



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MALİGN MEME KİTLELERİNDE 3.0 TESLA MRG'DE DİFÜZYON AĞIRLIKLİ
GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLER
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Ali ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2020



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MALİGN MEME KİTLELERİNDE 3.0 TESLA MRG'DE DİFÜZYON AĞIRLIKLİ
GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLER
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Ali ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Gökhan GÖKALP

Bursa – 2020

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	4
Memenin Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi.....	4
Memenin Embriyolojisi.....	4
Memenin Anatomisi ve Histolojisi.....	5
Meme Lezyonları.....	10
Benign Meme Lezyonları.....	10
Malign Meme Lezyonları.....	18
Memede Görüntüleme Yöntemleri.....	24
Mamografi.....	24
Ultrasonografi.....	27
Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	28
Meme Kanserinde Prognostik Faktörler ve Moleküler	
Alt Tipler.....	42
Prognostik Faktörler.....	42
Moleküler Alt Tipler.....	46
Gereç ve Yöntem	49
Bulgular	54
Olgu Örnekleri	77
Tartışma ve Sonuç	81
Kaynaklar	93
Ekler	107
Ek-1: Kısaltmalar	107
Teşekkür	109
Özgeçmiş	110

ÖZET

Çalışmamızın amacı meme kanserinde 3.0 Tesla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile elde edilen diffüzyon ağırlıklı görüntülemeye (DAG) görünen difüzyon katsayısı (ADC-apperent diffusion coefficient) değerinin tanıya katkısını ve prognostik faktörler ile ADC arasındaki ilişkiyi değerlendirilmektir.

Mayıs 2018 - Ocak 2020 tarihleri arasında departmanımızda dinamik meme MRG ve DAG uygulanan ve operasyon sonrası patolojisi invaziv meme karsinomu ile uyumlu 62 hasta çalışmaya alındı. Hastaların DAG bulgularından minimum ADC, ortalama ADC ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranı; kitlelerin klasik histopatolojik özellikleri ve moleküler prognostik biyobelirteçleri açısından değerlendirildi. Ayrıca diğer dinamik meme MRG bulguları ile histopatolojik bulgular karşılaştırıldı.

Minimum ADC ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranı ile grade arasında negatif, ortalama ADC ile boyut arasında pozitif korelasyon saptandı ($p < 0.05$). ADC değerleri ile moleküler biyobelirteçler (ER/PR durumu, Her2Neu ve Ki-67 gibi histopatolojik prognostik faktörler) ve tümörlerin moleküler alt tipleri başta olmak üzere diğer histopatolojik özellikler arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Multifokalite, multisentrisite ve kitlesiz boyanma durumu ile yüksek ADC değerleri arasında anlamlı ilişki izlendi ($p < 0.05$). Alıcı çalışma karakteristikleri (ROC-receiver operating characteristic) eğrisi analizinde; $\leq 1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{saniye}$ ortalama ADC eşik değerinin malign lezyonları normal meme dokusunda saptamada yüksek sensitivite, spesifite ve eğri altındaki alan (AUC-area under the ROC curve) değerine sahip olduğu saptandı.

Her-2 Zengin moleküler alt tipe sahip, aksiller lenf nodu (LN) tutulumunun eşlik ettiği, ER/PR negatif ve Her2Neu pozitif tümörlerin daha büyük boyuta sahip olduğu izlendi. Ayrıca Her2Neu pozitif tümörlerde daha yüksek oranda multifokal ve kitlesiz boyanma özellikleri saptandı. Multifokal,

multisentrik ya da kitlesiz boyanmaya sahip tümörlerde yaygın in situ komponent; multifokal tümörlerde aksiller LN tutulumu daha sık izlendi. Tip 1 boyanma gösteren kitlelerin tamamında hafif düzeyde peritümoral lenfositik infiltrasyon saptandı.

Sonuç olarak DAG bulguları ve ADC değerlerinin meme kanseri prognozunu saptamada rol alabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: ADC, Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, Meme kanseri, MRG, Prognostik faktör.

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING FINDINGS AND MOLECULAR BIOMARKERS ON 3.0 TESLA MRI IN MALIGNANT BREAST MASSES

The aim of our study was to evaluate the contribution of diffusion-weighted imaging (DWI) and apperent diffusion coefficient (ADC) values obtained by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging (MRI) to the diagnosis and the relationship between prognostic factors and ADC in breast cancer.

Between May 2018 and January 2020, 62 patients who underwent dynamic breast MRI and DWI in our department and whose post-op pathology is compatible with invasive breast carcinoma were enrolled in the study. Minimum ADC, mean ADC and lesion/normal breast mean ADC ratio from the DWI findings of the patients were evaluated in terms of classical histopathological characteristics and molecular prognostic biomarkers of the masses. In addition, dynamic breast MRI findings were compared with DWI and histopathology findings.

A positive correlation between mean ADC and size, also a negative correlation between minimum ADC, lesion/normal breast mean ADC ratio with grade was found. There was no significant correlation between ADC values and molecular biomarkers (histopathological prognostic factors such as ER/PR status, Her2neu and Ki-67), other histopathological features, especially molecular subtypes of tumors. A significant correlation was observed between multifocality, multicentricity and nonmass enhancement status with high ADC values. In receiver operating characteristics (ROC) curve analysis; it was found that the mean ADC threshold value of $\leq 1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ had a high sensitivity,

specificity and area under curve (AUC) value when detecting malignant lesions in normal breast tissue.

It was observed that HER-2 enriched molecular subtype, accompanied by axillary lymph node (LN) involvement, ER/PR negative and Her2neu positive tumors had a larger size. In addition, higher rates of multifocal and nonmass enhancement were found in Her2Neu positive tumors. Extensive in situ component in tumors with multifocal, multicentric or nonmass enhancement; axillary LN involvement was more common in multifocal tumors. Mild peritumoral lymphocytic infiltration was detected in all masses with type 1 enhancement.

In conclusion, it is believed that DWI findings and ADC values may perform a role in determining the prognosis of breast cancer.

Keywords: ADC, Diffusion-weighted imaging, Breast cancer, MRI, Prognostic factor.

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlar arasında %24 oranla en sık görülen kanser olup, her yıl yaklaşık 2 milyonu aşkın kadını etkilemektedir. Kadınlarda görülen kansere bağlı ölüm sebeplerinde %15 ile ilk sırada yer almaktadır. 2018 yılında dünya genelinde yaklaşık 627.000 kadının meme kanserinden öldüğü tahmin edilmektedir (1).

Bu açıdan kadınların önemli sağlık sorunlarından birisi olan meme kanserinde mortalite ve morbiditeyi azaltan en önemli etken erken tanı ve tedavidir (2,3). Bu yüzden meme kanseri tarama programları tüm dünyada yaygın bir sağlık politikası olarak benimsenmiştir.

Meme kanseri taramasında kendi kendini muayene, klinik muayene ve mamografi kullanılmaktadır. Meme kanseri taramasında temel görüntüleme yöntemi olan mamografinin lezyon saptama duyarlılığı %75-90'dır (4).

Ancak yoğun meme parankiminde mamografinin duyarlılık oranı düşmektedir. Bu gibi dens meme nedeniyle mamografinin yetersiz kaldığı hastalarda ve genç hastalarda başvurulacak ek yöntem ultrasonografidir (USG). USG, lezyonların solid/kistik özelliklerinin anlaşılmasında, sonoelastografi uygulamalarıyla sertliğinin ve doppler uygulamaları ile vaskülarizasyonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Yüksek oranda kullanıcı deneyimine bağlı bir yöntem olan USG, mikrokalsifikasyonları değerlendirmede ve invaziv olmayan kanser olgularını saptamada yeterli değildir (5-7).

Görüldüğü üzere geleneksel yöntemler ile yoğun meme parankimine sahip olan hastaların ya da non-invaziv kanserli hastaların değerlendirilmesi yetersiz kalabilmekte ve bazı problemler yaşanabilmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi bu gibi durumlarda meme lezyonlarını değerlendirmek için giderek artan sıklıkta tercih edilen radyolojik yöntem olmaktadır.

Yapılan alışmalar MRG ile meme kanserinde multifokal odak değerlendirmesinin ve karşı memenin değerlendirilmesinin daha etkili bir şekilde yapılabilidiğini, MRG'nin biyolojik olarak agresif karakterdeki duktal karsinoma insitu (DCIS) vakalarını göstermede mamografiye göre çok daha etkin bir yöntem olduğu göstermiştir (8).

Ayrıca implant komşuluğundaki meme dokusunun değerlendirilmesi, cerrahi geçirmiş ve radyoterapi görmüş memenin değerlendirilmesi, yeni teşhis edilen meme kanseri olan hastaların ameliyat öncesi değerlendirilmesi, neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen meme kanseri hastalarının değerlendirilmesi, meme koruyucu tedaviyi takiben pozitif cerrahi sınırları olan meme kanseri hastalarının değerlendirilmesi, metastatik aksiller lenfadenopatisi olan ve primer malignitesi bilinmeyen hastaların değerlendirilmesi ve yüksek riskli kadınlarda meme kanseri taraması da American College of Radiology(ACR) uygulama kılavuzlarında meme MRG'nin endikasyonları olarak tanımlanmıştır (9).

Yüksek kontrast rezolüsyonuna sahip olması, çoklu planda inceleme (multiplanar) ve dinamik kontrastlı görüntüleme yapılabilmesi, iyonizan radyasyon içermemesi ve lezyonlarda morfolojik ve kinetik analizlere olanak tanınması MRG'nin avantajlarındandır (7,10).

Bu avantajlarına karşın meme MRG'nin dezavantajları da mevcuttur. MRG'nin mamografiye kıyasla yüksek olan duyarlılığına karşın, zgllğnde geniş aralık (%37-97) görülmektedir (11,12). Bu geniş özgüllük aralığının temel nedenleri; benign ve malign lezyonların benzer kontrast tutulumu gösterebilmesi, hormonal siklustaki değişikliklere bağlı olarak normal fibroglandüler dokunun fokal odaklar şeklinde kontrast tutabilmesidir (7,12,13).

Ek olarak MRG'nin yüksek işlem maliyeti, tarama zamanının uzun olması, kontrast madde gereksinimi, klostrofobik hastalarda ve obez yada aşırı büyük göğüslere sahip hastalardaki uygulama problemleri gibi dezavantajları da mevcuttur (14,15).

Bu sebeplerle inceleme süresini kısaltan, görüntüleme kalitesini arttıran, lezyonlarda ayırıcı tanı ve daha detaylı değerlendirme yapılmasına olanak sağlayan ek sekanslar araştırılmaktadır. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) bu MRG sekanslarından biridir.

DAG, su moleküllerinin dokudaki rastgele hareketini ölçmeye yarayan bir sekanstır. Bu hareket doku mikroyapısından ve hücre yoğunluğundan etkilenmektedir (16). Kanserde artan hücre yoğunluğu nedeniyle dokudaki suyun hareketinde azalma gözlenir. Ayrıca bu sekansta kısa bir çekim süresinde görüntüler elde edilir ve kontrast madde uygulaması gerekmez.

Görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient, ADC) DAG'den elde edilen, suyun difüzyonunun kantitatif değerlendirilmesini sağlayan ölçümler ve bunları içeren haritalardır (16).

Meme kanserinde tanıdan sonraki doğal seyir hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip olan ve takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkmakta iken diğerleri sağlıklı olarak yaşamaya devam etmektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır.

Bunlardan bazılarının (tümör çapı, koltuk altı tutulumu, tümörün histolojik özellikleri) prognoz belirlemedeki rolü iyi bilinmesine rağmen; hormon reseptörleri, tümör proliferasyon hızı, moleküler prognostik faktörlerle ilgili çalışmalar sürmektedir (17,18).

Difüzyon meme MR ile histopatolojik prognostik faktörler arası ilişki son birkaç yılda çalışılmış olup literatürde farklı sonuçlar bildirilmektedir. Çalışmalarda DAG ve ADC ölçümlerinin malign-benign meme lezyonlarının ayırıcı tanısında yüksek doğruluk oranına sahip olduğu belirlenmiş ve ADC değerleri ile prognostik faktörler arası ilişki olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (19-23).

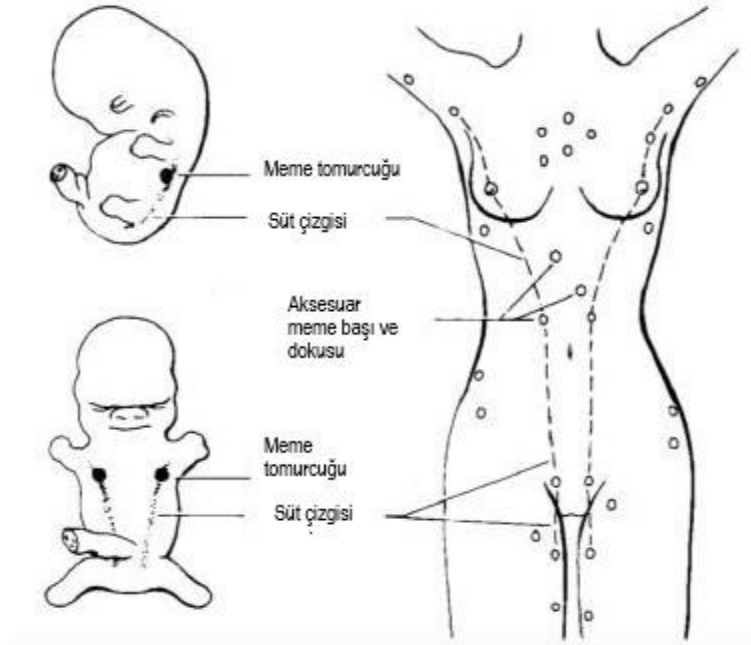
Bu çalışmanın amacı meme kanserinde DAG ve ADC değerinin tanıya katkısını ve prognostik faktörler ile ADC değeri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

I. MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

1) Memenin Embriyolojisi

Memenin gelişimi embriyolojik olarak çeşitli evrelerde gerçekleşmektedir. Meme, ektodermin bir meme tomurcuğu oluşturmak için mezoderm içine doğru büyümesinden gelişir ve memenin glandüler kısmı ektodermden köken alır. Fetal gelişimin 5.- 6. haftasında, ektodermal ilkel süt çizgisi olarak adlandırılan iki kalınlaşmış ektoderm bandı kasık ve aksilla arasında gelişir (Şekil 1).



Şekil-1: İlkel süt çizgisi ve olası aksesuar meme dokusu lokalizasyonları
(24)

Pektoral bölgedeki meme kabartısı ile aksillaya uzanan Spence kuyruğu dışındaki süt çizgisinin diğer bölümleri 9. haftaya kadar atrofiye uğrar. Bu bölge basal hücrelerden oluşan memebaşı tomurcuğudur. Yassı epitelyal hücreler 12. haftada yüzeyden memebaşı tomurcuğuna göç ederler. Epitelyal hücreler meme duktusları şeklinde aşağı doğru büyüyüp lobüler tomurcuklar olarak sonlanırken, mesenkimal hücreler memebaşı ve areolanın düz kas hücrelerine farklılaşırlar. Böylece birincil tomurcuktan 16-24 ikincil tomurcuk oluşur. Bu aşamalarda olan eksiklikler bazı konjenital anomalilere yol açar. En sık (%1-6) aksillada ektopik meme dokusuna rastlanır. Bu dokuda hem fibrokistik değişiklikler hem de kanser oluşabilir. Bu anomali 9. haftada süt çizgisinin tam olarak atrofi olamamasından kaynaklanır (25).

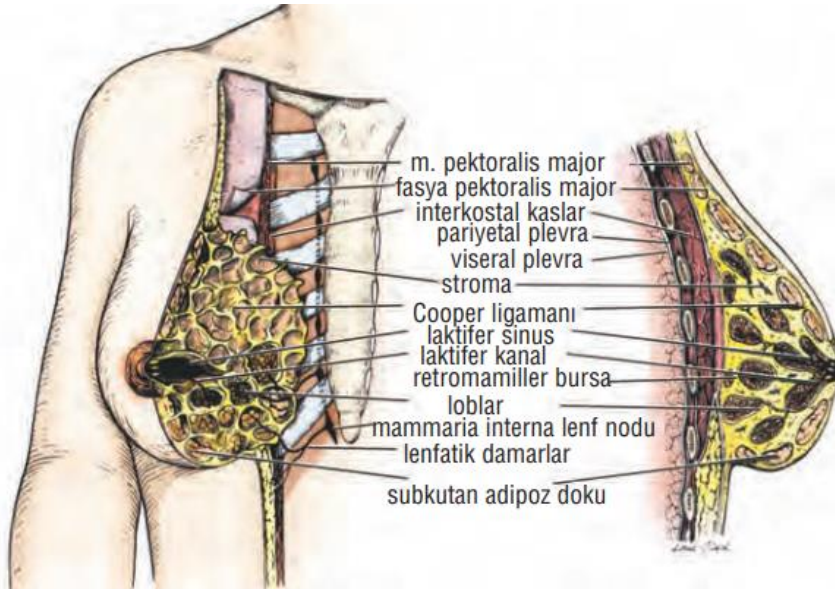
İkincil göğüs tomurcukları zamanla daha da gelişecek ve dallanacak, ancak bu süre zarfında katı yapılar olarak kalacaktır. Tomurcukların uçları 16. haftada salgı alveolleri haline gelir. 2. trimesterde ter bezleri, sebasöz bezler ve memebaşı etrafında Montgomery bezlerine dönüşecek apokrin bezleri oluşur. Gelişimin 20. haftasından başlayıp 32. haftaya kadar devam eden süreçte göğüs tomurcukları, laktiferöz duktusları oluşturacak şekilde kanalize olurlar. Bu kanallar, meme başı-areola kompleksi haline gelecek olan sığ bir meme çukuruna açılır. Doğumdan önceki son haftalarda (32 ila 40. haftalar arasında) parankimal farklılaşma meydana gelir. Lobüller ve alveoller gelişmeyi tamamlar. Son olarak, meme başı-areola kompleksi mezenkim proliferasyonu ile gelişir ve pigmente olur (26,27).

2) Memenin Anatomisi ve Histolojisi

Meme ektoderm kaynaklı modifiye apokrin bir bezdir. Meme dokusu hem kadınlarda hem erkeklerde bulunmasına rağmen meme bezleri sadece kadınlarda puberteden sonra gelişme göstererek postpartum dönemde

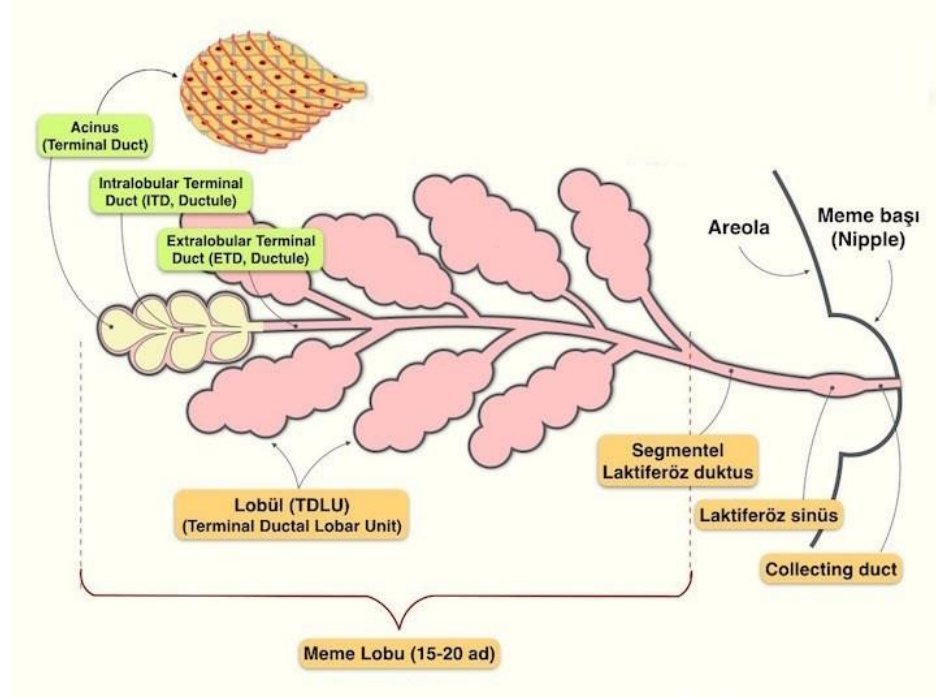
fonksiyonel olmakta ve süt bezlerinden yenidoğan bebeği beslemeye yönelik süt salgılanmaktadır. Erkeklerde ise rudimentedir.

Yetişkin meme, dikey ekseninde ikinci ve altıncı / yedinci kaburgalar arasında ve yatay ekseninde sternal kenar ve midaksiller çizgi arasında uzanır. Meme dokusu ayrıca Spence'ın aksiller kuyruğu olarak aksillaya doğru uzanmaktadır. Yüzeysel pektoral fasya memeyi sarar ve yüzeysel karın fasyası (Camper) ile devamlılık gösterir. Memenin alt yüzü, pektoralis major ve serratus anterior kaslarının ön yüzünü kaplayan derin pektoral fasya üzerinde yer alır (28). Bu iki fasyal tabakayı parankime destek veren ve meme dokusunu septasyonlara ayıran Cooper ligamanları birleştirir. Malign meme lezyonlarında deride portakal kabuğu görünümüne neden olan çekintiler bu yapıların infiltrasyonu ve fibrozisinden kaynaklanır (29). Derin pektoral fasya ve meme dokusu arasında gevşek bağ dokusundan oluşan bir potansiyel boşluk (retromammarian bursa) bulunmaktadır (Şekil 2). Bu alanın varlığı pektoral fasyanın, altında bulunan pektoralis major, serratus anterior and eksternal oblik kas gruplarıyla ilişkili olarak memenin sınırlı oranda hareketine izin vermektedir.



Şekil-2: Memenin tanjansiyel ve sagital kesimi (25)

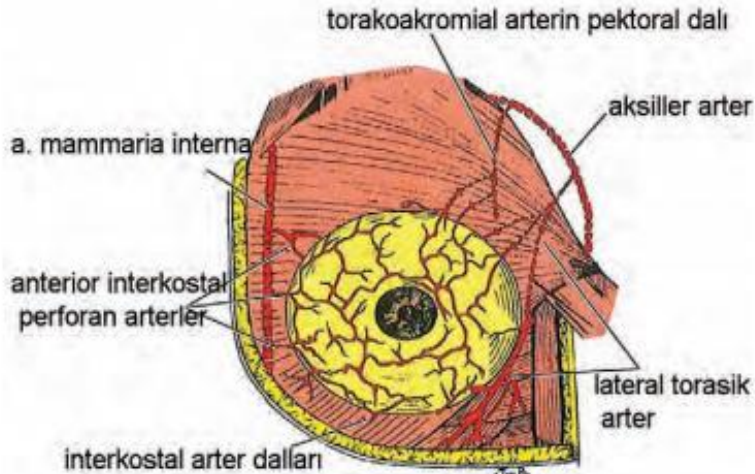
İnsanlarda meme dokusu duktus ve asinüslerden oluşan epitelyal dokular ile yağ (büyüklüğü oluşturan asıl komponent) ve bağ dokusundan oluşan stromadan meydana gelir. Meme bezi tübüloalveolar yapıda yaklaşık 15-20 lobdan oluşur. Bu loblar birbirinden bağımsız yapılardır. Her bir meme lobu 20-40 lobülden oluşmaktadır. Lobüller ve lobüllerin salgısını boşalttığı intralobüler terminal kanallar, lobül dışına uzanan ekstralobüler terminal duktus ile birlikte terminal duktal lobüler üniteyi (TDLÜ) oluşturur. TDLÜ memenin en küçük fonksiyonel yapısal birimidir. Her bir TDLÜ 10-100 asinüsden oluşur ve terminal duktuslara dökülür. Terminal duktuslar subsegmental duktuslara açılır, bunlarda birleşerek segmental (laktifer) duktusu oluşturmaktadır. Her bir laktifer duktus meme başına doğru seyir gösterip laktifer sinüs olarak isimlendirilen dilate segmentlerini oluşturup, meme başında birleşir. Meme başına ampulla ismi verilen kısımla açılırlar. TDLÜ çoğu invaziv meme patolojisinin geliştiği yerdir (Şekil 3) (30).



Şekil-3: Memenin segmental anatomisi ve TDLÜ

Memenin şekil, boyut ve fizyolojisi kadının hayatı boyunca sürekli değişmektedir. Puberteden sonra her menstruel siklusa gonadotropik hormon düzeylerindeki değişikliklere bağlı, gebelik ve laktasyonda progesteron ve prolaktin artışına bağlı glandüler doku artışı gözlenmektedir. Menapozda ise memelerde involüsyon görülmektedir. Areola meme santralinde yer alan pigmente meme başıdır. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde rengi daha da koyulaşmaktadır. Areolada yüzeyde kabarıklıklar oluşturan montgomery tüberkülleri adı verilen yağ ve ter bezleri bulunur. Bu bezler gebelikte genişler ve ürettikleri yağlı salgı ile meme başını ve areolayı emzirme süresince oluşabilecek mekanik hasara karşı korurlar (30).

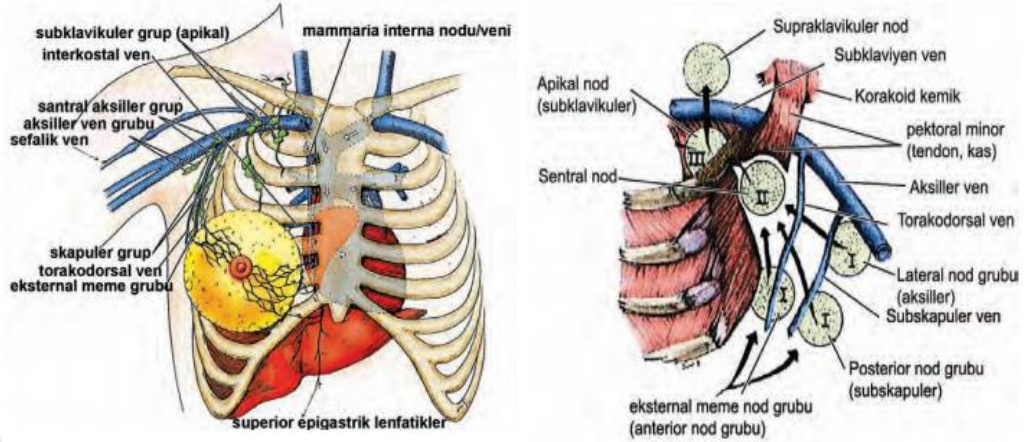
Memenin kanlanması başlıca üç arter tarafından sağlanmaktadır. Memenin lateral kesimini besleyen aksiller arterin dalları; üst torasik arter, lateral torasik ve subskapular arterler ve torakoakromial trunkusun pektoral dallarıdır. Memenin medial kısmını, memebaşı ve areolayı ise internal torasik (mammarian) arter ve perforan dalları besler. Ayrıca torasik aortanın dalları olan posterior interkostal arterlerin bazıları da meme beslenmesine katılmaktadır (Şekil 4) (25).



Şekil-4: Meme, aksilla ve göğüs duvarlarının arteriyel beslenmesi (25)

Memenin venleri yüzeysel ve derin venler olarak iki grupta değerlendirilebilir. Memenin yüzeysel venleri areola etrafında ve derinin hemen altında geniş bir ven ağı meydana getirirler. Yüzeysel venler sternum kenarı yönünde birbirine yaklaşır, v. internal torasik (mammarian) vene açılmak üzere perforan venlere katılırlar. Derin venler ise; memenin en büyük venleri olan ve internal torasik vene dökülenler, boyut ve dağılımları daha farklı olan ve aksiller vene dökülenler ve interkostal venlere dökülenler olmak üzere üç ana gruba ayrılır. İnterkostal venler ayrıca vertabral venler ile doğrudan ilişkilidir. Batson pleksusu adı verilen memenin venöz drenajında yer alan vertebral ven dalları, meme kanserlerinde vertebra metastazlarından sorumludur (31).

Meme kanseri metastazlarında lenfatik drenaj önemli yer tutmaktadır. Lenfatik sistem yüzeysel ve derin lenfatik pleksustan oluşur. Bunlar, areola altındaki subareolar pleksus ile meme bezinin arkasında ve m. pektoralis majör'ün önünde yer alan memenin derin pleksusudur. Her iki pleksus subareolar bölgede anastomoz yapar. Memenin lenfatik drenajının %75'i aksiller lenf nodlarına gerçekleşir. Aksiller lenf nodları; eksternal mammarian lenf nodları, skapular lenf nodları, santral lenf nodları, interpektoral lenf nodları, aksiller ven lenf nodları ve subklavikular lenf nodları olarak 6 grupta sınıflandırılır. Diğer bir sınıflama cerrahi olarak pektoralis minör kasına göre yapılır. 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 (29,30). Ayrıca parasternal (internal mammarian) lenf nodları memenin toplam lenfatik akımının %3-25'ini almaktadır ve tümörlerin karşı memeye metastazından sorumludur (Şekil 5).



Şekil-5: Memenin lenfatik drenajıyla ilişkili başlıca lenf nodu nodu grupları ve bunların pektoralis minör kasıyla komşuluklarına göre sınıflandırılması (25)

Memenin innervasyonu 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları aracılığı ile olmaktadır ve 4. interkostal sinir dalları memebaşını innerve etmektedir. Ayrıca 2. ve 3. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları ile C3 ve C4'ten gelen supraklaviküler sinirler memeyi innerve edebilirler. Meme dokusuna ilerleyen ince sinirler meme derisinin duysal bilgisini, kan damarları ve meme başındaki düz kasları innerve eden sempatik lifleri taşımaktadır (32).

