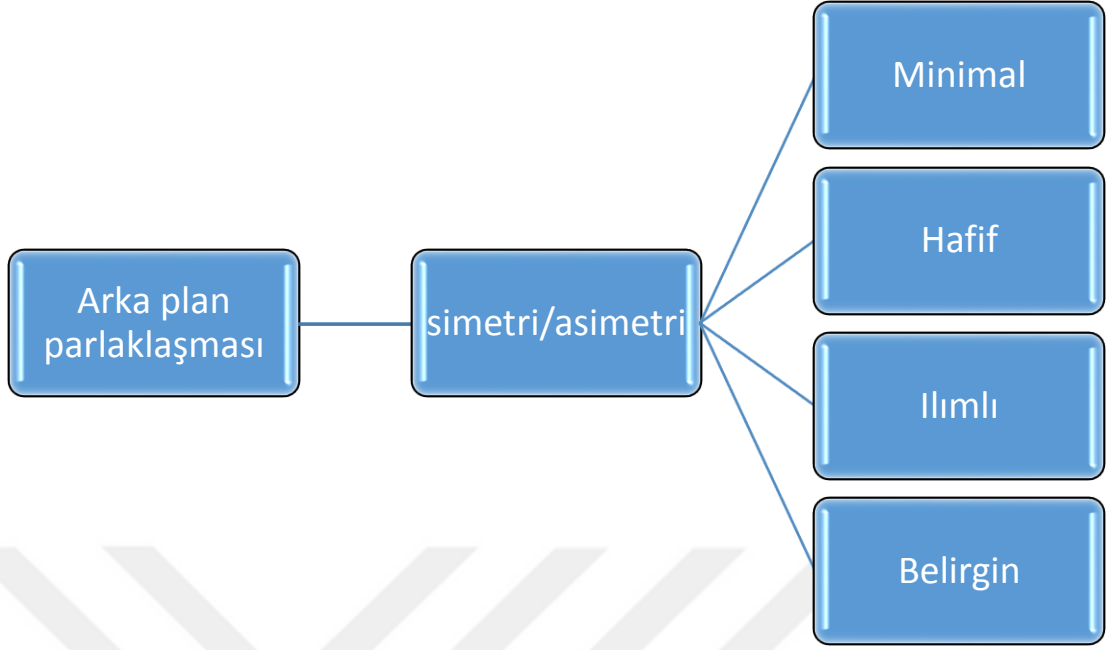
Tablo 1: Kitlesel Olmayan Parlaklaşma Dağılım Paternleri (ACR BIRADS 2013)



Tablo 2: Kitlesel Olmayan Parlaklaşma İç Kontrastlanma Tipleri (ACR BIRADS 2013)



Tablo 3:Arka Plan Parlaklaşması (ACR BIRADS 2013)



III. GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında yapılan bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 28.12.2015 tarihli ve 15-12.1/47 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Kliniğimizde Ocak 2013-Kasım 2015 tarihleri arasında ele gelen kitle, ağrı, meme başı akıntısı ve ailesel risk faktörü pozitifliği nedeniyle başvuran, meme MRG yapılan ve MRG'de ACR BIRADS Atlasına göre kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusu olan olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Meme MRG incelemeleri Siemens (Symphony Vision) marka 1,5T MR cihazı ve Siemens (Verio) marka 3T MRG cihazında standart bilateral meme koili (sıra ile 2 kanallı, 16 kanallı) kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm hastalara SE T2 ağırlıklı yağ baskılamalı (Tirm), gradient eko T1 (flash) ağırlıklı aksiyal, kontrastlı dinamik yağ baskılı T1 ağırlıklı aksiyal ve postkontrast yağ baskılı T1 ağırlıklı aksiyal sekanslar uygulandı. Kontrast öncesi yağ baskılı T1 ağırlıklı sekanslar için TE: 1.780, TR: 5.5 msn, kesit kalınlığı 1 mm; FOV 280 mm, Flip angle 80, yağ baskılı T2 ağırlıklı sekanslar için TR: 4700 msn, TE: 68 msn, kesit kalınlığı 4 mm, FOV 280 olarak uygulanan görüntüler elde edildi. Dinamik sekanslar için İV yoldan hastanın kilosuna göre 0,1 mmol/ kg gadolinyum içeren kontrast madde verildikten sonra Flip Angle: 10, Phase FOV: %100, FOV: 280 mm kesit kalınlığı: 1 mm olarak uygulanarak kontrastlı görüntüler elde edildi. Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı sekanslar için prekontrast görüntüyü takiben postkontrast aralıksız her kesit için toplam 6 görüntü alındı. İncelemeler sonrası alınan konvansiyonel sekanslarda dinamik görüntüler üzerinden MRG cihazının konsolunda yer alan özel bir yazılım aracılığı ile subtraksiyon (çıkartma) programı kullanılarak, kontrast öncesi görüntüler, karşılığı olan kontrastlı görüntülerden çıkarıldı. Böylece kontrastlanma profiline ortaya konmasına yardımcı çıkarmalı seriler elde olundu. Dinamik görüntüler iş istasyonuna aktararak lezyonlara ait zaman sinyal intensite eğrileri çizdirildi. Zaman sinyal intensite eğrileri subtrakte görüntüler ile bir arada değerlendirildi. Elde olunan konvansiyonel sekanslar ve çıkarmalı görüntüler kullanılarak lezyonların dağılım paternleri, iç kontrastlanma özellikleri değerlendirildi. Dinamik görüntüler üzerinden elde olunan zaman-sinyal intensite değişiklikleri yorumlandı.

Bölümümüzde dinamik meme MRG incelemesi yapılan ve kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusu olan 104 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Ege Üniversitesi Hastane Bilgi Sisteminde histopatolojik tanısı mevcut olmayan 25 hasta ve eşlik eden kitlesi bulunan 18 hasta çalışma kapsamından çıkarıldı. Çalışmaya 61 hastada bulunan 62 lezyon dahil edildi. Lezyonlar morfolojik özellikleri, dağılım ve kontrastlanma paternine, kontrastlanma kinetiğine, arka plan parlaklaşması durumuna ve ek bulgu olup olmamasına göre sınıflandırıldı. ACR BI-RADS MRG Atlası referans alınarak lezyonlar kategorize edildi. Buna göre fokal kontrastlanma memenin bir kadranında %25'ten daha az alandaki kontrastlanma olarak tanımlandı. Lineer kontrastlanma bir duktusa uymayan çizgisel kontrastlanma; segmental kontrastlanma, üçgen şeklinde, apeksi meme başına yönelen, bir duktus ve dallarına uyan kontrastlanmalar için tanımlandı. Rejyonal kontrastlanma duktal dağılıma uymayan, geniş, coğrafi tarzda kontrastlanmalar için kullanıldı. Multirejyonal kontrastlanma meme doku hacminin en az iki katı büyüklüğünde, duktal dağılıma uymayan, coğrafik tarzda boyanma, diffüz kontrastlanma ise memede düzgün yayılım gösteren kontrast tutulumu olarak tanımlandı. Kitlesel olmayan parlaklaşmanın iç yapısının kontrastlanma özellikleri ise homojen, heterojen, kümeleşen halkasal ('clustered ring') ve küme ('clumped') olarak sınıflandırıldı. Küme şeklinde kontrastlanma ('clumped') kaldırım taşına benzeyen, birbirleriyle birleşen ve kontrast tutan bir ya da birden fazla fokustan oluşmaktaydı. Kümeleşen halkasal (clustered ring) ise periduktal stromanın yüzük şeklinde kontrastlanması olarak tanımlandı.

Kitlesel olmayan parlaklaşma yanında eşlik eden meme başı çekintisi, meme başı invazyonu, ciltte çekinti, ciltte kalınlaşma, cilt invazyonu, aksiller lenfadenopati, pektoral kas invazyonu, göğüs duvarı invazyonu ve yapısal distorsiyon ek bulgu olarak değerlendirildi.

Histopatolojik sonuçlar benign, yüksek riskli lezyon ve malign olarak; immunohistokimyasal belirteçler (ER, PR, c-ERB 2, Ki-67 indeksi) kullanılarak luminal A, luminal B, HER-2 ve triple negatif olarak moleküler sınıflara kategorize edildi. Yüksek riskli lezyon tanısı alan olguların 3'ü atipik duktal hiperplazi, 2'si ise lobuler karsinoma in-situ idi. İstatistiksel analiz sırasında atipik duktal hiperplazi benign gruba, lobuler karsinoma in-situ ise malign gruba dahil edildi.

3.1 İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların verileri istatistiksel değerlendirmeye alındı. İstatistiksel veriler IBM SPSS V.21 istatistik programı ile analiz edildi. Analizlere ilişkin karar; veri setinde yer alan değişkenlerin ölçüm düzeyleri sınıflama düzeyinde olması nedeniyle ilişkilerin tespitinde kullanılan çapraz tablo kullanımlı ki-kare testi ile yapıldı. Bu testlerden Pearson ki kare, Fisher ki kare, Monte Carlo Exact Pearson ki kare sonuçları üzerinden değerlendirmeler yapıldı. Ayrıca ki-kare analizinde beklenen değer ve gözlenen değer asgari koşullarının sağlanması için bazı testlerde uygun birleştirmelere gidildi ve analiz bu düzende yapıldı. Sonuçlar %95 güven düzeyinde (α yanlış payı: %5) dikkate alınarak değerlendirildi.

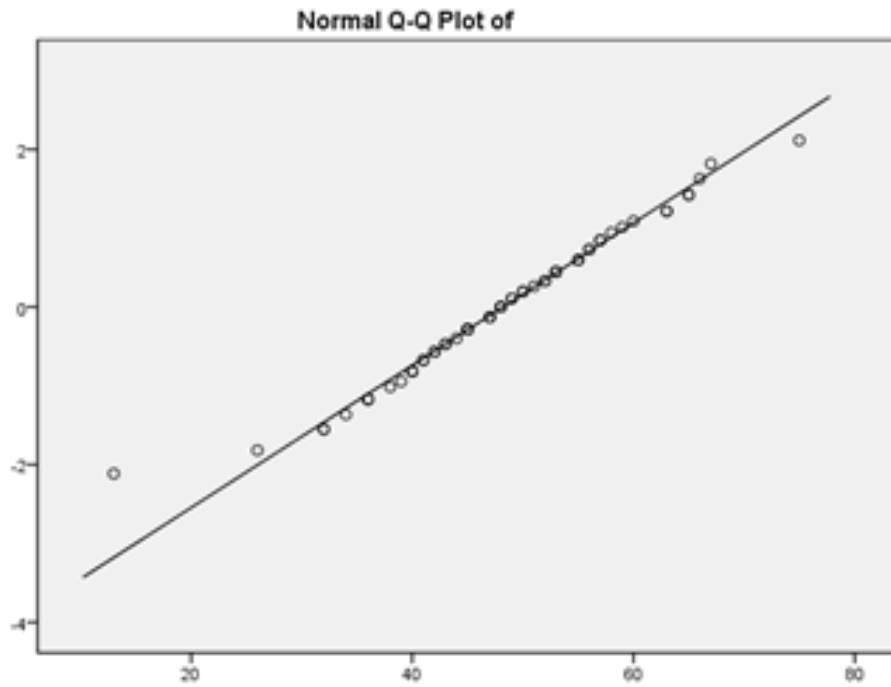


IV. BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı Bulgular

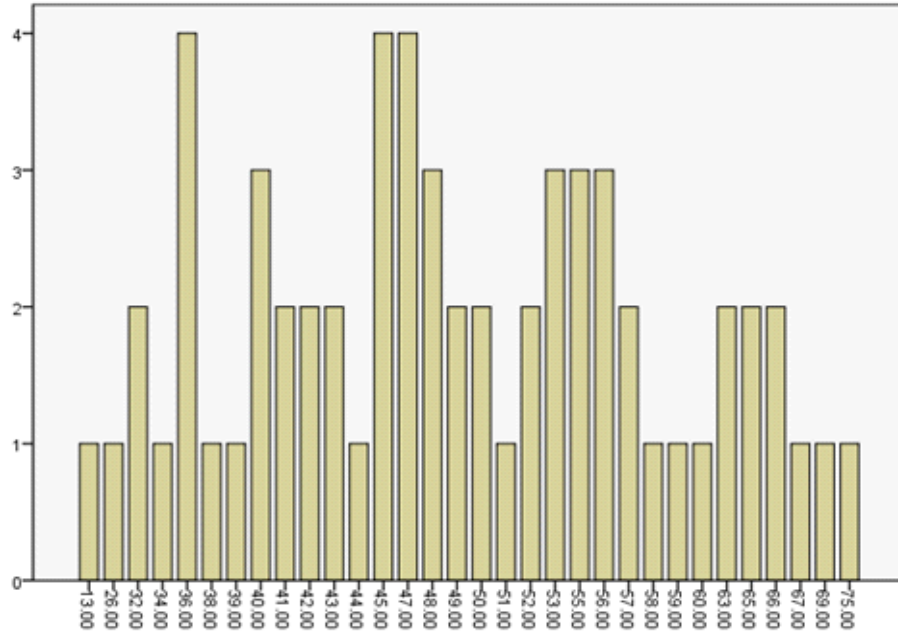
Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı mamografi ünitesine başvuran ve meme lezyonu nedeniyle yapılan meme MRG tetkiki E.Ü.T.F hastane PACS sisteminde mevcut olan ve MRG’de kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusu olan, histopatolojik tanısı E.Ü.T.F. Hastane Bilgi Sisteminde yer alan 61 kadın hastada bulunan 62 lezyon dahil edildi.

Grafik 1: Yaş dağılım grafiği



Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 48.19 ± 11.31 (n=61) minimum 13, maksimum 75 idi. **(Grafik 1).**

Grafik 2: Yaş dağılımına göre olgu sayısı



Histopatolojik özelliklerine göre 18 olgu (%29) benign, 39 olgu (%62.9) malign, 5'i ise (%8.1) yüksek riskli lezyon tanısı aldı (**Tablo 4**). Histopatoloji sonucu 'yüksek riskli' olan olgular (3'ü atipik duktal hiperplazi, 2'si ise lobuler karsinoma in-situ) benign ve malign gruba dağıtıldıktan sonra, benign lezyon sayısı 21(%33.9), malign lezyon sayısı 41 (%66.1) idi.

Tablo 4: Patolojik tanıların dağılımı

		Sayı(n)	Yüzde(%)
	Benign	18	29.0
	Yüksek riskli lezyon	5	8.1
	Malign	39	62.9
	Toplam	62	100.0

Tablo 5: Yaş kategorisine göre benign/malign lezyon dağılımı

Yaş Kategorileri	Benign	Malign	Toplam
48 yaş altı	7 (%24.1)	22 (%75.9)	29
48 yaş ve üstü	14 (%42.4)	19 (%57.6)	33
Toplam	21	41	62

İlk hipotezim aşağıdaki gibidir.

H_0 =Yaş kategorilerine göre histopatolojik sonuçlar arasında bir ilişki yoktur.

H_1 =Yaş kategorilerine göre histopatolojik sonuçlar arasında bir ilişki vardır.

Patoloji sonucu malign olanların 48 yaşaltı ve 48 yaşüstünde bulunan hasta oranları birbirine yakındı (%46.8-%53.2). Patolojik sonuçlar ile hastaların yaşları dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı sonucuna ulaşıldı ($p=0.129$).

Tablo 6: Histopatolojik tanıya göre olgu sayısı

Histopatolojik Tanı	Sayı(n)	Yüzde(%)
ANJİOSARKOM	1	1.6
APOKRİN KARSİNOM	2	3.2
ATİPİK DUKTAL HİPERPLAZİ	3	4.8
DKİS	6	9.7
DKİS+İNV.MİKROPAPİLLER KARSİNOM	2	3.2
DKİS+KRİBRİFORM KARSİNOM	1	1.6
FKD	13	21.0
İDK	8	12.9
İDK+DKİS	12	19.4
İDK+İLK	1	1.6
LKİS	2	3.2
İLK	1	1.6
İLK+DKİS	1	1.6
İLK+LKİS	3	4.8
İNTRADUKTAL PAPİLLOM	2	3.2
OLAĞAN MEME DOKUSU	1	1.6
SKLEROZAN ADENOZİS	2	3.2
Toplam	62	100.0

NOT: DKİS: Duktal karsinoma in situ, İnv.mikropapiller:İnvaziv mikropapiller, FKD:Fibrokistik hastalık, İDK:İnvaziv duktal karsinom, İLK:İnvaziv lobuler karsinom, LKİS:Lobuler karsinoma in situ.

Son yayınlanan WHO tümör sınıflamasında meme kanserinin 20 major tip ve 18 minör subtip olmak üzere çok sayıda varyantı bulunmaktadır. Tablo 6’da lezyonların histopatolojik sonuçlarına göre dağılımı izlenmektedir. Malign kategoride değerlendirilen 41 lezyondan 27’si İDK (%43.5), 5’i İLK (%8.1), 6’sı DKİS (%9.7), 1’i anjiosarkom (%1.6) ve 2’si ise LKİS (%3.2) idi (**Tablo 7**).