II. MEME LEZYONLARI

1) Benign Meme Lezyonları

a) Kistler

Terminal duktal lobuler ünitten kaynaklanan, yuvarlak veya oval şekilli, içi seröz sıvı dolu, boyutları birkaç mm'den birkaç santimetreye kadar değişebilen lezyonlardır (29). Soliter veya multiple olabilirler. Kistler, basit veya kist içine kanama, kistin enfekte olması, kist lümeninde veya duvarında gelişmiş

neoplastik süreci tanımlayan kompleks yapıda olabilirler (33). Sıklıkla asemptomatiktir ve insidental olarak saptanır (34). Nadiren ağrıya neden olabilir.

USG, kist tanısı koymada ilk tercih edilecek yöntemdir (35). Basit kistler US'de düzgün konturlu, ince duvarlı, anekoik ve homojen içyapıda izlenir. Posteriorunda akustik güçlenme gözlenir. Anekoik görünümde veya içerisinde ince septalar izlenen kistlerde ileri tetkik gerekli değildir (33,35–37). Mamografide, meme dokusu ile eş veya yüksek dansitede radyoopak kitleler, yuvarlak ya da oval şekilli, iyi sınırlı lezyonlar olarak izlenir. Kistler mamografide solid lezyonlardan ayırt edilemez ve USG ile incelenmesi gerekmektedir. MRG'nin kist tanısında yeri yoktur. Ancak, neoplazi kuşkusunda, kontrast madde tutulumunun olmaması maligniteyi ekarte etmede destekleyicidir (38). T1A görüntülerde çevre dokularla kıyaslandığında hipointens olarak izlenir. Ancak kist içinde kan elemanları bulunması durumunda, sıvı-sıvı seviyesi ve hiperintens görünüm oluşabilir. T2A görüntülerde ise basit kistler hiperintens olarak izlenir. Kontrast enjeksiyonu sonrası, kist duvarı kontrast tutabilir ancak duvar ince ve uniform olarak izlenmelidir (39).

b) Fibrokistik değişiklik

Memenin en sık lezyonudur (40,41). Meme şikayeti olanların %60-70'inde saptanabilir. Sıklıkla 20-50 yaş arası kadınlarda görülür. Fibrokistik değişiklik, duktus ve stromanın benign değişikliklerinden gelişir. Histolojik olarak incelendiğinde; makro ve mikro kistler, adenozis, atipili veya atipisiz epitelyal hiperplazi, apokrin metaplazi, radyal skar ve papillom gibi solid lezyonlar saptanabilir (25,33,42,43). Küçük duktusların proteinöz sıvı ile dilatasyonu sonucu kist oluşumu en sık değişikliktir. Stromal fibrozis ve kalsifikasyon oluşabilir (44).

Fibrokistik değişiklikler düzgün ve hareketli, baskı uygulandığında ezilebilir kitlelerdir. Klinikte ağrı, hassasiyet, ele gelen kitle şeklinde fark edilebilir. En sık görülen semptom siklik meme ağrısıdır. Fokal, bölgesel veya yaygın; unilateral veya bilateral olarak izlenebilir. Fibrokistik değişiklikte atipili

veya atipisiz epitelyal proliferatif değişiklikler yok ise malignite riski taşımaz (25,45).

Tanıda US, mamografi, MR, biyopsi kullanılabilir. US'de kistler basit, komplike ve kompleks olarak 3 şekilde değerlendirilir. Mamografide adenozis alanları; dağınık punktat kalsifikasyonlar, fibrozis de; fokal asimetrliler ve kaba kalsifikasyonlar şeklinde gözlenebilir. MR görüntülemesinde meme parankiminde dağınık yerleşimli 5 mm'den küçük fokal kontrast tutulumları izlenir (35–37,46).

c) Fibroadenom

Fibroadenomlar, memede gözlenen en sık solid ve benign özellikli lezyonlardır (47). Tüm kadınların yaklaşık %10'unda izlenir (48). Tüm yaş gruplarında gözlenebilen, östrojen ile ilişkili yavaş büyüyen tümörlerdir (49). Puberteden itibaren görülmeye başlar, en sık 2. ve 5. dekadlar arasında görülür ve menopoz sonrası görülme sıklığı azalır. Fibroadenomların nasıl geliştiği net olarak bilinmemektedir, ancak meme lobullerindeki asinusların etrafındaki bağ dokusunun idiyopatik proliferasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Fibroadenomlar sıklıkla soliter izlenir ancak bilateral ve %10-20 oranında multipl olabilir (39,50).

Mikroskopik olarak epitelyal ve stromal içerik dağılımına göre, perikanaliküler ve intrakanaliküler olmak üzere 2 farklı büyüme paterni gözlenir (33). Ancak bu ayrımın pratikte bir önemi yoktur. Fibroadenomlar sıklıkla düzgün konturlu, mobil, yavaş büyüyen ve 3 cm'den küçük tümörlerdir. Gebelik ve laktasyon sırasında boyutlarında artış görülür, menopoz sonrası ise küçülür (51). Genç yaşlarda epitelyal komponent, ileri yaşlarda ise fibrotik komponent daha baskın halde gözlenir. Juvenil fibroadenomlar; tüm fibroadenomların %0.5-2 sini oluşturur, adolesan yaş grubunda görülür ve hızlı bir şekilde büyür. Klasik fibroadenomlara göre daha büyük ve hipervasküler ve daha selülerdir (52,53). Dev fibroadenomlar; 5 cm'den daha büyük olan ve sıklıkla gebelik ve laktasyon dönemi görülen fibroadenomlardır. Kompleks fibroadenomlar; içerisinde 3mm'den büyük kistler, sklerozan adenosiz, epitelyal kalsifikasyonlar ve papiller apokrin hiperplazi gözlenen lezyonlardır (46,52,54).

Kompleks fibroadenomlar, basit fibroadenomlara göre kanser gelişiminde daha yüksek riskle ilişkilidir (55). Fibroadenomlardan malignite gelişmesi nadirdir ancak normal popülasyona göre 1,3-1,9 kat arttığı bildirilmiştir (49,56,57). En sık gelişen kanser ise %65 oranında görülen lobuler karsinomdur (58).

Fibroadenomlarda yaşla birlikte stromal dokuda mukoid dejenerasyon ve hyalinizasyon gelişmesiyle birlikte kalsifikasyon gözlenebilir. Nadiren pleomorfik mikrokalsifikasyonlar gözlenirken (49) sıklıkla 'pop-corn' olarak adlandırılan makrokalsifikasyonlar gözlenir. Mamografide gözlenen patlamış mısır (pop-corn) şeklindeki kalsifikasyonlar, fibroadenom için tanı koydurucudur (36,46,54). Fibroadenomlar, mamografide homojen dens görünümündedir ve çevre dokulardan keskin sınırlarla ayrılır (34,58). US'de iyi sınırlı, düzgün konturlu, oval şekilli ve hareketlidir. Homojen internal eko paterninde izlenen fibroadenomlarda posterior akustik güçlenme veya posterior akustik gölgelenme gözlenebilir. MRG'de T1A görüntülerde, komşu meme parankimi ile değerlendirildiğinde izointens veya hafif hipointens olarak izlenir. T2A görüntülerde epitelyal dokudan zengin fibroadenomlar hiperintens, fibrotik komponentten zengin olanlar ise hafif derecede hipointens ya da izointens olarak izlenir. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası T1A görüntülerde fibrotik komponenti yüksek fibroadenomlar ya hiç kontrast tutmaz ya da çok az kontrast tutulumu gösterirken epitelyal komponent bakımından zengin fibroadenomlarda ise hızlı ve yoğun kontrast tutulumu izlenir. Düşük seviyeli, giderek artan tarzda kontrast tutulumu en tipik olanıdır, ancak plato veya wash out şeklinde kontrast tutulum paternleride %20 oranında görülebilmektedir. İnce kontrast tutmayan septasyon varlığı fibroadenom için spesifik bir özelliktir ve fibrotik tümöral komponente bağlı olarak izlenir (59). Fibroadenomlar görüntüleme yöntemlerinde saptandıktan sonra kesin tanı biyopsi ile koyulur.

d) Adenom

Nadir görülen meme lezyonlarıdır, benigndir ve genç kadınlarda gözlenir (38,60). Klinik olarak ağrısız, mobil ve iyi sınırlı kitleler olarak saptanır. Histolojik olarak değerlendirildiğinde, stromal komponent içeren benign epitelyal

dokudan oluştuğu izlenir. Bu lezyonlar fibroadenoma dönüşebilir. Malign transformasyon hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. İki alt grupta incelenebilir. Tübüler adenomlar; küçük tübüler lezyonların proliferasyonu sonucu oluşan psödokapsül ile  evre dokulardan ayrılır, daha çok genç kadınlarda görülür ve iyi sınırlıdır. Laktasyon adenomları; hipertrofiye gland ve sekonder oluşan sekretuar ürünlerden oluşur, gebelik sırasında veya postpartum dönemde izlenir (29,61).

Mamografide iyi sınırlı; yuvarlak, oval veya lobüle şekilli; homojen dansiteli lezyonlar şeklinde izlenir. Halo bulgusu ve nadir de olsa mikrokalsifikasyonlar gözlenebilir. US'de iyi sınırlı, oval şekilli, homojen ekojenitede izlenmektedir. Posterior akustik güçlenme veya posterior akustik gölgelenme gözlenebilir (34,62). MRG'de meme parankimi ile karşılaştırıldığında T1A görüntülerde hafif hipointens, T2A görüntülerde belirgin hiperintens olarak izlenirler. Kontrast enjeksiyonu sonrası homojen boyanma gözlenir. Olguların çoğunda erken arteryel fazda yoğun ve hızlı boyanma gözlenir ve bunun aksine hızlı bir yıkanma olmaz ve zamanla artış gösterebilen veya plato çizen boyanma paterni izlenir (33,38).

e) Papillom

Duktal epitelin hiperplastik proliferasyonudur. Duktal sistemin herhangi bir yerinde görülebilirken, sıklıkla meme başına yakın laktiferöz duktuslarda subareolada yerleşir. Soliter veya multiple olabilir. Multiple olduklarında sıklıkla periferel yerleşirler ve hiperplastik değişiklik gösterebilirler (63). Hemen her yaş grubunda gözlenmekle birlikte, sıklıkla 30-50 yaşlarında g r l rl r. Kanlı veya seröz meme başı akıntısının en sık nedenidir. Papillom tanısı alan olguların da yaklaşık yarısında, kanlı-patolojik meme başı akıntısı gelişmektedir (64). Epitelyal hiperplazi gözlenmesi nedeniyle, periferel intraduktal papillomlarda %8-10 oranında artmış malign transformasyon olasılığı vardır. Histopatolojik değerlendirmede, santralde fibrovasküler bir kor ve bunu çevreleyen benign epitelyal hücreler gözlenir.

Mamografide sıklıkla saptanamazlar. Ancak nadiren duktal sistem içerisinde küçük, basit kistten biraz daha yoğun, oval, iyi sınırlı lezyonlar

şeklinde izlenebilirler. Galaktografi, meme başı akıntısı olan olguların görüntülenmesinde kuşkusuz en önemli seçeneklerden birisidir. Intraduktal sisteme iyotlu kontrast madde verilerek uygulanır. Galaktografide intraduktal dolum defekti veya duktusta ani kesilme işareti ile papillom tanısı koyulur. Galaktografi ile papillom ve lokalizasyonu net olarak saptanabilir, ancak papillom ve intraduktal karsinom ayırıcı tanısı yapılamaz. US'de genişlemiş duktus ve nodüler lezyon gözlenebilir. MRG'de dilate duktus ile ilişkili dustus içinde yer alan iyi sınırlı kitle olarak gözlenir. T1A ve T2A incelemelerde komşu doku ile kıyaslandığında izointens görünüme sahip olarak izlenir. Kontrast enjeksiyonu sonrası erken ve hızlı kontrast tutulumu gözlenirken hızlı yıkanma gözlenmez. In-situ veya invaziv malignite ilişkili papillomlar, kontrast tutmaya daha yatkın izlenir (65,66).

f) Filloïd Tümör (Sistosarkoma Filloides)

Periduktal stromal dokudan kaynaklanan, hızlı büyüyerek dev boyutlara ulaşabilen kitlelerdir. Genellikle benign kitlelerdir ancak %5-20 oranında malign transformasyon ve metastaz görülebilir. Rezeksiyonu sonrası tüm kitle alınamadığında nüks izlenebilir (67). Üç ve beşinci dekadlar arasında pik yapar. Başvuru sıklıkla ele gelen kitle şeklindedir. Fizik muayenede koturu düzgün veya irregüler olan 10 cm'den daha büyük kitleler şeklinde saptanabilir (68). Histolojik olarak fibroadenoma benzerler ancak daha büyük kitleler oluştururlar. Mamografide iyi sınırlı, lobüle konturlu, yüksek dansitede kitleler olarak izlenirler. US'de sıklıkla iyi sınırlı, oval veya yuvarlak, non-kalsifiye, kistik veya solid alanlar içeren kitleler şeklinde görülür (68,69). Kesin tanı biyopsi ile koyulur.

g) Hamartom (Fibroadenolipom)

Meme glandında yer alan dokuların anormal bir şekilde bir araya gelmesiyle oluşan, itilmiş trabeküllerden oluşan ince bir psödokapsülle çevrili, nadir görülen benign meme tümörüdür (25,36,46,54). Sıklıkla orta yaş grubu kadınlarda görülür (70). Fizik muayenede cilde veya kasa invaze olmayan, ağrısız, mobil, yavaş büyüyen kitleler şeklinde karşımıza çıkar. Ancak iyi sınırlı, yumuşak, mobil, normal meme dokusu ile aynı kıvamda olduğu için fizik

muayenede ele gelmeyebilir (71–73). Mamografide iyi sınırlı, içerisinde yağ dansitesinde komponentler bulunan, ince radyoopak bir kapsülle çevrili kitle şeklinde izlenir. Psödokapsüle sekonder halo izlenebilir. Hamartomun mamografik görüntüsü sıklıkla tanı koydurucudur. US'de düzgün konturlu, heterojen eko paterninde kitle olarak izlenir. Hamartom tanısında MRG'nin yeri yoktur. Ancak MRG'de internal yağ dansitesinde, hipointens halka içeren, heterojen iç yapı karakteristik bulgulardır (39,72,74).

h) Radyal Skar

Fibröz ve elastik bir merkez çevresinde non-neoplastik fokal tubuler proliferatif değişikliklerdir. Tek veya multiple olabilirler. Sıklıkla üç ve altıncı dekatlar arasında gözlenir. Radial skar genellikle ele gelen kitle oluşturmaz (25). Santral yerleşimli fibröz doku, merkezden periferik ışınal yayılım gösterir. İntraduktal epitelyal hiperplazi de eşlik edebilir. Atipik hiperplazi alanlarından tübüler, duktal veya lobular karsinoma gelişebilir. Terminolojide, 1 cm'ye kadar olan lezyonlar radial skar, 1cm'den daha büyük olan lezyonlar ise kompleks sklerozan lezyon olarak adlandırılır. Mamografide sıklıkla spiküle konturlu ve yüksek dansiteli alanlar olarak izlenir ve bu görünüm invaziv karsinomlarla benzerlik gösterir, sıklıkla eksizyonel biyopsi ile patolojik doğrulama gereklidir (75,76). Radial skar, fibrozise bağlı çevre dokularda çekinti oluşturabilir. Fibroz doku arasında kalan yağ dokusu radyolüsen alan olarak izlenir ve bu meme kanserinde görülmeyen bir bulgudur ve radial skar tanısını destekleyebilir. MRG'de düzensiz ve spiküle kitleler şeklinde izlenirler (77).

i) Lipom

Yağ dokusundan oluşan, düzgün sınırlı, mobil, yavaş büyüyen, memenin benign kitlesidir. Genellikle 40 yaş üstü kadınlarda görülür. Sıklıkla asemptomatiktir, klinikte ele gelen hareketli yumuşak kitleler olarak izlenir (36,46,51,54). US'de çevre yağ dokusu ile kıyaslandığında izoekojenik veya hiperekojenik olabilir. Posteriorunda akustik güçlenme veya gölgelenme olmaz. Genellikle kapsüllüdür, mamografide kapsülleri olması nedeniyle normal yağ dokusundan ayırt edilebilir. Mamografide, yağ dansitesinde, ince septalar içeren,

düzgün konturlu lezyon görünümü lipom için tipiktir ve ek inceleme gerekmemektedir (33).

j) Galaktosel

Galaktosel, koyu kıvamlı süt içeren retansiyon kistidir. Genişlemiş duktusta sütün yağ ve sıvı komponentlerine ayrışmasıyla oluşan iyi sınırlı lezyonlardır. Gebelik ve laktasyon döneminde görülebileceği gibi, anneden geçen hormonların etkisiyle yenidoğanlarda da görülebilir. Oval veya sferik şekilli bir lezyon olan galaktosel unilokule veya multilokule olabilir. 90° lateral mamografide yağ-sıvı seviyesinin izlenmesi galaktosel için tipiktir. US'de kolayca komprese olabilir, süt içeriğine bağlı olarak anekoik veya hipoekoik olabilir (34). Sıklıkla posteriorunda akustik güçlenme gözlenir. Tanıda MRG'nin yeri yoktur (33).

k) Yağ nekrozu

Cerrahi, radyoterapi, kimyasal irritasyon gibi travmatik bir olaya sekonder liposit nekrozu, yağ likefaksiyonu ve fibrozis gelişimi yağ nekrozu olarak adlandırılır (39,75,76). Klinikte memede ele gelen kitle şeklinde saptanabilir, hassasiyete, ciltte kalınlaşmaya ve retraksiyona neden olabilir. Mamografide, mikrokalsifikasyon, parankimal distorsiyon ve spiküler kontürlü kitle şeklinde izlenebilir. Tipik mamografik görüntüsü ise rim tarzında kalsifikasyonlardır. US'de akustik gölgelenme veya güçlenme gösteren hipoekoik kitle, yağ kisti, solid bileşenli kistik kitle ya da mikst kitle şeklinde izlenebilir (39,76). MRG'de düzensiz kontrast tutan fokal bir kitle veya rim tarzında kontrast tutan klasik bir yağ kisti şeklinde izlenebilir (39,75). Malignite olasılığının dışlanması için kontrastlı meme MRG veya biyopsi kullanılabilir.

l) Mastit ve Apse

Genellikle gençlerde görülen, laktasyonla ilişkili enfektif meme lezyonlarıdır (34). Akut mastit (puerperal mastit) klinikte sıklıkla ağrı ve eritemin izlendiği memenin stafilokokal enfeksiyonudur ve sıklıkla laktasyon döneminde görülür. Akut mastitte mamaografi bulguları; yaygın parankimal yoğunluk artışı,

ciltte kalınlaşma ve axiller lenfadenopatidir. Apseler ise mamografide; konturu düzensiz kitle, çevresindeki alanlarda distorsiyona ve ciltte kalınlaşmaya neden olan lezyonlar şeklinde izlenir (34). Yaşlı hastalarda izlenen memenin aseptik enflamatuar lezyonu kronik mastit veya plazma hücreli mastit olarak adlandırılır. Granülomatöz mastit, nadir görülen, etyolojisi bilinmeyen, klinik ve radyolojik olarak meme kanserini taklit edebilen memenin benign bir hastalığıdır (25). Mamografik olarak meme kanseri ile benzerlik gösteren hastalığın ayırımında US'den faydalanılabilir (78). Ancak radyolojik olarak kanserden ayırt edilmesi güçtür (79). Abse formasyonu varlığında mamografide diffüz dansite artışının izlendiği alanlarda fokal kitle görünümü izlenir.

m) Desmoid Tümör (Fibromatozis)

Ekstraabdominal desmoid tümörler çok nadir görülen meme lezyonlarıdır. Klinikte palpable sert kitle olarak gözlenir, meme kanserinden şüphe edilebilir. Fibroblast ve kollajenden oluşur. Pektoral fasyaya yakın yerleşme eğilimindedir. Fikse olabilir, meme başı retraksiyonuna yol açabilir. Mamografide sıklıkla spikülasyon ve sınırları belirsiz olan kitle olarak izlenir, ancak mikrokalsifikasyon gözlenmez (36,46,50,54).

2) Malign Meme Lezyonları

a) Karsinoma İn Situ

i) Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

Tubuler distal lobüler ünitte kaynaklanan, malign duktal epitel hücrelerin bazal membranı aşmadan duktal sistemi doldurmasıyla karakterize bir lezyondur (80). En sık 40-60 yaşlar arasında izlenir. Mamografik taramalarda saptanan meme kanserlerinin %20-25'inde DKİS mevcuttur (81,82). Olguların %30-50'si meme kanserine ilerleyebilmesi nedeniyle erken tanısı önemlidir (83). %30'u multisentrik, %60'dan fazlası da geniş yayılım gösteren kitleler şeklinde gözlenir (6).

Klinikte sıklıkla asemptomatiktir, mamografi taramalarında mikrokalsifikasyonların varlığı ile saptanabilir (84). Mamografik taramaların

yaygınlaşması ile DKİS tanısı artmaktadır (85). Ancak bazen ele gelen kitle, meme başı çekintisi veya paget hastalığı şeklinde bulgu verebilir.

Histopatolojik olarak komedo DKİS ve non-komedo DKİS olmak üzere iki ana grupta incelenir (51,80). Komedo tip; solid komponentin yaygın olduğu, belirgin nekroz ve kalsifikasyon alanlarının gözlendiği en malign tiptir. İnvaziv tümör gibi davranarak anjiogenezi uyarmaktadır (6). Non-komedo tip; solid, kribriform, mikropapiller ve papiller gibi alt gruplara ayrılmaktadır (6,83).

Ultrasonografide DKİS çoğunlukla normal meme dokusundan ayırt edilemez, ancak solid lezyon varsa ortaya konabilir (85,86). Mamografide tipik bulgusu mikrokalsifikasyondur, olguların yaklaşık %80-85'inde izlenmektedir. Mikrokalsifikasyonlar sıklıkla orta ve yüksek grade lezyonlarda; bir duktus boyunca yayılan, ince lineer dallanan, pleomorfik ve küme yapan lezyonlar şeklinde izlenmektedir (51,80,87). MRG, DKİS saptanması ve multifokal odak varlığının gösterilmesi bakımından MM'ye göre üstündür. Meme MR görüntülerde, İDK ile birlikte olsun veya olmasın, DKİS'in intraduktal yayılımına bağlı olarak lineer veya dallanan boyanma paterni sıklıkla izlenir (39). Daha düşük oranda da bölgesel ve kümeleşmiş (clumped) boyanma alanları saptanabilmektedir (88,89). İnvaziv kanserle ilişkili olduğunda ise MRG'de fokal kontrastlanan bir kitle olarak saptanabilir. Yüksek grade DKİS lezyonlarında çoğunlukla plato ve wash-out (Tip II-III) tipi boyanma izlenirken, birçok DKİS vakasında da benignite düşündüren progresif (Tip I) boyanma paterni gözlenir (13,90).

ii) Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS)

Gerçek bir karsinom değil, lobuler hücrelerin atipik hiperplazisinden oluşan bir lezyondur. Toplumdaki sıklığı %0,8-6 arasında değişmektedir, olguların %80-90'ı premenopozal kadınlardır. LKİS'li olgularda invaziv lobüler ve duktal karsinom gelişme riski normal popülasyona kıyasla 9 kat artmıştır (82). Karsinom gelişimindeki kümülatif risk artışı ilk 5 yıl için %10, ilk 10 yıl için ise %15 olarak bildirilmektedir. Normal meme parankiminden veya benign meme değişikliklerinden ayırımında belirleyici özellikler yoktur. Genellikle başka bir

nedenle uygulanan meme biyopsilerinde insidental olarak saptanır (91), klinik ve mamografik bulgu vermez (82). Sıklıkla multisentrik (%50) ve bilateral (%30) olarak izlenir (91). Mamografi genellikle negatif, nadiren asimetrik opasite şeklinde bulgu vermektedir. MRG'de özgül bir bulgu vermemekle birlikte proliferatif fazda artmış kontrast tutulumu bildirilmiştir (91).

b) İnvaziv Meme Kanseri

i) İnvaziv Duktal Karsinom (İDK)

Terminal duktal lobüler ünitiden köken alan, invaziv meme kanserlerinin en sık izlenen türüdür. Tüm kanserlerin yaklaşık %60-80'inini oluşturur (92). Palpable kitle, fokal meme gerginliği, meme başı çekintisi, deri retraksiyonu ve ülserasyonu gibi klinik bulgularla saptanabilir. Tanı anında boyutları 0,5-5cm arasındadır. Mamografide fokal kitle veya yapısal bozulma alanı şeklinde görülür. MM'de fokal lezyon oluşturanlar, yüksek dansiteli lezyonlar şeklinde izlenir. İDK'nın tipik mamografik görüntüsü spiküle veya irregüler konturlu kitledir (80). Buna ek olarak düzgün sınırlı veya lobüle kitle olarak da saptanabilir. Yaklaşık %30-40'ında MM görüntülerinde mikrokalsifikasyon izlenir. İDK USG incelemede, arkasında akustik gölgelenme gösteren hipoekoik düzensiz sınırlı lezyon olarak izlenir. Mikrokalsifikasyon varlığında, lezyon içinde veya komşuluğunda multiple hiperekojen noktacıklar şeklinde izlenebilir (92). Diffüz büyüme paterni gösteren lezyonların MM ve USG ile tespit edilmesi zor olmaktadır, bu durumda MRG önem taşımaktadır (92). MRG'de sıklıkla spiküle veya düzensiz konturlu ve fokal kontrast tutan kitle şeklinde ortaya çıkar. Heterojen iç yapı, ve kontrast sonrası periferik halkasal kontrast tutulumu (rim enhancement), yüksek oranda malignite düşündürür ve sıklıkla İDK'de saptanır. Kontrastlı dinamik görüntülerde geç dönemde sıklıkla washout veya plato tipi kontrast tutulum paterni gözlenir ancak giderek artan tarzda geç dönem boyanma tipi maligniteyi dışlanamaz (92). Eğer morfolojik özellikler malignite yönünden şüpheli ise histopatolojik inceleme gerekmektedir.

ii) İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK)

Tüm invaziv meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturur, invaziv duktal kanserden sonra en sık görülen meme kanseridir (93). İnvaziv duktal kansere oranla daha ileri yaşta görülür. İnvaziv duktal kanserlere göre bilateral olma olasılığı daha fazladır, %10-15 oranında bilateral ve multifokal olarak izlenir (6,92). Survi, invaziv duktal kansere göre kısmen daha iyidir (93,94). Sıklıkla ER ve PR pozitif, HER 2 negatiftir (95). Genellikle diffüz büyüme paterni ve distorsiyon şeklinde saptanır. Tipik olarak belirgin desmoplastik reaksiyon izlenmez, desmoplastik reaksiyon göstermediğinden klinik ve radyolojik olarak geç ortaya çıkar.

Radyolojik tanısı, takibi ve diğer meme kanserlerinden ayrımı zordur. Mamografide saptanma duyarlılığı %57-81'dir, yalancı negatif oranı %20'lerdedir (93). Mamografide en sık spiküle konturlu kitle şeklindedir ve yaklaşık %45-65 olguda izlenir (93,96,97). US, ele gelen ve mamografik olarak şüpheli bir alandaki kitleyi gösterebilir (93). Ancak kitle oluşturmayan tipler sadece yapısal bozulma şeklinde bulgu verebilir ve bu nedenle gözden kaçabilir (51). MRG, invaziv lobüler karsinomların boyut ve uzanımını diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha iyi göstermektedir (98). MRG'da, fokal irregüler kitle, boyanması devamlılık göstermeyen multiple küçük odak veya diffüz parankimal boyanma şeklinde izlenebilir. İnvaziv lobüler karsinomların üçte biri dinamik boyanmada giderek artan şekilde boyanma paterni gösterebilir ya da belirgin boyanma göstermez (99).

iii) Medüller Karsinom

İnvaziv duktal karsinomun histolojik olarak yüksek sellülarite gösteren bir alt tipi olan ve nadir görülen meme kanseri türüdür. Tüm meme kanserlerinin %5'ini oluşturur (100). Sıklıkla genç yaşta görülür, 35 yaş altı meme kanserlerinin %11'ini oluştururlar (101). Hastalar klinik olarak hızlı büyüyen ve ele gelen kitle ile başvururlar. Tanı anında büyük boyutlara ulaşabilir. Düşük gradeli ve infiltratif duktal karsinoma göre daha iyi prognozlu tümörlerdir.

Mamografide, düzgün konturlu, yüksek dansiteli büyük kitle olarak izlenir. Kitle santralinde nekroz veya kanama sıktır. USG'de yuvarlak veya oval sınırlı, zayıf internal ekojeniteye sahip, düzgün konturlu olup benign kitleler gibi izlenebilirler (80,102). Bu görünümüleri ile fibroadenomlardan ayırt etmek güçtür (6,103). MRG'de iyi sınırlı, kontrast tutan lobüle kitleler olarak izlenir (39,104). Sıklıkla tip 2 boyanma paterni gösterir (105).

iv) Müsinöz Karsinom

Bol müsin üreten bezlerle karakterize invaziv duktal karsinomun bir alt tipidir. Kolloid karsinom olarak da bilinir. Tüm meme kanserlerinin %1-3'ünü oluşturan nadir görülen meme kanseri türüdür (106,107). Genelde post menopozal kadınlarda izlenir. Palpasyonda kıvamı yumuşak kitleler şeklinde prezente olur. Mikroskopik olarak mukoid materyalin içerisinde yüzen hücreler olarak görülürler. Müsinöz kanserler yavaş büyür ve rölatif olarak iyi prognoz gösterirler (39).