Tablo 7: Patolojik tanıya göre olgu sayısı

Histopatolojik Tanı	Sayı(n)	Yüzde(%)
Anjiyosarkom	1	1.6
Benign	21	33.9
DKİS	6	9.7
İDK	27	43.5
İLK	5	8.1
LKİS	2	3.2
Toplam	62	100.0

NOT:DKİS:Duktal karsinoma in situ, İDK:İnvaziv duktal karsinom, İLK:İnvaziv lobuler karsinom, LKİS:Lobuler karsinoma in situ.

Meme kanserinde tümör biyolojisini daha iyi açıklayan, hastalığın tedavisi ve prognozu hakkında öngörü sağlayan immunhistokimyasal sınıflamaya (moleküler sınıflama) göre olgularımızın 17’si (%27.4) luminal A, 14’ü (%22.6) luminal B, 7’si (%11.3) HER-2, 3’ü ise (%4.8) triple negatif idi. Histopatoloji sonucu benign olan 21 (%33.9) lezyon sınıflandırmaya dahil edilmedi (**Tablo 8**).

Tablo 8: İmmunhistokimyasal sınıflama

Moleküler sınıflama	Sayı(n)	Yüzde(%)
Benign	21	33.9
Luminal A	17	27.4
Luminal B	14	22.6
HER-2	7	11.3
Triple negatif	3	4.8
Toplam	62	100.0

Kitlesel olmayan parlaklaşmalar (n=62) dağılım paternine göre 6 grupta değerlendirildi. Buna göre 16 olgu (%25.8) fokal, 5 olgu (%8.1) lineer, 9 olgu (%14.5) rejyonel, 14 olgu (%22.6) segmental, 14 olgu (%22.6) multirejyonel ve 4 olgu (%6.5) diffüz dağılım paterni göstermekteydi (**Tablo 9**).

Tablo 9: Kitlesel olmayan parlaklaşma dağılım paternine göre sıklık tablosu.

Dağılım paterni	Sayı(n)	Yüzde(%)
Fokal	16	25.8
Lineer	5	8.1
Rejyonel	9	14.5
Segmental	14	22.6
Multirejyonel	14	22.6
Diffüz	4	6.5
Toplam	62	100.0

Kitlesel olmayan parlaklaşmaların (n=62) iç kontrastlanma özelliklerine bakıldığında 31'inin (%50) heterojen, 12'sinin (%19.4) homojen, 10'unun (%16.1) kümeleşen halkasal, 9'unun (%14.5) küme tipte olduğu saptandı (**Tablo 10**).

Tablo 10:İç kontrastlanma özelliklerine göre sıklık tablosu

İç kontrastlanma	Sayı(n)	Yüzde(%)
Homojen	12	19.4
Heterojen	31	50.0
Kümeleşen halkasal	10	16.1
Küme	9	14.5
Toplam	62	100.0

Kitlesel olmayan parlaklaşmaya şüpheli kitle, aksiller LAP, ciltte çekinti, ciltte kalınlaşma, yapısal distorsiyon, cilde ve göğüs duvarına invazyon gibi ek bulgular eşlik edebilmektedir. Bizim çalışmamızda sadece 17 olguda (%27.4) ek bulgu saptandı (**Tablo 11**).

Tablo 11: Ek bulgusu olan olguların sıklık tablosu

Ek bulgu		Sayı(n)	Yüzde(%)
	Ek bulgu yok	45	72.6
	Ek bulgu var	17	27.4
	Toplam	62	100.0

Arka plan parlaklaşması açısından bakıldığında 31 olguda(%50) minimal, 8 olguda (%12.9) hafif, 11 olguda (%17.8) ılımlı, 12 olguda ise (%19.3) belirgin olduğu gözlemlendi (**Tablo 12**). Bu olguların 17'sinde (% 27.0) arka plan parlaklaşması asimetrikti.

Tablo 12: Arka plan parlaklaşması

Arka plan parlaklaşması		Sayı(n)/Asimetrik parlaklaşma	Yüzde(%)
	Minimal	31/2	50.0
	Hafif	8/3	12.9
	İlımlı	11/4	17.8
	Belirgin	12/8	19.3
	Toplam	62	100.0

Meme lezyonlarında, kontrastlanma özelliklerinin zamanla değişimine bakılarak, kontrast kinetik eğrileri ile kalitatif olarak değerlendirildiğinde 11 olguda (%17.7) tip 1, 20 olguda (%32.3) tip 2, 31 olguda (%50) ise tip 3 kontrastlanma eğrisi saptandı (**Tablo 13**).

Tablo 13: Dinamik MRG'de kontrastlanma kinetiği.

Kinetik eğri	Sayı(n)	Yüzde(%)
Tip 1	11	17.7
Tip 2	20	32.3
Tip 3	31	50.0
Toplam	62	100.0

BIRADS kategorisine göre, 29 olgu (%46.8) BIRADS 4A, 2 olgu (%3.2) BIRADS 4B, 10 olgu (%16.1) BIRADS 4C, 9 olgu (%14.5) BIRADS 5, 12 olgu (%19.4) BIRADS 6 olarak raporlandığı tespit edildi (**Tablo 14**).

Tablo 14: BIRADS tanısına göre olgu sayısı

BIRADS	Sayı(n)	Yüzde(%)
4A	29	46.8
4B	2	3.2
4C	10	16.1
5	9	14.5
6	12	19.4
Toplam	62	100.0

4.2 Korelasyonlar

4.2.1 Dağılım Paterni ile Histopatolojik Sonuçlar Arası Korelasyon Analizi

Tablo 15: Kontrastlanma Dağılım Paternine Göre Benign ve Malign Tanı Sonuçları

Dağılım	Benign	Malign	Toplam
Fokal	11 (52.4)	5 (12.2)	16
Lineer	3 (14.3)	2 (4.9)	5
Segmental	2 (9.5)	12 (29.3)	14
Rejyonal	4 (19.0)	5 (12.2)	9
Multirejyonal	1 (4.8)	13 (31.7)	14
Diffüz	0 (0.0)	4 (9.8)	4
Toplam	21	41	62

Tablo 16: Kontrastlanma Dağılım Paternine Göre Benign ve Malign Tanı Sonuçları

Dağılım	Benign	Malign	Toplam
Fokal	11 (%68.8)	5 (%31.3)	16
Lineer ve Segmental	5 (%26.3)	14 (%73.7)	19
Rejyonal-Multirejyonal ve Diffüz	5 (%18.5)	22 (%81.5)	27
Toplam	21	41	62

H_0 = Dağılım paterni ile histopatolojik sonuçlar ile arasında bir ilişki yoktur.

H_1 = Dağılım paterni ile histopatolojik sonuçlar ile arasında bir ilişki vardır.

Fokal dağılım paternine sahip lezyonların %68.8'si benign iken; lineer ve segmental sınıfında yer alan hastaların %73.7'si malign tanı aldı. Rejyonal, multirejyonal ve diffüz sınıfında ise malignite oranı %81.5 idi (**Tablo 16**).

Ayrıca histopatolojik sonucu benign olan lezyonların %52.4'ü fokal dağılım paterni gösterirken, malign olan lezyonların %53.7'sinde rejyonal, multirejyonal ve diffüz dağılım paterni, %34.1'inde ise lineer ve segmental dağılım paterni gözlemlendi (**Tablo 15**).

Yapılan istatistiksel analizde kitlesel olmayan parlaklaşmanın dağılım paterni ile patoloji sonucunun benign veya malign tanısı arasında orta dereceli ilişki saptandı ($p=0.002$). İlişkinin olmadığı yönde kurulan H_0 yokluk hipotezi reddedildi. Bu ilişki fokal ve multirejyonal dağılım paternlerinde gözlemlendi.

4.2.2 Dağılım Paterni ile İmmunhistokimyasal Sınıflama Arası Korelasyon Analizi

Tablo 17: İmmunhistokimyasal Sınıflamaya Göre Dağılım Paterni

Dağılım	Luminal A	Luminal B	HER-2	Triple (-)	Toplam
Fokal	3 (%60.0)	2 (%40.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	5
Lineer ve Segmental	6 (%42.9)	5 (%35.7)	1 (%7.1)	2 (%14.3)	14
Rejyonal-Multirejyonal ve Diffüz	8 (%36.4)	7 (%31.8)	6 (%27.3)	1 (%4.5)	22
Toplam	17	14	7	3	41

H_0 = Dağılım paterni ile immunhistokimyasal sınıflama arasında ilişki yoktur.

H_1 = Dağılım paterni ile immunhistokimyasal sınıflama arasında ilişki vardır.

Fokal dağılım gösteren ve patoloji sonucu malign olduğu tespit edilen 5 olgudan 3'ü (%60) luminal A, 2'si (%40) ise luminal B sınıfında olduğu saptandı. Lineer ve segmental dağılım gösterenlerin 6'sının (%42.9) luminal A, 5'inin (%35.7) luminal B, 2'sinin (%14.3) triple negatif, 1'inin ise (%7.1) HER-2 sınıfında olduğu saptandı (**Tablo 17**). Malign kitlesel olmayan parlaklaşma gösteren lezyonlar arasında luminal A (% 41.4), luminal B (%34.1), HER-2 (%17) ve triple negatif (%7.3) moleküler alt grupların olduğunu tespit edildi.

Dağılım paterni ile immunhistokimyasal sınıflama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). H_0 hipotezi reddedilemedi.

4.2.3 İç Kontrastlanma Özellikleri ile Histopatolojik Sonuçlar Arası Korelasyon Analizi

Tablo 18:Histopatolojik Sonuçlara Göre İç kontrastlanma

İç Kontrastlanma	Benign	Malign	Toplam
Homojen	7 (%33.3)	5 (%12.2)	12
Heterojen	11 (%52.4)	20 (%48.8)	31
Küme	2 (%9.5)	7 (%17.1)	9
Kümeleşen halkasal	1 (%4.8)	9 (%22.0)	10
Toplam	21	41	62

H_0 = İç kontrastlanma özellikleri ile histopatolojik sonuçlar arasında ilişki yoktur.

H_1 = İç kontrastlanma özellikleri ile histopatolojik sonuçlar arasında ilişki vardır.

Histopatolojik sonucu benign olan 21 olgunun 11'inin (%52.4) heterojen, 7'sinin (%33.3) homojen, 2'sinin (%9.5) küme, 1'inin ise kümeleşen halkasal iç kontrastlanma gösterdiği gözlemlendi. Sonucu malign olan 41 olgunun 20'si (%48.8) heterojen, 9'u (%22.0) kümeleşen halkasal, 7'si (%17.1) küme, 5'i (%12.2) homojen iç kontrastlanma göstermekteydi (**Tablo 18**).

İç kontrastlanma özellikleri ile histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). H_0 yokluk hipotezi reddedilemedi.

4.2.4 İç Kontrastlanma Özellikleri ile İmmunhistokimyasal Sınıflama Arası Korelasyon Analizi

Tablo 19: İmmunhistokimyasal Sınıflamaya Göre İç Kontrastlanma

İç Kontrastlanma	Luminal A	Luminal B	HER-2	Triple Negatif	Toplam
Homojen	2 (%11.8)	3 (%21.4)	0(%0.0)	0(%0.0)	5
Heterojen	5 (%29.4)	9 (%64.3)	4 (%57.1)	2(%66.7)	20
Küme	5 (%29.4)	1 (%7.1)	2(%28.6)	1(%33.3)	9
Kümeleşen halkasal	5 (%29.4)	1 (%7.1)	1(%14.3)	0(%0.0)	7
Toplam	17	14	7	3	41

H_0 = İç kontrastlanma özellikleri ile immunhistokimyasal sınıflama arasında ilişki yoktur.

H_1 = İç kontrastlanma özellikleri ile immunhistokimyasal sınıflama arasında ilişki vardır.

Moleküler sınıflamaya göre luminal A olan 17 lezyonun 5'er (%29.4) tanesi heterojen, küme ve kümeleşen halkasal, 2 tanesi homojen (%11.8) olarak iç kontrastlanma özelliğinde olduğu gözlemlendi. Luminal B olan 14 lezyonun 9'u (%64.3) heterojen, 3'ü (%21.4) homojen, 1'i ise (%7.1) küme ve kümeleşen halkasal kontrastlanma göstermekteydi. HER-2 olan 7 lezyonun 4'ü (%57.1) heterojen, 2'si küme, 1'i (%14.3) ise kümeleşen halkasal; triple negatif 3 lezyonun 2'si (%66.7) heterojen, 1'i (%33.3) küme şeklinde iç kontrastlanma özelliğindeydi (**Tablo 19**).

İç kontrastlanma özellikleri ile immunhistokimyasal sınıflar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0.05$). H_0 hipotezi reddedilemedi.

4.2.5 Kontrastlanma Kinetiği ile Histopatolojik Sonuçlar Arası Korelasyon Analizi

Tablo 20:Histopatolojik Sonuçlara Göre Kontrastlanma Kinetiği

Kontrastlanma Kinetiği	Benign	Malign	Toplam
Tip 1	5 (%23.8)	6 (%14.6)	11
Tip 2	8 (%38.1)	12 (%29.3)	20
Tip 3	8 (%38.1)	23 (%56.1)	31
Toplam	21	41	62

H_0 = Kontrastlanma kinetiği ile histopatolojik sonuçlar arasında bir ilişki yoktur.

H_1 = Kontrastlanma kinetiği ile histopatolojik sonuçlar arasında bir ilişki vardır.

Histopatoloji sonucu malign olan 41 lezyonun 23'ü (%56.1) tip 3, 12'si (%29.3) tip 2, 6'sı (%14.6) tip 1 kontrastlanma göstermekteydi. Kontrastlanma kinetiği tip 1 olan lezyonların %54.5'nin, tip 2 olan lezyonların ise %60.0'nin, tip 3 olan lezyonların %74.2'sinin histopatolojik olarak malign olduğu saptandı (**Tablo 20**).

Yapılan istatistiksel analiz ile kontrastlanma kinetiği ile histopatolojik sonuçlar arasında korelasyon saptanmadı ($p=0.392$). İlişkinin olmadığına yönelik kurulan H_0 hipotezi reddedilemedi.

4.2.6 Arka Plan Boyanması ile Histopatolojik Sonuçlar Arası Korelasyon Analizi

Tablo 21:Arka Plan Boyanması ile Histopatolojik Sonuçlar Arasındaki İlişki

Arka Plan Boyaması	Benign	Malign	
Minimal	12 (%38.7)	19 (%61.3)	31
Hafif	4 (%50.0)	4 (%50.0)	8
İlımlı	5 (%45.5)	6 (% 4.5)	11
Belirgin	0 (%0.0)	12 (%100)	12
Toplam	21	41	62

H_0 = Arka plan boyanması ile histopatolojik sonuçlar arasında bir ilişki yoktur.

H_1 = Arka plan boyanması ile histopatolojik sonuçlar arasında bir ilişki vardır.

Arka plan boyanmasına göre minimal olarak sınıflanan lezyonların %61.3'ünün, hafif olanların %50'sinin, ılımlı olanların %54.5'inin, belirgin olanların %100'ünün histopatolojik sonuçlarına göre malign olduğu saptandı (**Tablo 21**). Ayrıca olguların 17'sinde asimetrik parlaklaşma mevcuttu. Asimetrik parlaklaşma bulunan olguların %88'inde malign sonuçlarla karşılaşıldı.

H_0 yokluk hipotezi reddedildi. Arka plan boyanması tipi histopatolojik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($p=0.020$). Bu durum özellikle belirgin ve asimetrik arka plan parlaklaşmasında öne çıkmaktaydı.

4.2.7 Ek Bulgu Varlığı ile Histopatolojik Sonuçlar Arası Korelasyon Analizi

Tablo 22: Ek Bulgu Varlığı Durumuna Göre Histopatolojik Sonuçlar

Ek Bulgu	Benign	Malign	Toplam
Yok	19 (%42.2)	26 (%57.8)	45
Var	2 (%11.8)	15 (%88.2)	17
Toplam	21	41	62

Ek bulgular: şüpheli kitle, aksiller LAP, ciltte cekinti, ciltte kalınlaşma, yapısal distorsiyon, ciltte invazyon, göğüs duvarı invazyonu.

H_0 = Ek bulguların varlığı ile histopatolojik sonuçlar ile arasında bir ilişki yoktur.

H_1 = Ek bulguların varlığı ile histopatolojik sonuçlar ile arasında bir ilişki vardır.

Kitlesel olmayan parlaklaşma yanında herhangi bir ek bulgusu olmayan lezyonların histopatolojik sonuçlarının %42.2'si benign iken, %57.8'sinin malign olduğu gözlemlendi. Ancak ek bulgunun olması durumunda tanıların %11.8'i benign iken, %88.2'inin malign olduğu tespit edildi. Ayrıca histopatolojik sonuçları benign olduğu tespit edilen lezyonların %90.5'inde herhangi bir ek bulguya da rastlanmadı (Tablo 22).

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, herhangi ek bulgu varlığı ile histopatolojik sonuçlar arasında zayıf dereceli bir ilişki gözlemlendi ($p=0.024$).

4.2.8 Dağılım Paterni ile BIRADS Sınıflaması Arası Korelasyon Analizi

Tablo 23: Birleştirilmiş Dağılım Paterni ile BIRADS Sınıflaması Arasındaki İlişki

Dağılım	4A	4B	4C	5	6	Toplam
Fokal	14 (%87.5)	1 (%6.3)	1 (%6.3)	0 (%0)	0 (%0)	16
Lineer ve Segmental	11 (%57.9)	0 (%0)	3 (%15.8)	1 (%5.3)	4 (%21.1)	19
Rejyonal-Multirejyonal-Diffüz	4 (%14.8)	1 (%3.7)	6 (%22.2)	8 (%29.6)	8 (%29.6)	27
Toplam	29	2	10	9	12	62

Fokal dağılım paternine sahip 16 lezyonun 14'ünün(%87.5) BIRADS 4A; lineer ve segmental dağılım paternine sahip 19 lezyonun 11'inin (%57.9) BIRADS 4A, 4'ünün (%21.1) BIRADS 6, 3'ünün (%15.8) BIRADS 4C; rejyonal, multirejyonal ve diffüz dağılım paternine sahip 27 lezyonun 8'inin (%29.6) BIRADS 5 veya BIRADS 6, 6'sının (%22.2) BIRADS 4C olarak raporlandığı saptandı (**Tablo 23**).

4.2.9 Dağılım Paterni ile Ki-67 İndeksi Arası Korelasyon Analizi

Tablo 24:Dağılım Paterni ile Ki-67 Arasındaki İlişki

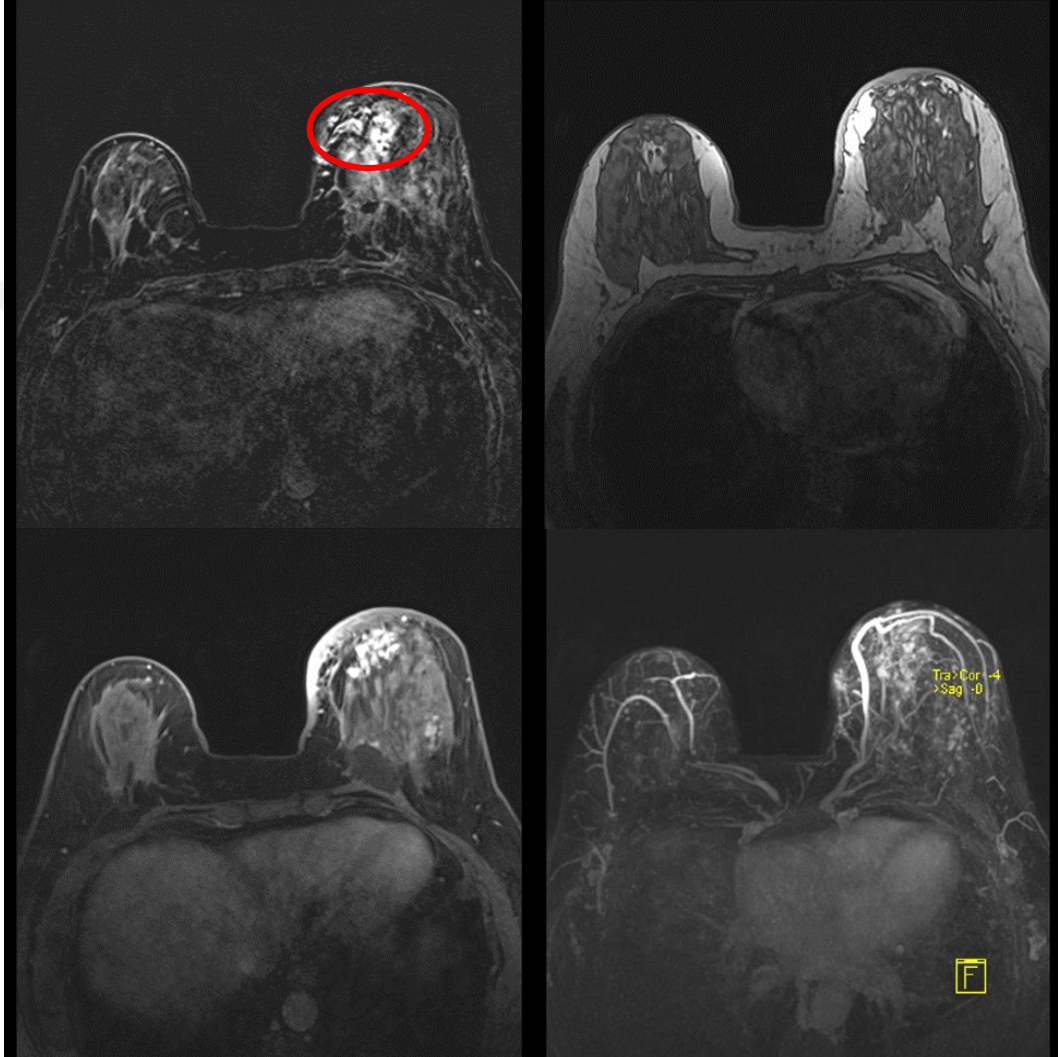
Dağılım	Ki-67<10	Ki-67=10-30	Ki-67>30	Toplam
Fokal	5 (%100)	0	0	5
Lineer ve Segmental	7 (%50.0)	4 (%28.6)	3 (%21.4)	14
Rejyonal-Multirejyonal-Diffüz	7 (%31.8)	13 (%59.1)	2 (%9.1)	22
Toplam	19	17	5	41

Ki-67: Hücre proliferasyon indeksi.

Fokal dağılım paternine sahip olan 5 malign lezyonun tamamında Ki-67 indeksi %10'nun altında saptandı. Lineer veya segmental dağılım paternine sahip 14 lezyonun 7'sinde (%50) Ki-67 indeksi %10'un altında; 4'ünde (%28.6) Ki-67 indeksi %10-30 arasında; 3'ünde (%21.4) Ki-67 indeksi % 30'un üstünde bulundu. Rejyonal-multirejyonal-diffüz dağılım paternine sahip lezyonların ise 13'ünde (%59.1) Ki-67 indeksi %10-30 arasında; 7'sinde (%31.8) indeks %10'un altında; 2'sinde (%9.1) indeks %30'un üstünde olduğu görüldü (**Tablo 24**).

V. OLGU ÖRNEKLERİ

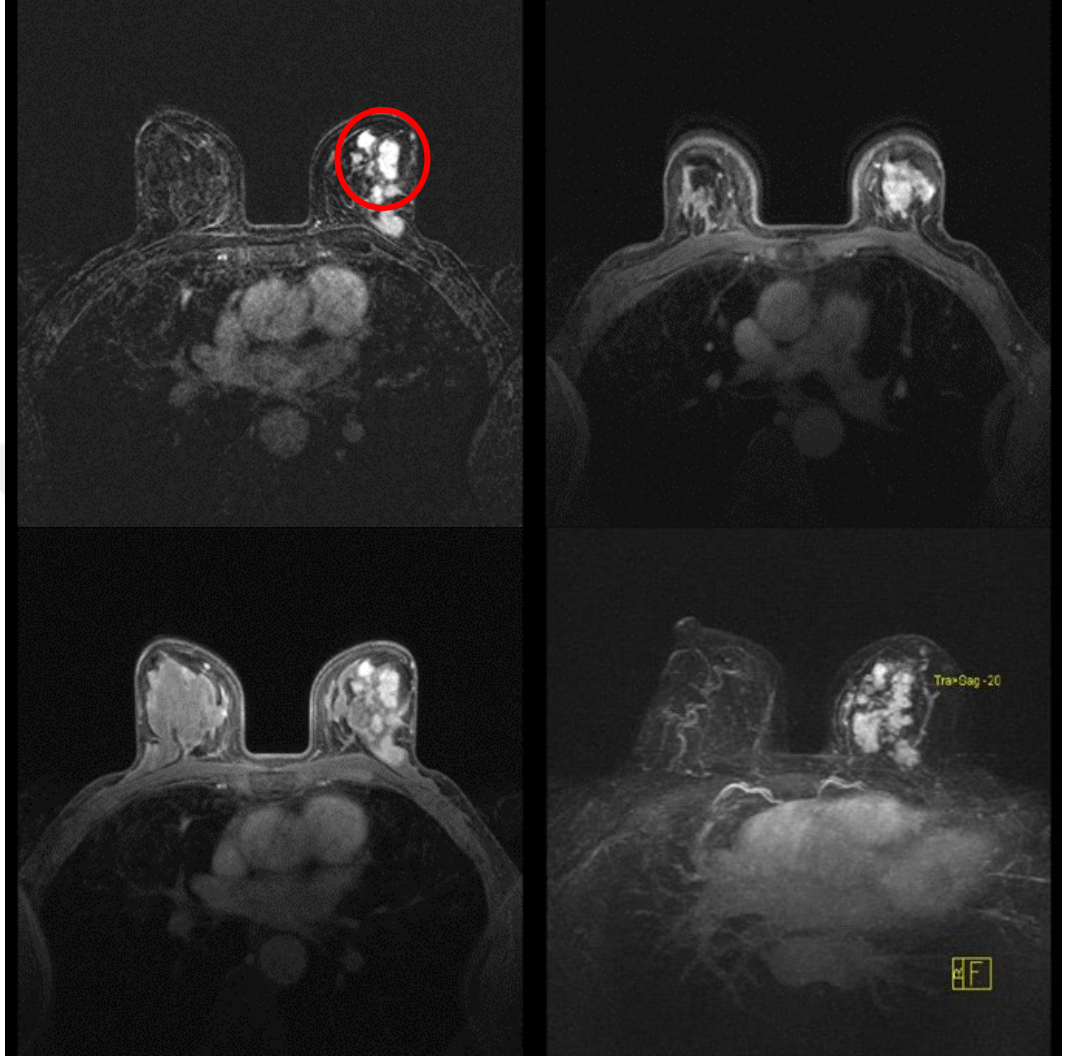
Olgu 1: 39 yaşında, sol meme alt iç ve orta kadranda rejyonal dağılım ve küme şeklinde iç kontrastlanma gösteren lezyon.



Histopatoloji: İnvaziv apokrin karsinom

İmmunhistokimyasal sınıflama: HER-2

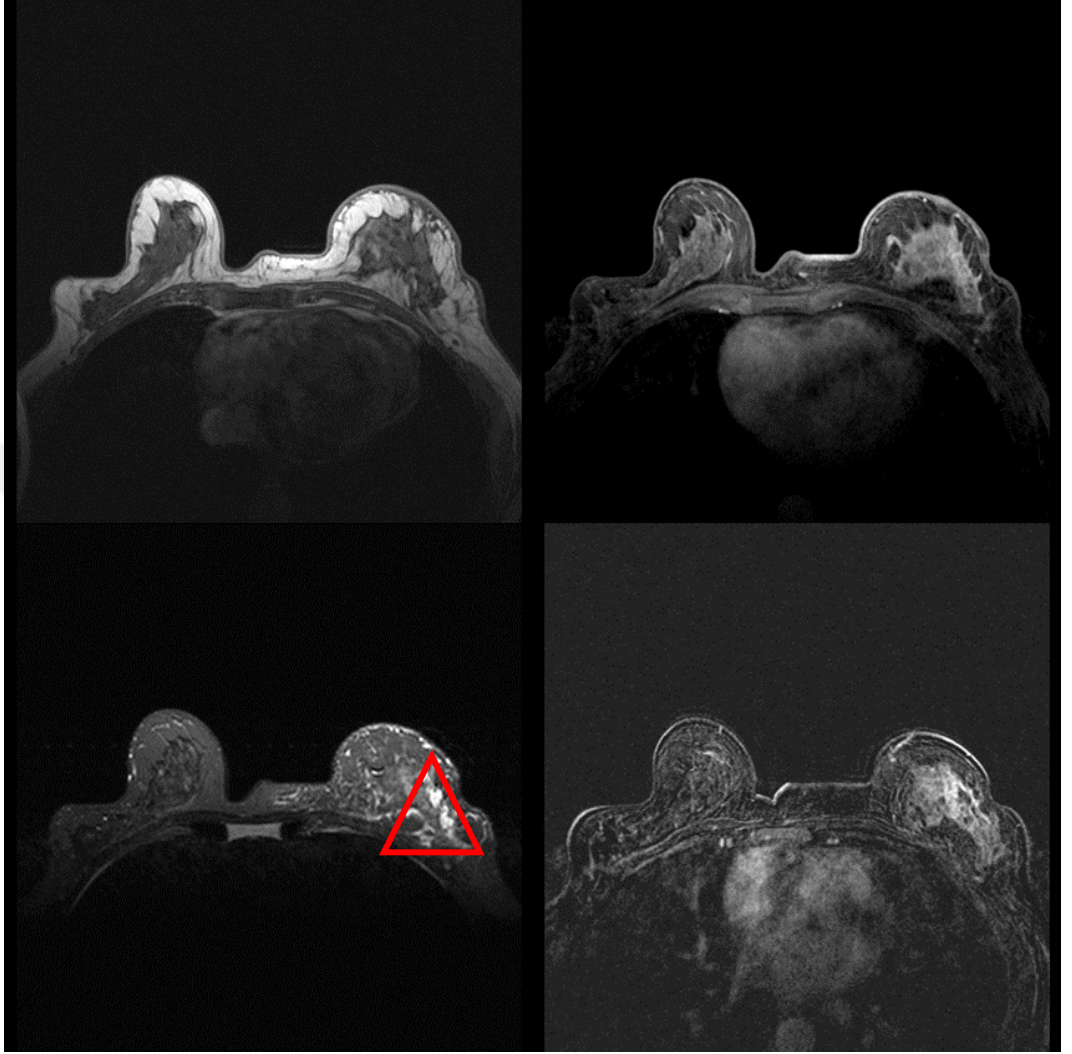
Olgu 2: 53 yaşında, sol memede multirejyonel dağılım ve heterojen iç kontrastlanma gösteren lezyon.



Histopatoloji: İnvaziv duktal karsinom + duktal karsinoma in situ

İmmunhistokimyasal sınıflama: Luminal B

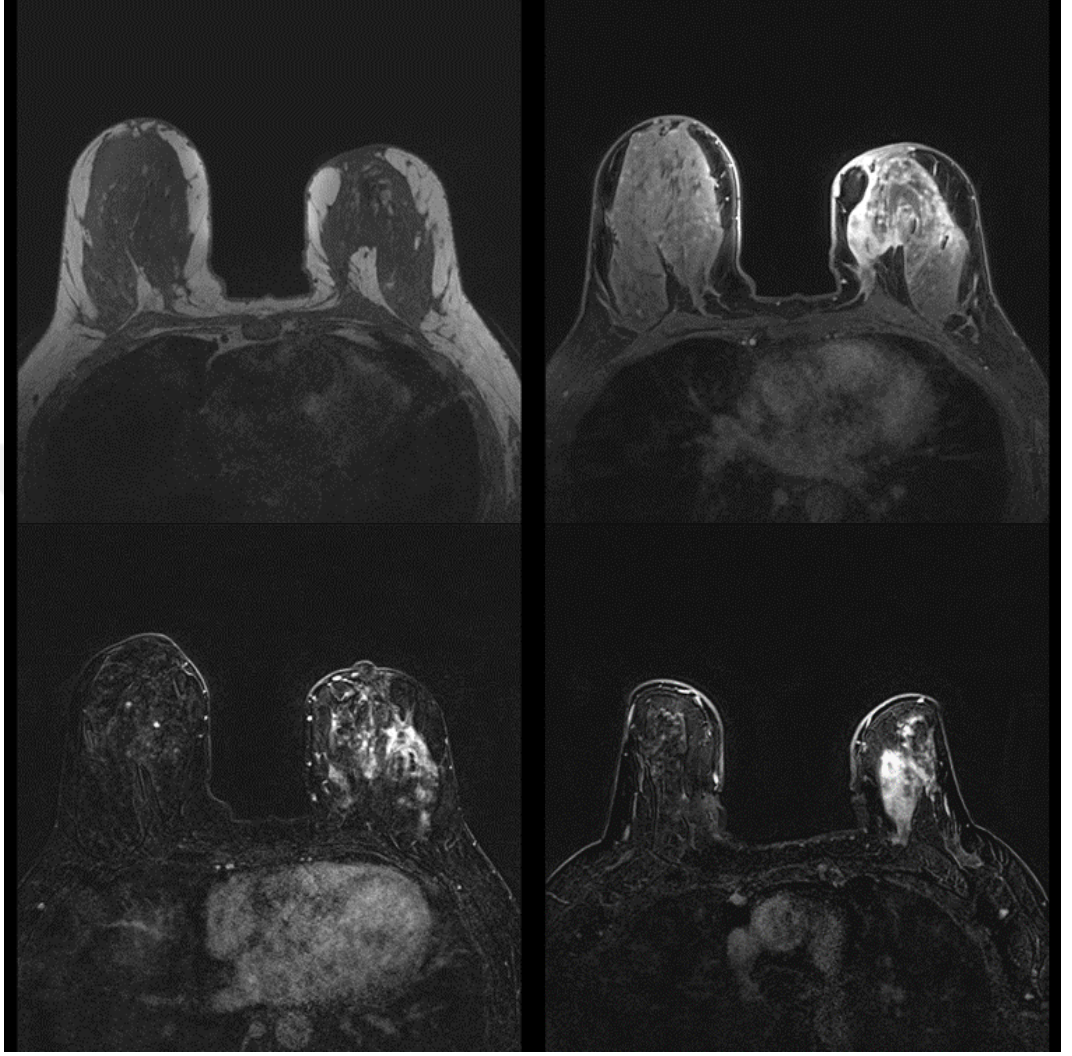
Olgu 3: 53 yaşında, sol memede segmental dağılım ve kümeleşen halkasal iç kontrastlanma gösteren lezyon.