Mamografide iyi sınırlı, düzgün konturlu, kalsifikasyon ve desmoplastik reaksiyon içermeyen, lobule ve müsinine bağlı düşük dansiteli kitleler olarak izlenir. USG'de miks solid ve kistik alanlar, posterior akustik gölgelenme ve mikrolobüle kenarlar sık rastlanan bulgulardır (107,108). Yüksek müsin içeriğinden dolayı MRG'de kendine özgü özellikleri vardır. T2A imajlarda glandüler dokuya göre hiperintens, T1A imajlarda ise parankime göre izo veya hipointens olarak izlenir (91,105). Müsinöz tümörlerin kontrast tutulum paternleri çeşitlilik göstermektedir (39,109).

v) Papiller Karsinom

Tüm meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturan, invaziv duktal kanserin nadir görülen bir alt tipidir (110). Genellikle nodüler büyüme paterni gösterir. İleri yaşta daha sık görülür. Genellikle subareolar alanda palpable, büyük lobule kitle şeklinde saptanır. Periferik yerleşimli olanlar multipl olma eğilimindedir. İnvaziv duktal karsinoma göre daha yavaş seyreder ve daha iyi prognozludur (36,46,54).

MM'de düzgün sınırlı, sıklıkla mikrokalsifikasyon içeren, yüksek dansiteli lezyonlar şeklinde izlenir. Kistik özellikler de içerebilir. USG' de duktus

veya kist içerisine doğru büyüme gösteren nodüler lezyonlar olarak izlenirler (111). MRG'da intrakistik papiller karsinom düzgün konturlu, yuvarlak ya da oval kitleler şeklinde izlenir. Kist içeriği seröz ise T1A hipointens, T2A hiperintens; kist içeriği hemorajik ise kanama evresine göre sinyal intensitesi değişkenlik gösterir ve sıvı-sıvı seviyelenmesi görülebilir (112).

vi) Tübüler Karsinom

Tümör dokusunun %75'ini tübüler yapıların oluşturduğu invaziv duktal karsinomun nadir görülen bir alt tipidir. Tüm meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Sıklıkla radyal skar zemininden gelişir. Diğer invaziv kanserlere kıyasla sıklıkla daha yavaş büyür ve metastazı daha azdır, iyi differansiye ve iyi prognozlu karsinomlardır. Hormon reseptörleri sıklıkla pozitif olup, HER2 aşırı ekspresyonu veya gen amplifikasyonu çok nadir olarak izlenir. Ki-67 proliferasyon indeksi sıklıkla %10'un altındadır.

MM'de dens, spiküle konturlu kitleler şeklinde izlenirler. Büyük oranda (%60) mikrokalsifikasyon gösterirler (80). MRG'da spiküle kitleler olarak ortaya çıkarlar ve radyal skar ile invaziv duktal karsinomlardan ayırt etmek güçtür (39,109).

vii) Paget Hastalığı

Meme başı epidermisinin malign hücreler tarafından infiltre edilmesiyle oluşur. Tüm meme kanserlerinin %1-5'ini oluşturur ve en sık 6. dekatta görülür. Sıklıkla unilateraldir (25). Meme başı ve areolada egzamatöz veya psöriatik değişiklikler izlenir ve bunlar sıklıkla altta yatan maligniteyi temsil eder.

Paget hastalığında, retroareolar tümör saptanabilmesine rağmen hastaların %50'sinde mamografik bulgu yoktur (113). Meme MRG'da kontrast tutulum paterni hiç kontrast tutulumu olmaması ve malign tip yoğun ve hızlı kontrast tutulum paterni arasında değişkenlik göstermektedir. Tanı meme başından sürüntü örneği ve biyopsi ile konur.

viii) Enflamatuar Karsinom

Enflamatuar karsinom, meme kanserinin farklı bir alt tipinden ziyade cildin lenfatiklerinin tümöral infiltrasyonunu belirtir. Tüm meme kanserlerinin %1-

4'ünü oluşturur, sıklıkla 4-5. dekatlarda görülür (114). Erken lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz nedeniyle prognozu çok kötüdür. Fizik muayenede diffüz meme ödemi, eritem, aksiller lenfadenopati gibi mastit benzeri belirti ve bulgularla karakterizedir.

MM'de meme derisinde diffüz kalınlaşma, subkutanöz dokuda ve parankimde yer alan trabeküler yapılarda belirginleşme ve nadiren malign mikrokalsifikasyon izlenir. USG'de cilt kalınlaşması, cooper ligamanlarında kalınlaşma, subkutanöz dokuda ödematöz değişiklikler ve posteriorunda akustik gölgelenme izlenen kitle görülebilir. MRG'de en sık (%73) izlenen bulgu tek ya da multiple kitlelerdir (115). Kitleler küçük, birleşme eğiliminde olup düzensiz konturludur, internal ve heterojen kontrast tutma eğilimindedir. Cilt kalınlaşması ve trabeküler kalınlaşma da sıklıkla izlenir (116).

ix) Kribriform Karsinom

Nadir görülen bir invaziv karsinom türü olup tubuler karsinom gibi iyi prognoza sahiptir. Tümöral kitle sert kıvamlı, düzensiz sınırlıdır ve çevreye doğru spiküler uzantıları vardır. Mikroskopik olarak, hafif ya da orta derecede pleomorfizm gösteren hücrelerin oluşturduğu kribriform adaların düzensiz infiltrasyonu ile karakterizedir. Morfolojik olarak DKİS'a benzemekle birlikte, kribriform karsinomda miyoepitelyal hücreler bulunmaz. Sıklıkla tümör hücrelerinin çevresinde desmoplastik stromal yanıt izlenir. Sitolojik özellikleri ve immunhistokimyasal profili tübüler karsinoma benzer. Olguların %80'inde kribriform paternde duktal karsinoma in-situ tümöre eşlik etmekte olup görüntüleme bulguları invaziv duktal karsinom ile benzer özelliktedir (117).

III. MEMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Kadınlarda meme görüntülemesi, semptomatik hastalarda tanısal amaçla ya da şikayeti olmayan asemptomatik kadınlarda meme kanserini erken saptamaya yönelik tarama amaçlı yapılır. Mamografi meme kanserinin erken

saptanmasında etkinliği kanıtlanmış, günümüzde de yaygın olarak kullanılan temel meme görüntüleme yöntemidir (25). Tarama amacıyla yapılan mamografi standart olarak, iki pozisyonda elde edilir. Tanısal amaçlı incelemelerde standart tarama pozisyonlarına ek özel mamografik projeksiyonlar ya da USG ve MRG gibi tetkikler kullanılır (118).

1) Mamografi

Temel meme görüntüleme yöntemi olan mamografi, memenin x ışını kullanılarak özel yumuşak doku tekniği ile elde olunan film görüntüsüdür. Mamografi tekniği klasik röntgen incelemelerine göre bazı farklılıklar taşımaktadır. Mamografi cihazlarında düşük kilovoltaj (25-50 arası kV), 25-100 arası mA, 0,1- 0,2 sn'lik ekspozur süreleri ve genellikle 0,3 mm'lik fokal spotlar (magnifikasyon grafileri için 0,1 mm) kullanılmaktadır. X ışınını üretebilmek için anotta hedef madde olarak molibden bulunur. Molibden anoddan çıkan radyasyonun hemen tamamı karakterize radyasyondur. Tüpün penceresinde X ışını absorpsiyonunu en aza indirmek için berilyum filtre kullanılmaktadır. Voltaj dalgalanmasını en aza indirmek ve ekspozur süresini azaltmak için trifaze veya yüksek frekanslı jeneratörler kullanılır (119). Konvansiyonel mamografi günümüzde yerini digital radyolojiye bırakmaktadır. Radyasyon dozunun konvansiyonel mamografiye göre düşük olması, görüntü kontrastının ekran üzerinde düzeltilebilmesi, mikrokalsifikasyon bölgelerinde magnifikasyonunun yapılabilmesi, görüntüleri dijital ortamda saklama kolaylığı ve dijital subtraksiyon yöntemlerinin uygulanabilmesi dijital mamografinin avantajlarıdır. Yöntemin dezavantajları ise yüksek kurulum maliyeti, uzaysal rezolüsyonun konvansiyonel mamografiye göre daha düşük olması, elde edilen verilerde görüntüye dönüştürölme ya da ekrana yansıtılma sırasında kayıp gözlenebilmesidir (60,120,121).

Kullanım amacına göre; asemptomatik kadınlarda meme kanserinin saptanması için kullanımında tarama mamografisi ve meme yakınması olan (ağrı, ele gelen kitle ya da meme başı akıntısı gibi) kadınlarda problem çözöcö

yöntem olarak tanısal mamografi şeklinde isimlendirilir. Meme kanseri, kadınlarda %24 oranla en sık görülen kanser olup, erken tanı prognozu etkileyen en önemli etkidir (1). Yapılan çalışmalarda, erken evre nonpalpabl lezyonların saptanmasında mamografi diğer noninvaziv tekniklerle karşılaştırıldığında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir görüntüleme yöntemidir. 1 cm ve altındaki küçük çaplı tümörleri, insitu duktal karsinom evresindeki lezyonları saptama gücüne sahiptir (25). Ayrıca mamografi tarama yönteminden beklenen; kolay uygulanabilmesi, tekrarlanabilir olması, morbidite ve mortalitede azalma ile düşük maliyet gibi özellikleri karşılar (122,123). Bu nedenle asemptomatik olgularda meme kanserini yakalayabilmek amacıyla başvuru en önemli tanı aracı tarama mamografisidir. Tarama mamografisinin, etkinliğini araştırmak için yapılan çalışmalarda mamografik tarama ile saptanan meme kanseri olgularında mortalitenin %20-30 oranında düştüğü saptanmıştır (122). Taramalara, meme kanseri prevalansının artmaya başladığı 40 yaşından sonra başlanması önerilmektedir. Tarama periyodları farklı önerilerde 1-2 yıl arası sürelerde değişmektedir. Türk Radyoloji Derneği mamografi taramasına 40 yaşından itibaren başlanmasını ve her yıl yapılmasını önermektedir. Tarama sırasında her iki meme için standart olarak birisi mediolateral oblik (MLO), diğeri kraniokaudal (CC) olmak üzere ikişer planda film çekilmelidir. Tanısal mamografi ise, tarama mamografisi ile saptanan ve/veya klinik bulgu veren meme patolojilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir incelemedir. Burada amaç olası bir malignitenin varlığını yüksek olasılıkla doğrulamak ya da ekarte etmektir. Tanısal amaçlı incelemelerde standart tarama pozisyonlarına ek görüntüler (spot kompresyon, magnifikasyon grafisi gibi) ya da ek US ve MRG gibi tetkikler istenebilir. Mamografinin sensitivitesi yağlı meme dokusuna sahip memelerde çok yüksektir (%100'e yakın), meme dansitesi arttıkça yöntemin duyarlılığı düşer. Genel olarak fizik muayene bulguları olmaksızın yöntemin duyarlılığı %75-90 oranlarındadır. Tümör boyutu, tümör tipi ve meme parankim yapısıyla ilişkili olarak %10-15 olguda meme kanseri mamografik olarak saptanamayabilir (25). Mamografideki temel amaç malignite bulgusu sayılabilecek kitle, asimetri,

yapısal bozulma, ciltte ve meme başında meydana gelen değişiklikler, aksiller lenf nodları ile bir tümörle birlikte olsun ya da olmasın mikrokalsifikasyonların saptanmasıdır.

Mamografi bulgularının değerlendirme ve raporlanmasında standardizasyon sağlamak için Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından BİRADS kısaltması ile Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi başlığında bir rehber hazırlanmış ve terminoloji sunulmuştur. BİRADS sistemi ile mamografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemelerde saptanan lezyonlar için değerlendirme kriterleri ve izlenecek yol tanımlanmaktadır (Tablo 1) (124).

Tablo-1: BİRADS değerlendirme kategorileri

BİRADS Kategori	Değerlendirme	Öneri	Malignite Riski
0	Tamamlanmamış	Ek inceleme gerekli	-
1	Negatif	Rutin kontrol	% 0
2	Benign	Rutin kontrol	% 0
3	Yüksek olasılıkla benign bulgular	Kısa aralıklarla (6 ay) kontrol	>% 0, ≤% 2
4	Malignite açısından şüpheli	Doku tanısı önerilir	4a= >% 2, ≤% 10 4b= >% 10, ≤% 50 4c= >% 50, <% 95
5	Yüksek olasılıkla malign bulgular	Doku tanısı önerilir	≥ % 95

6	Bilinen malignite	Uygun zamanda cerrahi önerilir	-
---	-------------------	--------------------------------	---

2) Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) yüksek frekanslı ultra sesin tanı amacıyla kullanıldığı radyasyon riski taşımayan, tekrarlanabilir, ucuz ve kolay uygulanabilir invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Meme görüntülenmesinde ise, USG mamografiyi tamamlayıcı bir radyolojik modalite olarak görülmektedir. Meme USG incelemesinde yüksek frekanslı, lineer diziliimli transdüserler kullanılır. USG'nin endikasyonları; mamografide saptanan lezyonların solid-kistik ayırımı, mamografi görüntü alanına girmeyen veya meme dansitesi nedeniyle mamografide görüntülenemeyen ele gelen lezyonların değerlendirilmesi, meme başı akıntısının değerlendirilmesi, mastit ve abse gibi inflamatuvar durumlar, silikon implantların değerlendirilmesi ile girişimsel yöntemlerde kılavuz olarak kullanılmasıdır (125). Ayrıca meme şikâyeti olan 30 yaş altı kadınlarda, laktasyon dönemi ve gebelikte başlangıç görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir (126). Duktal karsinoma insitu varlığında mikrokalsifikasyonları göstermede düşük hassasiyeti, inceleme süresinin uzunluğu ve uygulayıcı bağımlı olması USG'nin en önemli kısıtlılıklarıdır (127).

Düzensiz kenar özellikleri, spikülasyon, belirgin hipoekojenite, arka akustik gölgelenme, kalsifikasyon, duktal uzanım, dallanma paterni, cilde vertikal uzanım ve mikrobülasyon meme kanserinin sık görülen sonografik bulgularındandır (128). Ancak, benzer sonografik bulguların benign ve malign lezyonlarda örtüşebildiği bilinmektedir (76).

Günümüz teknolojileri sayesinde Doppler USG ve sonoelastografi ile lezyonlar daha rahat karakterize edilmektedir. Doppler USG, malign lezyonlardaki yeni gelişen vasküler yapıların gösterilmesine dayanarak, benign ve malign kitlelerin ayırımında kullanılmaktadır. Doppler USG ile irregüler, penetran ve artmış damarlanma malign meme kitleleri düşündürürken, kitlelerin

avasküler veya hipovasküler olması daha çok benign meme kitlelerine işaret eder (129). Spektral doppler incelemelerinde tümoral damarda rezistif indeks (RI) değerinin 0.85'in üzerinde olmasının malignite riskine işaret ettiği bildirilmektedir (130). Sonoelastografide malign dokularda kompresyonla meydana gelen değişiklik normal meme dokusundan daha az olacaktır (131).

3) Manyetik Rezonans Görüntüleme

Memenin temel görüntüleme yöntemi olan mamografi ve bunu tamamlayıcı bir yöntem olan USG'nin duyarlılık ve özgüllüklerinin istenilen seviyeye ulaşmaması ek yöntemlerin meme görüntülemesinde kullanılma ihtiyacını doğurmuştur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bunlar arasında en bilinen ve en sık kullanılan yöntemidir.

MRG, meme kanserinde duyarlılığı en yüksek görüntüleme yöntemidir. Duyarlılık pek çok çalışmada %90'ın üzerinde saptanmıştır (132,133). Ancak meme MRG'nin özgüllüğü %37–97 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir (132). Son yıllarda spektroskopi ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerin kullanılma girmesiyle Meme MRG'nin özgüllük değerleri yükselmektedir (63,103).

MRG güçlü bir manyetik alan içerisine alınan dokuların elektromanyetik radyo dalgalarıyla etkilenecek bu dokulardan alınan sinyalleri görüntüye dönüştürme esasına dayanır. MRG'de görüntü oluşturmak için radyofrekans dalgası (RF) ve sinyal kaynağı olarak özellikle su ve yağ dokusunda bol miktarda bulunan hidrojen (H^+) atomu kullanılır. İncelenecek dokudaki hidrojen atomları, güçlü bir manyetik alan oluşturan magnet içerisinde uygun frekanstaki RF pulsları ile uyarılır. Protonlar enerjiyi soğurarak manyetik sapmaya uğradıktan sonra eski konumlarına dönerken bu enerjiyi ortama verirler. Ortama geri verilen bu enerji, sistemdeki alıcı sargıda sinyale neden olur. Bilgisayar desteği ile bu sinyal ekrana iki boyutlu alanda parlaklık (intensite) olarak yansıtılır.

MRG yüksek yumuşak doku rezolüsyonu, multiplanar görüntüleme imkanı sağlaması, X ışını kullanılmaması, dinamik kontrastlı görüntüleme

yapabilme yeteneği nedeniyle mamografi ve ultrasonografiye ek olarak özellikle seçilmiş olgularda tarama, tanı koyma ve problem çözücü bir yöntemdir (7,129). Ancak hareketlere duyarlı olması, pahalı olup her zaman kolayca bulunamaması, tetkikin uzun sürmesi, kapalı alan korkusu olan hastalarda uygulanamaması, kardiyak pace-maker ve metal protezi olan hastalarda kontrendike olması gibi dezavantajları mevcuttur. Ayrıca kontrendikasyonlar dışında en önemli limitasyonu, meme kanserinin önemli bir göstergesi olan mikrokalsifikasyonları gösterememesidir (15).

a) Meme MRG Endikasyonları

i) Şüpheli lezyonların değerlendirilmesi

USG ve mamografi ile saptanan şüpheli lezyonların, özellikle parankimal distorsiyonlar ve asimetrik dansite artışlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (134).

ii) Yüksek risk grubundaki olguların değerlendirilmesi

Meme kanseri riskinin arttığı (BRCA gen mutasyonu, Li-Fraumeni sendromu ve Peutz Jeghers gibi hastalıklar) ile özgeçmişinde meme kanseri, biyopsi ile ispatlanmış atipik duktal hiperplazi veya LKİS öyküsü, en az bir yakın akrabada meme kanseri öyküsü bulunan kişiler yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde meme MRG önerilmektedir (135).

iii) Operasyon öncesi tümörün yaygınlığının, invazyon derinliğinin ve olguların diğer memesinin değerlendirilmesi

Meme MRG cerrahi öncesi tümör boyutunu, uzanımını, multifokalite (aynı kadranda veya lezyona 5 cm yakınlıkta yerleşen lezyon) ve multisentirisiteyi (farklı kadranda lezyon veya indeks tümöre 5 cm uzaklıkta yerleşen lezyon) değerlendirmede kullanılmaktadır (136). Olguların yaklaşık üçte birinde MRG ile konvansiyonel yöntemlerde izlenmeyen ek tümör odakları gösterilmektedir. Meme MRG pektoralis major, serratus anterior ve interkostal kas invazyon şüphesi varsa meme kanserinin preoperatif değerlendirilmesinde en yararlı yöntemdir (137). Ayrıca evreleme amaçlı yapılan bilateral meme MRG

incelemelerde karşı memede yaklaşık %3-5 oranında rastlantısal senkron tümör saptandığı bildirilmektedir (138).

iv) Kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi

Meme MRG tedaviye yanıtın ve rezidüel hastalığın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında en başarılı sonuçlar MRG ile elde edilir (139).

v) Aksiler bölgede malign özellikli lenf nodu olan olgularda primer tümörün araştırılması

Meme kanserlerinin %0,3-0,8'i ilk olarak primeri bilinmeyen aksiler lenf nodu metastazı şeklinde ortaya çıkmaktadır. MM ve USG ile primer tümörün gösterilemediği olgularda meme MRG'nin %75- 86 oranında tümörü gösterdiği bildirilmiştir (140). Bu hastalarda MRG sadece kanser tespiti için değil, aynı zamanda kanseri evrelemede ve tedavi planlamasında da yararlı olabilir.

vi) Rezidüel tümörün saptanması ve meme kanserli olgularda olası nükslerin değerlendirilmesi

Eksizyonel biyopsi sonrası patolojik incelemede cerrahi sınır pozitifliği saptanan olgularda rezidüel tümör olup olmadığının gösterilmesi, eğer varsa yerinin ve boyutunun saptanması gerekmektedir. MRG konvansiyonel yöntemlerde rezidü izlenmeyen olgularda, memedeki tümör yükünü göstermede oldukça başarılıdır (141). Meme koruyucu cerrahi(MKC) ve radyoterapi uygulanan hastalarda, MM ve USG ile değerlendirme parankimal distorsiyon ve ödem nedeniyle güçleşmektedir. Tedavi görmüş kişilerde MM'nin duyarlılığı genel popülasyona göre son derece düşüktür ve MM'nin ancak nükslerin %25-45'ini gösterebildiği bildirilmektedir (133,142). MKC ve radyoterapi sonrası skarın nüksten ayırt edilmesi ve nüks tümörün erken dönemde saptanması meme MRG'nin esas endikasyonlarından biridir. Yanlış pozitif sonuçları önlemek için, MRG incelemenin benign cerrahi girişimlerden 6 ay sonra, MKC ve radyoterapiden sonra ise 18 ay sonra planlanması önerilmektedir. Bu dönemde, radyoterapinin fibrozis etkisine bağlı olarak normal parankimin de kontrast

tutulumu baskılandığından MRG incelemenin duyarlılığı normal popülasyona göre artmaktadır. Bu nedenle MRG nükslerin saptanmasında son derece başarılıdır (14,143,144).

vii) Meme implantlarının değerlendirilmesi

MM ve USG implant rüptürlerinin gösterilmesinde oldukça yetersizdir. Su, yağ ve silikonun sinyal özelliklerinin farklı olması, rüptür tanısında MRG'ı diğer tüm yöntemlerden daha başarılı kılmaktadır (145). Ayrıca meme MRG endikasyonları içinde kontrast maddeye tek ihtiyaç duyulmayan endikasyon meme implantlarının değerlendirilmesidir.

b) Meme MRG Tekniği

i) Zamanlama ve hasta hazırlığı

Hormonal etkiler, gebelik ve laktasyon gibi değişiklikler memede fibroglandüler dokuda kontrast tutulumuna ve tanı hatalarına neden olmaktadır. Bu hormonal değişikliklerin yanlış pozitif sonuçlara yol açmaması için, MRG yapılırken menstrüal siklusun 7-17. günleri arası tercih edilmelidir. Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda tedaviye 6 hafta ara verildikten sonra çekimin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. MRG güvenlik formu inceleme öncesinde hasta tarafından doldurulmalıdır. Hastaların, kardiyak pace-maker ve metalik protez gibi güçlü manyetik alan için var olan kontrendikasyonlar açısından sorgulanması gerekir. Ek olarak hasta kontrast enjeksiyonu ile ilgili de bilgilendirilmelidir.

ii) Manyetik alan gücü

Sinyal gürültü oranının yüksek olması, daha homojen yağ baskılama, yüksek rezolüsyonlu görüntü elde edilmesi ve difüzyon, MRG spektroskopi gibi ileri uygulamaların yapılabilmesi nedeniyle 1,5T ve 3T cihazlar meme MRG'de tercih edilmelidir (12). 3.0 T MRG, 1.5 T MRG'ye nazaran daha yüksek sinyal/gürültü oranı ve daha yüksek spasyal rezolüyon sağlamaktadır. Ancak

daha güçlü manyetik alan oluşumuna bağlı görüntü distorsiyonu ve manyetik duyarlılık (susceptibility) artefaktı olma ihtimali daha fazladır. 1 cm'den küçük ve büyük lezyonlarda 3.0T ve 1.5T cihazlarda difüzyon MRG'de ADC değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak 1 cm'den küçük lezyonlarda 3.0 T ile elde edilen görüntülerde lezyon görünürlüğü 1.5T ile elde edilen görüntülere göre daha başarılı bulunmuştur (146).

iii) Pozisyonlama ve koil seçimi

Hasta MR masasına pron pozisyonunda yatırılır. Meme MRG incelemeleri tercihen her iki memenin içine girdiği, bazılarında kompresyonun da uygulanabildiği özel meme koilleri ile gerçekleştirilmektedir. Her iki memeyi incelemek ve buna uygun koil seçiminde bulunmak, karşılaştırmalı değerlendirmeye olanak tanınması ve karşı memenin de %3-5 oranında malinite riski taşıması nedeniyle önemli bir üstünlük sağlamaktadır (147).

iv) Görüntüleme planı ve sekanslar

MM ile korelasyonun kolay olması açısından aksiyel ya da sagittal planda görüntüler alınmaktadır. Kalp ve solunum artefaktlarını engellemek için faz kodlama yönü sagittal plan için superoinferior, aksiyel plan için soldan sağa yönde tercih edilir. Koronal inceleme önerilmez, çünkü meme başı ve pektoral kas invazyonu değerlendirilemez ve solunumdan kaynaklanan hareket artefaktlarına daha duyarlıdır.

T2 ağırlıklı (T2A) sekanslar: TSE, FSE ya da RARE gibi hızlı sekanslar kullanılır. Bu sekansın faydası kist, ödem, meme içi lenf nodu ve bazı fibroadenomlar gibi T2'de hiperintens sinyal özelliğinde olan lezyonların ayırt edilmesidir.

T1 ağırlıklı (T1A) sekanslar: Prekontrast alınan T1A sekanslar meme yapısını değerlendirmede ve kitleleri tespit etmede yararlıdır. Ayrıca yağ içeren lezyonları ya da proteinöz içerikli kistleri ayırt edebilmek için yağ baskılamasız T1A kesitlerin alınması avantaj sağlar.

Kontrastlı sekanslar: Lezyonların saptanmasında ve karakterizasyonunda asıl önemi olan T1A kontrastlı görüntüler, dinamik fazlı

olarak elde olunmalıdır. Üç boyutlu serilerin (FLASH, eTHRIVE, SPGR, T1-FFE gibi) avantajı ardışık ince kesitlerle yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilebilmesi ve multiplanar rekonstrüksiyon yapılabilmesidir. Yağ doku ve kontrastlanan lezyonlar parlarlar. Bu nedenle kontrastlı-kontrastsız serilerin birbirinden çıkarıldığı fibroglandüler dokunun da sinyalini silen subtraksiyon görüntüler ya da selektif yağ baskılama uygulanmaktadır. Bu sayede çok küçük lezyonların saptanabilirliği artmaktadır. Bu nedenle yağ baskılamalı sekansların ve subtraksiyonun birlikte kullanımının daha yararlı olduğu belirtilmektedir.

Doku keskinliğinin artması ve morfolojik bulguların değerlendirilebilmesi için kesit kalınlığı az olması gerekir. Yüksek spasyal rezolüsyon için piksel boyutu 1 mm'den az, görüntüleme alanı dar ve kesit kalınlığı 2 mm'den az olmalıdır (148).

Kontrast tutuş kinetiklerinin değerlendirilebilmesi için temporal rezolüsyonun yüksek, yani inceleme süresinin kısa olması gerekir. Hızlı sekanslar meme tetkiklerinde çok önemli olan dinamik incelemeye olanak sağlar. Dinamik incelemede meme, kontrast madde enjeksiyonu öncesinde bir defa ve sonrasında birkaç defa (en az 3 kez olmak üzere 4-5 defa, 7-8 dakikaya kadar) görüntülenmektedir. Yüksek temporal rezolüsyon için sekans süresinin bir dakikanın altında olması önerilir. Ancak bu şekilde sinyal/gürültü oranı ve dolayısıyla spasyal rezolüsyon azalır ve incelenen meme volümü küçülür. Önerilen yaklaşım, her iki yönden de biraz taviz verilerek bir ortak noktada buluşulmasıdır.

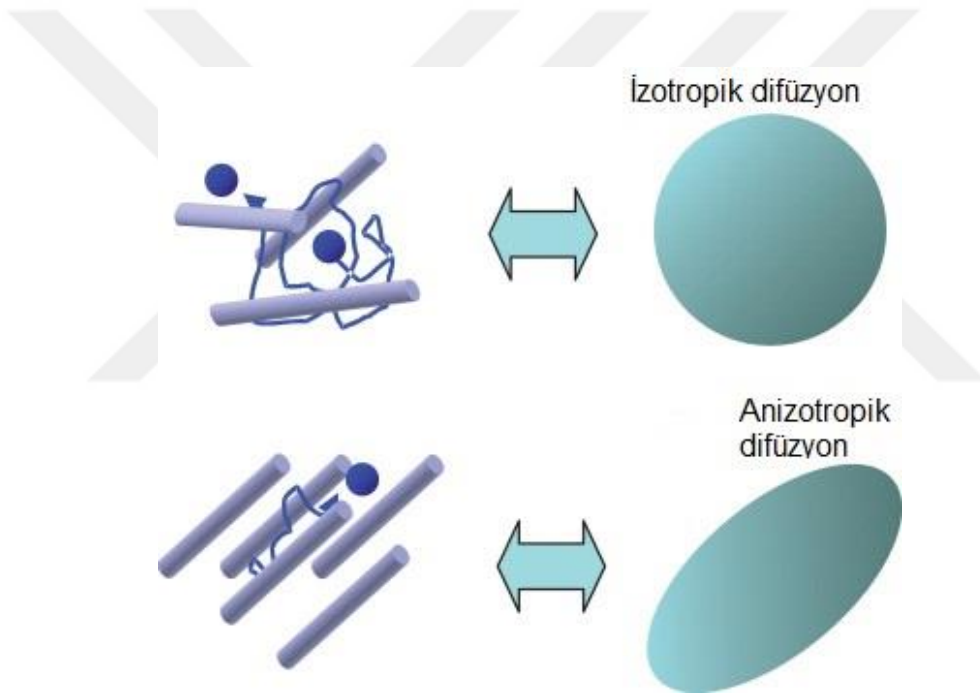
v) Kontrast madde

Kontrast madde olarak gadolinium türevleri kullanılır. Kontrast madde intravenöz (İV) yolla verilir. Kontrast madde dozu 0,1-0,2 mmol/kg, bolus enjeksiyon hızı 2-3 ml/sn olmalıdır. Bolus şeklinde kontrast madde enjeksiyonunun ardından, 10-20 ml serum fizyolojik enjekte edilerek tüm kontrast ajanın damara ulaştığından emin olunmalıdır.

vi) Difüzyon Ağırlıklı Görüntüler (DAG) ve ADC (apparent diffusion coefficient) Haritaları

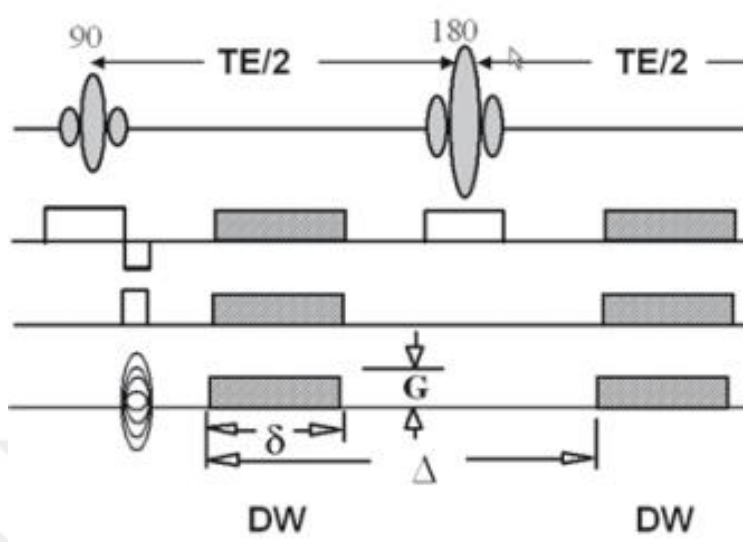
Difüzyon sıvı durumundaki su moleküllerinin randomize hareketini ifade etmek için kullanılan terimdir. Difüzyonel hareket moleküllerin intrinsek kinetik enerjileri sonucu gelişen randomize hareket sonucu oluşur. DAG bir voksele yerleşen dokudaki suyun Brownian hareketini gösterir.

Difüzyon izotropik ve anizotropik olarak iki şekilde gerçekleşir. İzotropik difüzyon mikroyapıları rastgele dağılan maddelerin, anizotropik difüzyon ise mikroyapıları belli bir düzen içerisinde dizilmiş yapıların difüzyonunu gösterir (Şekil 6).



Şekil-6: İzotropik ve anizotropik difüzyon (149)

Difüzyon ağırlıklı görüntüler EPI (echo planar imaging) gibi hızlı sekanslarla elde olunur. Difüzyon ağırlıklı görüntülerin elde edilmesi için 180 derece puls öncesi ve sonrasında gradientler uygulanır (Şekil 7).



Şekil-7: Spin eko difüzyon MRG diyagramı (G: gradientin gücü, δ: gradientin süresi, Δ: iki gradient pulsu arasındaki süre)

Hareketi kısıtlı olan yapılar bu gradientlerin sonrasında sinyal kaybına uğramazken, hareketli dokular sinyal kaybına uğrar. Kantitatif olarak, sinyal yoğunluğunun birim hacim (voksel) başına düşen miktarı şu formülle hesaplanabilir ;

$$SI = S_{I0} \times \exp(-b \times D) \quad SI / S_{I0} = \exp(-bD)$$

Başka bir şekilde ifade etmek gerekirse; **sinyal düşüşü = e^{-bD}**

S_{I0} : T2 ağırlıklı görüntüdeki veya $b=0$ iken elde edilen görüntüdeki sinyal intensitesi **SI** : İzotropik difüzyon görüntüdeki sinyal intensitesi **b** : Difüzyon duyarlılık faktörü **D** : Difüzyon katsayısı

Canlı dokularda hücre membranları arasında taşınan maddenin büyüklüğü difüzyon katsayısı (diffusion coefficient) tanımlanır. Biyolojik sistemde difüzyonun sürekliliği dokuların difüzyon değerini karmaşıktırır. Bu nedenle biyolojik dokularda difüzyon için görünen (apparent) difüzyon, difüzyon katsayısı için de görünen difüzyon katsayısı (ADC-apparent diffusion coefficient) terimi kullanılır. Bu durumda formülde D ile ifade edilen difüzyon katsayısı yerine canlı dokularda ADC değerinin kullanılırsa eşitlik şu hale gelir;

$$SI = S_{I0} \times \exp(-b \times ADC)$$

b değeri (s/mm^2) difüzyon ağırlıklı görüntü elde edebilmek için kullanılan gradiyentin gücünü ve süresini gösterir. b değeri arttıkça difüzyon duyarlılığı artar. Dokudaki ADC değerinin ölçülebilmesi için en az iki farklı b değeri olmalıdır. Her bir b değeri ile bu b değerine karşılık gelen sinyal intensitesinin doğal logaritması arasında lineer bir grafik elde edilir. Bu grafiğin negatif eğimi ADC değerini verir. Birimi mm^2/sn 'dir. Bu ilişkinin eğimi hesaplanarak elde edilen görüntülerde ADC haritaları denir. ADC görüntülerinde T2 etkisi ortadan kaldırılarak lezyondaki difüzyon etkisi belirgin hale gelir. ADC ölçümlerinin doğruluğu b değerinin hem büyüklüğü hem de sayısı ile ilgilidir. İki farklı b değeri için ADC değeri şu şekilde formülize edilebilir;

$$ADC = \ln (SI2 / SI1) / (b1-b2)$$

Meme kanseri dokuda difüzyon kısıtlılığına yol açar ve difüzyon görüntülemeye ADC değerleri yardımıyla bunu göstermek mümkündür. Malign lezyonlarda ADC değeri benign lezyonlara ve normal meme dokusuna göre daha düşüktür (150,151). Difüzyon görüntüleme halen kontrastlı MRG'ye ek olarak, yöntemin özgüllüğünü arttırmak için kullanılmaktadır. Kombine yaklaşımda doğruluk %96 civarında bildirilmektedir. Kullanımı hızla yayılmakta olup, birçok merkezde günlük pratiğe girmiştir. Literatürde difüzyon görüntülemenin, kontrast madde kullanmadan, tarama amacıyla tek başına uygulanabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak henüz bu açıdan elde yeterli veri bulunmamaktadır.

vii) MRG Spektroskopi

Dokuda bulunan farklı metabolitler farklı frekanslarda rezonans gösterdikleri için birbirlerinden ayırt edilebilirler. Spektroskopik incelemede amaç malign lezyonlarda görülen artmış kolin düzeyini göstermektir. MR spektroskopi, kontrastlı inceleme ile birlikte, MRG'nin özgüllüğünü arttırmak amacıyla kullanılır. Kitlesel olmayan kontrast tutulumu gösteren lezyonlarda, in situ karsinomlarda ve 1 cm'den küçük kitlelerde sonuçlar çok başarılı değildir. İnceleme süresini belirgin olarak uzatabilen spektroskopi, henüz difüzyon görüntüleme kadar yaygın kabul görmemiştir (148).

c) Bİ-RADS MRG ve Meme MRG Değerlendirme Kriterleri

BIRADS meme MRG kılavuzunda memenin; fibroglandüler doku miktarı, arka zemin kontrast tutulum derecesi, foküs, kitleler, kitlesel olmayan kontrast tutulumları, intramamaryan lenf nodları, cilt lezyonları, kontrast tutmayan bulgular, yağ içeren lezyonlar, lezyon lokalizasyonu, kinetik eğri, beraber bulunan bulgular gibi parametrelerle değerlendirilmesi önermektedir. ACR'nin 2013 yılında yayınladığı BI-RADS MRG Atlasının beşinci baskısında meme lezyonları esas olarak morfolojilerine ve dinamik boyanma paternlerine göre sınıflanmaktadır. Meme kitleleri şekillerine, sınırlarına, internal boyanma özelliklerine göre tanımlanmışlardır (Tablo 2). Eğer kontrast tutulumu foküs ya da kitle şeklinde değilse, kitlesel olmayan boyanma olarak değerlendirilmektedir. Kitlesel olmayan boyanma dağılımına ve internal boyanma şekline göre tanımlanmıştır. ACR BI-RADS MRG atlası'nda meme başı çekintisi, meme başı invazyonu, cilt çekintisi, cilt kalınlaşması, cilt invazyonu, aksiller adenopati, pektoral kas invazyonu, göğüs duvarı invazyonu ve yapısal distorsiyon ek bulgu olarak değerlendirilmektedir.

Tablo-2: ACR BIRADS Atlası 5. baskı, MRG Terminolojisi

Fibroglandüler doku miktarı	A: Tamamına yakın yağ
	B: Dağınık fibroglandüler
	C: Heterojen fibroglandüler doku
	D: Belirgin fibroglandüler doku
Arka zemin boyanması	minimal - hafif - orta - belirgin simetrik - asimetrik
Fokus	
Kitle	Şekil oval - yuvarlak - düzensiz
	Kenar düzgün - düzensiz - spiküle
	İnternal boyanma homojen - heterojen - halkasal - boyanmayan internal septalar

Kitlesel olmayan boyanma	Dağılım	fokal - lineer - segmental - bölgesel - multipl bölgesel - diffüz
	Boyanma paterni	homojen - heterojen - kümeleşen - kümeleşen halkasal
İntramammarian lenf nodu		
Cilt lezyonu		
Kontrast tutulumu göstermeyen bulgular	prekontrast T1A yüksek sinyalli duktuslar - kist - postoperatif koleksiyon - radyoterapiye sekonder cilt kalınlaşması ve trabeküler kalınlaşma - kontrast tutulumu göstermeyen kitleler - yapısal distorsiyon - yabancı cisimlerden kaynaklı sinyal void	
Yağ içeren lezyonlar	lenf nodları - yağ nekrozu - hamartom - postoperatif kolleksiyonlar	
Eşlik eden bulgular	cilt çekintisi - meme başı çekintisi - meme başı invazyonu - cilt invazyonu - direkt invazyon - inflamatuvar kanser - pektoral kas invazyonu - göğüs duvarı invazyonu - cilt kalınlaşması - aksiller adenopati - yapısal distorsiyon	
Lezyonun yerleşimi	yerleşim derinlik	
Kinetik eğri değerlendirmesi	Başlangıç fazı	yavaş - orta - hızlı
	Geç faz	persistan - plato - yıkanma

i) Morfolojik değerlendirme

Meme MRG'de yer kaplayıcı kitlesel bir lezyonla uyumlu olmayan 5 mm'den küçük noktasal kontrast tutulumları foküs olarak adlandırılır. Sıklıkla intramamaryan lenf nodu, fibroadenom, papillom gibi benign lezyonlar ya da hormonal değişikliklere bağlı görülür. Foküsler genellikle düşük intensiteli, bilateral, dağınık ve çok sayıdadır. Ek olarak başka bulgu yoksa ileri tetkik ve takip gerekmemektedir (152). Nadiren invaziv kanserler ya da DKİS foküs şeklinde boyanabilir. Buna eşlik eden meme başı retraksiyonu, ciltte kalınlaşma ya da ödem, lenfadenopati, pektoral kas invazyonu, hematoma, kist varlığı ya da hastada BRCA mutasyonu gibi ciddi risk faktörleri varsa BIRADS sınıflama sistemine göre morfolojik kriterler arasında raporda belirtilmelidir (153,154).

Kitle, MRG incelemede T1A ve T2A serilerde sınır özellikleri ile çevre dokudan net olarak ayrılan lezyonu tanımlamaktadır. Kitlenin şekli, konturları, kontrast madde tutuş paterni ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Şekil tarif edilirken oval, yuvarlak ve düzensiz, kontur tarif edilirken düzgün, düzensiz ya da spiküle, kontrast tutulumu tarif edilirken homojen, heterojen, halkasal ve kontrast tutmayan internal septalar şeklinde değerlendirme önerilmektedir. Erken dönemde halkasal kontrast tutulumu, lezyon içi kontrastlanan septasyon varlığı malinite bulgusudur. Kitle içinde kontrast tutmayan septaların varlığı ise fibroadenom için tipik bir bulgu olarak bildirilmekte ve varlığı malignite için yüksek negatif öngörü değerine sahiptir (NÖD, %98) (155).

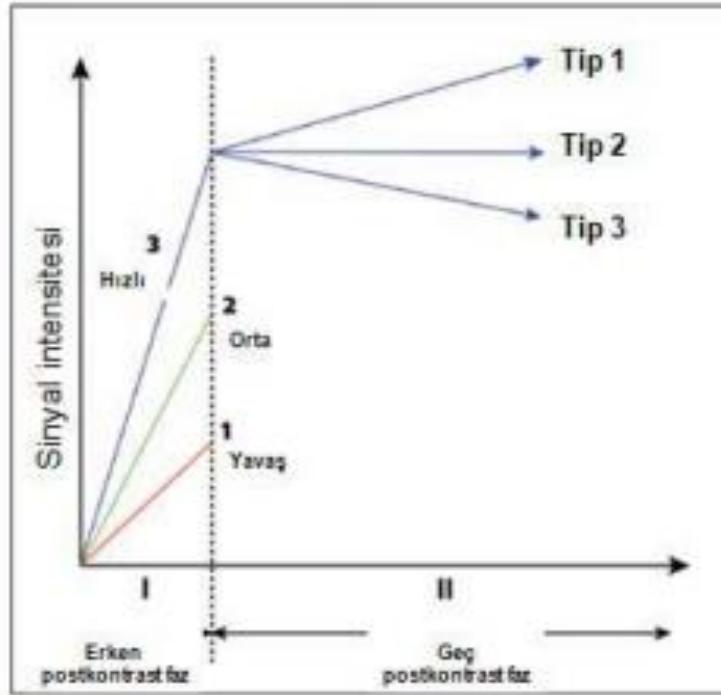
Kitlesel olmayan kontrast tutulumu; belirgin sınırları olmayan, kitle etkisi yaratmayan, kitle ve foküs özelliklerine uymayan kontrast tutulumlarını tanımlar. Kitlesel olmayan kontrast tutulumları dağılım şekillerine ve internal boyanma paternlerine göre sınıflandırılmaktadır. Dallanan bir duktusa uyan şekilde veya segmental alanda kaldırım taşına benzeyen 5 mm'den küçük kümeleşen nodüller şeklinde (clumped) kontrast tutulumu in situ duktal karsinom için oldukça anlamlı bir bulgudur (156).

ii) Kinetik eğri değerlendirmesi

Kontrast tutulumuna bağlı dokuda zaman içerisinde oluşan sinyal intensite değişikliklerinin sinyal zaman eğrisi (kinetik eğri) ile değerlendirilmesidir. Kontrast madde enjeksiyonu, meme MRG'nin duyarlılık ve özgüllüğünü artırmaktadır. Bu nedenle boyanma kinetiğini gösteren zaman-sinyal intensite eğrileri lezyonların karakterizasyonunda kullanılan önemli parametrelerden biridir. Post-processing işlemlere izin veren iş istasyonlarında tanımlanan lezyon üzerinde birden fazla alana standart ölçüm alanı (region of interest: ROI) adı verilen örnekleme penceresi yerleştirilerek ölçüm yapılmaktadır. ROI; substraksiyon yapılmamış dinamik kontrastlı görüntülerden belirlenir, lezyonun en fazla kontrast tutulumu gösteren kısmında ve üç pikselden geniş olmalıdır (148).

Sinyal intensitesi (**SI**): $(SI_{post} - SI_{pre})/SI_{pre} \times 100\%$ (SI_{pre} = kontrast madde verilmesi öncesi SI, SI_{post} = kontrast madde verilmesi sonrası SI) formülüyle hesaplanır.

Kinetik eğriler iki aşamada değerlendirilmektedir. Erken dönemde (kontrast madde verilmesini takiben 2 dakika içerisinde veya eğride yön değişikliği olana kadar) sinyal artış hızı, geç dönemde sinyal intesinde görülen değişiklikler değerlendirilir (Şekil 8). Erken evrede sinyal artış hızı yavaş (%50'den az), orta hızda (%50-100) ve hızlı (>%100) olabilir. Geç dönemde ise sinyal intensitesi >%10 artmaya devam edebilir (persistan), aynı seviyede kalabilir (plato) veya >%10 azalabilir (yıkanma). Giderek artan sinyal artışı gösteren eğriler tip 1, plato şeklindeki eğriler tip 2, yıkanma gösteren eğriler tip 3 olarak sınıflandırılmıştır (157).



Şekil-8: Sinyal intensitesi zaman eğrisi (kinetik eğri)

Tip 1 paternin benign, tip 3 paternin malign, tip 2 paternin ise hem benign hemde malign lezyonlarda görülebildiği belirtilen çalışmada

duyarlılık %91, özgüllük %83 olarak bulunmuştur (148). Ancak yine de malign ve benign lezyonlar benzer özellikler gösterebilmektedir. Yanlış negatif sonuçlar in situ duktal, invaziv lobüler, desmoplastik reaksiyonu yüksek invaziv duktal ve bazı tübüler karsinomlarda ve yakın tarihli veya halen devam eden kemoterapi öyküsü olan olgularda görülebilmektedir. Bu lezyonlar benign tipte ve düşük yoğunluklu kontrast tutabileceği gibi hiç kontrast tutulumu da göstermeyebilmektedir. Buna karşın fibroadenom, proliferatif tipte fibrokistik değişiklikler, yakın tarihli operasyon veya radyoterapi öyküsü, yağ nekrozu, hormonal değişiklikler, mastit, duktal atipi, papillom, sklerozan adenozis, radyal skar, lobüler neoplazi ve intramamarian lenf nodu gibi bazı lezyonlar yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir (14,158,159).

Bu nedenlerle lezyonlar değerlendirilirken öncelikle T1A ve T2A görüntülerden lezyonların morfolojik özellikleri değerlendirilmeli, daha sonra kinetik değerlendirme yapılmalıdır. Ayırıcı tanı en kuşkulu bulguya göre yapılmalıdır.

IV. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE MOLEKÜLER ALT TİPLER

1) Prognostik Faktörler

Meme kanserinde tanıdan sonraki doğal seyir hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır.

Meme kanseri için bilinen başlıca prognostik faktörler; tümör çapı, lenf nodlarının durumu, histolojik tip ve histolojik grade'dir. Bunun yanı sıra steroid hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörü), onkogenler (HER-2/neu), tümör süpresör genler (p53), proliferasyon belirleyicileri (Ki-67), angiogenez ve proteazlar da meme kanserinin prognozu üzerine etkilidir (160).

a) Tümör Boyutu

Tümör boyutu, bağımsız bir prognostik parametredir. Meme kanserinde tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu metastazı artmakta ve sağkalım oranları düşmektedir (161). Ayrıca boyut artışıyla birlikte uzak nüks oranları da artar ve metastaz gelişme süresi kısalır. Nod-negatif olgularda tümör boyutu en güçlü prognostik faktördür ve rutinde adjuvan tedavi kararı almakta kullanılmaktadır.

b) Lenf Nodu Metastazı

En önemli prognostik parametredir (162). Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda 10 yıllık yaşam şansı %75 iken, metastaz mevcut olan hastalarda bu oran %25-30'a düşmektedir. Metastatik lenf nodlarının seviyesi, sayısı ve büyüklüğü, perinodal yağ dokusuna invazyon durumu da prognoz açısından önemlidir.

c) Tümörün Histolojik Tipi ve Grade

Meme kanseri çeşitli histolojik alt tiplere ayrılır ve bunların bazıları prognostik açıdan farklılıklar göstermektedir. Metaplastik karsinom, invaziv lobuler karsinomun pleomorfik ve solid tiplerinin, invaziv mikropapiller karsinomun ve inflamatuvar karsinomun prognozları kötüdür. Buna karşın tübüler, invaziv kribriform ve sekretuar karsinomlar ile invaziv lobuler karsinomun tübülobuler varyantının prognozları iyidir (163). Ayrıca medüller karsinomun prognozu tartışmalı olmakla birlikte, invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoz gösterdiği birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir.

Günümüzde morfolojik tipine bakılmaksızın invaziv karsinomların tümünün gradelenmesi önerilmektedir ve en çok kullanılan gradeleme sistemi modifiye Scarff Bloom Richardson sistemidir. Bu gradeleme sisteminde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tübül yapılarının oranı ve mitoz sayısı 1'den 3'e derecelendirilir ve her bir kategorinin skorları toplanır (Tablo 3) (164). Skoru 3-5 arası tümörler iyi diferansiye (grade 1), 6-7 orta derecede diferansiye (grade 2) ve 8-9 kötü diferansiyedir (grade 3). 10 yıllık sağkalım oranı grade 1 tümörler için %85, grade 2 için %60, grade 3 için %15' dir.

Tablo-3: Histolojik gradelemeye kullanılan Modifiye Scarff Bloom Richardson sistemi

	Skor (puan)
Tübülüs yapımı	
Tümörün büyük kısmında (>%75)	1
Orta derecede (%10-75)	2
Minimal veya hiç yok (<%10)	3
Nükleus özellikleri	
Küçük, regüler üniform hücreler	1
Orta derecede boyut ve şekil farkı, nükleol varlığı	2
Belirgin boyut ve şekil farkı, sıklıkla çok sayıda nükleol	3
Mitoz sayısı (x25, alan çapı 0.59 mm-10 alan)	
0-9	1
10-19	2
>20	3
Toplam skor;	3-5: Grade 1, 6-7: Grade 2, 8-9: Grade 3

d) Lenfovasküler İnvazyon

Tümör çevresindeki lenfatik ve vasküler yapıların lümeninde tümör hücrelerinin görülmesi durumunda lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir.

Lenfovasküler invazyon varlığı nod metastazı saptanmasa bile kötü bir prognostik parametredir (163,165).

e) Östrojen ve Progesteron Reseptörleri (ER ve PR)

Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yapmaktadır. Hormonların mutajenik etkisi ise reseptörler tarafından düzenlenmektedir (166). Reseptör pozitif tümörler hormonal tedaviye daha iyi cevap vermekte ve daha iyi prognoz göstermektedir. Ancak uzun süreli izlemde nüks ve metastaz açısından reseptör pozitifliğinin öneminin olmadığı gösterilmiştir. Tümörde ER yanısıra PR'nin de pozitif olması hormonal tedaviye cevabı artırmaktadır. ER ekspresyonu ile meme karsinomunun histolojik tipi ve evresi arasında anlamlı bir ilişki vardır. Histolojik evre arttıkça ekspresyon azalmaktadır (160,163,165).

f) C-erbb2 (HER-2/Neu) Gen Amplifikasyonu

HER2/neu (cerbB2) protoonkogeni 17. kromozomda lokalizedir ve epidermal büyüme faktörü reseptörüne homolog tirozin kinaz aktivitesi olan bir transmembran glikoproteini olan 185-kDa HER2'yi kodlar. HER2 gen amplifikasyonu meme kanseri patogeneğinde önemli rol oynar. Meme karsinomlarının %10-30'unda HER-2 amplifikasyonu ve protein overekspresyonu vardır.

Klinikte HER2/neu ölçümünün ana nedeni transtuzumab monoklonal antikor (Herceptine) verilecek hastaları belirlemektir. Tümörlerde HER2/neu durumu immünohistokimyasal veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile gösterilebilir. HER2/neu ekspresyonu 0, 1+, 2+ ve 3+ şeklinde skorlanır ve membran boyanması gösteren hücre sayısına ve boyanma yoğunluğuna bağlıdır. Eğer tümör 0 veya 1+ ise HER2/neu negatif kabul edilir. 3+ boyanmada HER2/neu pozitif kabul edilir, 2+ ise in situ hibridizasyon analizi yapılır, 17. kromozomdaki HER2 geni amplifikasyonu normal değerin 2.2 katından fazla ise HER2/neu pozitif kabul edilir ve hasta transtuzumab tedavisi alabilir. HER-2 kötü prognostik parametredir ve genellikle histolojik evresi yüksek, lenf nodu

metastazı olan ve hormon reseptörleri negatif tümörlerde görülmektedir (160,163,165).

g) Ki-67 (Proliferasyon Belirteci)

Ki-67 nükleer bir antijendir ve hücre siklusunda proliferatif fazda (G1 faz, G2 faz, S faz ve M faz) olan hücrelerde bulunur, ancak dinlenme halinde olan (G0 faz) hücrelerde bulunmaz. Özgül nükleer boyanma gösteren hücreler pozitif olarak skorlanır ve bunların toplam hücre sayısına oranı yüzde olarak ifade edilir, bu da tümörün bölünen fraksiyonuna denk gelmektedir (167).

Ki-67 boyanan hücrelerde nükleer grade, yaş ve mitotik sayı ile korelasyon varlığı bilinmektedir (168,169). %50'den fazla hücrede Ki-67 ekspresyonunun olması rekürren hastalık gelişiminde yüksek risk olduğunu göstermektedir (169).

h) Peritümoral lenfositik infiltrasyon ve desmoplastik reaksiyon

Karsinomlarda stroma genellikle bir patolog tarafından kolayca değerlendirilebilen üç temel histolojik yapı içerir; stromal miksoid değişiklikler (SMC), tümör infiltratif lenfositler (TIL) ve desmoplazi. SMC, geçici bir miksoid tip reaktif matristir. Hyaluronan (HA), bu miksoid matrisinin ana bileşenlerinden biridir ve sentezi, malign hücreler ve stromal fibroblastlar arasındaki etkileşim ile uyarılır (170).

Tümör invazyon bölgelerinde SMC'yi takip eden TIL, plazma hücreleri veya lenfositler tarafından infiltre edilen kanser stromasının ortalama yüzdesi olarak tanımlanır. Bazı çalışmalar geleneksel olarak iyi bir histopatolojik prognostik faktör kabul edilen TIL'in neoadjuvan kemoterapiye (NAC) yanıt için de pozitif prediktif faktörü temsil ettiğini göstermiştir (171).

Meme karsinomunda desmoplastik yanıt; tümör stromasında kolajen matriks birikimi, stromal hücre artışı ve aktivasyonu ile karakterize olan ve böylelikle tümör ilerlemesini teşvik eden konakçı miyofibroblast aracılı kolajenöz

tepkidir (172). Hasebe ve ark., fibrotik odak olarak adlandırılan, belirgin desmoplazinin kanser agresifliği ile ilişkili olduğu belirtmiştir (170).

2) Moleküler Alt Tipler

Meme kanserinde tümör hücre yüzeyindeki östrojen ve progesteron, Her-2 reseptörleri ile hücre proliferasyonunu gösteren Ki-67 proliferasyon indeksi son 20 yıl içerisinde önem kazanmış ve tümörler bu kriterlere göre moleküler alt tiplere ayrılmıştır. 2013 yılında St. Gallen'de gerçekleştirilen panelde, katılımcı multidisipliner bir eksper ekibi tarafından varılan konsensus sonucu gen analizi yapılamayan merkezlerde immunohistokimyasal yöntemlerin sonuçları ile karar verilebilen, intrinsik alt tiplerin klinikopatolojik karşılıkları literatürdeki çalışmalara dayandırılarak belirlenmiştir (Tablo 4). Bu konsensus kararına göre meme kanseri klinikopatolojik özelliklerine göre 5 alt tipe ayrılmaktadır. Bunlar luminal A benzeri, luminal B benzeri- HER-2 negatif, luminal B benzeri- HER-2 pozitif, HER-2 pozitif (non-luminal) ve triple negative (duktal) tiplerdir (173).

Tablo-4: Meme kanseri intrinsik moleküler alt tipleri ve klinikopatolojik karşılıkları

İntrinsik Alt Tip	Klinikopatolojik Karşılığı	
Luminal A	Luminal A-benzeri	Er + ve/ veya pr + HER-2 negatif Ki-67 <%14
Luminal B	Luminal B-benzeri (HER-2 negatif)	Er + ve/ veya pr + HER-2 negatif Ki-67 ≥%14
	Luminal B-benzeri (HER-2 pozitif)	Er + ve/ veya pr + HER-2 pozitif Ki-67 önemsiz
CerbB2	HER-2 pozitif	HER-2 pozitif

overekspresyonu	(non-luminal)	ER ve PR negatif Ki-67 önemsiz
Bazal benzeri	Triple (üçlü) negatif	ER ve PR negatif HER-2 negatif Ki-67 önemsiz

Bu alt tiplerin prognostik açıdan birbirlerinden farklı oldukları gösterilmiştir.

Luminal A kanserler en sık görülen ve prognozu en iyi meme kanseri alt tipidir. İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %40-50'si Luminal A alt tipindedir. Luminal A kanserler iyi diferansiye, düşük proliferasyon indeksine sahip tümörlerdir. Ayrıca lokal rekürrens ile relaps oranları en düşük tümörlerdir.

İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %20-30'si Luminal B alt tipindedir. Luminal B kanserler, Luminal A'ya göre daha agresif, daha kötü prognozludurlar ve kötü diferansiye tümörlerdir. Bu hastalarda kemik metastazı ve lenf nodu metastazı daha sık görülür. Daha genç hastalarda ve daha büyük kitleler ile karşımıza çıkarlar (174).

Her-2 pozitif alt tip, invaziv kanserlerin %15-20'sini oluşturur. Yüksek proliferasyon indeksine sahip ve kötü diferansiye kanserler olup çoğunda p53 mutasyonu görülür. Çok agresif tümörler olup 10 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %12'dir (174).