Histopatoloji: İnvaziv duktal karsinom + duktal karsinoma in situ

İmmunhistokimyasal sınıflama: Luminal B

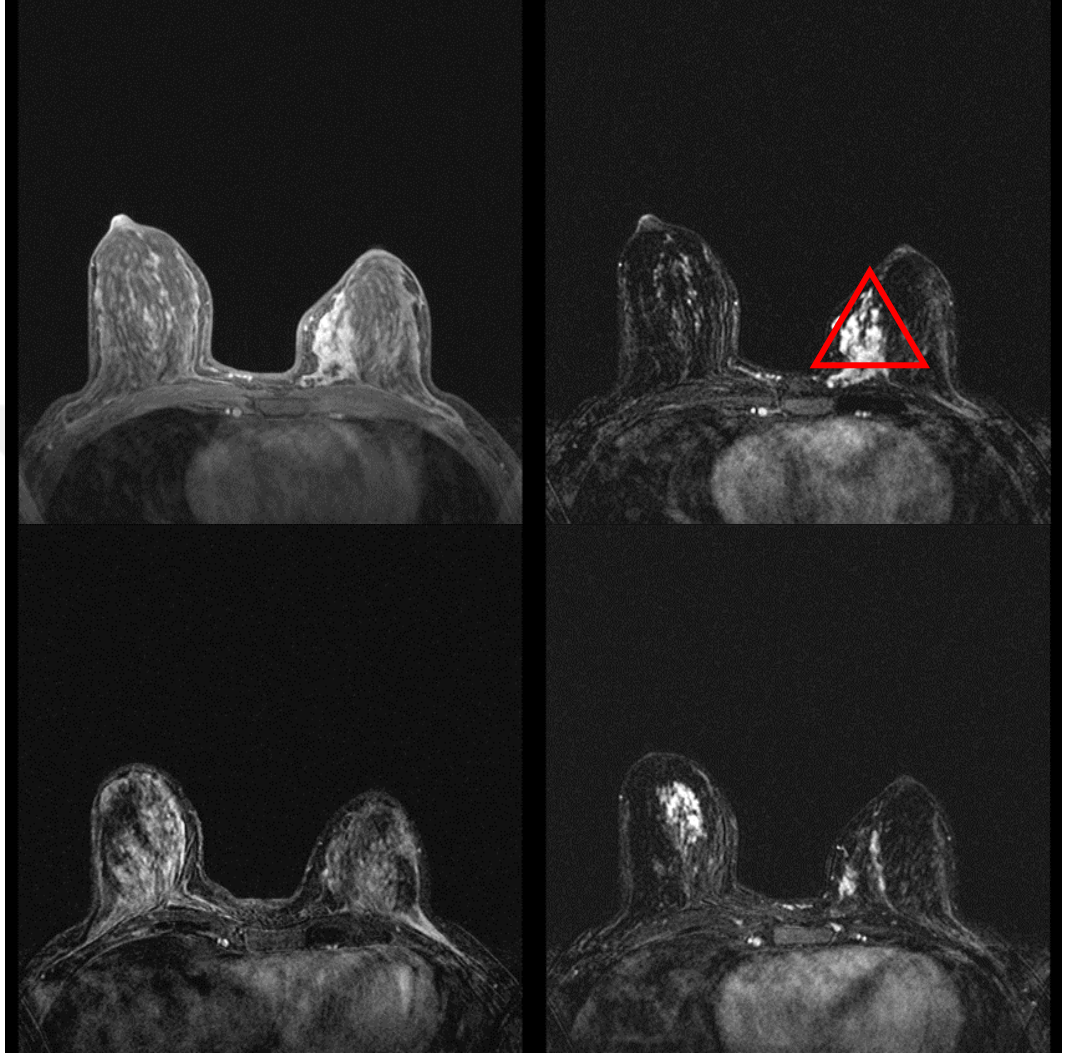
Olgu 4: 44 yaşında, sol memede diffüz dağılım ve küme şeklinde iç kontrastlanma gösteren lezyon.



Histopatoloji: İn situ komponenti belirgin invaziv lobuler karsinom

İmmunhistokimyasal sınıflama: Luminal A

Olgu 5: 36 yaşında, sol memede segmental dağılım, kümeleşen halkasal iç kontrastlanma; sağ memede diffüz dağılım ve heterojen iç kontrastlanma gösteren bilateral kitlesel olmayan parlaklaşmaları bulunan olgu.



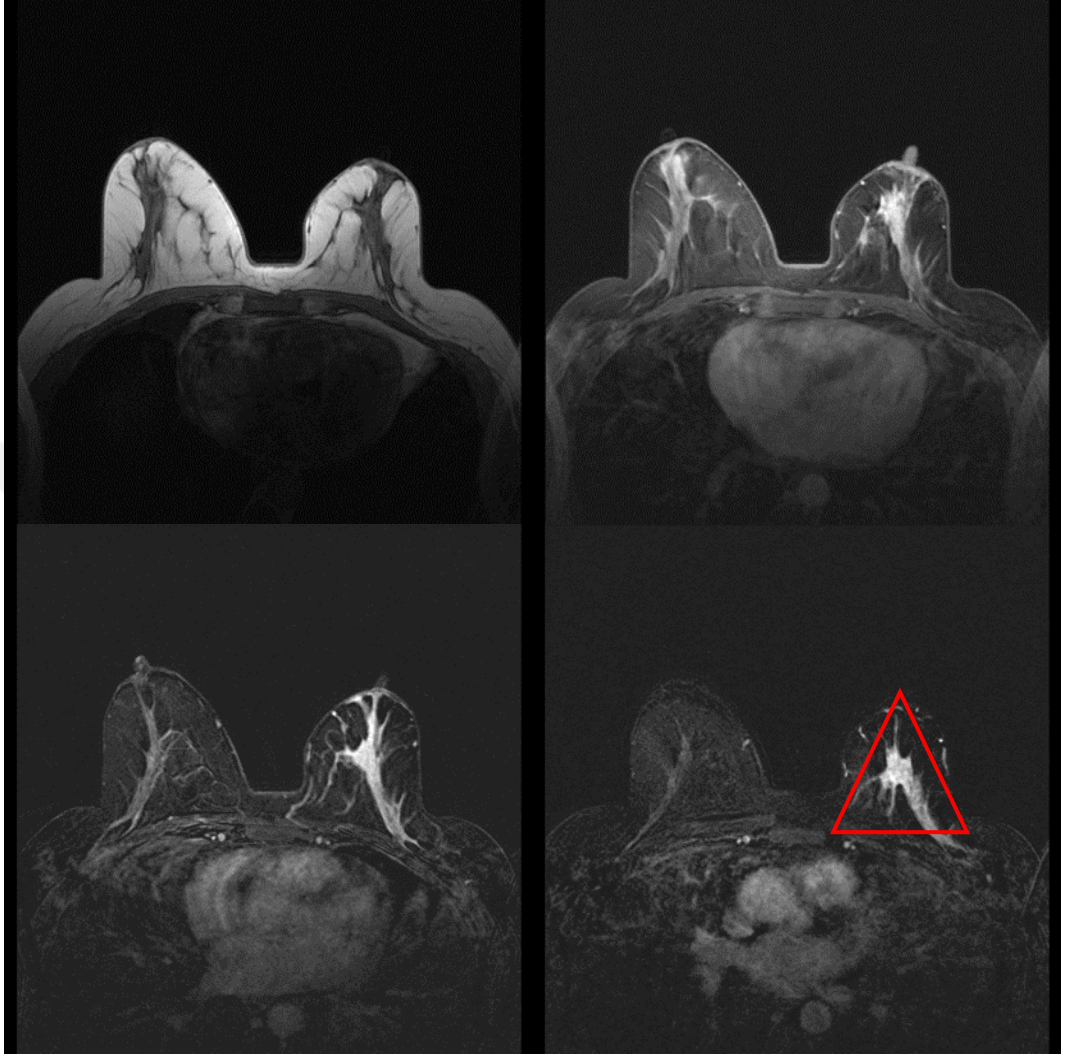
Histopatoloji: Sol meme duktal karsinoma in situ

Sağ meme invaziv duktal karsinom

İmmunhistokimyasal sınıflama: Sol meme Luminal B

Sağ meme Luminal A

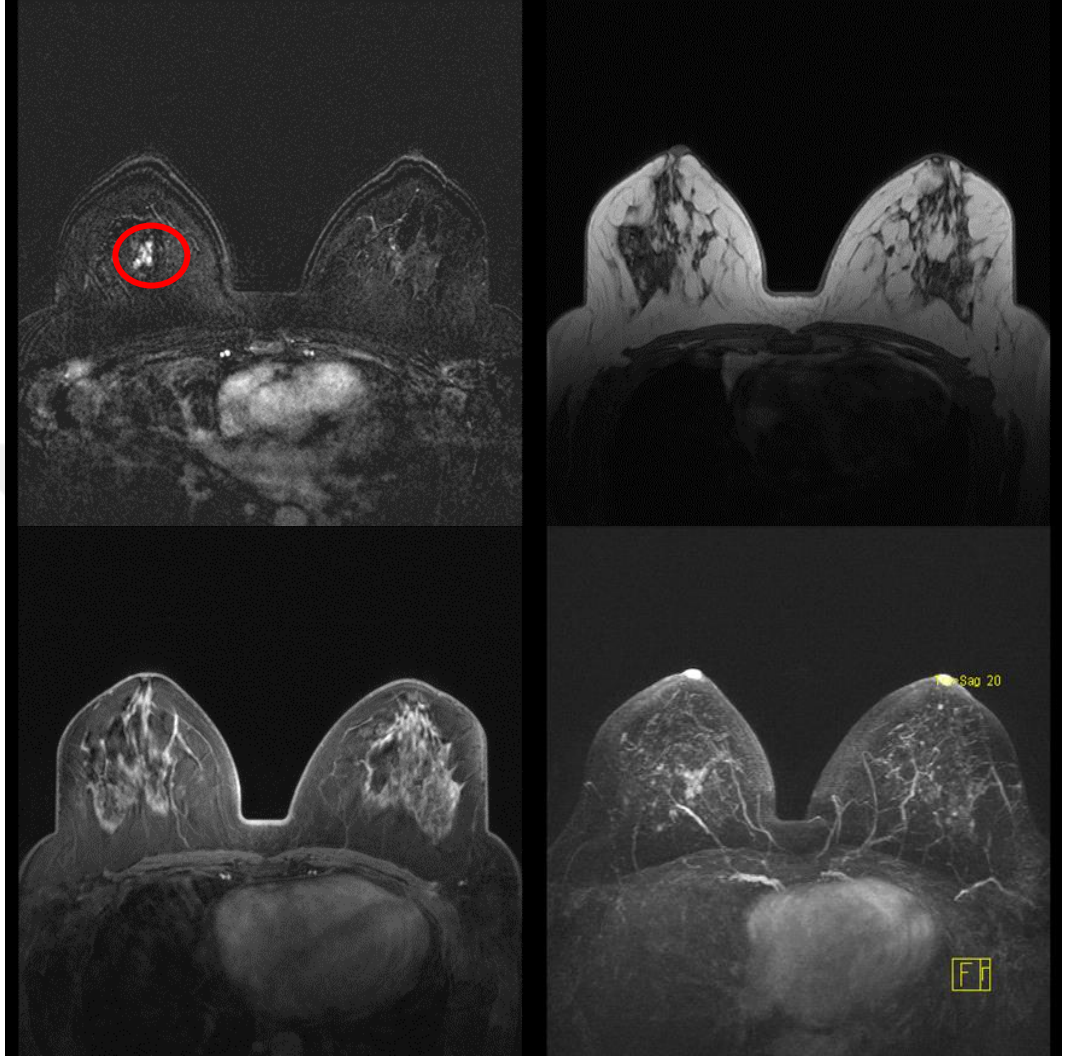
Olgu 6: 42 yaşında, sol memede segmental dağılım ve homojen iç kontrastlanma gösteren lezyon.



Histopatoloji: İn situ komponenti belirgin invaziv lobuler karsinom

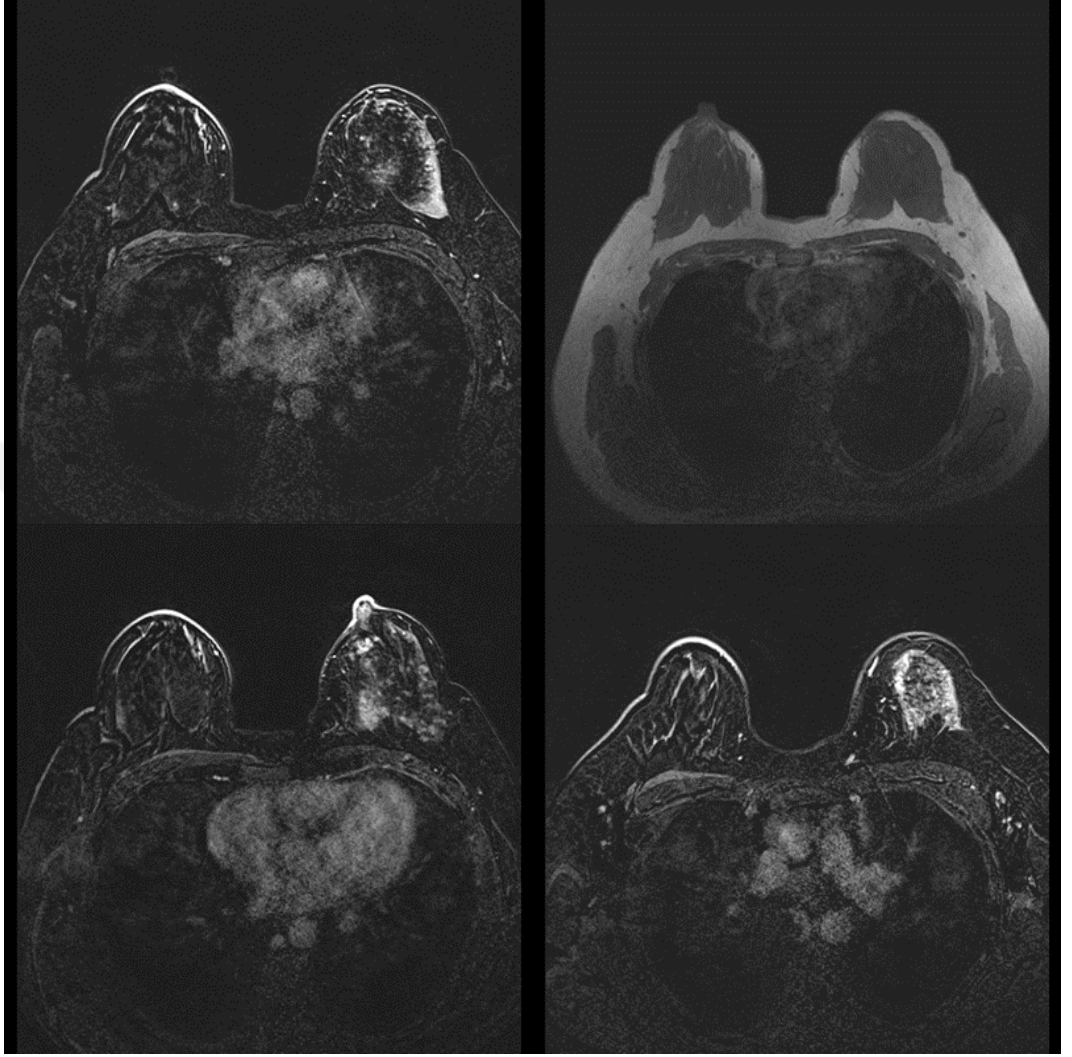
İmmunhistokimyasal sınıflama: Luminal A

Olgu 7: 47 yaşında, sağ memede fokal dağılım ve heterojen iç kontrastlanma gösteren lezyon.



Histopatoloji: Fibrokistik değişiklikler

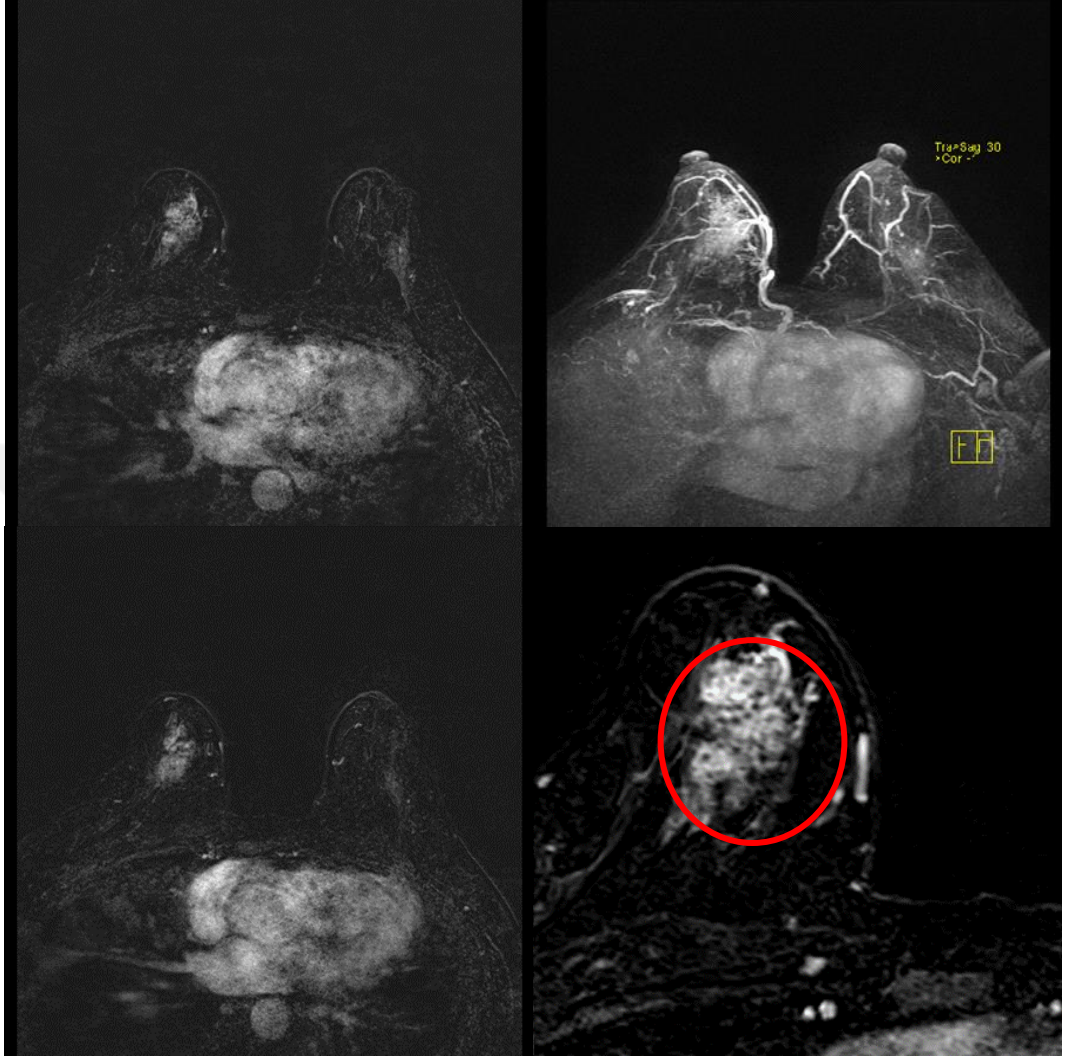
Olgu 8: 32 yaşında, sol memede multirejyonel dağılım ve heterojen iç kontrastlanma gösteren lezyon.



Histopatoloji: Duktal karsinoma in situ ve invaziv duktal karsinom

İmmunhistokimyasal sınıflama: Luminal A

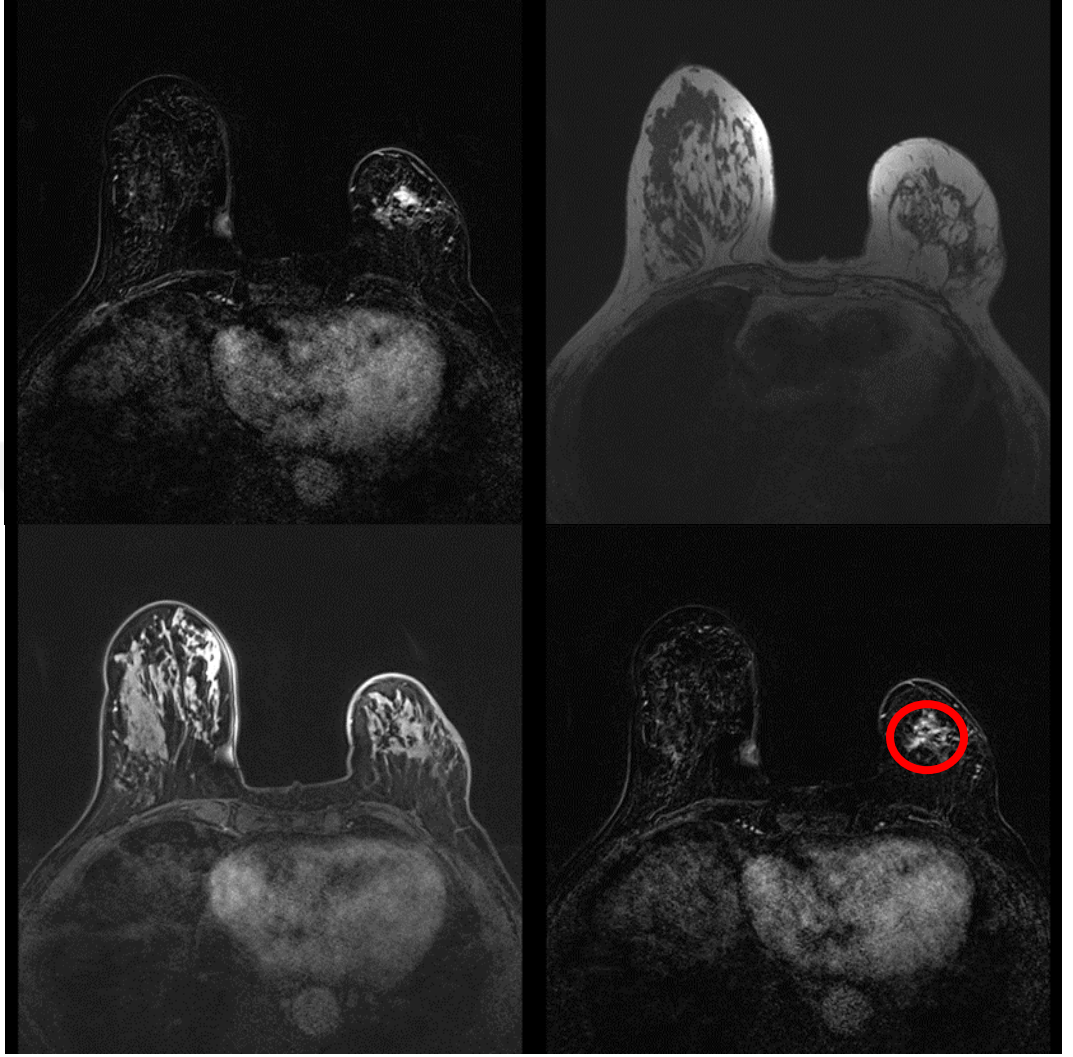
Olgu 9: Sağ meme segmental dağılım ve kümeleşen halkasal iç kontrastlanma gösteren lezyon.



Histopatoloji: İn situ komponenti belirgin invaziv duktal karsinom

İmmunhistokimyasal sınıflama: Luminal B

Olgu 10: 59 yaşında, sol memede fokal dağılım gösteren küme şeklinde iç kontrastlanma gösteren lezyon.



Histopatoloji: Duktal karsinoma in situ, invaziv duktal karsinom ve invaziv lobuler karsinom

İmmunhistokimyasal sınıflama: Luminal A

VI. TARTIŞMA

Meme hastalıklarının görüntülenmesinde kullanılan modaliteler tanıda, taramada, tedavi öncesi değerlendirilmede, tedavi sürecinde ve tedavi sonrası takipte önemli rol oynamaktadır. Meme hastalıklarında erken ve doğru tanıya ulaşım mortalite ve morbiditeyi azaltmak için çalışmalar devam etmektedir. Meme kanserinin taranmasında en sık kullanılan yöntem konvansiyonel mamografidir. Ucuz ve kolay ulaşılabilirlik, özellikle yağ dokusundan zengin memelerde tanı değerinin yüksek olması mamografiyi tarama amaçlı kullanımda ilk sıraya yerleştirmektedir. Yapılan çalışmalarda mamografinin duyarlılığının %69-90 arasında olduğu bildirilmiştir. Ancak fibroglandüler dokudan zengin dens meme parankiminde duyarlılık azalmaktadır. Fizik muayenede saptanan ele gelen lezyonların yaklaşık %10'u mamografi ile saptanamamaktadır (39,97,98).

Yüksek yumuşak doku kontrastı, kesitsel ve multiplanar görüntülemeye izin vermesi, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı incelemelere olanak sağlaması ile tüm vücutta olduğu gibi, manyetik rezonans görüntüleme meme kanseri görüntülenmesinde de tamamlayıcı bir tanı aracı haline gelmiştir. MRG, meme görüntülenmesinde kullanılan değerli bir yöntem olmakla birlikte tarama yöntemi olarak pahalı ve spesifitesi düşük bir görüntüleme yöntemidir (99,100).

Meme MRG, cerrahi tedaviyi planlamada önemli olan multisentrisiteyi ve multifokaliteyi değerlendirmede, lezyonların gerçek boyut ve yaygınlığının değerlendirilmesinde, cerrahi sonrası rezidü lezyon ve granülasyon dokusu ayrımının yapılmasında, okült karsinom araştırılmasında yardımcıdır (42,43). Yüksek yumuşak doku rezolüsyonu, dinamik kontrastlı inceleme sağlaması MRG'nin avantajlarıdır. Farklı araştırmalarda duyarlılığı %90-95, özgüllüğü %37-97 arasında belirtilmiştir (101,102).

Meme MRG'de karşımıza çıkabilen, 'kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusu' yorumlaması zor bir bulgudur. Doğru tanımlanması, sınıflandırması, radyologlar arasındaki deneyim farkı ve normal meme dokusunun hormonal duruma göre kontrastlanma etkileşimine girmesi bu güçlüklerin başlıca sebebini oluşturmaktadır. Meme MRG'de bu bulgu ile karşılaşıldığında sıklıkla biyopsi yapılmaktadır. Çünkü bu alandan yapılan histopatolojik doku örneklemeinden malign veya benign sonuçlar çıkabilmektedir. Thomassin-Naggara ve arkadaşları kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusu bulunan meme MRG görüntülerinin yorumlanmasında

mamografi ve US bulgularının değerlendirmeye katılmasının radyologun yorumuna önemli katkısının olacağı bildirmiştir (103).

ACR BIRADS Atlası son baskısında (5. Baskı, 2013) ‘kitlesel olmayan parlaklaşma’ bulgusunun gerek isimlendirmesinde gerekse dağılım paternlerinin ve iç kontrastlanma özelliklerinin sınıflandırmasında güncelleme yapılmıştır.

Meme karsinomu kendine ait klinik, histopatolojik ve moleküler özelliklere sahip heterojen bir grup hastalığı içinde barındırmaktadır. Geleneksel sınıflama, tümörleri değişik prognoz ve davranışta bulunmalarına göre ayrı sınıflara ayırmak için morfolojiyi kullanır. Son yayınlanan DSÖ tümör sınıflamasına göre meme kanserinin 20 major grup ve 18 minör alt grup olmak üzere çok sayıda varyantı bulunmaktadır. Meme kanserli hastalarda prognozu tahmin etmede kabul edilmiş bazı histopatolojik faktörler mevcuttur (104). Kabul edilen temel prognostik faktörler aksiller lenf nodlarının durumu ve tümör derecesidir. Yüksek nükleer derece (az diferansiye) ve lenf nodu metastazı kötü prognoz göstergesidir. Değeri tartışmalı olmakla beraber, daha fazla kabul gören prognostik faktörler ise östrojen, progesteron ve HER-2 reseptörlerinin seviyesidir (105). ER pozitif tümörlü hastalarda, ER negatif tümörlü hastalarla karşılaştırıldığında primer tedavi sonrasında ve nüks sonrasında daha uzun sağkalım bildirilmiştir (106). ER pozitif hastalar adjuvan ya da palyatif hormon tedavisinden yarar görürler. PR varlığı fonksiyonel östrojen kompleksi tarafından genin kopyalama aktivitesine bağlı olarak östrojen reseptör durumuyla yakından ilişkilidir. Öte yandan yüksek HER-2/neu reseptör durumunun özellikle lenf nodu pozitif hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (105,107).

Kanser dokusuna uygulanan her türlü moleküler analitik yöntem, kanserin prognostik ve prediktif faktörlerini belirlememize yardımcıdır. Bu yararlı moleküler analitik yöntemlerden mikroarray temelli teknolojik uygulamalarla genomik ve ekspresyon profillemeye çalışmalarının gelişmesi ve kullanımı, meme kanserinde morfolojiden çok tümör biyolojisi temelinde bir klasifikasyon sisteminin geliştirilmesini sağlamıştır. Bu yöntemlerle yapılan çalışmalar da meme kanserinin hem klinik olarak farklı, hem de moleküler olarak heterojen bir hastalık olduğunu, ayrıca prognozu belirleyen birbirinden çok farklı gen ekspresyon paternleri bulunduran kompleks bir hastalık olduğunu desteklemiştir.

Bizim çalışmamızda meme MRG’de 62 ‘kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusu’ olan 61 olgu incelendi. Çalışmamızda kitlesel olmayan 62 lezyonun 41’i (%66.1) histopatolojik olarak malign, 21’i (%33.9) benign tanı aldı.

Dratwa ve arkadaşlarının 119 kitlesel olmayan parlaklaşma olgusuna sahip çalışmalarında, 90 olgu benign, 21 olgu olarak malign olarak bildirilmiştir. Benign lezyonlarda en sık fokal (%79.3), malign lezyonlarda ise segmental (%38.1) dağılım paterni saptanmıştır (108). Ballesio ve arkadaşlarının çalışmasında 94 hastada %52.1 rejjonal, %27.7 segmental patern ve %20.2 duktal dağılım paterni bildirilmektedir. 49 rejjonal dağılım paterni gösteren hastanın 28’inde (%57.1) patolojik tanı invaziv duktal karsinom (İDK), 4 (%8.2) hastada duktal karsinoma insitu (DKİS), 3 (%6.1) olguda invaziv lobuler karsinom (İLK) ve 9 hastada benign patoloji saptanmıştır (109). Aynı çalışmada 26 segmental dağılım gösteren olgunun 10’unda İDK, 7’sinde DKİS, 5’inde benign tanı bildirilmektedir. 19 duktal dağılım patern izlenen olguda 4 İDK, 4 DKİS ve 7 benign patolojik tanı elde olunmuştur. Bu çalışmaya göre İDK daha çok bölgesel; DKİS %26.9 segmental , %21.1 duktal ve %8.2 bölgesel paternde izlenmiştir (109). Thomassin ve arkadaşlarının 131 olgudan oluşan çalışmasında, histopatoloji sonucu malign olan lezyonlar %42.7 iken, benign olanlar ise %48.1 olarak saptanmıştır. Malign olanlar arasında en sık segmental (%35.7) ve rejjonal (%19.6) dağılım paterni; benign olanlar arasında ise en sık fokal (%39.7) dağılım paterni olduğu bildirilmiştir(103). Newell ve arkadaşlarının yaptığı 116 olgudan oluşan çalışmalarında 45(%39) olguda histopatolojik sonucu malign olan kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusu mevcuttur. Bu malign lezyonların histopatolojisi İLK (%14.0), DKİS (%10.0), İDK (%8.0) ve miks (%7.0) olarak rapor edilmiştir. Cho YH ve arkadaşları çalışmalarında kitlesel olmayan parlaklaşması bulunan 88 hastada 73 (%83.0) malign, 15 hastada (%17) benign sonuçlara ulaşmışlardır. Malign lezyonların dağılım paternleri sırasıyla 39 (%53.4) hastada lineer, 30(%41.1) hastada segmental, 4(%5.5) hastada rejjonal olarak saptanmıştır. Benign lezyonlarda dağılım paterni ise 9 (%60.0) olguda rejjonal, 3 (%20) olguda fokal, 2(%13.3) olguda lineer tipte bildirilmektedir (110). Bizim çalışmamızda kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusu daha çok fokal, multirejjonal ve segmental dağılım göstermekte idi. Benign lezyonlarda daha çok fokal (%52.4) dağılım görülmekte iken, malign olanlarda multirejjonal (%31.7) ve segmental (%29.3) dağılım paterni daha sık gözlenmiştir. Histopatolojiye göre kitlesel olmayan lezyonların dağılımında İDK olguları daha çok (%42.3) multirejjonal, İLK olguları %40 segmental dağılım

göstermiştir. DKİS rejyonal, multirejyonal ve segmental dağılım paternleri (%33.3) göstermiştir. Malign histopatolojiye sahip olmayan kitlesel olmayan parlaklaşmada ise en sık fokal (%52.4) dağılım paterni saptanmıştır. Çalışmamızda, farklı çalışmalarda değişken oranlarda bildirilmekle birlikte literatüre benzer şekilde, fokal dağılım paterni gösteren parlaklaşmalarda daha çok benign sonuçlar elde edilmiştir. Malign lezyonlarda ise literatürle uyumlu olarak segmental, rejyonal dağılım paterni gözlenmiştir. Çalışmalar arasındaki farklı sonuçların gerek olgu sayıları farklılığına gerekse malign ve benign olgu sayısının değişkenliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca literatürdeki bu konu ile ilgili çalışmaların bir kısmının da eski BIRADS atlasındaki klasifikasyona göre yapılması bu farklılığın bir diğer nedenidir. Meme MRG’de kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusu olan lezyonlarda dağılım paterni ile histopatolojik sonuçlar arasında istatistiksel olarak orta dereceli anlamlı ilişki saptanmıştır.