Triple Negatif alt tip kanserlerin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Yüksek grade'li olup, lokal rekürrens oranları yüksektir. Genelde genç yaş hasta grubunda görülür. Her-2 kanserler gibi kemoterapiye iyi cevap verir ancak sağkalım açısından kötüdürler (174).



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Bu çalışma öncesi, Bursa Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04/03/2020 tarih ve 2020-4/7 sayılı kurul kararı ile onay alındı.

I. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya Mayıs 2018 - Ocak 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda dinamik meme MRG ve DAG tetkiki yapılan 202 olgu dahil edildi. Bu olgular retrospektif olarak MRG tetkikinden sonra geçirilmiş ameliyat ve ameliyatın patoloji raporları ile malignite açısından değerlendirildi.

Meme MRG sonucu normal sınırdaki olan, patoloji sonucu benign olan, pür in situ tanılı, malign filloid tümörle uyumlu olan, meme MRG'den önce yada ameliyat öncesi kemoterapi alan, lezyonu 5 mm 'den küçük olan, DAG ve ADC görüntüleri diagnostik yeterli kalitede olmayan, hastane sisteminde patoloji sonucu olmayan, kitlesel olmayan lezyonu olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Kriterlere uyan 62 invaziv meme kanser tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların ameliyat sonrası patoloji raporları ve dinamik meme MRG-DAG bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

II. MEME MRG PROTOKOLÜ

Tüm dinamik kontrastlı meme MRG ve DAG görüntüleri 3.0 T magnet (Achieva TX, Philips Healthcare, Hollanda, 2011) ile meme koili (Achieva, 3.0 T SENSE Breast TX 7 elements) kullanılarak elde edildi. MRG öncesinde tüm hastalara antekübital bölgeden intravenöz (İV) damar yolu açıldı ve tüm hastalar pron pozisyonda, memeleri koillerin içerisine gelecek şekilde yatırıldı.

T2A TSE (aksiyel plan): FOV: 330-383 mm; TE: 120 ms; TR: 5000 ms; kesit sayısı: 60; kesit kalınlığı: 3 mm, kesit aralığı: 3 mm ve matriks: 328x330-576x577 değerleri ile elde edildi.

T1A TSE (aksiyel plan): FOV: 330-383 mm; TE: 10 ms; TR: 400 ms; kesit sayısı: 60; kesit kalınlığı: 3 mm, kesit aralığı: 3 mm ve matriks: 332x265-380x295 değerleri ile elde edildi.

Yağ baskılı DAG SENSE görüntüler (aksiyel plan): FOV: 280-330 mm; TE: 61-65 ms; TR: 12646-13727 ms; kesit sayısı: 35; kesit kalınlığı: 2.5 mm; kesit aralığı: 0.2 mm; matriks: 192x230; Nex:3; FA: 90 değerleri ile elde edildi. 3 düzlemde (x,y,z) ve 2 farklı b değerinde ($b=0 - 800 \text{ s/mm}^2$) alındı. MR cihazının konsolunda, özel bir program aracılığı ile ADC değerleri otomatik olarak ölçülerek ADC($b=0 - 800$) harita görüntüler hazırlandı.

Dinamik kontrastlı eTHRIVE (aksiyel plan): Kontrastsız eTHRIVE sekansını takiben İV yolla kontrast madde enjeksiyonu sonrası eTHRIVE sekansının 6 kere tekrarlanması ile elde edildi. İV yolla hastanın vücut ağırlığına

göre 0,2 mL/kg dozda gadolinyum içeren kontrast madde (Gadoterik asit 0,5 mmol/mL) ve ardından 10 mL serum fizyolojik otomatik enjektörle bolus tarzda 3 mL/s hızda verildi. Kontrast madde verilmesini takiben ilk görüntüler 63. saniyede alındı. Her eTHRIVE sekans süresi 63 saniye ve toplam kontrastlı görüntüleme süresi 6 dk 18 s (378 s) olarak belirlendi. Görüntüler aksiyel planda, FOV: 330-390 mm; TE: 2,30-2,37 ms; TR: 4,62-4,83 ms; kesit sayısı: 160; kesit kalınlığı: 2 mm, kesit aralığı: 1 mm ve matriks: 332x340- 392x347 değerleri ile elde olundu. İş istasyonunda dinamik kontrastlı görüntülerden kontrastsız görüntüler çıkartılarak substraksiyon görüntüler oluşturuldu.

III. MEME MRG MRG GÖRÜNTÜLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Meme MRG görüntüleri meme görüntülemeye 17 yıl deneyimli tek radyolog tarafından hastanemizde mevcut PACS (Picture Archiving And Communication Systems) (GE Healthcare, UK) programı ile sunulan iş istasyonlarında ayrı ayrı değerlendirildi.

Kitlelerin şekil, kenar, internal boyanma karakteristikleri, kinetik eğri tipi gibi yapısal özelliklerini içeren MRG bulguları, ACR'nin BIRADS 2013 MRG veri sözlüğü kullanılarak değerlendirildi. Buna göre anormal boyanma, kitlesel ve kitlesel olmayan boyanma olarak sınıflandırıldı. Kitlesel lezyonların şekli oval, yuvarlak ve düzensiz olarak; kenar özelliği düzgün, düzensiz ve spiküle olarak; internal boyanma karakteristiği homojen, heterojen, halkasal ve kontrast tutmayan septalar olarak tanımlandı. Kitlesel olmayan boyanma varlığı yada yokluğu değerlendirildi.

Ayrıca hastaların yaşı, tümörün tarafı, multifokalite, multisentrisite özellikleri ile aksiyel planda en geniş tümör boyutu da değerlendirme kriterlerine eklendi.

Kontrast tutulumunun bir yansıması olarak zamanla lezyon içinde oluşan sinyal intensite değişiklikleri gösteren kinetik eğriler kullanıcı bağımlı ROI kullanılarak elde olundu. Kontrast sonrası alınan görüntülerde, kitlelerin en fazla kontrast tutulumu gösteren kısmında ve üç pikselden geniş ROI ile 3 farklı

lokalizasyondan ölçüm yapıldı. Her ROI'den dinamik veriler kullanılarak boyanma ve yıkanma oranları elde edildi. Erken evrede sinyal artış hızı yavaş (%50'den az), orta hızda (%50-100) ve hızlı (>%100) şekilde değerlendirildi. Geç dönemde ise giderek artan sinyal gösteren (>%10 artma) eğriler tip 1, plato şeklindeki eğriler tip 2, yıkanma gösteren (>%10 azalma) eğriler tip 3 olarak sınıflandırıldı.

Konvansiyonel MRG incelemesinde tespit edilen kitlelerin en çok kontrastlanan kısmının DAG'da karşılığı bulundu. ADC haritasında kitlenin en çok difüzyon kısıtlılığına karşılık gelen bölgeye kullanıcı bağımlı ROI yerleştirildi. Ölçüm sırasında lezyonun kistik, nekrotik komponenti ölçüm alanı dışında bırakıldı. Ayrıca her hastada lezyon olmayan karşı taraf normal meme dokusu ADC değerleri ölçüldü. Lezyonlarda 3 farklı yerleşimli ROI ile ölçüm yapıldı. Üç ölçümün en düşük değerlerinin ortalamaları kitle minimum ADC değeri olarak, üç ölçümün ortalama değerlerinin ortalaması kitle ortalama ADC değeri olarak alındı. Ayrıca her hastanın normal karşı meme dokusundan da yapılan üç ölçümün ortalama değerlerinin ortalaması normal meme ortalama ADC değeri olarak alındı. Her hastanın kitle ortalama ADC değeri, karşı taraf normal meme ortalama ADC değerine bölünerek oran hesaplaması yapıldı.

IV. HİSTOPATOLOJİK ANALİZ

Tüm kitlelerin ameliyat sonrası histopatolojik tanıları değerlendirildi. Olguların postoperatif patolojik özelliklerinden tümörün histolojik tipi, grade'i, yaygın in situ komponent durumu, perinöral invazyon durumu, peritümöral desmoplastik reaksiyon durumu, peritümöral lenfositik infiltrasyon durumu, aksiller lenf nodu tutulumu, östrojen (ER) ve progesterone (PR) reseptör pozitifliği, Her-2 reseptör durumu, Ki-67 proliferasyon indeks pozitifliği, moleküler subtipi, lenfovasküler invazyon durumu kayıt altına alındı.

Tümörün histolojik gradelemesinde modifiye Scarff Bloom Richardson Gradelemesi kullanıldı. Tümörde in situ komponent, tümör kitlesinin % 25 inden fazla kısmını oluşturuyor ise, yaygın in situ komponent durumu pozitif

oluşturmuyorsa negatif olarak değerlendirildi. Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve aksiller lenf nodu tutulumu var ise, pozitif yoksa negatif olarak değerlendirildi. Peritümöral desmoplastik reaksiyon ve peritümöral lenfositik infiltrasyon durumu; hafif, orta ve belirgin-şiddetli şeklinde derecelendirildi.

Östrojen ve progesteron reseptörleri için %1'in üzeri pozitif olarak kabul edildi. Her-2 pozitifliği ise iki gruba ayrıldı, 3+ olanlar pozitif olarak kabul edildi. 2+ olanlara ise bir ileri inceleme olan FISH uygulandı. FISH'e göre sonucu yine pozitif gelenler pozitif olarak kabul edildi. Skor 0 ve 1+ olanlar negatif olarak kabul edildi. Ki-67 proliferasyon indeksi ise %14 ve üzeri pozitif olarak kabul edildi (175–177). Bulgulara göre hastalar önem arz eden 4 moleküler alt gruba ayrıldı:

1. Luminal A: ER(+)/PR(+) ve Her-2 (-)
2. Luminal B: ER(+)/PR(+) ve Her-2 (+) yada Ki-67 (+)
3. HER2'den zengin: ER(-)/PR(-) ve Her-2 (+)
4. Triple negatif: ER(-)/PR(-) ve Her-2 (-)

V. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma (minimum-maksimum), nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U ikiden fazla grup için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Ortalama ADC değerinin eşik değerini bulmak için ROC analiz yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi SPSS23.0 (IBM Corp. Released 2015.

IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.)
istatistik paket programında yapılmıştır.



BULGULAR

Çalışmaya Mayıs 2018 - Ocak 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapılan dinamik meme MRG ve DAG tetkiki sonrasında ameliyat edilip invaziv meme kanseri tanısı konulan 62 hasta ve 62 kitle dahil edildi. Hastaların yaşı 36 ile 84 arasında (ortalama 52.32 ± 11.74) arasında değişmekteydi. Kitlelerin 38'i (%61.3'ü) sol, 24'ü (%38.7'si) sağ meme yerleşimliydi. Kitlesel lezyonların MRG boyutu ortalama 22.03 ± 9.90 mm olarak saptandı. En küçük boyutlu kitle 8 mm, en büyük boyutlu kitle 70 mm olarak değerlendirildi (Tablo 5).

Tablo-5: Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımları

Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)	52.32±11.74 (36-84)	
Kitle Boyutu (mm), ort±SD (min-maks)	22.03±9.90 (8-70)	
Taraf, n (%)	Sol	38 (61.3)
	Sağ	24 (38.7)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; Ort: Ortalama; SD: Standart sapma

62 kitlesel lezyonun şekil özellikleri incelendiğinde 1 (%1.6) lezyonun oval, 4 (%6.5) lezyonun yuvarlak, 57 (%91.9) lezyonun düzensiz şekilli olduğu; kenar özellikleri incelendiğinde 3 (%4.8) lezyonun düzgün, 42 (%67.7) lezyonun düzensiz, 17 (%27.4) lezyonun spiküle kenarlı olduğu; internal boyanma karakteristikleri incelendiğinde 4 (%6.5) lezyonun homojen, 49 (%79) lezyonun heterojen, 9 (%14.5) lezyonun halkasal şekilde boyandığı gözlemlendi.

Oval şekilli 1 adet kitlenin histopatolojik tanısı müsinöz karsinom; düzgün kenar özellikli kitlelerden 2'si invaziv duktal karsinom ve 1'i müsinöz karsinom tanısı aldı. Kontrast tutmayan septalar şeklinde boyanma ise izlenmedi.

Lezyonların ilk faz sinyal intensite-zaman karakteristikleri değerlendirildiğinde 1 (%1.6) lezyonun yavaş, 2 (%3.2) lezyonun orta hızda ve 59 (%95.2) lezyonun hızlı sinyal intensite artışı gösterdiği saptandı. Geç faz sinyal intensite-zaman karakteristikleri değerlendirildiğinde 2 (%3.2) lezyonun tip 1, 46 (%74.2) lezyonun tip 2 ve 14 (%22.6) lezyonun tip 3 sinyal intensite değişikliği gösterdiği saptandı.

Sinyal intensite-zaman grafiğinde ilk fazda yavaş intensite artışı gösteren bir adet kitlenin histopatolojik tanısı müsinöz karsinom; geç fazda tip 1 eğriye sahip boyanma gösteren iki kitle ise müsinöz karsinom ve invaziv duktal karsinom tanısı aldı.

Lezyonların 29'u (%46.8'i) multifokal, 18'i (%29'u) multisentrikti. Ayrıca lezyonlardan 17'sine (%27.4'ü) parankimal kitlesiz boyanma eşlik etmekteydi (Tablo 6).

Tablo-6: İnvaziv Meme Kanserlerinin MRG’de İzlenen Morfololojik ve Boyanma Özelliklerinin Dağılımları

MRG Bulguları	Niteliksel Karakteristik	n	%
Kitlenin Şekli	Yuvarlak	4	6.5
	Oval	1	1.6
	Düzensiz	57	91.9
Kitlenin Kenar Özelliği	Düzgün	3	4.8
	Düzensiz	42	67.7
	Spiküle	17	27.4
Kitlenin İnternal Boyanma Paterni	Homojen	4	6.5
	Heterojen	49	79
	Halkasal	9	14.5
Sinyal İntensitesi-Zaman Eğrisi /İlk Faz	Yavaş	1	1.6
	Orta	2	3.2
	Hızlı	59	95.2
Sinyal İntensitesi-Zaman Eğrisi /Geç Faz	Persistan (Tip 1 Eğri)	2	3.2
	Plato (Tip 2 Eğri)	46	74.2
	Yıkanma (Tip 3 Eğri)	14	22.6
Multifokalite	Yok	33	53.2
	Var	29	46.8
Multisentrisite	Yok	44	71

	Var	18	29
Kitlesiz Boyanma	Yok	45	72.6
	Var	17	27.4

n: Hasta sayısı; %: Yüzde

Histopatolojik olarak lezyonlarda en çok İDK (48 lezyon, %77,4), en az ise birer (%1.6'şar) lezyonla apokrin karsinom ve invaziv kribriform karsinom saptanmıştır. 62 kitlesel lezyonun 58'inin histolojik grade'ine bakılmıştı. Histolojik grade'ine bakılan 58 lezyon gradelerine göre; grade 1 (n=10, %17.2), grade 2 (n=37, %63.8) ve grade 3 (n=11, %19) olarak sınıflandırıldı. Gradeleme yapılmamış 4 lezyonun histopatolojik tanıları ise müsinöz karsinom (n=2) ve papiller karsinomdu (n=2). Kitlesel lezyonların diğer histopatolojik özellikleri incelendiğinde; 32 (%51.6) lezyonda yaygın in situ komponent, 6 (%9.7) lezyonda lenfovasküler invazyon, 14 (%22.6) lezyonda perinöral invazyon ve 18 (%29) lezyonda aksiller lenf nodu tutulumu pozitif olarak saptandı. Peritümoral lenfositik infiltrasyon durumu; hafif (n=33, %53.2), orta (n=19, %30.6) ve belirgin-şiddetli (n=10, %16.1) olarak saptandı. Peritümoral desmoplastik reaksiyon durumu; 8 (%12.9) lezyonda hafif, 30 (%48.4) lezyonda orta ve 24 (%38.7) lezyonda belirgin-şiddetli olarak değerlendirildi (Tablo 7).

Tablo-7: İnvaziv Meme Kanserlerinin Histopatolojik Özelliklerinin Dağılımları

Histopatoloji Bulguları	Niteliksel Karakteristik	n	%
Histopatolojik Tanı	İnv. Duktal Karsinom	48	77.4
	Mikst Karsinom	5	8.1
	Müsinöz Karsinom	2	3.2
	İnv. Lobuler Karsinom	3	4.8

	Apokrin Karsinom	1	1.6
	Papiller Karsinom	2	3.2
	İnv. Kribriform Karsinom	1	1.6
Histolojik Grade	Grade 1	10	17.2
	Grade 2	37	63.8
	Grade 3	11	19
Yaygın İn Situ Komponent	Yok	30	48.4
	Var	32	51.6
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	56	90.3
	Var	6	9.7
Perinöral İnvazyon	Yok	48	77.4
	Var	14	22.6
Peritümöral Desmoplastik Reaksiyon	Hafif	8	12.9
	Orta	30	48.4
	Belirgin-Şiddetli	24	38.7
Peritümöral Lenfositik İnfiltrasyon	Hafif	33	53.2
	Orta	19	30.6
	Belirgin-Şiddetli	10	16.1
Aksiller Lenf Nodu Tutulumu	Yok	44	71
	Var	18	29

n: Hasta sayısı; %: Yüzde

Lezyonların moleküler prognostik faktörleri değerlendirildiğinde ER 54 (%87.1) lezyonda pozitif, 8 (%12.9) lezyonda negatif; PR 50 (%80.6) olguda pozitif, 12 (%19.4) olguda negatif, c-erbB2 (Her2) 12 (%19.4) olguda pozitif, 50 (%80.6) olguda negatif; ki-67 29 (%46.8) olguda pozitif, 33 (%53.2) olguda negatif saptandı. Ayrıca lezyonlar moleküler alt tiplerine göre; Luminal A (n=30, %48.4), Luminal B (n=24, %38.7), Her-2 Zengin (n=5, %8.1) ve Triple Negatif (n=3, %4.8) olarak sınıflandırıldı (Tablo 8).



Tablo-8: İnvaziv Meme Kanserlerinin Moleküler Prognostik Faktörlerinin ve Moleküler Alt Tiplerinin Dağılımı

	Niteliksel Karakteristik	n	%
Östrojen Reseptör Durumu	Negatif	8	12.9
	Pozitif	54	87.1
Progesteron Reseptör Durumu	Negatif	12	19.4
	Pozitif	50	80.6
C- Erb B2(Her2Neu) Durumu	Negatif	50	80.6
	Pozitif	12	19.4
Ki 67 Durumu	Negatif	33	53.2
	Pozitif	29	46.8

Moleküler Alt Tipler	Luminal A	30	48.4
	Luminal B	24	38.7
	Her-2 Zengin	5	8.1
	Triple Negatif	3	4.8

n: Hasta sayısı; %: Yüzde

Çalışmamızdaki 62 malign kitlesel lezyonun ADC değerlerinin ortalamaları; minimum ADC değeri için $0.64 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, ortalama ADC değeri için $0.82 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçüldü. 62 hastanın karşı normal memesinde fibroglandüler dokunun ortalama ADC değerinin ortalaması $1.32 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ve lezyonların ortalama lezyon/normal meme ortalama ADC değerlerinin oranı 0.635 ± 0.188 olarak saptandı (Tablo 9). Minimum ADC, ortalama ADC ve lezyon/normal meme ADC değerleri en düşük lezyon mikst karsinom, en yüksek lezyon müsinöz karsinom olarak değerlendirildi.

Tablo-9: İnvasiv Meme Kanserlerinin Minimum ADC, Ortalama ADC ve Normal Meme Dokusu Ortalama ADC Değerleri İle Lezyon/Normal Doku ADC Oranlarının Dağılımları

ADC	Ortalama	Std. Deviasyon	Min.-Max.
ADCmin.	0.64	0.21	0.31-1.61
ADCort.	0.82	0.22	0.45-1.89
ADCort. Normal Meme Dokusu	1.32	0.21	0.9-1.77
Lezyon/Normal Meme ADCort. Oranı	0.635	0.188	0.316-1.561

Lezyonların boyutu ve gradeleri ile minimum ADC, ortalama ADC ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranları arasındaki korelasyon incelendiğinde; minimum ADC değerleri ile grade arasında negatif yönlü ($r = -0.263$, $p = 0.046$), ortalama ADC değerleri ile boyut arasında ($r = 0.259$, $p = 0.042$) ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranı ile grade arasında negatif yönlü ($r = -0.366$, $p = 0.005$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Boyut ile minimum ADC ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranları arasında, ayrıca ortalama ADC değerleri ile grade arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo-10: İnvaziv Meme Kanserlerinin Minimum ADC, Ortalama ADC Değerleri İle Lezyon/Normal Doku Ortalama ADC Oranlarının, Kitle Boyutu Ve Kitle Gradeleri İle Korelasyonunun Değerlendirilmesi

		Boyut	Grade
ADCminimum	Korelasyon Katsayısı (r değeri)	0,150	-,263*
	P değeri	0,244	0,046**
	n	62	58
ADCortalama	Korelasyon Katsayısı (r değeri)	,259*	-0,257
	P değeri	0,042**	0,051
	n	62	58
Lezyon/Normal Meme Ortalama ADC Oranı	Korelasyon Katsayısı (r değeri)	0,010	-,366**
	P değeri	0,938	0,005**
	n	62	58

Lezyonların yaygın in situ komponent durumu ile minimum ADC ($p=0.002$), ortalama ADC ($p=0.006$) değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC ($p=0.007$) oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 11).

Yaygın in situ komponent içeren kitlelerde minimum ADC değeri (ortalama $0.68 \pm 0.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), ortalama ADC değeri (ortalama $0.86 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranı (ortalama 0.669 ± 0.149); yaygın in situ komponent içermeyen kitlelerin minimum ADC değeri (ortalama $0.58 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), ortalama ADC değeri (ortalama $0.77 \pm 0.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranına (ortalama 0.600 ± 0.220) göre daha yüksektir.

Tablo-11: İnvasiv Meme Kanserlerinin Minimum ADC, Ortalama ADC Değerleri Ve Lezyon/Normal Doku Ortalama ADC Oranları İle Yaygın İn Situ Komponent Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Yaygın İn Situ Komponent		ADCmin	ADCort	Lezyon/Normal Doku ADCort Oranı
Yok	n	30	30	30
	Ortalama	0,58	0,77	0,600
	Std. Deviation	0,22	0,25	0,220
	Minimum	0,31	0,45	0,316
	Maximum	1,61	1,89	1,561
Var	n	32	32	32
	Ortalama	0,68	0,86	0,669
	Std. Deviation	0,17	0,18	0,149
	Minimum	0,42	0,52	0,379
	Maximum	1,28	1,48	1,074
	P değeri	0.002**	0.006**	0.007**

Lenfovasküler invazyon ile minimum ADC ($p= 0.991$), ortalama ADC değerleri ($p= 0.807$) ve lezyon/normal meme ortalama ADC ($p= 0.309$) oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Perinöral invazyon ile minimum ADC ($p= 0.324$), ortalama ADC ($p= 0.794$) değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC ($p= 0.699$) oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Peritümöral desmoplastik reaksiyon durumu ile minimum ADC ($p= 0.547$), ortalama ADC ($p= 0.879$) değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC ($p= 0.614$) oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Peritümöral lenfositik infiltrasyon durumu ile minimum ADC ($p= 0.128$), ortalama ADC ($p= 0.118$) değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC ($p= 0.402$) oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Aksiller lenf nodu tutulumu ile minimum ADC ($p= 0.298$), ortalama ADC ($p= 0.424$) değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC ($p= 0.261$) oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Östrojen reseptör ekspresyonuna göre lezyonların minimum ADC ($p= 0.462$), ortalama ADC ($p= 0.983$) değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC ($p= 0.785$) oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 12).

Tablo-12: İnvaziv Meme Kanserlerinin Minimum ADC, Ortalama ADC Değerleri Ve Lezyon/Normal Doku Ortalama ADC Oranları İle Östrojen Reseptör Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Östrojen Reseptör Durumu		ADCmin	ADCort	Lezyon/Normal Doku ADCort Oranı
Negatif	n	8	8	8
	Ortalama	0,62	0,79	0,608
	Std.	0,11	0,12	0,105
	Deviation			

	Minimum	0,38	0,60	0,500
	Maximum	0,80	1,03	0,811
Pozitif	n	54	54	54
	Ortalama	0,63	0,82	0,640
	Std. Deviation	0,21	0,23	0,198
	Minimum	0,31	0,45	0,316
	Maximum	1,61	1,89	1,561
	P değeri	0.462	0.983	0.785

Progesteron reseptör ekspresyonuna göre lezyonların minimum ADC ($p= 0.556$), ortalama ADC ($p= 0.643$) değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC ($p= 0.708$) oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 13).

Tablo-13: İnvaziv Meme Kanserlerinin Minimum ADC, Ortalama ADC Değerleri Ve Lezyon/Normal Doku Ortalama ADC Oranları İle Progesteron Reseptör Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Progesteron Reseptör Durumu		ADCmin	ADCort	Lezyon/Normal Doku ADCort Oranı
Negatif	n	12	12	12
	Ortalama	0,68	0,88	0,666
	Std. Deviation	0,30	0,33	0,299
	Minimum	0,38	0,60	0,424
	Maximum	1,61	1,89	1,561
	P değeri	0.556	0.643	0.708
Pozitif	n	50	50	50
	Ortalama	0,62	0,80	0,628
	Std. Deviation	0,17	0,19	0,154
	Minimum	0,31	0,45	0,316
	Maximum	1,28	1,48	1,074
	P değeri	0.556	0.643	0.708

Lezyonların Her2Neu durumu ile minimum ADC ($p= 0.964$), ortalama ADC ($p= 0.845$) değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC ($p= 0.859$) oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 14).

Tablo-14: İnvaziv Meme Kanserlerinin Minimum ADC, Ortalama ADC Değerleri Ve Lezyon/Normal Doku Ortalama ADC Oranları İle Her2Neu Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Her2Neu Durumu		ADCmin	ADCort	Lezyon/Normal Doku ADCort Oranı
Negatif	n	50	50	50
	Ortalama	0,63	0,82	0,640
	Std. Deviation	0,20	0,22	0,191
	Minimum	0,31	0,45	0,316
	Maximum	1,61	1,89	1,561
Pozitif	n	12	12	12
	Ortalama	0,64	0,81	0,617
	Std. Deviation	0,22	0,25	0,182
	Minimum	0,42	0,52	0,373
	Maximum	1,28	1,48	1,013
	P değeri	0.964	0.845	0.859

Lezyonların Ki-67 durumu ile minimum ADC ($p= 0.740$), ortalama ADC ($p= 0.672$) değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC ($p= 0.587$) oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 15).

Tablo-15: İnvaziv Meme Kanserlerinin Minimum ADC, Ortalama ADC Değerleri Ve Lezyon/Normal Doku Ortalama ADC Oranları İle Ki-67 Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Ki-67 Durumu		ADCmin	ADCort	Lezyon/Normal Doku ADCort Oranı
Negatif	n	33	33	33
	Ortalama	0,65	0,83	0,649
	Std. Deviation	0,23	0,25	0,216
	Minimum	0,31	0,45	0,316
	Maximum	1,61	1,89	1,561
Pozitif	n	29	29	29
	Ortalama	0,61	0,80	0,620
	Std. Deviation	0,16	0,18	0,153
	Minimum	0,38	0,52	0,379
	Maximum	1,28	1,48	1,013
	P değeri	0.740	0.672	0.587

Lezyonların moleküler alt tipleri (Luminal A, Luminal B, Her2 Zengin ve Triple Negatif) ile minimum ADC ($p= 0.398$), ortalama ADC ($p= 0.523$) değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC ($p= 0.942$) oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda malign kitlesel lezyonların histopatolojik özelliklerinin yanı sıra, meme MRG'de izlenen morfolojik ve boyanma özellikleri de minimum ADC, ortalama ADC ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranı ile ilişkileri açısından istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Lezyonların minimum ADC, ortalama ADC değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranı ile şekil, kenar özelliği, internal boyanma paterni ve geç faz sinyal intensite-zaman eğrisi özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Uygun dağılım göstermemesi nedeniyle ilk faz sinyal intensite-zaman eğrisi özellikleri ile DAG bulguları arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Multifokalite açısından lezyonların ortalama ADC ($p = 0.004$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Multifokal kitlelerde ortalama ADC değeri (ortalama $0.87 \pm 0.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$); multifokal olmayan kitlelerin ortalama ADC değerine (ortalama $0.77 \pm 0.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) göre daha yüksektir. Ancak minimum ADC değerleri ($p = 0.085$) ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranları ($p = 0.512$) açısından istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 16).

Tablo-16: İnvasiv Meme Kanserlerinin Minimum ADC, Ortalama ADC Değerleri Ve Lezyon/Normal Doku Ortalama ADC Oranları İle Multifokalite Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Multifokalite		ADCmin	ADCort	Lezyon/Normal Doku ADCort Oranı
Yok	n	33	33	33
	Ortalama	0,60	0,77	0,635
	Std. Deviation	0,21	0,23	0,217
	Minimum	0,31	0,45	0,316
	Maximum	1,61	1,89	1,561
Var	n	29	29	29
	Ortalama	0,67	0,87	0,636

Std. Deviation	0,19	0,20	0,153
Minimum	0,42	0,52	0,373
Maximum	1,28	1,48	1,074
P değeri	0.085	0.004**	0.512

Multisentrisite açısından minimum ADC ($p= 0.025$), ortalama ADC ($p= 0.022$) değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC ($p= 0.033$) oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 17).