Dratwa ve arkadaşlarının çalışmasında malign lezyonlarda en sık homojen (%76.0) iç kontrastlanma bildirilmiştir. Bunun yanında heterojen kontrastlanma gösterenlerin %91.2’si, homojen olanların %61.5’i benign histopatolojiye sahip olduğu bildirilmiştir. Küme kontrastlanma gösterenlerin %60’ının benign, %40’ının malign olduğu saptanmıştır. Cho YH ve arkadaşlarının çalışmasında kümeleşen halkasal olarak kontrastlananların %100’ünde malign sonuca ulaşılmıştır. Histopatolojisi malign olanlar arasında en sık heterojen (%45.2) ve küme (%31.5) tipte kontrastlanma bildirilmiştir. Benign olanlar arasında ise en sık heterojen (%60.0) ve homojen (%26.7) kontrastlanma saptanmıştır (108). Thomassin-Naggara ve arkadaşları çalışmalarında malign lezyonlarda en sık küme (%35.7) ve heterojen kontrastlanma tipine rastlamışlardır. Benign lezyonlarda ise en sık homojen (%44.4) ve heterojen (%22.2) kontrastlanmaya rastlamışlardır (103). Yabuuchi ve arkadaşlarının, kitle oluşturmeyen 45 lezyon üzerinde yaptıkları çalışmada kümeleşen nodüler (clumped internal) kontrastlanma malign lezyonlarda daha fazla saptanmıştır, ancak malignite göstergesi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (111).

Çalışmamızda kitlesel olmayan parlaklaşmaların iç kontrastlanmasını incelediğimizde, malign kitlesel olmayan lezyonlar sıklık sırasına göre heterojen (%48.8), kümeleşen halkasal (%22), küme (%17.1) ve homojen (%12.2) tarzda iç kontrastlanma göstermekteydi. Kümeleşen halkasal kontrastlananların %90’ı malign,

küme şekilde kontrastlananların %77.8'i malign, heterojen kontrastlananların ise %64.5'i malign histopatolojik sonuca sahip olduğu saptandı. Çalışmamızda benign olan lezyonlarda en sık heterojen (%52.4) ve homojen (%33.3) iç kontrastlanma saptandı. Çalışmamızda hem malign olgularda hem de benign olgularda heterojen iç kontrastlanma en sık görülen iç kontrastlanma şekli olduğu görüldü. Bunun yanında literatürle uyumlu olarak malign ve benign olgularda heterojen ve homojen iç kontrastlanma karşımıza çıkabilmekteydi. İç kontrastlanma özellikleri ile histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Cho YH ve arkadaşları segmental dağılım için %93.3 ve lineer dağılım için %86.7 spesifite bildirmişlerdir (112). Tozaki ve Fukuda malign lezyonlarda en sık segmental dağılımı, heterojen ve kümeleşen iç kontrastlanmayı bildirmişlerdir (113). Kümeleşen halkasal kontrastlananlarda %100, kümeleşenlerde %88 pozitif prediktif değerlerini saptamışlardır (113). Çalışmamızda dağılım paternleri arasında diffüz (%100), multirejyonel (%95.2) ve segmental (%90.5) yüksek spesifite göstermekteydi. İç kontrastlanma tiplerinde ise kümeleşen halkasal (%95.2) ve küme tipinde (%90.5) yüksek spesifite saptandı. Kümeleşen halkasal kontrastlanmada %90, kümede %77 pozitif prediktif değerine ulaşıldı. Sonuçlarımızın literatürle farklılık göstermesinin, çalışmamızda lineer dağılım gösteren lezyon sayısının az olmasına, Cho ve arkadaşlarının çalışmasında ise diffüz dağılım paternine sahip lezyon bulunmamasına bağlı olabileceği düşünüldü (**Tablo 25**).

Tablo 25: Çalışmamızda saptanan kitlesel olmayan parlaklaşmanın dağılım paterni ve iç kontrastlanma özelliklerine göre duyarlılık, özgüllük, pozitif belirleyicilik değeri, negatif belirleyicilik değeri

Dağılım	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV
Fokal	0,122 (0.05,0.27)	0,476 (0.26,0.70)	0,313 (0.12,0.59)	0,217 (0.11,0.37)
Lineer	0,049 (0.01,0.18)	0,857 (0.63,0.96)	0,4 (0.07,0.83)	0,316 (0.20,0.45)
Segmental	0,293 (0.17,0.46)	0,905 (0.68,0.98)	0,857 (0.56,0.97)	0,396 (0.26,0.55)
Rejyonal	0,122 (0.05,0.27)	0,81 (0.57,0.94)	0,556 (0.23,0.85)	0,321 (0.20,0.46)
Multirejyonal	0,317 (0.19,0.48)	0,952 (0.74,1.00)	0,929 (0.64,1.00)	0,417 (0.28,0.57)
Diffüz	0,098 (0.03,0.24)	1 (0.81,1)	1 (0.40,1)	0,362 (0.24,0.50)
İç Kontrastlanma				
Homojen	0,122 (0.05,0.27)	0,667 (0.43,0.85)	0,417 (0.16,0.71)	0,28 (0.17,0.43)
Heterojen	0,488 (0.33,0.65)	0,476 (0.26,0.70)	0,645 (0.45,0.80)	0,323 (0.17,0.51)
Küme	0,171 (0.08,0.33)	0,905 (0.68,0.98)	0,778 (0.40,0.96)	0,358 (0.23,0.50)
Kümeleşen halkasal	0,22 (0.11,0.38)	0,952 (0.74,1.00)	0,9 (0.54,0.99)	0,385 (0.26,0.53)

%95 CI (0.05,0.27) 0.122 = %12.2 Sensitivite=duyarlılık; spesifite=özgüllük; PPV=pozitif belirleyicilik değeri; NPV=negatif belirleyicilik değeri

Meme karsinomunda moleküler altgruplar ve MRG görüntüleri hakkında çok az sayıda yayın bulunmaktadır. Bu yayınlarda gerek MRG görüntülerinin analizinde gerekse moleküler alt gruplara ayırmada farklı ölçütler kullanılması nedeniyle birbirleriyle tutarsız sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Hedefe yönelik tedavi programlarının uygulanıma girmesi için bu gibi çalışmaların sayısının artması ve geniş tabanlı çalışma gruplarının değerlendirme sonuçları belirleyici olacaktır. Luminal A ve B tipi karsinomlar meme kanserlerinin yaklaşık dörtte üçünü oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalarla uyumlu olarak luminal A (%41) ve B (%34) tipine yaklaşık %75 sıklıkta rastladık. Luminal tiplerin MRG görüntüleri ile ilgili bir yayına literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda luminal A ve B tiplerin yaklaşık %35'i lineer ve segmental; yaklaşık %50'si rejyonal-multirejyonal-diffüz dağılım paterni göstermiştir. Bae ve arkadaşları triple negatif alt grubunun diğer üç alt gruba göre daha çok düzgün konturlu kitlesel görünüm şeklinde ortaya çıktığını bildirmişlerdir (114). Alili ve arkadaşları HER-2 alt grubunun daha çok kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusu verme eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir (115).

Kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusu olan lezyonları gerek dağılım paterni gerekse iç kontrastlanma özellikleri ile moleküler alt gruplar arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Mazurowski ve arkadaşları 48 olgudan oluşan çalışmalarında triple negatif grup sıklığını %18 olarak saptarken, biz çalışmamızda, MRG'de daha çok kitlesel görünüm ile karşımıza çıkabilecek olan triple negatif gruba (%7) en az sıklıkta karşılaştık (116). Bunun nedeni çalışmamıza sadece kitlesel olmayan parlaklaşmaları almamız, kitlenin eşlik ettiği olguları çalışma grubu dışı bırakmamız olabilir. Aynı çalışmada HER-2 sıklığı %8 olarak bildirilirken biz bu alt grubla %17 sıklıkta karşılaştık. Bunun sebebi HER-2 grubunun MRG'de kitlesel olmayan parlaklaşma şeklinde bulgu vermesi olabilir. Çalışmamızda gerek kitlesel olmayan parlaklaşmanın dağılım paterni gerekse iç kontrastlanma özellikleri ile moleküler alt gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Moleküler alt gruplara ayırmada, ER ve HER-2 yanısıra, özellikle de ER pozitif tümörlerde proliferasyon belirteçleri çok önemlidir. Ancak, bir proliferasyon belirteci olarak Ki-67 ya da daha ayrıntılı mitotik indeks skorlama sisteminin kullanımının ne kadar uygun olduğu sorgulanmaktadır. Ki-67 skorlamasında, pozitif/yüksek ya da negatif/düşük şeklinde ayrımı sağlayan bir değer, hasta takibi ve tedavisinde kullanımı tartışmalıdır ve bu konuda bugün için tam bir konsensus sağlanmamıştır. Çalışmamızda fokal dağılım gösteren kitlesel olmayan malign lezyonların tamamında Ki-67 indeksi %10'un altında olduğunu saptandı. Diğer dağılım paternlerinde ise indeks %10-30 aralığında ve %30'un üzerinde bulundu. Bu da bize mitotik indeksin lezyonların dağılım morfolojilerini ve paternlerini etkileyebileceğini düşündürdü.

Thomassin-Naggara ve arkadaşları kinetik parametrelerin benign veya malign kitlesel olmayan lezyonları ayırmada yeterli olmadığını bildirmişlerdir. Bunun sebebi olarak kitlesel olmayan lezyonların morfolojisini ve ROI alanı içine giren normal meme glanduler dokusunu göstermişlerdir (103). Newell ve arkadaşları çalışmalarında kinetik parametrelerin malign veya benign kitlesel olmayan lezyon ayırımında, katkısının olmadığını göstermişlerdir (110). Kontrastlanma kinetiği açısından çalışmamızda hem benign hem malign lezyonlarda daha çok tip 2 ve 3 kontrastlanma kinetiğine rastlandı. Malign lezyonlarda tip 3 kontrastlanma kinetiği sıklığı daha fazla olsa da malign/benign lezyon ayırımında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, meme MRG'de kitlesel olmayan parlaklaşma gösteren alandan yapılan doku örneklenmesinin histopatolojik

olarak nasıl sonuçlanacağını öngörmemize kinetik parametrelerin hiçbir katkısının olmadığı saptandı.

Kuhl ve arkadaşları arka plan parlaklaşmasının hormonal durum ve menstrüel siklus ile ilişkili olduğunu dolayısı ile MRG çekim zamanlamasının önemini vurgulamışlardır (117). Delille ve arkadaşları çalışmalarında normal meme parankiminin kontrastlanmasının menstrüel siklustan en az etkilenmesi için MRG çekimlerinin siklusun 3-14 günler arasında olmasını önermişlerdir. Müller-Schimpfle ve arkadaşları hasta yaşı ve menstrüel siklus dönemi ile ilişkili olarak arka plan parlaklaşmalarına bağlı yalancı pozitiflik oranlarının arttığını bildirmişlerdir (116). Özellikle arka plan boyanmasını siklusun 7-20 günleri arasında en az, 21-28 günler arasında en yüksek bulmuşlardır. DeMartini ve arkadaşlarının çalışmasında, arka plan parlaklaşmasının derecesinin artmasıyla biyopsi sonuçlarının pozitif çıkma oranlarının arttığı belirtilmiştir (118). Biz de bu çalışma ile benzer şekilde çalışmamızda reproduktif çağıdaki kadınlarda menstrüel siklusun 7-14 günler arasında elde olunan meme MRG görüntülerinde, kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusu olan lezyonlarda, arka plan parlaklaşması ile lezyonun malign olması arasında anlamlı ilişki saptadık. Bu durum özellikle ‘belirgin’ ve ‘asimetrik’ arka plan parlaklaşmasında öne çıkmaktaydı ve tümörün, oksijen ve besin kaynağını arttırmak için anjiyogenezi uyardığı buna bağlı olarak da arka plan parlaklaşmasının derecesinin artabileceğini düşündürdü.

Meme MRG’de kitlesel olmayan parlaklaşmaya şüpheli kitle, aksiller LAP, ciltte çekinti, ciltte kalınlaşma, yapısal distorsiyon, cilde ve göğüs duvarına invazyon gibi ek bulgular eşlik edebilmektedir. Çalışmamızda ek bulgu bulunan hastalarda %88.2 oranında; ek bulgu bulunmayan hastalarda ise %57.8 oranında histopatolojik sonucun malign olduğu görüldü. Meme MRG’de ek bulguların eşlik etmesi histopatolojik sonucun malign olacağını öngörmesi açısından anlamlı bulundu.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında retrospektif olması, toplam olgu sayımızın az olması, yeterli sayıda yüksek riskli lezyon bulunmaması nedeni ile bu grubun malign ve benign grup ile birleştirmelere gidilmesi, immunhistokimyasal sınıflama için moleküler belirteçler için standart bir protokolün olmaması sayılabilir. Ayrıca gerek MRG görüntülerinin değerlendirilmesinde gerekse patolojik değerlendirmede değerlendiriciler arasında uyumsuzluğa bakılmaması çalışmanın sınırlılıkları arasındadır.

VII. SONUÇ

Meme karsinomu kendine özgü klinik, histopatolojik ve moleküler özelliklere sahip farklı biyolojik davranışlar sergileyen heterojen bir tümördür. Meme lezyonlarının saptanması ve özelliklerinin belirlenmesinde, mamografi ve ultrasonografi temel radyolojik inceleme yöntemleridir. Memede manyetik rezonans görüntülemenin lezyon saptayabilme yeteneği ve problem çözücü yönü ile kullanım sıklığı ise gün geçtikçe artmaktadır.

MRG değerlendirmede kitlesel olmayan lezyonları tanımlamada ve değerlendirmede dağılım paterni, iç kontrastlanma ve ek bulgu özellikleri önemlidir. Birçok histopatolojik alt tipleri bu kriterlerle kesin olarak birbirinden ayırt etmek MRG ile mümkün değildir. Fakat histopatolojik olarak benign veya malign tanıyı öngörmeye fikir verebilir. Çalışmamızda dağılım paternleri arasında diffüz (%100), multirejyonal (%95.2) ve segmental (%90.5) paternleri malignite için yüksek spesifite göstermekteydi. İç kontrastlanma tiplerinde ise kümeleşen halkasal (%95.2) ve küme tipinde (%90.5) malignite için yüksek spesifite saptandı. Diffüz (%100), multirejyonal (%92) ve segmental (%85) dağılım paternlerinde yüksek pozitif prediktif değerler bulundu. Kümeleşen halkasal kontrastlanmada %90, kümede %77 pozitif prediktif değerleri saptandı. Literatürde, fokal dağılım paternine sahip kitlesel olmayan lezyonların histopatolojik sonucunun daha sıklıkla benign, multirejyonal dağılım paternine sahip lezyonların sonucunun daha sıklıkla malign tanı aldığı bildirilmekte olup çalışmamızdaki sonuçlar bu bilgi ile uyumludur. Özellikle görüntüleme rehberliğindeki biyopsi yöntemlerinin arttığı günümüzde, histopatolojik korelasyonda, MRG'de kitlesel olmayan kontrastlanmanın dağılım patern özelliği ile oluşan malign-benign öngörümüzü histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırarak, biyopsinin tekrarı ya da izlem protokolüne ilişkin kararımız tekrar değerlendirilmelidir.

Arka plan parlaklaşması hormonal durum ve menstrüel siklus ile ilişkili olduğu kadar tümörün anjiyogenezi arttırmasına bağlı olarak, özellikle malign lezyonlarda belirgin hale gelmektedir. Belirgin ve asimetrik arka plan parlaklaşmasının eşlik ettiği kitlesel olmayan parlaklaşma lezyonları genellikle malign tanı alır. Meme MRG değerlendirirken yalancı pozitiflik oranımızın artmaması için, reproduktif çağda bulunan kadınlarda çekim zamanlamasının menstrüel siklus takvimine göre ayarlanması çok önemlidir.

Meme MRG’de kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusunun morfolojik dağılım paternleri ve iç kontrastlanma özellikleri malign lezyon histopatolojik sonuçlarında yüksek duyarlılık ve seçicilikte öngörü yapılabilir. Ancak alt tip ayırımında altın standart histopatolojik incelemedir.

Güncel moleküler yaklaşımlar, immatür olduklarından ve hatta yanlış değerlendirmelere neden olabileceklerinden, rutin klinik pratikte ve tedavi düzenlenmesinde henüz tam olarak kullanılmamaktadır. Moleküler özellikler tümör davranışını belirlemesinin yanında morfolojisini ve görüntüleme özelliklerini de etkilemektedir. Çalışmamızda luminal A ve B tiplerin yaklaşık %50’si rejyonal-multirejyonal-diffüz dağılım paterni göstermiştir. Kitle ile karşımıza çıkan triple negatif grup ile çalışmamızda beklenildiği gibi en az sıklıkta karşılaştık. Fokal dağılım gösteren kitlesel olmayan malign lezyonların tamamında Ki-67 indeksi %10’un altında olduğu saptandı. Diğer dağılım paternlerinde ise indeks %10’un üzerinde bulundu. Bu da bize mitotik indeksin lezyonların dağılım morfolojilerini ve paternlerini etkileyebileceğini düşündürdü. Bu konuda daha güvenilir ve net sonuçlar için daha geniş olgu serilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Kendine ait klinik, histopatolojik ve moleküler özelliklere sahip heterojen bir grup hastalığı içeren meme karsinomu, zamanla bu konudaki geniş seriler oluşturuldukça, daha iyi anlaşılacaktır.

VIII. ÖZET

MEME MRG'DE SAPTANAN KİTLESEL OLMAYAN PARLAKLAŞMALARIN HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU

Amaç:

Retrospektif özellikteki bu çalışmanın amacı, meme manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) saptanan kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusunun; dağılım paterni, morfolojik özellikleri, iç kontrastlanma ve kinetik özellikleri ile lezyonların histopatolojik tanıların korele edilerek değerlendirilmesidir. Ayrıca malignite saptanan olgularda histopatolojik tanı ve moleküler alt tipler göz önüne alınarak, meme MRG'de kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusunun dağılım paterni ve iç kontrastlanma şeklinin kanser subtipleri ile ilişkili olabilecek sıklığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamızda Ocak 2013- Kasım 2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radyoloji Anabilim Dalında yapılan dinamik meme MRG tetkikinde kitlesel olmayan parlaklaşma saptanan 104 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Ege Üniversitesi Hastanesi Bilgi Sisteminde histopatolojik tanısı mevcut olmayan 25 olgu ve MRG'de kitlesel olmayan parlaklaşmaya eşlik eden kitle saptanan 18 olgu çalışma kapsamından çıkarıldı.

Çalışmaya dahil olan 61 olgunun yaşları 13 ile 75 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 48 idi. Altmış bir olguda 62 izole kitlesel olmayan patolojik kontrastlanma saptandı. Lezyonlar morfolojik özellikleri, dağılım ve kontrastlanma paternine, kontrastlanma kinetiğine, arka plan parlaklaşması durumuna ve ek bulgu varlığına göre sınıflandırıldı. 62 lezyonun histopatolojik sonuçları; 39'u malign (%62.9), 18'i benign (%29), 5'i yüksek riskli lezyon (%8.1) idi.

Görüntülemeler Siemens (Symphony Vision) marka 1,5T MRG cihazı ve Siemens (Verio) marka 3T MRG cihazı ile gerçekleştirildi. İncelemelerde konvansiyonel sekanslar ve kontrastlı dinamik görüntüler elde olundu. Kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusu dağılım şekli, iç kontrastlanma paternleri, kontrastlanma kinetikleri ve değerlendirmeleri Amerikan Radyoloji Koleji (ACR)

tarafından 2013 yılında basılan (5.Baskı) BI-RADS MRG Atlası'ndaki standart terminoloji kullanılarak yapıldı.

Çalışmaya dahil olan hastaların verileri istatistiksel değerlendirmeye alındı. İstatistiksel veriler IBM SPSS V.21 istatistik programı ile analiz edildi. İstatistik analizi, Ege Üniversitesi İstatistik Bölümü tarafından yapıldı. Analizlere ilişkin karar; veri setinde yer alan değişkenlerin ölçüm düzeyleri, sınıflama düzeyinde olmasından dolayı ilişkinlerin tespiti çapraz tablo kullanımlı ki-kare testi ile yapıldı. Bu testlerden Pearson ki kare ve Fisher ki kare sonuçları üzerinden değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven düzeyinde (α yanlış payı %0.05) dikkate alınarak değerlendirildi.

Bulgular:

MRG'de saptanan kitlesel olmayan parlaklaşma bulgularına dağılım açısından bakıldığında; sırasıyla fokal (%25.8), segmental (%22.6), multirejyonel (%22.6), rejyonel (%14.5), lineer (%8.1) ve diffüz (%6.5) tipler gözlemlendi. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde (farklı çalışmalarda değişken oranlarda da olsa); fokal dağılım paterni gösteren parlaklaşmalarda daha çok benign; segmental ya da rejyonel dağılım paterni gösteren lezyonlarda ise malign histopatolojik sonuçlar izlendi. Lezyonların iç kontrastlanması ise en sık heterojen tipte (%50) izlenirken, homojen (%19.4), kümeleşen halkasal (%16.1) ve küme (%14.5) şeklinde kontrastlanma yaklaşık benzer sıklıktaydı. Çalışmamızda hem malign olgularda hem de benign olgularda heterojen iç kontrastlanma en sık görülen iç kontrastlanma şekli idi. İç kontrastlanma özellikleri ile histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda dağılım paternleri arasında diffüz (%100), multirejyonel (%95.2) ve segmental (%90.5) tipler yüksek spesifite göstermekteydi. İç kontrastlanma tiplerinde ise kümeleşen halkasal (%95.2) ve küme tipinde (%90.5) yüksek spesifite saptandı. Kümeleşen halkasal kontrastlanmada %90, kümede %77 pozitif prediktif değerine ulaşıldı.

Arka plan parlaklaşmasına bakıldığında en sık 'minimal' (%50) daha sonra sırasıyla 'belirgin'(%19.3), 'ılımlı'(%17.8) ve 'hafif'(%12.9) boyanma saptandı. Arka plan parlaklaşması ile lezyonun malign olması arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu durum özellikle 'belirgin' ve 'asimetrik' arka plan parlaklaşmasında öne çıkmaktaydı.

Kitlesel olmayan parlaklaşma bulgusuna eşlik edebilen diğer bulgular incelendiğinde; meme başı çekintisi, cilt kalınlaşması ve invazyonu, ödem, yapısal distorsiyon, aksillar lenfadenopati, göğüs duvarı invazyonu gibi ek bulguların varlığı histopatolojik sonucun malign olacağını öngörmesi açısından anlamlı bulundu.

Kontrastlanma kinetiği açısından çalışmamızda hem benign hem malign lezyonlarda daha çok tip 2 ve 3 kontrastlanma kinetiğine rastlandı. Malign lezyonlarda tip 3 kontrastlanma kinetiği sıklığı daha fazla olsa da malign/benign lezyon ayırımında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, meme MRG’de kitlesel olmayan parlaklaşma gösteren alandan yapılan doku örneklenmesinin histopatolojik olarak nasıl sonuçlanacağını öngörmemize kinetik parametrelerin hiçbir katkısının olmadığı saptandı.

İmmünohistokimyasal belirteçlere (ER, PR, HER-2, Ki-67) dayanılarak yapılan meme karsinomu sınıflaması luminal A, luminal B, HER-2 ve triple negatif şeklinde idi. Çalışmamızda gerek kitlesel olmayan parlaklaşmanın dağılım paterni gerekse iç kontrastlanma özellikleri ile moleküler alt gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Olguların Ki-67 indeksleri <%10, %10-30, >%30 şeklinde kategorize edildi. Çalışmamızda fokal dağılım gösteren kitlesel olmayan malign lezyonların tamamında Ki-67 indeksi %10’un altında olduğunu saptandı. Diğer dağılım paternlerinde ise indeks %10-30 aralığında ve %30’un üzerinde bulundu. Bu nedenle mitotik indeksin lezyonların dağılım morfolojilerini ve paternlerini etkileyebileceği düşünüldü.

Sonuç:

Meme karsinomu kendine özgü klinik, histopatolojik ve moleküler özelliklere sahip farklı biyolojik davranışlar sergileyen heterojen bir tümördür. Memede manyetik rezonans görüntülemenin lezyon saptayabilme yeteneği ve problem çözücü yönü ile kullanım sıklığı ise gün geçtikçe artmaktadır. MRG’de kitlesel olmayan lezyonları tanımlamada ve değerlendirmede dağılım paterni, iç kontrastlanması, arka plan parlaklaşması ve ek bulgu özellikleri önemlidir. Histopatolojik olarak benign veya malign tanıyı öngörmeye bu morfolojik özellikler fikir verebilir. Moleküler özellikler tümör davranışını belirlemesinin yanında morfolojisini ve görüntüleme özelliklerini de etkilemektedir, ancak alt tip ayırımında altın standart histopatolojik incelemedir.

Özellikle görüntüleme rehberliğindeki biyopsi yöntemlerinin arttığı günümüzde, histopatolojik korelasyonda, MRG’de kitlesel olmayan kontrastlanmanın dağılım patern özelliği ile oluşan malign-benign öngörümüzü histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırarak, biyopsinin tekrarı ya da izlem protokolüne ilişkin kararımız tekrar değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Kitlesel olmayan parlaklaşma; meme MRG; histopatolojik korelasyon; moleküler sınıflama.



IX. ABSTRACT

HISTOPATHOLOGICAL CORRELATION OF NON-MASS ENHANCEMENT DETECTED IN BREAST MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Purpose:

The aim of this retrospective study is to evaluate the distribution patterns, morphologic properties, internal enhancement features and enhancement kinetics with a correlation of histopathologic diagnoses of non-mass enhancement (NME) in breast MRI. Additionally, in cases diagnosed with malignant tumors, we investigated whether internal enhancement features and distribution patterns of NME are correlated with molecular subtypes of breast cancer.

Materials and Methods:

We included 104 patients diagnosed with non-mass enhancement (NME) in breast MRI that were scanned in Ege University School of Medicine, Department of Radiology between January 2013-November 2015. Patients without histopathologic diagnoses (25 cases) and the ones with mass (18 cases) were excluded. Lesions were classified based on their distribution patterns, morphologic properties, internal enhancement features, enhancement kinetics, background parenchymal enhancement and presence of additional findings. The histopathological results of the lesions (n=62) were malignant (n=39, %62,9), benign (n=18, %29) and high risk lesions (n=5, %8.1).

Imaging was performed by Siemens Symphony Vision, 1,5T MRI, and Siemens Verio 3T MRI devices. Conventional sequences and contrast-enhanced dynamic images were obtained from these studies. NME distribution patterns, morphologic properties, internal enhancement features and enhancement kinetics and their evaluations were based on the lexicon described in ACR BI-RADS Atlas (5th edition, 2013).

Statistical analysis of the data obtained from the study was done with IBM SPSS (Statistical package for the social sciences) V21, by Department of Statistics at Ege University. Cross-tabulation and chi-square test were used since the components

of data consisted of classifications, mainly Pearson Chi-Square and Fisher's Exact test. Confidence intervals were chosen as %95 (with α error of %0.05).

Results:

Distribution patterns of NME's were distributed as focal (%25.8), segmental (%22.6), multiregional (%22.6), regional (%14.5), linear (%8.1) and diffuse (%6.5). In our study, similar to the other studies in the literature, focal distribution was associated with benign histology, while segmental or regional patterns were associated with malignant. Lesion enhancement with contrast was most commonly seen as heterogeneous type (%50), while homogeneous (%19.4), clustered ring (%16.1) and clumped (%14.5) internal enhancement patterns were of similar rates. Both in malignant and benign cases, the heterogeneous internal enhancement was the most common type of contrast enhancement. No significant association between internal enhancement characteristics and histopathologic results was found. Among distribution patterns, the most specific one was the diffuse type (%100), followed by multiregional (%95,2) and segmental (%90,5). Specificity among internal enhancement patterns were highest for the clustered ring (%95,2) and clumped (%90,5). Positive predictive values for the clustered ring and clumped were %90 and %77, respectively.

Background parenchymal enhancement was most commonly seen as minimal type (%50), followed by significant (%19,3), moderate (%17,8) and mild (%12,9). Association between background parenchymal enhancement and malignancy was also established, especially for 'significant' and 'asymmetric' types.

Other findings that may accompany NME were nipple retraction, thickening of skin and skin invasion, edema, structural distortion, axillar lymphadenopathy, chest wall invasion, which were found significant for prediction of malignancy.

Type 2 and 3 enhancement kinetics were the most common type for both malignant and benign lesions. While type 3 was seen more in malignant lesions, no significant associations were found for the distinction between malignant or benign lesions. The results were similar to the former studies in literature, parameters of enhancement kinetics did not play a role in predicting histopathological nature of tissues sampled from NME.

Breast carcinoma classification based on immunohistochemical studies were based on ER, PR, HER-2, Ki-67 positivities, and types were luminal A, luminal B,

HER-2 and triple negative. No associations between distribution patterns, internal enhancement patterns, and molecular subtypes were found. Ki-67 indices of cases were categorized as <10%, 10-30%, >30%. All of the non-mass malignant lesions with focal distribution had Ki-67 index <10%. For other distribution patterns, indices were 10-30% or >30%. We believe this finding shows mitotic indices might have effects on distribution patterns.

Conclusion:

Breast carcinomas are heterogeneous tumors which might show different clinical, histopathological and molecular properties. MRI of the breast is being used increasingly because of its ability to spot lesions and solve problems encountered. For evaluating NME in MRI, distribution patterns, internal enhancement features, background parenchymal enhancement and additional features are important, since they can give insight into benign or malignant nature of the lesion. While molecular phenotypes might effect tumor behavior, morphologic or imaging features, histopathologic studies are the gold standard for the distinction of subtypes.

In an age when image-guided biopsies are routinely performed, it might be wise to use enhancement and distribution properties of NME's in MRI for prediction of histopathologic results and for making correlations and for deciding on this basis whether to repeat the biopsy or to make changes necessary in follow-up protocols when in need.

Keywords: Non-mass enhancement; breast MRI; histopathologic correlation; molecular classification.