Multisentrik kitlelerde minimum ADC değeri (ortalama $0.71 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), ortalama ADC değeri (ortalama $0.91 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranı (ortalama 0.685 ± 0.155); multisentrik olmayan kitlelerin minimum ADC değeri (ortalama $0.60 \pm 0.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), ortalama ADC değeri (ortalama $0.78 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranına (ortalama 0.615 ± 0.198) göre daha yüksektir.

Tablo-17: İnvaziv Meme Kanserlerinin Minimum ADC, Ortalama ADC Değerleri Ve Lezyon/Normal Doku Ortalama ADC Oranları İle Multisentrisite Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Multisentrisite		ADCmin	ADCort	Lezyon/Normal Doku ADCort Oranı
Yok	n	44	44	44
	Ortalama	0,60	0,78	0,615
	Std. Deviation	0,20	0,21	0,198
	Minimum	0,31	0,45	0,316
	Maximum	1,61	1,89	1,561
Var	n	18	18	18
	Ortalama	0,71	0,91	0,685
	Std. Deviation	0,21	0,21	0,155
	Minimum	0,45	0,67	0,483
	Maximum	1,28	1,48	1,074

P değeri	0.025**	0.022**	0.033**
----------	---------	---------	---------

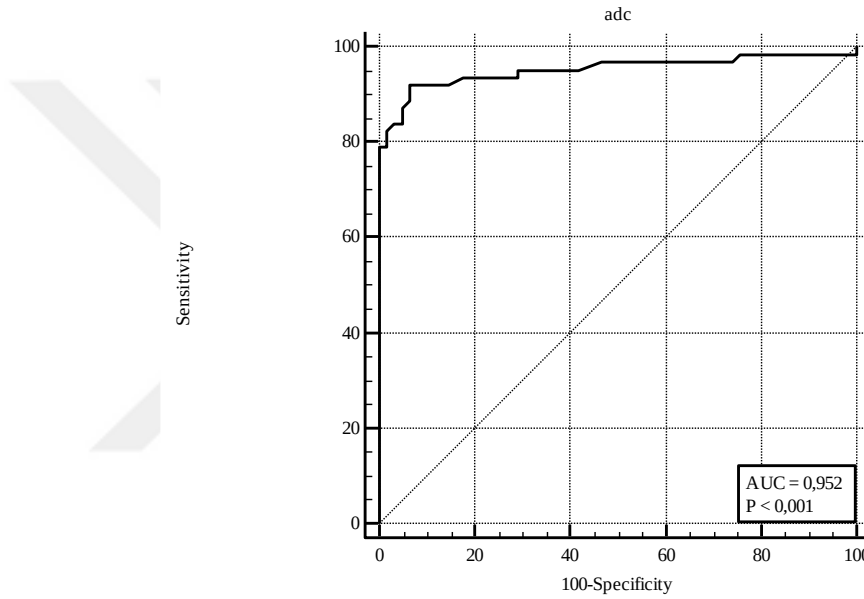
Lezyonlara eşlik eden parankimal kitlesiz boyanma açısından minimum ADC (p= 0.016), ortalama ADC (p= 0.012) değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC (p= 0.029) oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 18).

Kitlesiz boyanmaya sahip lezyonlarda minimum ADC değeri (ortalama $0.72 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), ortalama ADC değeri (ortalama $0.92 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranı (ortalama 0.693 ± 0.162); kitlesiz boyanma göstermeyen lezyonların minimum ADC değeri (ortalama $0.60 \pm 0.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), ortalama ADC değeri (ortalama $0.78 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranına (ortalama 0.614 ± 0.195) göre daha yüksektir.

Tablo-18: İnvasiv Meme Kanserlerinin Minimum ADC, Ortalama ADC Değerleri Ve Lezyon/Normal Doku Ortalama ADC Oranları İle Kitlesiz Boyanma Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Kitlesiz Boyanma		ADCmin	ADCort	Lezyon/Normal Doku ADCort Oranı
Yok	n	45	45	45
	Ortalama	0,60	0,78	0,614
	Std. Deviation	0,19	0,21	0,195
	Minimum	0,31	0,45	0,316
	Maximum	1,61	1,89	1,561
Var	n	17	17	17
	Ortalama	0,72	0,92	0,693
	Std. Deviation	0,21	0,21	0,162
	Minimum	0,46	0,69	0,483
	Maximum	1,28	1,48	1,074
	P değeri	0.016**	0.012**	0.029**

Çalışmamızdaki 62 malign lezyonun ortalama ADC değerleri ve hastaların karşı meme normal fibroglandüler dokularının ortalama ADC değerleri karşılaştırıldığında, ortalama ADC için $\leq 1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ eşik değerinin malign lezyonları normal meme dokusunda saptama sensivitesi %91.94, spesivitesi %93.55 bulundu (Şekil 9).



Şekil-9: ROC Analizi, Ortalama ADC için; Eşik Değer $\leq 1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, Sensivite %91.94, Spesivite %93.55, AUC= 0.952, Standart Hata= 0.0219, p Değeri <0.001

Çalışmamızdaki malign kitlelerin DAG bulguları dışında kalan MRG bulguları da histopatolojik bulgular ile istatistiksel ilişki açısından ek olarak değerlendirilmiştir.

Lezyon boyutuna göre olguların moleküler alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p= 0.022$) saptanmıştır (Tablo 19). Bu farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Luminal A ve Luminal B moleküler alt tipli olgular arasında kitle boyutu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p= 1.000$). Her-2 Zengin olan olguların

kitle boyutu, Luminal A ve Luminal B olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p= 0.020$, $p= 0.029$) (Tablo 20).

Tablo-19: İnvaziv Meme Kanserlerinde Boyut İle Moleküler Alt Tipler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Moleküler Alt Tipler	n	Ortalama	Boyut (mm)		
			Std. Deviation	Minimum	Maximum
Luminal A	30	20,11	6,79	8,00	39,00
Luminal B	24	20,91	8,20	9,50	46,00
Her-2 Zengin	5	38,20	19,26	20,00	70,00
Triple Negatif	3	23,16	8,69	16,50	33,00
P değeri	0.022**				

Tablo-20: İnvaziv Meme Kanserlerinde Boyut Açısından Moleküler Alt Tiplerin İkili Karşılaştırması

Moleküler Alt Tiplerin İkili Karşılaştırması				
Karşılaştırması	Test İstatistiği	Std. Hata	Std. Test İstatistiği	P değeri
Luminal A - Luminal B	-0,64	4,69	-0,13	1,000
Luminal A - Her-2 Zengin	-22,46	8,28	-2,71	0,020**
Luminal B - Her-2 Zengin	-21,82	8,42	-2,58	0,029**

Lezyon boyutuna göre olguların aksiller lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p= 0.031$) saptanmıştır. Aksiller lenf nodu tutulumu bulunan olgularda kitle boyutu (ortalama 27.47 ± 14.54 mm), aksiller lenf nodu tutulumu bulunmayan olguların kitle boyutuna (ortalama 19.80 ± 6.15 mm) göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 21).

Tablo-21: İnvaziv Meme Kanserlerinde Boyut İle Aksiller Lenf Nodu Tutulumları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Boyut (mm)			
Aksiller Lenf Nodu Tutulumu	n	Ortalama	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Yok	44	19,80	6,15	9,50	39,00
Var	18	27,47	14,54	8,00	70,00
P değeri	0.031**				

Lezyon boyutuna göre olguların östrojen reseptör ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p= 0.012$) saptanmıştır. Östrojen reseptör ekspresyonu negatif olgularda kitle boyutu (ortalama 32.56 ± 17.15 mm), östrojen reseptör ekspresyonu pozitif olguların kitle boyutuna (ortalama 20.47 ± 7.39 mm) göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 22).

Tablo-22: İnvaziv Meme Kanserlerinde Boyut İle Östrojen Reseptör Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Boyut (mm)			
Östrojen Reseptör Durumu	n	Ortalama	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Negatif	8	32,56	17,15	16,50	70,00
Pozitif	54	20,47	7,39	8,00	46,00
P değeri	0.012**				

Lezyon boyutuna göre olguların progesteron reseptör ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p= 0.049$) saptanmıştır. Progesteron reseptör ekspresyonu negatif olgularda kitle boyutu (ortalama 28.00 ± 15.67 mm), progesteron reseptör ekspresyonu pozitif olguların kitle boyutuna (ortalama 20.60 ± 7.47 mm) göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 23).

Tablo-23: İnvaziv Meme Kanserlerinde Boyut İle Progesteron Reseptör Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Boyut (mm)			
Progesteron Reseptör Durumu	n	Ortalama	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Negatif	12	28,00	15,67	9,50	70,00
Pozitif	50	20,60	7,47	8,00	46,00
P değeri	0.049**				

Lezyon boyutuna göre olguların Her2Neu reseptör durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p= 0.023$) saptanmıştır. Her2Neu reseptörü pozitif olgularda kitle boyutu (ortalama 28.33 ± 14.91 mm), Her2Neu reseptörü negatif olguların kitle boyutuna (ortalama 20.52 ± 7.74 mm) göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 24).

Tablo-24: İnvaziv Meme Kanserlerinde Boyut İle Her2Neu Reseptör Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Boyut (mm)			
Her2Neu Reseptör Durumu	n	Ortalama	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Negatif	50	20,52	7,74	8,00	46,00
Pozitif	12	28,33	14,91	15,00	70,00
P değeri	0.023**				

Lezyon boyutuna göre olguların Ki-67 durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p= 0.160$) saptanmamıştır.

Lezyonların yaygın in situ komponent durumu ile multifokalite ($p= 0.010$), multisentrisite ($p= 0.001$) ve kitlesiz boyanma ($p< 0.001$) durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 25).

Multifokal, multisentrik ve kitlesiz boyanmaya sahip lezyonlar yaygın in situ komponent varlığı açısından değerlendirildi; multifokal veya multisentrik veya kitlesiz boyanma gözlenen lezyonlarda, gözlenmeyen lezyonlara göre yaygın in situ komponent saptanma yüzdesi daha yüksek olarak saptandı.

Tablo-25: İnvaziv Meme Kanserlerinin Multifokalite, Multisentrisite Ve Kitlesiz Boyanma Durumları İle Yaygın İn Situ Komponent Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Yaygın İn Situ Komponent	
		Yok	Var
Multifokalite, n (%)	Yok	21 (63,6)	12 (36,4)
	Var	9 (31,0)	20 (69,0)
		P değeri	0.010**
Multisentrisite, n (%)	Yok	27 (61,4)	17 (38,6)
	Var	3 (16,7)	15 (83,3)
		P değeri	0.001**
Kitlesiz Boyanma, n (%)	Yok	28 (62,2)	17 (37,8)
	Var	2 (11,8)	15 (88,2)
		P değeri	<0.001**

Kitlesel lezyonların multifokal özellik gösterme durumuna göre yapılan dağılımda aksiller lenf nodu tutulumu oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p= 0.045$). Multifokal kitlesel lezyona sahip olan

hastalarda aksiller lenf nodu tutulum riski daha yüksek olarak değerlendirilmiştir (Tablo 26).

Tablo-26: İnvaziv Meme Kanserlerinin Multifokalite Durumu İle Aksiller Lenf Nodu Tutulumları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Multifokalite, n (%)		Aksiller Lenf Nodu Tutulumu	
		Yok	Var
	Yok	27 (81.8)	6 (18.2)
	Var	17 (58.6)	12 (41.4)
	P değeri		0.045**

Lezyonların geç faz sinyal intensite-zaman eğrisi özelliklerine göre yapılan dağılım ile peritümöral lenfositik infiltrasyon durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p= 0.036$). Persistent boyanma gösteren kitlelerin tamamında ve plato şeklinde boyanma gösteren kitlelerin çoğunluğunda hafif düzeyde peritümöral lenfositik infiltrasyon, yıkanma şeklinde geç faz sinyal intensite-zaman eğrisine sahip kitlelerde ise orta düzeyde peritümöral lenfositik infiltrasyon en sık izlenmiştir (Tablo 27).

Tablo-27: İnvaziv Meme Kanserlerinin Sinyal İntensitesi-Zaman Eğrisinde Geç Faz Boyanma Kinetiği Eğrileri İle Peritümöral Lenfositik İnfiltrasyon Dereceleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Sinyal İntensitesi-	Persistent	Peritümöral Lenfositik İnfiltrasyon		
		Hafif	Orta	Belirgin-Şiddetli
		2 (100)	0 (0)	0 (0)

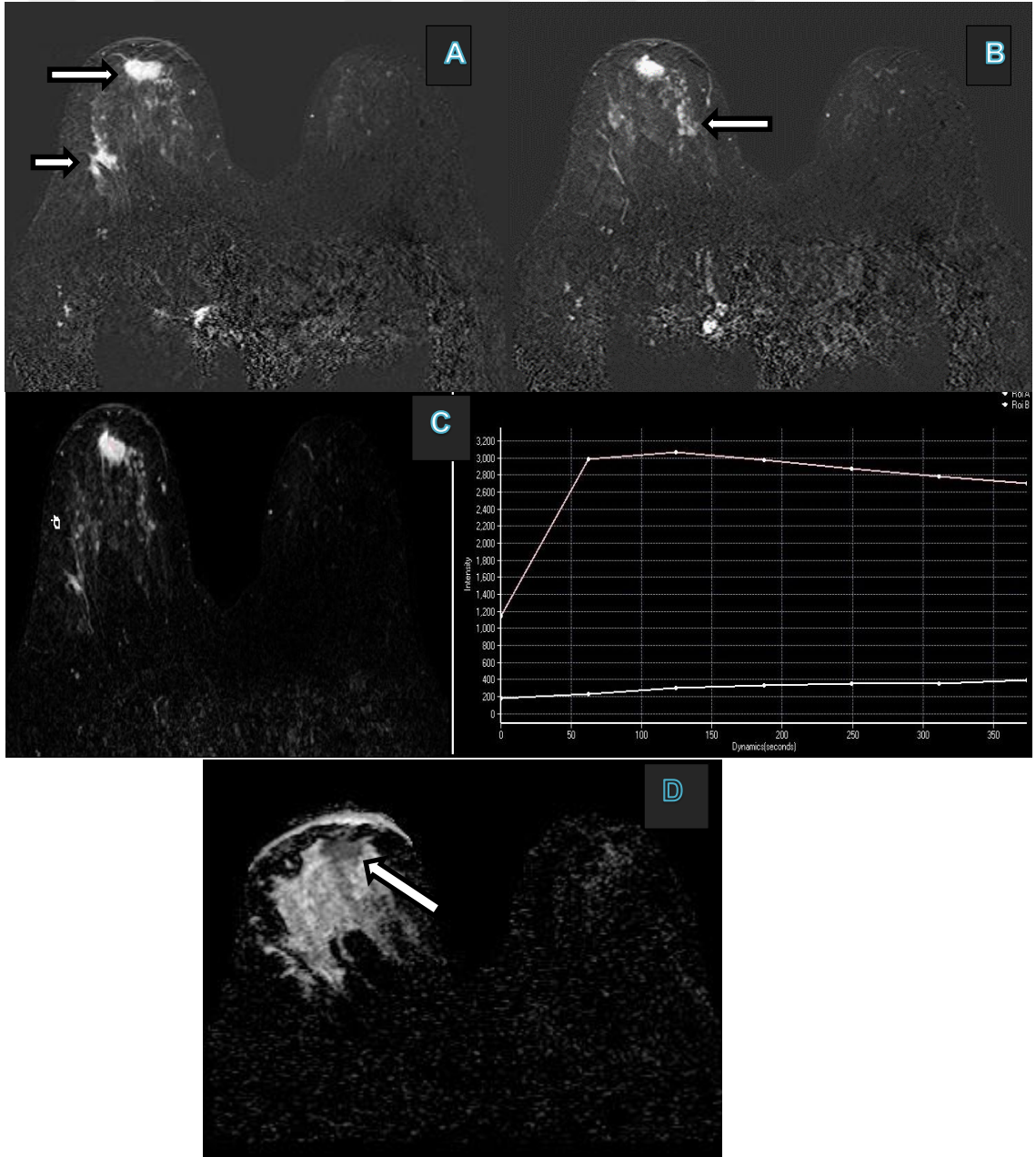
Zaman Eğrisi/Geç Faz, n (%)	Plato	28 (60.9)	11 (23.9)	7 (15.2)
	Yıkanma	3 (21.4)	8 (57.1)	3 (21.4)
		P değeri	0.036**	

Lezyonların Her2Neu reseptör durumu ile multifokalite ($p= 0.029$) ve kitlesiz boyanma ($p= 0.013$) durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 28). Multifokal özellik gösteren yada kitlesiz boyanmaya sahip lezyonlarda Her2Neu reseptörü pozitif saptanma yüzdesi; multifokal olmayan yada kitlesiz boyanma izlenmeyen lezyonlara göre daha yüksektir.

Tablo-28: İnvaziv Meme Kanserlerinin Multifokalite Ve Kitlesiz Boyanma Durumları İle Her2Neu Reseptör Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Her2Neu Durumu	
		Negatif	Pozitif
Multifokalite, n (%)	Yok	30 (90.9)	3 (9.1)
	Var	20 (69)	9 (31)
		P değeri	0.029**
Kitlesiz Boyanma, n (%)	Yok	40 (88.9)	5 (11.1)
	Var	10 (58.8)	7 (41.2)
		P değeri	0.013**

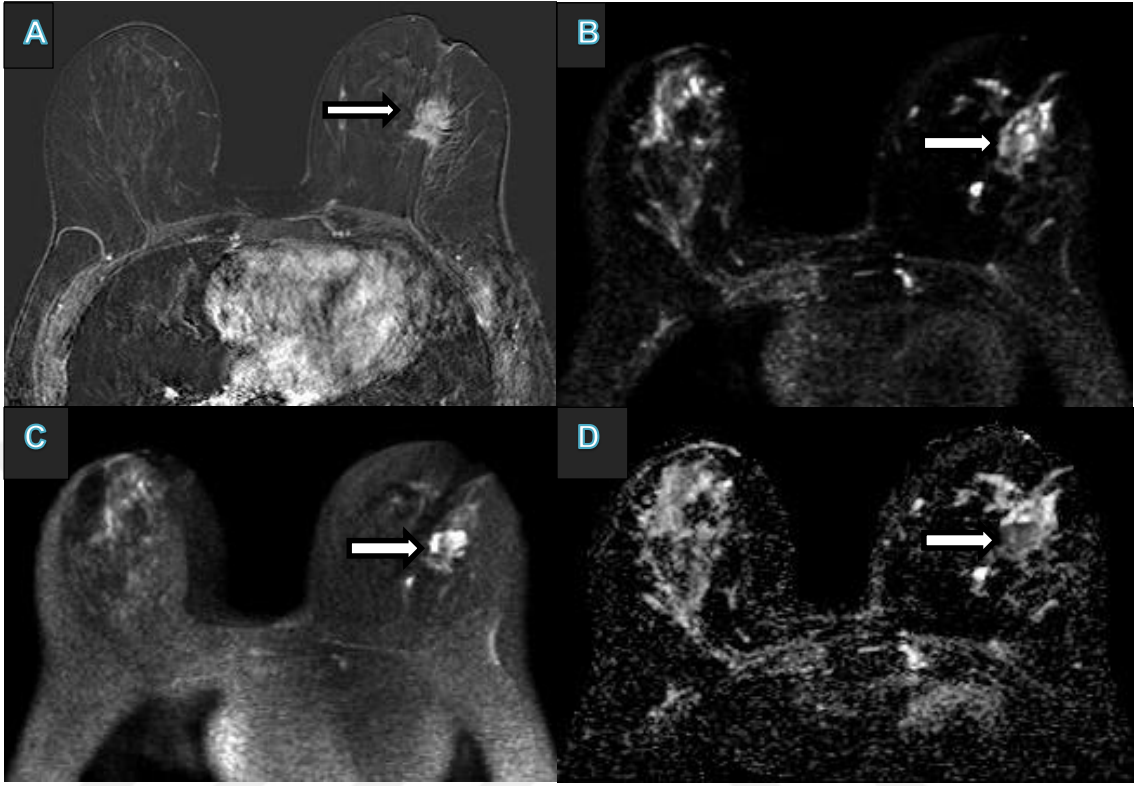
OLGU ÖRNEKLERİ



Olgu-1: 37 yaş kadın hastanın sağ meme üst orta kesiminde post kontrast yağ baskılı T1 A subtrakte görüntülerde düzensiz şekilli ve konturlu 30 mm çapında bir kitle (A, uzun ok) ve alt arka kesim komşuluğunda (B) fokal kitlesiz boyanma alanı görülmektedir. Ayrıca üst dış kadranda 18 mm çapında multisentrik karakterde ek bir fokal lezyon izlendi (A, kısa ok).

C) Kitlede Tip 3 kontrast tutulum kinetiği izlenmektedir.

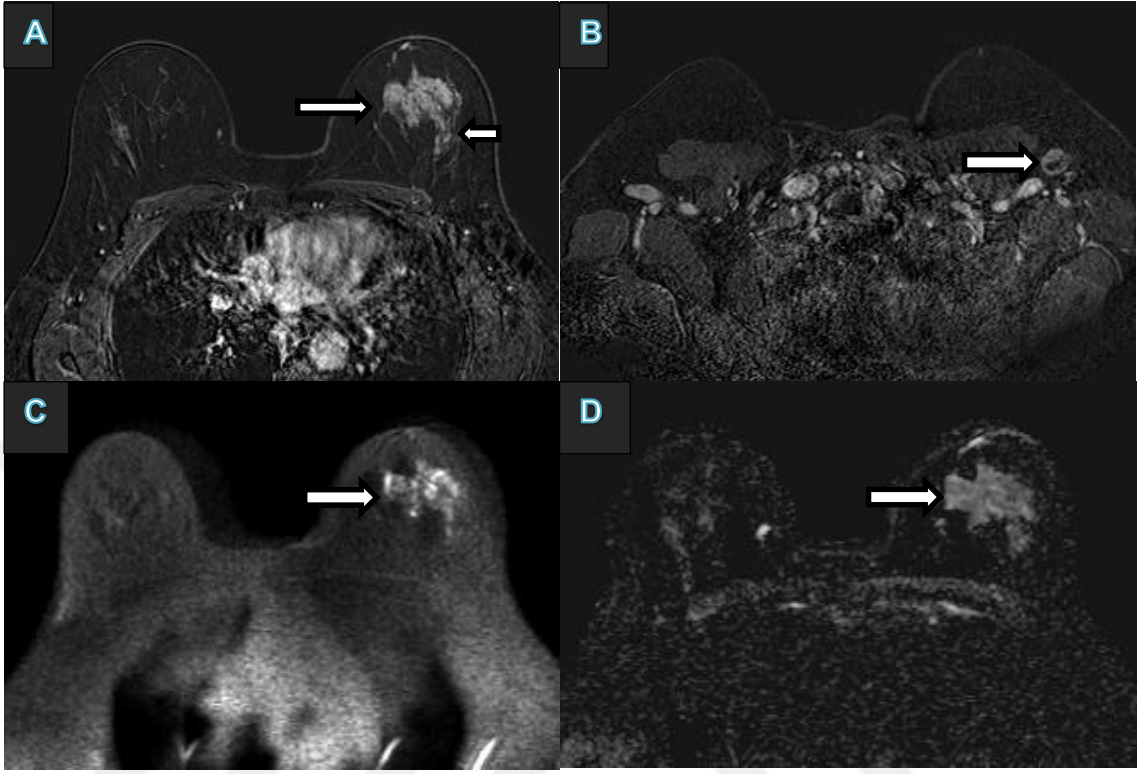
D) ADC haritalamasında hipointens görünümde difüzyon kısıtlaması gösteren kitlenin minimum ADC değeri $0.56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, ortalama ADC değeri $0.74 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ölçüldü. Olgunun patolojisi ER -, PR -, Her2 +, ki-67 +, grade 3, multifokal, multisentrik, yaygın in situ komponente sahip invaziv duktal kanser olarak teyit edildi. Her2Neu + kitlede, multifokal ve kitlesiz boyanma odakları saptandı.



Olgu-2: 69 yaş kadın hastanın sol meme üst orta kesiminde post kontrast yağ baskılı T1 A subtrakte görüntülerde düzensiz şekilli ve spiküle konturlu 26 mm çapında bir kitle (A) görülmektedir.

B) DAG b=0 ve b=800 (C) imajlarda lezyonda intensite artışı izlenmektedir.

D) ADC haritalamasında hipointens görünümde difüzyon kısıtlaması gösteren kitlenin minimum ADC değeri $0.42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, ortalama ADC değeri $0.52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ölçüldü. Olgunun patolojisi ER +, PR +, Her2 +, ki-67 +, grade 3, Luminal B ve yaygın in situ komponente sahip invaziv lobuler kanser olarak teyit edildi. Kitle, histopatolojik olarak yüksek gradeli ve ADC değeri belirgin düşüktür.



Olgu-3: 49 yaş kadın hastanın sol meme üst kadranda post kontrast yağ baskılı T1 A subtrakte görüntülerde iç ve dış kadrana uzanan sınırları belirsiz ve düzensiz 41 mm çapında heterojen tarzda kontrast tutan bir kitle (A, uzun ok) ve bölgesel boyanma alanı (A, kısa ok) görülmektedir.

B) Sol aksiller bölgede, korteksi asimetrik kalınlaşmış lenf nodu vardır.

C) DAG b=800 imajlarda lezyonda intensite artışı izlenmektedir.

D) ADC haritalamasında hafif hipointens görünümde, hafif difüzyon kısıtlaması gösteren kitlenin minimum ADC değeri $0.80 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, ortalama ADC değeri $1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ölçüldü. Olgunun patolojisi ER -, PR -, Her2 +, ki-67 +, grade 2, multifokal, multisentrik, yaygın in situ komponente ve aksiller metastatik lenf noduna sahip invaziv duktal kanser olarak teyit edildi. Yaygın in situ komponentli kitlede, ADC değeri yüksek bulunmuştur.

TARTIşMA VE SONUÇ

Kadınlar arasında en sık görülen ve ölüme en sık yol açan kanser olan meme kanserinde (1) tanıdan sonraki doğal seyir hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Meme kanseri tanısı alan hastalardaki klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır.

Bu prognostik faktörlerden bazılarının (tümör çapı, koltuk altı tutulumu, tümörün histolojik özellikleri) prognoz belirlemedeki rolü iyi bilinmesine rağmen; hormon reseptörleri, tümör proliferasyon hızı, moleküler prognostik faktörlerle ilgili çalışmalar sürmektedir (17,18).

Son yıllarda daha sık kullanılmaya başlanan meme DAG, meme kanserini saptamada kontrast madde gerektirmemesi ve kısa inceleme süresi nedeniyle meme MRG'nin değerlendirilmesinde ek katkılar sağlamaktadır. Meme DAG ile lezyonun ADC değerinin ölçülmesiyle kanserli dokunun normal dokudan ayırt etmede etkili bir yöntem olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarca gösterilmiştir (178).

Difüzyon meme MR ile histopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişki son yıllarda çalışılmış olup literatürde farklı sonuçlar bildirilmektedir. Çalışmalarda DAG ve ADC ölçümlerinin malign-benign meme lezyonlarının ayırıcı tanısında yüksek doğruluk oranına sahip olduğu belirlenmiş ve ADC değerleri ile prognostik faktörler arası ilişki olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (19-23).

Biz de çalışmamızda meme kanserinde DAG ve ADC değerleri ile; immunohistokimyasal biyobelirteçler, grade ve aksiller lenf nodu tutulumu gibi diğer histopatolojik bulgular ve meme MRG'deki morfolojik ve kinetik özellikler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca meme kanserlerinin MRG'deki morfolojik ve kinetik özellikleri ile histopatolojik bulguları,

immunohistokimyasal biyobelirteç durumları ve tümör alt tipleri aradaki ilişki de ortaya konmaya çalışılmıştır.

DAG'de öncelikle seçilecek "b" değeri çok önemlidir. 3.0 Tesla DAG'de 10 farklı "b" değeri ile (0 - 1250 s/mm²) yapılan bir çalışmada fazla sayıda "b" değeri kullanmanın herhangi bir üstünlük sağlamadığı ve en güvenilir "b" değerinin 850 s/mm² olarak belirlendiği belirtilmiştir (179). Biz çalışmamızda 2 farklı "b" değeri kullandık (b=0 - 800 s/mm²).

Yapılan çalışmalarda ortalama ADC değerleriyle karşılaştırıldığında minimum ADC değerlerinin esas alınmasının, lezyonların heterojen yapıları nedeniyle daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağladığı gösterilmektedir (180,181). Çalışmamızdaki lezyonlarda 3 farklı yerleşimli ROI ile ADC ölçümü gerçekleştirilip ortalamaları alındı. Minimum ADC değeri ile birlikte hem literatürde yaygın olarak kullanılan kitle ortalama ADC değeri hem de lezyon/normal meme ortalama ADC oranları kitlelerin değerlendirilmesi amacıyla kullanıldı.

3.0 T MRG, 1.5 T MRG'ye nazaran daha yüksek sinyal/gürültü oranı ve daha yüksek spasyal rezolüyon sağlamaktadır. 1 cm'den küçük ve büyük lezyonlarda 3.0T ve 1.5T cihazlarda difüzyon MRG'de ADC değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (146). Ancak 1 cm'den küçük lezyonlarda 3.0 T ile elde edilen görüntülerde lezyon görünürlüğü 1.5T ile elde edilen görüntülere göre daha başarılı bulunmuştur (146). Bizim çalışmamız da 3.0 Tesla MRG cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 52.3 olup, yaş aralığı 36 ile 84 arasında değişmekteydi. McPherson ve ark.'nın (182) yaptığı çalışmada da özellikle 50-64 yaş arası kadınlar arasında, muhtemelen bu yaş grubundaki meme kanseri taramasına ikincil görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir.