X. KAYNAKLAR

1. Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, et al. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. Clin Breast Cancer 2005; 6:391-401.
2. Kopans DB. The positive predictive value of mammography. Am J Roentgenol 1992; 158:521-526.
3. PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. Ann Intern Med 138 (3): 168-75, 2003.
4. Szabo et al 2003, Analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria.
5. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al. Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. JAMA 276 (1): 39-43, 1996.
6. Leung JW T. Screening mammography reduced morbidity of breast cancer treatment. AJR Am J Roentgenol 2005; 184: 1508-1509.
7. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27, 825 patient evaluations. Radiolgy 2002; 225: 165-175.
8. Segel M, Paulus D, Hortobagyi G. Advanced primary breast cancer: assessment mammography of response to induction chemotherapy. Radiology 1988; 169: 49-54.
9. Boulogianni G, Chrysosgonidis I, Drevelegas A. Diffusion weighted MRI and spectroscopy in invasive carcinoma of the breast at 3Tesla. Correlation with dynamic contrast enhancement and pathologic findings. Hippokratia. 2016;20(3):192-197.
10. Çavuşoğlu AÇ, Saydam S, Canda T, Sakızlı M. Tümör sınıflamasında yenilik çabaları. Meme Sağlığı Dergisi 2009;5:187-90.
11. Stewart JF, Rubens RD, Millis RR, et al. Steroid receptors and prognosis in operable (stage I and II) breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1983; 19:1381-1387.
12. Donegan WL. Tumour-related prognostic factors for breast cancer. CA Cancer J Clin 1997; 47:28-51

13. Contesso G, Mouriessse H, Friedman S, et al. The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5:1378–1386.
14. Meme Kanserinde Moleküler Alt Tiplere Göre Cerrahi Tedavi Yaklaşımları, *Yeni Tıp Dergisi* 2014;31:83-87
15. Tuncbilek N, Karakas HM, Oktem OO. Dynamic magnetic resonance imaging in determining histopathological prognostic factors of invasive breast cancers. *European Journal of Radiology* 53 (2005) 199–205.
16. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. In: Thorax: Breast. Moore KL. 4th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999; 72–79.
17. April EW. Clinically Anatomy. In: Introduction to Clinically Anatomy: Breast. 3rd edition. Williams&Wilkins A Waverly Company, 1996; 12–14.
18. Rosen PP. Breast pathology. 4th Edition. Philadelphia, Lipincott Williams Wilkins, 2002.
19. Ramsay D, Kent J, Hartmann R, Hartman P. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *Journal of Anatomy*. 2005;206(6):525-534.
20. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic Lesions of the Breast: Sonographic-Pathologic Correlation. *Radiology* 2003; 227:183–191.
21. Doshi DJ, March DE, Crisi GM, Coughlin BF. Complex Cystic Breast Masses: Diagnostic Approach and Imaging-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2007; 27:53–64.
22. Günhan Bilgen Işıl. Benign Meme lezyonları. Ayşenur Oktay, Meme hastalıklarında görüntüleme, 2014, Rotatıp kitapevi :277-332
23. Evan S. Siegelman, Mark A. Rosen. Body MRI. Çeviri: Deniz Çebi Olgun. Tüm Vücut MRG. Meme MR Görüntüleme. İstanbul Tıp Kitapevi 2008: 425-473.
24. Bassett LW, Jakson VP, Jahan R, Fu YS, Gold RH: Diagnosis of diseases of the breast, W.B. Saunders 1997.
25. Taskın F, Ünsal A, Meteoglu, Akdilli A. Memenin benign lezyonlarında sonografik arka akustik gölgelenme bulgusu. *Meme Sağlığı Dergisi* 2007; 3:19-25.

26. Dixon JM, McDonald C, Elton RA, et al. Risk of breast cancer in women with palpable cysts: a prospective study. *Lancet* 1999; 353:1742-5.
27. Bassett LW, Gold RH, Cove HC. Mammographic spectrum of traumatic fat necrosis: the fallibility of "pathognomonic" signs of carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 130:119-122.
28. Baum F, Fischer U, Fuzesi L, Obenauer S, Vosschenrich R, Grabbe E. The radial scar in contrast media-enhanced MR mammography. *Rofo* 2000; 172:817-823.
29. Shetty MK, Watson AB. Mondor's Disease of the Breast Sonographic and Mammographic Findings, *AJR* 2001; 177:893-896-31. Conant EF, Wilkes AN, Mendelson EB, Feig SA. Superficial thrombophlebitis of the breast
30. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007;370:485-49.2
31. Oktay Ayşenur, Memenin non invaziv karsinomları. Ayşenur Oktay, Meme hastalıklarda görüntüleme, 2014, Rotatıp kitapevi :335-347
32. Murillo Ortiz B, Botello Hernandez D, Ramirez Mateos C, Reynaga Garcia FJ. Benign breast diseases: clinical, radiological and pathological correlation. *Ginecol Obstet Mex* 2002; 70:613-618.
33. Hunter TB, Roberts CC, Hunt KR, Fajardo LL. Occurrence of fibroadenomas in postmenopausal women referred for breast biopsy. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:61-64.
34. Esen İçten Gül. Meme Manyetik Rezonans Görüntülenmesi. Ayşenur Oktay, Meme hastalıklarda görüntüleme, 2014, Rotatıp kitapevi :181-209
35. Breast Cancer Facts & Figures 2005- 2006. American Cancer Society, www.cancer.org 2006; 1-30. Erişim:www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2006PWSecured.pdf.
36. Evan S. Siegelman, Mark A. Rosen. *Body MRI*. 2005, s: 444-445
37. Brinck U, Fischer U, Korabiowska M, Jutrowski M, Schauer A, Grabbe E. The variability of fibroadenoma in contrast-enhanced dynamic MR mammography. *AJR Am Roentgenol* 1997; 168:1331-1334.
38. Zacharia TT, Lakhar B, Ittoop A, Menachery J. Giant fibroadenoma. *Breast J* 2003; 9:53.
39. Mahesh M., *Digital Mammography: An Overview*, *Radiographics* 2004; 24: 1747-1760

40. Weinzwieg N, Botts J, Marcus E. Giant Hamartoma of The Breast. *Plast Reconstr Surg* 2001; 15:1216-1220.
41. Ravakhah K, Javadi N, Simms R. Hamartoma of the Breast in a Man: First Case Report. *The Breast Journal* 2001; 7:266–86.
42. Journal club: Is Screening MRI Indicated for Women With a Personal History of Breast Cancer? Analysis Based on Biopsy Results Tal Arazi-Kleinman, Miri Skair-Levy, Einat Slonimsky, Bella Maly, Beatrice Uziely, Eugene Libson, and Tamar Sella *American Journal of Roentgenology* 2013 201:4, 919-927.
43. Evan S. Egelmen, Mark A. Rosen, Body MR Çeviri: Deniz Çebiogun, Tüm Vücut MR, Meme MR Görüntüleme. 1.baskı, İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2008: 435-461
44. Fisher U. Practical MR Mammography. 1st edition. In: Benign and Malign Changes. George Thieme Verlag, Stuttgart, 2004: 50-136.
45. Francis A, England D, Rowlands D and Bradley S. Breast papilloma: Mammogram, ultrasound and MRI appearances. *The Breast* 2002; 11:394–397.
46. Daniela BL, Gardnera RW, Birdwella RL, Nowelsb KW, Johnsonc D. Magnetic resonance imaging of intraductal papilloma of the breast. *Magnetic Resonance Imaging* 2003; 21:887–892.
47. Abramson AF. Benign lesions. *Breast MRI Diagnosis and Intervention*. Springer. 140-163.
48. Franceschini G, Masetti R, Brescia A, Mulè A, Belli P, Costantini M, Magistrelli A, Picciocchi A. Phyllodes Tumor of the Breast. *Magnetic Resonance Imaging Findings and Surgical Treatment*. *Breast J* 2005; 11:144-145
49. Foster ME, Garrahan N, Williams S. Fibroadenoma of the breast: a clinical and pathological study. *J R Coll Surg Edinb* 1988; 33:16-19.
50. Laé M, Gardrat S, Rondeau S, et al. MED12 mutations in breast phyllodes tumors: evidence of temporal tumoral heterogeneity and identification of associated critical signaling pathways. *Oncotarget*. 2016;7(51):84428-84438.
51. Cheung HS, Tse GM, Ma TK. “Leafy” pattern in phyllodes tumour of the breast: MRI-pathologic correlation. *Clin Radiol* 2002; 57:230-231.
52. Interlandi A, Busacca G. Adenomas of the nipple. *Minerva Chir* 2002; 57:699-702.

53. Goel NB, Knight TE, Pandey S, Riddick-Young M, Paredes ES, Trivedi A. Fibrous Lesions of the Breast: Imaging-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2005; 25:1547–1559.
54. Sabel MS. Overview of benign breast disease. Uptodate version 17.1, 2009.
55. Güllüoglu BM. Selim proliferatif meme lezyonlarına yaklaşım. *Meme Sağlığı Dergisi* 2009;5(4):182-186.)
56. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? *Radiology* 1999;211:101-110.
57. Topuz E, Aydın A. Meme kanseri. *Biyoloji, tanı, evreleme, tedavi*. 1. Basım İstanbul:Nobel kitabevi;2000. 136-138.
58. Evans A, Pinder S, Wilson R, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic and pathologic findings. *Am J Roentgenol* 1994;162:1307-11.
59. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mamographic and pathologic features. *Radiology* 1995; 197:387-395.
60. Robins SL, Kumar V. *Pathology*. Philadelphia: Saunders Company. 1987:855-872.
61. Coccuyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005 Feb;17(1):55-60.
62. Szabó BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* (2003) 13:2425-2435.
63. Liberman L, Morris EA, Dershaw D, Abramson AF, Tan LT. Ductal enhancement on MR Imaging of the breast. *Am J Roentgenol* 2003;181:519–525.
64. Kuhl CK, MRI of breast tumors. *Eur Radiol* 2000; 10:46-58.
65. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology* 1989 Jan;170(1 Pt 1):79-82.
66. Cardenosa G. *Breast Imaging Companion*. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001:231-269.

67. Sigelman ES, Rosen MA. Body MRG . Çeviri: Deniz Çebi Olgun. Tüm Vücut MRG. Meme MR Görüntüleme. İstanbul Tıp Kitabevi 2008;425-473.81
68. Nunes LW. Architectueal-based interpretations of breast MR imaging. Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America 2001;9:303-320.
69. Yenidünya S, Akyol G, Uluoglu O. Memenin Benign ve Malign Lezyonlarında Patolojik Yaklaşım. Türkiye Klinikleri Dergisi 1997;1:26-3.
70. Stavros AT. Breast Ultrasound. Philadelphia:Lippincott Williams, Wilkins 2004, 30. Kuzey GM. Temel Patoloji. 1. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi 2007.
71. Weinstein SP, Orel SG, Pruneda JM, et al. MR imaging of the breast in patients with invasive lobuler carsinoma. AJR Am J Roentgenol 2001;176:399-406.
72. Daniel B.Kopans. Breast Imaging, Third Edition, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2007;29-614.
73. Tan H, Li R, Peng W, Liu H, Gu Y, Shen X. Radiological and clinical features of adult non-puerperal mastitis. Br J Radiol 2013;86:20120657. doi: 10.1259/bjr.20120657
74. Belli P, Costantini M, Romani M, Pastore G. Role of magnetic resonance imaging in inflammatory carcinoma of the breast. Rays. 2002 Oct-Dec;27(4):299-305.
75. Günhan-Bilgen I, Ustun E, Memiş A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical and pathological findings in 142 cases. Radiology 2002;223:829-838.
76. Heywang-Köbrunner S.H, Dershaw D.D, Schreer I. Diagnostic Breast Imaging. Mammography, Sonography, Manyetic Resonans Imaging, and Interventionel Procedures. Second edition, 2001; 252–310.
77. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001; (30):96-102.
78. Jorge Blanco A, Vargas Serrano B, Rodriguez Romero R, Martinez Cendejas E. Phyllodes tumors of the breast. Eur Radiol 1999; 9:356-360.
79. Meme Kanserinde Moleküler Alt Tiplere Göre Cerrahi Tedavi Yaklaşımları, Aydan EROĞLU, Egemen ÇİÇEK Yeni Tıp Dergisi 2014;31:83-87.

80. Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2851-7.
81. Can Atalay, HER-2 pozitif meme kanserine cerrahi yaklaşım nasıl olmalı? Türkiye The Journal of Breast Health 2010 Vol: 6 No: 1 Cilt: 6 Sayı: 1
82. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fizigi. Ankara. Rekmay Ltd. sti. 2003;424-430.
83. Davis PL, Staiger MJ, Haris KB, Ganott MA, Klementavicenne J, Mc Carty KS. Breast cancer managements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat*, 1996; 37(1):1-9.
84. Kacł GM. Detection of breast cancer with conventional mammography and contrast enhanced MR imaging. *Eur Radiol*, 1998; 8: 194-200., 80. Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol*. 1997; 24(2):94-108.
85. Sardanelli F, Melani E, Ottonello C. Magnetic resonance imaging of the breast in characterizing positive or uncertain mammographic findings. *Cancer Detect Prev*. 1998; 22(1):39-42.
86. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis- correlation in invasive breast carcinoma. *N Eng J Med*, 1991; 324:1-8.
87. Chenevert TL, Helvie MA, Aisen AA. Dynamic three-dimensional imaging with partial k-space sampling: initial application for gadolinium-enhanced rate characterization of breast lesions. *Radiology* 1995; 196:135-142.
88. Yang WT, Lam WW, Cheung H. Sonographic, magnetic resonance imaging and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. *J Ultrasound Med*. 1997;16(12): 791-7.
89. Katarzyna J, Macura MD, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. PhD Patterns of Enhancement on Breast MR Images: Interpretation and Imaging Pitfalls *RadioGraphics* 2006;26:1719-1734.

90. Ertas G, Dursun M, Tunacı M, Gülçür HÖ. Kontrastı Arttırılmış MR Mammogramların Çözümlemesi Ve En Fazla Yogunluk-Zaman Oranına Göre Görüntü Olusturulması Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, B YOMUT 2004, İstanbul-Türkiye 31-36.
91. Evan S. Egelmen, Mark A.Rosen, Body MR Çeviri: Deniz Çebiogun, Tüm Vücut MR, Meme MR Görüntüleme. 1.baskı, İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2008: 435-461.
92. Kuhl CK. MRI of breast tumors Eur. Radiol. 2000; 10, 46±58, 26.
93. Harvey at all Breast MR Imaging Artifacts: How to Recognize and Fix Them, Radiographics 2007; 131-146
94. Pick PW, Lossifides A: Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma. Arch Pathol Lab Med 1984; 180:590–594.
95. Rauch DR, Edward H. PhD/ How to Optimize Clinical Breast MR Imaging Practices and Techniques on your 1.5 T System Radiographics 2006;26;1469-1484.
96. Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature Breast Cancer Res Treat. 2008 January; 107(1): 1-14.
97. Denise RA, Caroline C, Bruce JH. Imaging and cancer: Research strategy of the American College of Radiology Imaging Network. Radiology 2005; 235:741-751
98. Dong J, Wang D, Ma Z, Deng G, Wang L, Zhang J. Evaluation of optimized magnetic resonance perfusion imaging scanning time window after contrast agent injection for differentiating benign and malignant breast lesions. Experimental and Therapeutic Medicine. 2017;13(3):1069-1073.
99. Altunay E, Düşünceli E. Malign Meme Hastalıklarında Radyolojik Algoritma. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3:75-80.
100. Altuğ A. Benign Meme Hastalıklarında Radyolojik Algoritma. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3:65-74.
101. Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. Eur J Radiol 1997; 24(2):94-108.

102. Lee CH. Problem Solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(5):919-934.
103. Thomassin-Naggara, Isabelle, et al. "Nonmasslike enhancement at breast MR imaging: the added value of mammography and US for lesion categorization." *Radiology* 261.1 (2011): 69-79.
104. Contesso G, Mouriessse H, Friedman S, et al. The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1,010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 1987; 5:1378–1386.14.
105. Donegan WL. Tumour-related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:28–51.
106. Stewart JF, Rubens RD, Millis RR, et al. Steroid receptors and prognosis in operable (stage I and II) breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19:1381–1387.
107. Warwick J, Tabar L, Vitak B, Duffy S. Time-dependent effects on survival in breast cancer: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004; 100:1331–1336.
108. Dratwa, Chloé, et al. "Breast MR biopsy: Pathological and radiological correlation." *European radiology* 26.8 (2016): 2510-2519.
109. Ballesio, L., et al. "Non mass-like enhancement categories detected by breast MRI and histological findings." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 18.6 (2014): 910-917.
110. Newell, Dustin, et al. "Selection of diagnostic features on breast MRI to differentiate between malignant and benign lesions using computer-aided diagnosis: differences in lesions presenting as mass and non-mass-like enhancement." *European radiology* 20.4 (2010): 771-781.
111. Yabuuchi, Hidetake et al. Non-mass-like enhancement on contrast-enhanced breast MR imaging: Lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *Eur J Radiol* 2010;75:126 -132.
112. Cho, Yun Hee, et al. "Significance of additional non-mass enhancement in patients with breast cancer on preoperative 3T dynamic contrast enhanced MRI of the breast." *Iranian Journal of Radiology* 13.1 (2016).

113. Tozaki, Mitsuhiro, and Kunihiro Fukuda. "High-spatial-resolution MRI of non-masslike breast lesions: interpretation model based on BI-RADS MRI descriptors." *American Journal of Roentgenology* 187.2 (2006): 330-337.
114. Bae, Min Sun, et al. "Quantitative MRI morphology of invasive breast cancer: correlation with immunohistochemical biomarkers and subtypes." *Acta radiologica* 56.3 (2015): 269-275.
115. Alili, C., et al. "Correlation between MR imaging–prognosis factors and molecular classification of breast cancers." *Diagnostic and interventional imaging* 95.2 (2014): 235-242.
116. Müller-Schimpfle, M., et al. "Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast." *Radiology* 203.1 (1997): 145-149.
117. Kuhl, Christiane Katharina, et al. "Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results 1." *Radiology* 215.1 (2000): 267-279.
118. De Martini, Wendy B., et al. "Background parenchymal enhancement on breast MRI: impact on diagnostic performance." *American Journal of Roentgenology* 198.4 (2012): W373-W380.