62 hastada değerlendirdiğimiz 62 kitlesel lezyonun ortalama boyutu 22 mm olarak ölçüldü. Ölçümlerde lezyon boyutu olarak, hastaların çoğunluğunun patoloji preparatlarının hastanemizde konsültasyon şeklinde değerlendirilmesi ve bu sebeple patolojik tümör çapının tespit edilememesi nedeni ile, meme

MRG'deki kontrastlanan en geniş tümör çapı kullanıldı. Davis ve ark.'nın (183) ortalama patolojik boyutu 22 mm ve ortalama MRG boyutu 24 mm olarak saptanan kitlelerle yaptığı meme kanserlerinin histopatolojik boyutları ile görüntüleme yöntemlerindeki boyutlarının korelasyonunun incelendiği çalışmada MRG'deki boyut ölçümü ile patolojik boyut arasında, USG ve mamografiye göre, en yüksek korelasyon ve en küçük standart hata bulunduğu bildirilmiştir. Almir ve ark. (184) tüm histopatolojik ve moleküler alt tiplerde, MRG ve patoloji tümör boyutunun ($r > 0.650$) pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmiştir. Ayrıca França ve ark.' da (185) 87 invaziv meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada MRG ve patolojik tümör boyutu arasında iyi korelasyon bulunduğunu saptamıştır (185).

Çalışmamızdaki kitlelerin %61.3'ü sol meme yerleşimliydi. Kadınların sol meme kanseri teşhisi konma olasılığının sağa kıyasla biraz daha yüksek olduğu sürekli olarak belgelense de bu konuda tatmin edici bir açıklama yapılamamıştır (186).

Çalışmamızdaki lezyonların ADC değerlerinin ortalamaları; minimum ADC değeri için $0.64 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, ortalama ADC değeri için $0.82 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ve lezyon/normal meme ortalama ADC değerlerinin oranı için 0.635 ± 0.188 olarak saptandı. Hastaların karşı normal memesinde fibroglandüler dokunun ortalama ADC değerinin ortalaması $1.32 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ölçüldü. Cennet ve ark.'nın (151) çalışmasında ise malign lezyonlarda; ortalama ADC değeri $0.86 \pm 0.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ve lezyon/normal meme ortalama ADC değerlerinin oranı 0.6 ± 0.14 olarak saptandı. Bu çalışmadaki hastaların karşı normal memesinde fibroglandüler dokunun ortalama ADC değerinin ortalaması $1.42 \pm 0.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ölçüldü. Yasin ve ark.'nın (187) yaptıkları çalışmada ise malign lezyonlarda ortalama minimum ADC değeri $0.83 \pm 0.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bulunmuştur ancak bu çalışmadaki malign lezyonlara DKİS lezyonlarda dahildir.

Tümörlerde boyut ve grade bilinen klasik prognostik faktörlerdendir. Çalışmamızdaki tümörlerin boyutu ile ortalama ADC değerleri arasında pozitif

yönlü; tümörlerin gradeleri ile minimum ADC değerleri ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranları arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Rupa ve ark.'nın (188) çalışmasında minimum ve ortalama ADC değerleri ile tümör gradeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Jeh ve ark. (189) tümör boyutu ve grade ile minimum ve ortalama ADC değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamazken, Razek ve ark. (21) ortalama ADC değerleri ile tümörlerin boyutu ve gradeleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($p= 0.001$) saptamıştır. Razek ve ark.'nın çalışması ile olan farklı sonuç, bu çalışmada patolojik tümör boyutunun dikkate alınması ve "b" değeri olarak 200-400 s/mm² değerlerinin kullanılmasına sekonder olabilir.

Yaygın in situ komponent, invaziv tümör içindeki alanın %25'inden fazlasını oluşturan DKİS olarak tanımlanır (190) ve konservatif cerrahi ya da radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda artmış rekürrens riski ile ilişkilidir (191). 5 yıllık takipte yaygın in situ komponent içeren tümörlerde %26, içermeyen tümörlerde ise %7 oranında rekürrens bildirilmiştir (192). Çalışmamızda yaygın in situ komponent içeren tümörlerde içermeyenlere göre daha yüksek minimum ADC ve ortalama ADC değerleri ile daha yüksek lezyon/normal meme ortalama ADC oranları saptanmıştır. Yaygın in situ komponent durumuna göre tümörleri DAG bulgularıyla değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Ancak Zhao ve ark. (193) yaptıkları çalışmada ortalama minimum ADC değerlerinin İDK, İDK ve DKİS ile pür DKİS patolojik alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p< 0.01$) farklılık gösterdiğini saptamıştır.

Lezyonların lenfovasküler invazyon durumu ile DAG bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde Rupa ve ark.'da (188) minimum ADC ($p= 0.26$) ve ortalama ADC değerleri ($p= 0.27$) ile lezyonların lenfovasküler invazyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamıştır.

Çalışmamızdaki lezyonların perinöral invazyon durumu ile DAG bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde Rupa ve ark.'da (188) minimum ADC ($p= 0.70$) ve ortalama ADC değerleri ($p= 0.41$) ile

lezyonların perinöral invazyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamıştır.

Çalışmamızdaki lezyonların peritümöral desmoplastik reaksiyon durumu ile DAG bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Meme kansinimleri için peritümöral desmoplastik reaksiyon durumuna göre tümörleri DAG bulgularıyla değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Niwa ve ark.'nın (194) pankreas kanserli hastalarda düşük ADC değerleri ile erken progresyon arasında ilişki saptadıkları çalışmalarında, tümör selüleritesinden bağımsız olarak desmoplastik dokunun ADC değerlerini etkileyebileceğini belirtmişlerse de kesin bir yargıya varamamışlardır.

Peritümöral lenfositik infiltrasyon durumu ile DAG bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, çalışmamızdaki kitlelerin ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptamadık. Fogante ve ark. (171) ortalama ADC değerini kullanarak düşük ve yüksek lenfositik infiltrasyonlu meme kanseri grupları arasında anlamlı farklılık göstermiş, ortalama ADC değerlerini düşük lenfositik infiltrasyonlu grupta $0.96 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve yüksek lenfositik infiltrasyonlu grupta $1.14 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak saptamıştır. Ancak Ku ve ark. (195) triple negatif invaziv meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada düşük ve yüksek lenfositik infiltrasyon gruplarının ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptamamıştır ($p= 0.598$). Bu durum çalışmalar arasındaki hasta grubu seçimleri ve çalışmamızda lezyonların lenfositik infiltrasyon durumunu 3 grup şeklinde incelememiz kaynaklı olabilir.

Aksiller lenf nodu metastazı da meme kanseri hastalarında en önemli prognostik faktörlerden biridir. Çalışmamızda hastaların aksiller lenf nodu tutulumu ile DAG bulguları arasında anlamlı farklılık saptamadık. Jeh ve ark. (189) ile Rupa ve ark.'da (188) minimum ADC ve ortalama ADC değerleri ile aksiller lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamıştır. Razek ve ark. (21) aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda kitle minimum ve ortalama ADC değerlerinin, aksiller lenf nodu tutulumu göstermeyen kitlelerin minimum ve ortalama ADC değerlerine göre istatistiksel

olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu göstermiştir. 3.0 T MRG ile yapılan önceki çalışmalarda, Güvenç ve ark. (196) düşük ortalama ADC değeri ile aksiller lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki saptamışlarsa da, Park ve ark.'nın (197) daha büyük hasta grubu ile yaptıkları benzer çalışmada anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p= 0.27$). Değerler arasındaki farklılıklar aksiller lenf nodu tutulumunun aynı zamanda hastalığın süresine, lezyonun büyüklüğüne ve hastalığın ilerlemesine bağlı olmasıyla açıklanabilir.

Moleküler prognostik faktörlerden ER ve PR, hücre içi steroid reseptör proteinleri olup prognoz göstergeleridir, hormonal ve endokrin tedaviye de kılavuzluk ederler (41). Bu çalışmada ER ve PR ile DAG bulguları arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Literatürde bu konuda oldukça fazla sayıda ve çelişkili araştırmalar mevcuttur. Rupa ve ark.'da (188) çalışmamıza benzer şekilde ER ve PR ile minimum ADC ve ortalama ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptamamıştır. Buna karşın Congcong ve ark. (23) ile Choi ve ark. (22) düşük ortalama ADC değerleri ile ER ve PR reseptör pozitifliği arasında anlamlı ilişki olduğunu gözlemlemiştir. Jeh ve ark.'da (189) ER ile ortalama ADC değeri arasında anlamlı ilişki saptamış ancak benzer ilişkiyi minimum ADC değerleri için tespit edememiştir. Ayrıca aynı çalışmada PR ile minimum ADC ve ortalama ADC değerleri arasında anlamlı farklılık da saptanmamıştır. Bulgularımız genel olarak literatürü desteklemekle birlikte bu konuda eşleştirilmiş geniş bir örnekleme sahip kontrol ve hasta gruplarıyla, çok merkezli çalışmalar yapılmasının daha net bilgiler elde edilmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Meme kansinonlarının %10-30'unda görülen HER-2 overekspresyonu kötü prognostik parametredir ve genellikle histolojik evresi yüksek, aksiller lenf nodu tutulumu olan ve hormon reseptörleri negatif tümörlerde görülmektedir (160,163,165). Congcong ve ark. (23) ile Jeh ve ark. (189) meme kansinonlarında Her2Neu durumu ile ortalama ADC değerleri ($p< 0.05$), Horvat ve ark. (198) ise Her2Neu durumu ile tümörün ADC haritasındaki en hipointens alanın minimum ADC değerleri arasında anlamlı ilişki saptamıştır ($p= 0.044$). Bu

Çalışmalarda saptanan Her2Neu pozitif lezyonların negatif olanlara kıyasla daha yüksek ADC değerleri göstermeleri, HER-2 overekspresyonuna bağlı olarak difüzyon kısıtlamasını baskılayan artmış anjiyogenez ile açıklanabilir (189). Buna karşın Her2Neu durumu ile Rupa ve ark. (188) minimum ADC ve ortalama ADC değerleri; Choi ve ark. (22), Park ve ark. (197), Tan ve ark. (199) ise ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamıştır ($p > 0.05$). Biz de çalışmamızda, bu bulguları destekler şekilde Her2Neu durumu ile DAG bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Ki-67, proliferatif faz sırasında ortaya çıkan, tümör proliferasyonunu ve yüksek mitotik sayımlarla anlamlı korelasyonu temsil eden nükleer bir antijendir. Ki-67 durumu ile Jeh ve ark. (189) minimum ADC ve ortalama ADC değerleri arasında; Tan ve ark. (199), Martincich ve ark. (200) ile Sung ve ark. (201) ortalama ADC değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edememiştir ($p > 0.05$). Biz de çalışmamızda lezyonların Ki-67 durumu ile DAG bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak Congcong ve ark. (23), Choi ve ark. (22) ile Park EK ve ark. (202) düşük ortalama ADC değerleri ile Ki-67 pozitifliği arasında anlamlı ilişki olduğunu gözlemlemiştir ($p < 0.05$). Bununla birlikte Surov ve ark. (203) ise Ki-67 durumu ile ortalama ADC değerleri arasında buldukları zayıf negatif korelasyonun ($r = - 0.202$, $p < 0.001$), meme kanseri proliferatif aktivitesini değerlendirmede ADC değerlerinin kullanılamayacağına işaret ettiğini belirtmiştir. Seçilen hasta gruplarının özellikleri ve Ki-67 durumu için kullanılan sınır değerlerinin farklılıklarının çalışmalar arasındaki uyumsuzlukların sebeplerinden bazıları olabileceğini düşünmekteyiz.

Prognostik açıdan birbirlerinden farklı oldukları gösterilen meme kanseri moleküler alt tipleri (Luminal A, Luminal B, Her2 Zengin ve Triple Negatif) ile DAG bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Surov ve ark. (204) Luminal B tümörlerin, Luminal A ($p = 0.003$) ve Her2 Zengin ($p = 0.007$) moleküler alt tipe göre anlamlı düzeyde daha düşük ortalama ADC değerlerine sahip olduğunu saptamalarına karşın diğer alt tipler arasında anlamlı farklılık tespit etmemiştir ($p > 0.05$). Martincich ve ark. (200) Her2 Zengin tümörlerin,

Luminal A ve Luminal B moleküler alt tiplere göre anlamlı düzeyde daha yüksek ortalama ADC değerlerine sahip olduğunu göstermiştir ($p < 0.05$). Horvat ve ark. (198) ise minimum ADC değerleri ile moleküler alt tipler arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Bulgular arası farklılıklar ölçüm yöntemleri yada hasta seçme yöntemlerinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda malign kitlesel lezyonların, meme MRG'de izlenen morfolojik ve boyanma özellikleri de DAG bulguları ve histopatolojik özellikler ile istatistiksel ilişki açısından ek olarak değerlendirilmiştir.

Memenin aynı kadranında çoklu lezyonlar bulunması multifokalite olarak adlandırılırken, aynı memenin birden fazla kadranında çoklu invaziv lezyonlar bulunmasına multisentrisite adı verilir. Meme kanserinde multifokalite, aynı evreye sahip unifokal tümörlere kıyasla daha yüksek lenf nodu metastazı (205), daha yüksek genel mortalite oranları, daha düşük 5 ve 10 yıllık genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (206).

Literatürde meme kanserinde multifokalite-multisentrisite durumu ile DAG değerlerini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda multifokal lezyonlarda multifokal olmayanlara göre ortalama ADC değerini daha yüksek saptadık. Ayrıca multisentrik lezyonların daha yüksek; minimum ADC değeri, ortalama ADC değeri ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranına sahip olduğunu gösterdik. Ortalama ADC değerlerinin hem multifokalitede hem multisentrisitede yüksek olması, Boulogianni ve ark. (207)'nin multifokalite ile multisentrisite arasında saptadıkları yüksek korelasyonla (Kendal tau b: 0.417 ve $p = 0.0001$) uyumludur. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olmasına karşın multifokal lezyonlarda minimum ADC değeri ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranının daha yüksek saptanmasıyla da multisentrisite bulguları ile benzetilmektedir.

ACR BI-RADS MRG atlası'nda meme lezyonları kontrast tutulumlarının çeşitlerine göre fokus, kitle ya da kitlesel olmayan boyanma olarak sınıflandırılmıştır. Biz de çalışmamızdaki lezyonları kitlesel olmayan boyanmanın eşlik edip etmemesine göre 2 grupta inceledik. Sonuç olarak parankimal kitlesiz

boyanmanın eşlik ettiği lezyonlarda, parankimal kitlesiz boyanma eşlik etmeyen lezyonlara göre minimum ADC değeri, ortalama ADC değeri ve lezyon/normal meme ortalama ADC oranını istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptadık. Francesca ve ark.'da (208) benzer şekilde kitlesel olmayan boyanmaya sahip lezyonlarda saptadıkları daha yüksek ortalama ADC değerlerinin, bu kitlelerin içerdikleri normal meme dokusu nedeniyle daha düşük hücresel yoğunluğa sahip olmalarına bağlanabileceğini belirtmiştir.

Çalışmamızdaki lezyonların ortalama ADC değerleri ile hastaların karşı meme normal fibroglandüler dokularının ortalama ADC değerleri karşılaştırıldığında, ortalama ADC için $\leq 1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ eşik değerinin malign lezyonları normal meme dokusunda saptama sensitivitesi %91.94, spesivitesi %93.55 bulundu. Sharma ve ark. (209) malignitenin normal meme dokusundan ayrılmasında optimal ortalama ADC eşik değerini $1.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ (sensitivite %100; spesifite %98.1) olarak saptamıştır. Bu bulgu çalışmamızdaki eşik değere kıyasla yüksektir.

Ayrıca Sharma ve ark.'nın (209) çalışmasında malign benign ayrımında optimal ortalama ADC eşik değeri $1.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ (sensitivite %92.5; spesifite %91.1) olarak saptanmıştır. Ancak bu değer Surov ve ark.'nın (150), 13847 hasta ile yaptığı meta-analizde, malign benign ayrımında ortalama ADC için tespit ettikleri eşik değere ($1.00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) göre yüksektir. Bulgular arasındaki farklılıklar ölçüm yöntemlerinden ya da hasta gruplarının heterojenitesinden kaynaklanabilir. Geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmaların bu açıdan faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Bağımsız bir prognostik parametre olan tümör boyutu ile moleküler alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Yaptığımız ikili karşılaştırmalara göre; Her-2 Zengin olguların kitle boyutu, Luminal A ve Luminal B olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir. Moleküler alt tipler ile boyutun ilişkili bulunduğu benzer çalışmalarda, Grimm ve ark. (210) ile Ha ve ark.'da (211) Her-2 Zengin tümörlerin diğer alt tipe sahip tümörlere göre daha büyük ortalama boyutlu olduğunu saptamıştır.

Meme kanserinde tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu metastazının artmakta ve sağkalım oranlarının düşmekte olduğu bilinmektedir (161). Francesca ve ark. (208), Jeh ve ark. (189) ile Grimm ve ark.'nın (210) bulgularıyla uyumlu şekilde çalışmamızda aksiller lenf nodu metastazı bulunan olguların, metastaz bulunmayan olgulara göre daha büyük tümör boyutuna sahip olduğunu saptadık.

Çalışmamızda tümör boyutunun lezyonların ER, PR ve Her2Neu durumu ile ilişkili olduğunu saptadık. Tümör boyutu, ER veya PR pozitif lezyonlarda negatif olanlara kıyasla daha küçüktü. Anderson ve ark. (212) ile Zafrani ve ark.'da (213) benzer şekilde hormon reseptörü pozitif tümörlerin, olmayanlara göre, daha küçük tümör boyutuna sahip olduğunu göstermiştir.

Bansal ve ark. (214) ile Vasudha ve ark.'nın (215) bulgularıyla benzer şekilde Her2Neu pozitif tümörlerin negatif olanlara göre daha büyük tümör boyutuna sahip olduğunu tespit ettik. Huang ve ark. (216) ile Almasri ve ark.'da (217) çalışmalarında Her2Neu overekspresyonu görülen tümörlerde daha büyük tümör boyutu saptamışlarsa da istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterememişlerdir ($p > 0.05$). Çalışmalar arasındaki farklılıkların Her2Neu durumu tespit yöntemleri ve tümör boyutu kategorileri arasındaki uyumsuzluklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Lezyon boyutuna göre olguların Ki-67 durumu arasında, Madani ve ark. (218) ile Pietilainen ve ark.'nın (219) çalışmalarına benzer şekilde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

Çalışmamızdaki multifokal veya multisentrik veya kitlesiz boyanma gözlenen lezyonlarda, gözlenmeyen lezyonlara göre yaygın in situ komponent saptanma yüzdesi istatistiksel olarak daha yüksekti. Yerushalmi ve ark. (220) bulgularımızla uyumlu olarak multifokal ve multisentrik tümörlerde, Park ve ark.'da (221) kitlesiz boyanmaya sahip tümörlerde yaygın in situ komponent varlığının daha sık görüldüğünü saptamıştır.

Multifokal kitlesel lezyona sahip olan hastalarda aksiller lenf nodu tutulumunun unifokal lezyona sahip hastalara göre istatistiksel olarak daha

yüksek olduğunu saptadık. Perdesen ve ark. (222) ile Lynch ve ark.'da (223) bulgularımızı destekler şekilde multifokal kitlesel lezyonların daha yüksek oranda aksiller lenf nodu tutulumuyla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda lezyonların geç faz sinyal intensite-zaman eğrisi özelliklerine göre yapılan dağılım ile peritümöral lenfositik infiltrasyon durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde persistant boyanma gösteren kitlelerin tamamında hafif düzeyde peritümöral lenfositik infiltrasyon bulunduğunu, belirgin-şiddetli düzeyde peritümöral lenfositik infiltrasyona sahip kitlelerin ise plato-yıkınma şeklinde geç faz sinyal intensite-zaman eğrisine sahip olduğunu saptadık. Çalışmamızla uyumlu olarak Ku ve ark.'da (224) lezyonların baskın geç faz sinyal intensite-zaman eğrisi ile peritümöral lenfositik infiltrasyon durumları arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmiştir ($p=0.015$).

Multifokal özellik gösteren yada kitlesiz boyanmaya sahip lezyonlardaki Her2Neu reseptörü pozitif saptanma yüzdesinin; multifokal olmayan yada kitlesiz boyanma izlenmeyen lezyonlara göre daha yüksek olduğunu gösterdik. Bulgularımızı destekler nitelikte Lynch ve ark. (223) multifokal tümörlerdeki, Park ve ark.'da (221) kitlesiz boyanmaya sahip tümörlerdeki Her2Neu reseptör pozitliğini daha yüksek oranda saptamıştır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. En belirgin olanları; hasta sayısındaki rölatif azlık, çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli oluşudur. Her-2 Zengin ve Triple negatif tümöre sahip hasta sayısının luminal A ve B 'ye göre daha az olması istatistiksel açıdan kısıtlılık oluşturmaktadır. Lezyon boyutu ve heterojenitesi nedeniyle intratümöral heterojenite, nekroz ve kistik alanlar ADC değerlerini etkilemektedir. ADC ölçümünün ve kinetik eğri analizinin manuel ROI ile yapılması da sınırlılıklar arasında gösterilebilir. Ayrıca hastaların önemli kısmının operasyonları dış merkezde olduğundan değerlendirdiğimiz histopatolojik sonuçların çoğunluğu tarafımızca yapılan konsültasyon raporları idi. Buna bağlı olarak belli parametreler (bazı hastalarda tümör grade ve hastaların histopatolojik tümör boyutları) değerlendirilmeye alınamamıştır.

Sonuç olarak:

- 1) ADC değerleri ile moleküler biyobelirteçler (ER ve PR durumu, Her2Neu ve Ki-67 gibi histopatolojik prognostik faktörler) ve tümörlerin moleküler alt tipleri başta olmak üzere diğer histopatolojik özellikler arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
- 2) Meme kanserinde DAG ve ADC değerlerinin tanıya katkısını ve prognostik faktörler ile ADC değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz çalışmamızda, farklı ADC parametreleri ile tümörlerin boyut, grade ve yaygın in situ komponent durumu arasında saptadığımız ilişki hastalığın agresifliği ve seyri hakkında önemli bilgiler verebilir.
- 3) Malign meme lezyonlarının, meme MRG'de izlenen morfololojik ve boyanma özelliklerini de DAG bulguları ve histopatolojik özellikler ile istatistiksel ilişki açısından değerlendirildik. Multifokalite, multisentrisite ve kitlesiz boyanma durumu ile yüksek ADC değerleri arasında saptadığımız anlamlı ilişki bu özelliklere sahip tümörlerin değerlendirilmesinde fayda sağlayabilir.
- 4) ROC eğrisi analizleri sonucunda; $\leq 1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ortalama ADC eşik değerinin malign lezyonları normal meme dokusunda saptamada yüksek sensitivite, spesifite ve AUC değerine sahip olduğu saptandı. Bu sınır değer normal meme dokusu ile malign doku ayırımında kullanılabilir.
- 5) Her-2 Zengin moleküler alt tipe sahip, aksiller lenf nodu tutulumunun eşlik ettiği, ER negatif, PR negatif ve Her2Neu pozitif tümörlerin daha büyük boyuta sahip olduğu izlendi. Ayrıca Her2Neu pozitif tümörlerde daha yüksek oranda multifokal ve kitlesiz boyanma özellikleri saptandı. Multifokal, multisentrik ya da kitlesiz boyanmaya sahip tümörlerde yaygın in situ komponentin; multifokal tümörlerde aksiller lenf nodu tutulumunun daha sık izlendiği görüldü.
- 6) Tip 1 boyanma gösteren kitlelerin tamamında hafif düzeyde peritümoral lenfositik infiltrasyon bulunduğu, belirgin-şiddetli düzeyde peritümoral lenfositik infiltrasyona sahip kitlelerin ise Tip 2 ve Tip 3 boyanma eğrisine sahip olduğu saptandı.

Bizim çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmalar DAG bulguları ve ADC değerinin, meme kanserinde bazı prognostik faktörlerle ilişkili olabildiğini göstermiştir. ADC değerlerinin meme kanseri prognozunun belirlenmesi ve tedavi sürecinin düzenlenmesinde etkin bir rol alabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Mandelblatt J, van Ravesteyn N, Schechter C, et al. Which strategies reduce breast cancer mortality most? *Cancer* 2013 Jul 15;119(14):2541–8.
3. Schoor G Van, Moss SM, Otten JDM, et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer* 2011;104(6):910–4.
4. Ferrini R, Mannino E, Ramsdell E, Hill L. Screening Mammography for Breast Cancer: American College of Preventive Medicine Practice Policy Statement. *Am J Prev Med.* 1996;12(5):340–1.
5. Soo MS, Baker JA, Rosen EL. Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications. *Am J Roentgenol.* 2003;180(4):941–8.
6. Yang WT, Tse GMK. Sonographic, Mammographic, and Histopathologic Correlation of Symptomatic Ductal Carcinoma In Situ. *Am J Roentgenol.* 2004;182(1):101–10.
7. Rankin SC. MRI of the breast. *Br J Radiol.* 2000 Aug;73(872):806–18.
8. Kuhl CK. The “coming of age” of nonmammographic screening for breast cancer. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2008;299(18):2203–5.
9. American College of Radiology. Practice Parameter for the Performance of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (CE-MRI) of the Breast. 2018;1076:1–11.
10. Szabó BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Bone B. Dynamic MR imaging of the breast. Analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. *Acta radiol.* 2003;44(4):379–86.
11. Orel SG. Differentiating benign from malignant enhancing lesions identified at MR imaging of the breast: Are time-signal intensity curves an

- accurate predictor? *Radiology*. 1999;211(1):5–7.
12. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*. 2007;244(2):356–78.
 13. Daniel BL, Yen YF, Glover GH, et al. Breast disease: Dynamic spiral MR imaging. *Radiology*. 1998;209(2):499–509.
 14. Morris EA. Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am*. 2002;40(3):443–66.
 15. Goscin CP, Berman CG, Clark RA. Magnetic resonance imaging of the breast. *Cancer Control*. 2001;8(5):399–406.
 16. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401–7.
 17. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(7):966–78.
 18. Denley H, Pinder SE, Elston CW, et al. Preoperative assessment of prognostic factors in breast cancer. *J Clin Pathol*. 2001;54(1):20–4.
 19. Allarakha A, Gao Y, Jiang H, et al. Prediction and prognosis of biologically aggressive breast cancers by the combination of DWI/DCE-MRI and immunohistochemical tumor markers. *Discov Med*. 2019;27(146):7–15.
 20. Belli P, Costantini M, Bufi E, et al. Diffusion magnetic resonance imaging in breast cancer characterisation: correlations between the apparent diffusion coefficient and major prognostic factors. *Radiol Medica*. 2015;120(3):268–76.
 21. Razek AAKA, Gaballa G, Denewer A, et al. Invasive ductal carcinoma: Correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors. *NMR Biomed*. 2010;23(6):619–23.
 22. Choi SY, Chang YW, Park HJ, et al. Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. *Br J Radiol*. 2012;85(1016):474–9.
 23. Ren C, Zou Y, Zhang X, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted imaging-derived apparent diffusion coefficient and its association with histological prognostic factors in breast cancer. *Oncol Lett*. 2019;18(3):3295–303.
 24. Cripe J, Eskander R, Tewari K. Sentinel lymph node mapping of a breast cancer of the vulva: Case report and literature review. *World J Clin Oncol*. 2015;6(2):16–21.
 25. Özmen V. *Meme Hastalıkları Kitabı*. Ankara: Güneş TIP Kitabevi; 2011.
 26. Skandalakis *Surgical Anatomy: the Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery: The Embryologic And Anatomic Basis Of Modern Surgery* by Skandalakis, John E. Colborn, Gene L. Weidman, Thomas A. Foster, Roger S. Jr. Kings.
 27. Jay R. Harris. *Diseases of the Breast*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.

28. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas P. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. In: Surgical Anatomy. 2004.
29. April EW. Introduction to Clinically Anatomy: Breast. In: Clinically Anatomy. 3rd edition. Williams&Wilkins A Waverly Company; 1996. p. 12–4.
30. Moore K, Dalley A. Chapter 1: Thorax; Heart and Great vessels. In: Clinically Oriented Anatomy. 2006.
31. Lipton A, Uzzo R, Amato RJ, et al. The science and practice of bone health in oncology: Managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2009.
32. Sarhadi NS, Shaw-Dunn J, Soutar DS. Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. Clinical Anatomy. 1997.
33. Kopans DB. Breast Imaging. In: Breast Imaging. 3rd Editio. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2007. p. 7–43.
34. Murillo Ortiz B, Botello Hernández D, Ramírez Mateos C, et al. Benign breast diseases: clinical, radiological and pathological correlation. Ginecol Obstet Mex. 2002;70:613–8.
35. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic lesions of the breast: Sonographic-pathologic correlation. Radiology. 2003;
36. Berg WA, Birdwell RL, Gombos E, et al. Histopathologic Diagnoses. In: Berg WA, Birdwell RL, editors. Diagnostic Imaging Breast . 1st editio. Salt Lake City, USA: Amirsys; 2006. p. IV(2), pp. 2–183.
37. Berg WA. Sonographically depicted breast clustered microcysts: Is follow-up appropriate? Am J Roentgenol. 2005;185(4).
38. Uwe F. Benign and malignant changes. In: Uwe F, editor. Practical MR Mammography. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004. p. 50–136.
39. Rosen MA, Siegelman ES. MRI of the Breast. In: Body MRI. Elsevier; 2005. p. 425–79.
40. Marchant DJ. Benign breast disease. Obstet Gynecol Clin North Am. 2002;29(1):1–20.
41. Earl H. Donegan WL, Spratt JS: Cancer of the Breast 5th Edition. London, UK: Elsevier Science Ltd.; 2002. 1050pp. Breast Cancer Res. 2004;6(2):67–110.
42. Syed A. Hoda MD, Edi Brogi MD. Rosen's Breast Pathology. 4th ed. 2014.
43. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast: 3th Edition. Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2000
44. Kopans DB. Breast Imaging. In: Breast Imaging. Third edit. Philadelphia: Lippincott; 2007. p. 48–75.
45. MEMİŞ A. Meme lezyonlarında mammografik değerlendirme. Türkiye Klin Radyoloji Derg. 1997;1(1):12–25.
46. Kopans DB. Histologic, pathologic, and imaging correlation. In: DB K, editor. Breast Imaging 3rd edition. Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 785–888.

47. Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas . Vol. 13, Journal of General Internal Medicine. J Gen Intern Med; 1998 p. 640–5.
48. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, et al. Diffusion-weighted half-fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: Differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. J Comput Assist Tomogr . 2002;26(6):1042–6.
49. Houssami N, Cheung MNK, Dixon JM. Fibroadenoma of the breast. Med J Aust. 2001;174(4):185–8.
50. Goel NB, Knight TE, Pandey S, et al. Fibrous lesions of the breast: Imaging-pathologic correlation. Radiographics. 2005;25(6):1547–59.
51. Stavros AT. Breast Ultrasound . Philadelphia USA: Lipincott Williams and Wilkins; 2004. 61–70 p.
52. El-Wakeel H, Umpleby HC. Systematic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer. Vol. 12, Breast. Churchill Livingstone; 2003. p. 302–7.
53. K Ng W, Amir Mrad M, H Brown M. Juvenile Fibroadenoma of the Breast: Treatment and Literature Review. Can J Plast Surg. 2011 Sep [cited 2020 Aug 4];19(3):105–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22942662/>
54. Kopans DB. Breast Imaging. In: Weissleder R, Wittenberg J HM, JW C, editors. Primer of Diagnostic Imaging. Elsevier Mosby, St. Luis, USA 2011; p. 509–32.
55. Sklair-Levy M, Sella T, Alweiss T, et al. Incidence and management of complex fibroadenomas. Am J Roentgenol. 2008;190(1):214–8.
56. Markopoulos C, Kouskos E, Mantas D, et al. Fibroadenomas of the breast: is there any association with breast cancer? Eur J Gynaecol Oncol. 2004
57. Kopans DB. Breast Imaging. 3rd Editio. Philedelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2007
58. Pick PW, Iossifides IA. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma: A review. Vol. 108, Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 1984. p. 590–4.
59. Brinck U, Fischer U, Korabiowska M, et al. The variability of fibroadenoma in contrast-enhanced dynamic MR mammography. Am J Roentgenol. 1997;168(5):1331–4.
60. Heywang-Kobrunner SH, Scheer I, Dershaw DD. Diagnostic Breast Imaging: Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging, and Interventional Procedures. In: Diagnostic Breast Imaging: Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging, and Interventional Procedures. 2nd edion. Thieme; 2000
61. Interlandi A, Busacca G. Adenomas of the nipple. Minerva Chir. 2020;57(5):699–702.
62. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology. 2004;233(3):830–49.

63. Shaaban AM, Sloane JP, West CR, et al. Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: Case-control study. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(4):421–30.
64. Al Sarakbi W, Worku D, Escobar PF, et al. Breast papillomas: Current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality. Vol. 3, *International Seminars in Surgical Oncology*. BioMed Central; 2006
65. Kramer SC, Rieber A, Gorich J, et al. Diagnosis of papillomas of the breast: Value of magnetic resonance mammography in comparison with galactography. *Eur Radiol*. 2000;10(11):1733–6.
66. Daniel BL, Gardner RW, Birdwell RL, et al. Magnetic resonance imaging of intraductal papilloma of the breast. *Magn Reson Imaging*. 2003;21(8):887–92.
67. WD D, FF P, WH H, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993;71(4).
68. Franceschini G, Masetti R, Brescia A, et al. Phyllodes Tumor of the Breast: Magnetic Resonance Imaging Findings and Surgical Treatment. *Breast J*. 2005;11(2):144–5.
69. Jorge Blanco A, Vargas Serrano B, Rodríguez Romero R, et al. Phyllodes tumors of the breast. *Eur Radiol*. 1999;9(2):356–60.
70. Georgian-Smith D, Kricun B, McKee G, et al. The Mammary Hamartoma. *J Ultrasound Med*. 2004;23(10):1267–73.
71. Weinzwieg N, Botts J, Marcus E. Giant hamartoma of the breast. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107(5):1216–20.
72. Tse GMK, Law BKB, Ma TKF, et al. Hamartoma of the breast: A clinicopathological review. *J Clin Pathol*. 2002;55(12):951–4.
73. Pui MH, Movson IJ. Fatty tissue breast lesions. *Clin Imaging*. 2003;27(3):150–5.
74. Hernanz F, Alonso-Bartolomé P, Garijo F, et al. Image of the month. *Arch Surg*. 2007;142(2):201–2.
75. Bilgen IG. Benign Meme lezyonları. In: Oktay A, editor. *Meme Hastalıklarında Görüntüleme*. Dünya Tıp Kitabevi; 2014
76. Taşkın F, Ünsal A, Meteoglu İ, Akdilli A. Memenin benign lezyonlarında sonografik arka akustik gölgelenme bulgusu. *Eur J Breast Heal*. 2007;3(1):19–25.
77. Bassett LW, Gold RH, Cove HC. Mammographic spectrum of traumatic fat necrosis: The fallibility of “pathognomonic” signs of carcinoma. *Am J Roentgenol*. 1978;130(1):119–22.
78. Sabaté JM, Clotet M, Gómez A, et al. Radiologic evaluation of uncommon inflammatory and reactive breast disorders. *Radiographics*. 2005;25(2):411–24.
79. Lam WWM, Tang APY, Tse G, et al. Radiology-Pathology conference: Papillary carcinoma of the breast. *Clin Imaging*. 2005;29(6):396–400.
80. Heywang S, Dershaw D, Schreer I. *Diagnostic Breast Imaging*. Second Edi. Stuttgart New york: Thieme; 2001. 481–843 p.
81. Mossa-Basha M, Fundaro GM, Shah BA, et al. Ductal carcinoma in situ of

- the breast: MR imaging findings with histopathologic correlation. *Radiographics*. 2010;30(6):1673–87..
82. Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, et al. MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology*. 1997;202(2):413–20.
 83. Recht A, Rutgers EJT, Fentiman I., et al. The fourth EORTC DCIS consensus meeting (Château Marquette, Heemskerk, The Netherlands, 23–24 January 1998)—Conference report. *Eur J Cancer*. 1998;34(11):1664–9.
 84. Ikeda DM, Andersson I. Ductal carcinoma in situ: Atypical mammographic appearances. *Radiology* . 1989;172(3):661–6.
 85. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;273(2):149–54.
 86. Facius M, Renz DM, Neubauer H, et al. Characteristics of ductal carcinoma in situ in magnetic resonance imaging. *Clin Imaging*. 2007;31(6):394–400.
 87. Tabar L. Finding Breast Cancer in Early Stages. In: *Detection, Diagnosis and Implication for Management* . 2006
 88. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, et al. Correlation of lesion appearance and histologic findings for the nodes of a breast MR imaging interpretation model. *Radiographics*. 1999;19(1):79–92.
 89. Soderstrom CE, Harms SE, Copit DS, et al. Three-dimensional RODEO breast MR imaging of lesions containing ductal carcinoma in situ. *Radiology*. 1996;201(2):427–32.
 90. Viehweg P, Lampe D, Buchmann J, et al. In situ and minimally invasive breast cancer: morphologic and kinetic features on contrast-enhanced MR imaging. *Magma Magn Reson Mater Physics, Biol Med* . 2000;11(2):129–37.
 91. Cocquyt V, Belle S Van. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17(1):55–60.
 92. Szabó BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, et al. Invasive breast cancer: Correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol*. 2003;13(11):2425–35.
 93. Lopez JK, Bassett LW. Invasive lobular carcinoma of the breast: Spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. *Radiographics*. 2009;29(1):165–76.
 94. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: An evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease. *Br J Surg*. 1983;70(9):513–6.
 95. Yu J, Dabbs DJ, Shuai Y, et al. Classical-type invasive lobular carcinoma with HER2 overexpression. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(1):88–97.
 96. Evans WP, Burhenne LJW, Laurie L, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: Mammographic characteristics and computer-aided detection. *Radiology*. 2002;225(1):182–9.
 97. Selinko VL, Middleton LP, Dempsey PJ. Role of sonography in diagnosing and staging invasive lobular carcinoma. *J Clin Ultrasound*.

- 2004;32(7):323–32.
98. Weinstein SP, Orel SG, Heller R, et al. MR imaging of the breast in patients, with invasive lobular carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2001;176(2):399–406.
 99. Kinkel K, Hylton NM. Challenges to interpretation of breast MRI. Vol. 13, *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* J Magn Reson Imaging; 2001. p. 821–9.
 100. Harvey JA. Unusual breast cancers: Useful clues to expanding the differential diagnosis. Vol. 242, *Radiology.* Radiology; 2007. p. 683–94.
 101. Kuhl CK. MRI of breast tumors. Vol. 10, *European Radiology.* Springer Verlag; 2000. p. 46–58.
 102. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, et al. Medullary carcinoma of the breast: Mammographic and US appearance. *Radiology.* 1989;170(1 I):79–82.
 103. Shin S, Schneider HB, Cole FJ, et al. Follow-up recommendations for benign breast biopsies. *Breast J.* 2006;12(5):413–7.
 104. Liberman L, LaTrenta LR, Samli B, et al. Overdiagnosis of medullary carcinoma: A mammographic-pathologic correlative study. *Radiology.* 1996;201(2):443–6.
 105. Yoo JL, Woo OH, Kim YK, et al. Can MR imaging contribute in characterizing well-circumscribed breast carcinomas? *Radiographics.* 2010;30(6):1689–703.
 106. Memis A, Ozdemir N, Parildar M, et al. Mucinous (colloid) breast cancer: Mammographic and US features with histologic correlation. *Eur J Radiol.* 2000;35(1):39–43.
 107. Lam WWM, Chu WCW, Tse GM, et al. Sonographic Appearance of Mucinous Carcinoma of the Breast. *Am J Roentgenol.* 2004;182(4):1069–74.
 108. Cardenosa G, Doudna C, Eklund GW. Mucinous (colloid) breast cancer: Clinical and mammographic findings in 10 patients. *Am J Roentgenol.* 1994;162(5):1077–9.
 109. Nunes LW. Architectural-based interpretations of breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2001;9(2):303–20, vi.
 110. Allen LR, Lago-Toro CE, Hughes JH, et al. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2395–400.
 111. Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M, et al. Role of mammography, ultrasound and large core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions. *Oncology.* 2003;65(4):311–5.
 112. Rodríguez MCH, Secades AL, Angulo JM. Best Cases from the AFIP Intracystic Papillary Carcinoma of the Breast. *Radiographics.* 2010;30(7):2021–7.
 113. Burke ET, Patricia Braeuning M, McLelland R, et al. Paget Disease of the Breast: A Pictorial Essay. Vol. 18, *Radiographics.* Radiological Society of North America Inc.; 1998. p. 1459–64.
 114. Günhan-Bilgen I, Üstün EE, Memiş A. Inflammatory breast carcinoma:

- Mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology*. 2002;223(3):829–38.
115. Le-Petross HT, Cristofanilli M, Carkaci S, et al. MRI Features of Inflammatory Breast Cancer. *Am J Roentgenol*. 2011;197(4):W769–76.
 116. Lee KW, Chung SY, Yang I, et al. Inflammatory breast cancer: Imaging findings. *Clin Imaging*. 2005;29(1):22–5.
 117. Balci P. Meme invaziv kanserleri ve diğer malign tümörler. In: Oktay A, editor. Meme hastalıklarında görüntüleme. Rotatıp kitapevi; 2014. p. 349–81.
 118. Agnese DM. Advances in breast imaging. *Surgical technology international*. 2005.
 119. Oyar O, Gülsoy U. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. 1.baskı. Ankara: Rekmay Ltd. şti.; 2003. 424–30 p.
 120. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1998.
 121. Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. Vol. 40, *Radiologic Clinics of North America*. Radiol Clin North Am; 2002. p. 431–41.
 122. Feig S. Screening results, controversies, and guidelines. In: *Diagnosis of Diseases of the Breast*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 371–87.
 123. Berg WA. Beyond Standard Mammographic Screening: Mammography at Age Extremes, Ultrasound, and MR Imaging. *Radiol Clin North Am*. 2007 Sep;45(5):895–906.
 124. Sickles E, CJ Do, Bassett L. ACR BI-RADS® Mammography. In: *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
 125. American College of Radiology. Standard for the breast ultrasound examination. Reston (VA): American College of Radiology; 2002.
 126. Mendelson EB. Problem-solving ultrasound. Vol. 42, *Radiologic Clinics of North America*. Radiol Clin North Am; 2004. p. 909–18.
 127. Algül A, Balci P, Seçil M, et al. Contrast enhanced power Doppler and color Doppler ultrasound in breast masses: Efficiency in diagnosis and contributions to differential diagnosis. *Tani Girisim Radyol*. 2003;9(2):199–206.
 128. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: Use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995;196(1):123–34.
 129. Balci P. İleri MR Uygulamaları: Meme. In: 27 Ulusal Radyoloji Kongresi. 2006. p. Kongre Kitapçığı 125-9.
 130. Gokalp G, Topal U, Kizilkaya E. Power Doppler sonography: Anything to add to BI-RADS US in solid breast masses? *Eur J Radiol*. 2009;70(1):77–85.
 131. Bilgen IG. Meme Sonografisinde Yeni Gelişmeler. *Türkiye Klin J Intern Med Sci*. 2007;3(44):56–9.
 132. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*. 2001;220(1):13–30.

133. Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast. Vol. 42, Radiologic Clinics of North America. Radiol Clin North Am; 2004. p. 919–34.
134. Yau EJ, Gutierrez RL, Demartini WB, et al. The utility of breast MRI as a problem-solving tool. Breast J. 2011;17(3):273–80.
135. Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med. 2004;351(5):427-437+519.
136. Hollingsworth AB, Stough RG, O'Dell CA, et al. Breast magnetic resonance imaging for preoperative locoregional staging. Am J Surg. 2008;196(3):389–97.
137. Morris EA, Schwartz LH, Drotman MB, et al. Evaluation of pectoralis major muscle in patients with posterior breast tumors on breast MR images: Early experience. Radiology. 2000;214(1):67–72.
138. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. N Engl J Med. 2007;356(13):1295–303.
139. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, et al. Locally advanced breast cancer: Comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. Eur Radiol. 2004;14(8):1371–9.
140. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, et al. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. Radiology. 1999;212(2):543–9.
141. Orel SG, Reynolds C, Schnall MD, et al. Breast carcinoma: MR imaging before re-excisional biopsy. Radiology. 1997;205(2):429–36.
142. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. J Magn Reson Imaging. 2002;16(2):172–8.
143. Heywang SH, Hilbertz T, Beck R, et al. Gd-DTPA enhanced MR imaging of the breast in patients with postoperative scarring and silicon implants. J Comput Assist Tomogr. 1990;14(3):348–56.
144. Mumtaz H, Davidson T, Hall-Craggs MA, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. Br J Surg. 1997;84(8):1147–51.
145. Brown J, Smith RC, Lee CH. Incidental Enhancing Lesions Found on MR Imaging of the Breast. Am J Roentgenol. 2001;176(5):1249–54.
146. Matsuoka A, Minato M, Harada M, et al. Comparison of 3.0-and 1.5-tesla diffusion-weighted imaging in the visibility of breast cancer. Radiat Med - Med Imaging Radiat Oncol. 2008;26(1):15–20.
147. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, et al. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. Am J Roentgenol. 2003;180(4):901–10.
148. Gül. E. Meme Manyetik Rezonans Görüntülenmesi. In: Oktay A, editor. Meme hastalıklarda görüntüleme. 1.baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi Ltd.Şti.; 2014. p. 181–209.

149. Principle of Diffusion Tensor Imaging. In: Introduction to Diffusion Tensor Imaging. Elsevier; 2014. p. 27–32.
150. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Can apparent diffusion coefficient (ADC) distinguish breast cancer from benign breast findings? A meta-analysis based on 13 847 lesions. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1–14.
151. Şahin C, Aribal E. The role of apparent diffusion coefficient values in the differential diagnosis of breast lesions in diffusion-weighted MRI. *Diagnostic Interv Radiol*. 2013;19(6):457–62.
152. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, et al. MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr*. 1986;10(2):199–204.
153. Orel SG. MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am*. 2000;38(4):899–913.
154. Millet I, Pages E, Hoa D, et al. Pearls and pitfalls in breast MRI. *Br J Radiol*. 2012;85(1011):197–207.
155. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology*. 2001;219(2):484–94.
156. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: Normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology*. 1997;203(1):137–44.
157. D'Orsi CJ, EA S, EB M, et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
158. Debruhl ND, D M, Bassett LW. Magnetic resonance imaging of breast tumors. In: Bassett LW, Jackson V, Fu K, Fu Y, editors. *Diagnosis of Diseases of the Breast*. 2nd Editio. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2005. p. 225–50.
159. Daniel BL, Ikeda DM. Magnetic resonance imaging of breast cancer and MRI guided biopsy. In: Ikeda DM, editor. *Breast Imaging: The Requisites*. Philadelphia, USA: Elsevier Mosby; 2004. p. 189–224.
160. Gonzales M, Pinder S. Invasive carcinoma: other histologic prognostic factors size, vascular invasion and prognostic index. In: O'Malley FP, Pinder SE, editors. *Breast Pathology*. 1st Editio. Churchill Livingstone; 2006. p. 235–40.
161. Eifel P, Axelson JA. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant Therapy for Breast Cancer, November 1-3, 2000. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2001;93(13):979–89.
162. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1992;339(8785):71–85.
163. Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T, et al. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg*. 2001;88(6):860–4.
164. Fakhrijou A, Naghavi-Behzad M, Montazeri V, et al. The relationship

- between histologic grades of invasive carcinoma of breast ducts and mast cell infiltration. *South Asian J Cancer*. 2016;5(1):5.
165. Zekioglu O, Erhan Y, Çiris M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: High incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology*. 2004;44(1):18–23.
 166. King WJ, DeSombre ER, Jensen E V., et al. Comparison of Immunocytochemical and Steroid-binding Assays for Estrogen Receptor in Human Breast Tumors. *Cancer Res*. 1985;45(1):293–304.
 167. Beresford MJ, Wilson GD, Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Res*. 2006;8(6):216.
 168. Keshgegian AA, Cnaan A. Proliferation markers in breast carcinoma: Mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. *Am J Clin Pathol*. 1995;104(1):42–9.
 169. Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O, et al. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer*. 1993;71(12):3926–31.
 170. Wernicke M, Roitman P, Manfre D, et al. Breast cancer and the stromal factor breast cancer and the stromal factor. The “prometastatic healing process” hypothesis. *Med (Buenos Aires)*. 2011;71:15–21.
 171. Fogante M, Tagliati C, De Lisa M, et al. Correlation between apparent diffusion coefficient of magnetic resonance imaging and tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Radiol Medica*. 2019;124(7):581–7.
 172. Shao ZM, Nguyen M, Barsky SH. Human breast carcinoma desmoplasia is PDGF initiated. *Oncogene*. 2000;19(38):4337–45.
 173. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206–23.
 174. Kondov B, Milenkovic Z, Kondov G, et al. Presentation of the molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(6):961–7.
 175. Guerra I, Algorta J, Díaz De Otazu R, et al. Immunohistochemical prognostic index for breast cancer in young women. *J Clin Pathol - Mol Pathol*. 2003;56(6):323–7.
 176. Taucher S, Rudas M, Mader RM, et al. Do We Need HER-2/neu Testing for All Patients with Primary Breast Carcinoma? *Cancer*. 2003;98(12):2547–53.
 177. Howell SJ, Wardley AM, Armstrong AC. Re: Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. Vol. 101, *Journal of the National Cancer Institute*. 2009. p. 1730.
 178. Parsian S, Rahbar H, Allison KH, et al. Nonmalignant breast lesions: ADCs of benign and high-risk subtypes assessed as false-positive at dynamic enhanced MR imaging. *Radiology*. 2012;265(3):696–706.
 179. Bogner W, Gruber S, Pinker K, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: How does selection of diffusion

- protocols affect diagnosis? *Radiology*. 2009;253(2):341–51.
180. Koh DM, Padhani AR. Diffusion-weighted MRI: A new functional clinical technique for tumour imaging. Vol. 79, *British Journal of Radiology*. Br J Radiol; 2006. p. 633–5.
 181. Kitis O, Altay H, Calli C, et al. Minimum apparent diffusion coefficients in the evaluation of brain tumors. *Eur J Radiol*. 2005;55(3):393–400.
 182. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases: Breast cancer - Epidemiology, risk factors, and genetics. Vol. 321, *British Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 2000. p. 624–8.
 183. Davis PL, Staiger MJ, Harris KB, et al. Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;37(1):1–9.
 184. Bitencourt AGV, Pereira NP, França LKL, et al. Role of MRI in the staging of breast cancer patients: Does histological type and molecular subtype matter? *Br J Radiol*. 2015;88(1055).
 185. França LKL, Bitencourt AGV, de Toledo Osório CAB, et al. Tumor size assessment of invasive breast cancers: which pathological features affect MRI-pathology agreement? *Appl Cancer Res*. 2018;38(1):2.
 186. Senie RT, Rosen PP, Lesser ML, et al. Epidemiology of breast carcinoma II: Factors related to the predominance of left-sided disease. *Cancer*. 1980;46(7):1705–13.
 187. Akin Y, Ugurlu MU, Kaya H, et al. Diagnostic Value of Diffusion-weighted Imaging and Apparent Diffusion Coefficient Values in the Differentiation of Breast Lesions, Histopathologic Subgroups and Correlation with Prognostic Factors using 3.0 Tesla MR. *J Breast Heal*. 2016;12(3):123–32.
 188. Rupa R, Thushara R, Swathigha S, et al. Diffusion weighted imaging in breast cancer - Can it be a noninvasive predictor of nuclear grade? *Indian J Radiol Imaging*. 2020;30(1):13–9.
 189. Jeh SK, Kim SH, Kim HS, et al. Correlation of the apparent diffusion coefficient value and dynamic magnetic resonance imaging findings with prognostic factors in invasive ductal carcinoma. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(1):102–9.
 190. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer*. 1994;74(6):1746–51.
 191. Jimenez RE, Bongers S, Bouwman D, et al. Clinicopathologic significance of ductal carcinoma in situ in breast core needle biopsies with invasive cancer. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(1):123–8.
 192. Barbalaco Neto G, Rossetti C, Fonseca FLA, et al. Ductal carcinoma in situ in core needle biopsies and its association with extensive in situ component in the surgical specimen. *Int Arch Med*. 2012;5(1):19.
 193. Zhao S, Shao G, Chen P, et al. Diagnostic performance of minimum apparent diffusion coefficient value in differentiating the invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(4):871.

194. Niwa T, Ueno M, Ohkawa S, et al. Advanced pancreatic cancer: The use of the apparent diffusion coefficient to predict response to chemotherapy. *Br J Radiol*. 2009;82(973):28–34.
195. Ku YJ, Kim HH, Cha JH, et al. Correlation Between MRI and the Level of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Am J Roentgenol*. 2016;207(5):1146–51.
196. Guvenc I, Akay S, Ince S, et al. Apparent diffusion coefficient value in invasive ductal carcinoma at 3.0 Tesla: Is it correlated with prognostic factors? *Br J Radiol*. 2016;89(1060).
197. Park SH, Choi H-Y, Hahn SY. Correlations between apparent diffusion coefficient values of invasive ductal carcinoma and pathologic factors on diffusion-weighted MRI at 3.0 Tesla. *J Magn Reson Imaging*. 2015 ;41(1):175–82.
198. Horvat J V., Bernard-Davila B, Helbich TH, et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC) mapping as a quantitative imaging biomarker for prediction of immunohistochemical receptor status, proliferation rate, and molecular subtypes of breast cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(3):836–46.
199. Tan SLL, Rahmat K, Rozalli FI, et al. Differentiation between benign and malignant breast lesions using quantitative diffusion-weighted sequence on 3 T MRI. *Clin Radiol*. 2014;69(1):63–71.
200. Martincich L, Deantoni V, Bertotto I, et al. Correlations between diffusion-weighted imaging and breast cancer biomarkers. *Eur Radiol*. 2012;22(7):1519–28.
201. Sung HK, Eun SC, Hyeon SK, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer: Correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(3):615–20.
202. Park EK, Cho KR, Seo BK, et al. Additional value of diffusion-weighted imaging to evaluate prognostic factors of breast cancer: Correlation with the apparent diffusion coefficient. *Iran J Radiol*. 2016;13(1):1–8.
203. Surov A, Clauser P, Chang YW, et al. Can diffusion-weighted imaging predict tumor grade and expression of Ki-67 in breast cancer? A multicenter analysis. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):1–7.
204. Surov A, Chang YW, Li L, et al. Apparent diffusion coefficient cannot predict molecular subtype and lymph node metastases in invasive breast cancer: A multicenter analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1–8.
205. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: Does each focus matter? *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7497–502.
206. Boros M, Voidazan S, Moldovan C, et al. Clinical implications of multifocality as a prognostic factor in breast carcinoma - a multivariate analysis study comprising 460 cases. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9839–46.
207. 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):192–7.
208. Boria F, Tagliati C, Baldassarre S, et al. Morphological MR features and quantitative ADC evaluation in invasive breast cancer: Correlation with prognostic factors. *Clin Imaging*. 2018;50:141–6.
 209. Sharma U, Sah RG, Agarwal K, et al. Potential of diffusion-weighted imaging in the characterization of malignant, benign, and healthy breast tissues and molecular subtypes of breast cancer. *Front Oncol*. 2016;6:126.
 210. Grimm LJ, Johnson KS, Marcom PK, et al. Can Breast Cancer Molecular Subtype Help to Select Patients for Preoperative MR Imaging? *Radiology*. 2015;274(2):352–8.
 211. Ha R, Jin B, Mango V, Friedlander L, et al. Breast Cancer Molecular Subtype as a Predictor of the Utility of Preoperative MRI. *Am J Roentgenol*. 2015;204(6):1354–60.
 212. Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, et al. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):18–27.
 213. Zafrani B, Aubriot M-H, Mouret E, et al. High sensitivity and specificity of immunohistochemistry for the detection of hormone receptors in breast carcinoma: comparison with biochemical determination in a prospective study of 793 cases. *Histopathology*. 2000;37(6):536–45.
 214. Bansal C, Sharma A, Pujani M, et al. Correlation of hormone receptor and human epidermal growth factor Receptor-2/neu expression in breast cancer with various clinicopathologic factors. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2017;38(4):483–9.
 215. Vasudha M Bhagat. Correlation of Hormonal Receptor and Her-2/neu Expression in Breast Cancer: A Study at Tertiary Care Hospital in South Gujarat -. *Natl J Med Res*. 2012;2(3):295–8.
 216. Huang HJ, Neven P, Drijkoningen M, et al. Association between tumour characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer. *J Clin Pathol*. 2005;58(6):611–6.
 217. Almasri NM, Hamad M Al. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma in Jordan. *Breast Cancer Res*. 2005;7(5):R598.
 218. Madani SH, Payandeh M, Sadeghi M, et al. The correlation between Ki-67 with other prognostic factors in breast cancer: A study in Iranian patients. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2016;37(2):95–9.
 219. Pietiläinen T, Lipponen P, Aaltomaa S, et al. The important prognostic value of Ki-67 expression as determined by image analysis in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996;122(11):687–92.
 220. Yerushalmi R, Tyldesley S, Woods R, et al. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? *Ann Oncol*. 2012 Apr 1;23(4):876–81.
 221. Park M-J, Park M-Y, Kwon J-O, et al. Clinical Significance of Non-Mass-

- Like Enhancement of Preoperative Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Considering Breast-Conserving Surgery. J Breast Dis. 2018;6(1):20–4.
222. Pedersen L, Gunnarsdottir KA, Rasmussen BB, et al. The prognostic influence of multifocality in breast cancer patients. Breast. 2004;13(3):188–93.
223. Lynch SP, Lei X, Chavez-Macgregor M, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. Ann Oncol. 2012;23(12):3063–9.
224. Ku YJ, Kim HH, Cha JH, et al. Predicting the level of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: Usefulness of breast MRI computer-aided detection and diagnosis. J Magn Reson Imaging. 2018;47(3):760–6.

EKLER

EK – 1: Kısaltmalar

ACR : American College of Radiology

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

BIRADS : Breast Imaging Reporting and Data System

DAG : Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DKİS : Duktal Karsinoma İn Situ

DM : Dijital Mamografi

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ER : Östrojen Receptor

FA : Flip Angle

FISH : Floresan İn-Situ Hibridizasyon

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
MLO : Mediyolateral Oblik
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
PR : Progesteron Receptor
ROI : Region Of Interest
STIR : Short Tau Inversion Recovery
T1 A : T1 Ağırlıklı
T2 A : T2 Ağırlıklı
TDLU : Terminal Duktal Lobüler Ünit
TE : Time Echo
TR : Time Repetition
USG : Ultrason

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım ve tezimin hazırlanmasında büyük katkısı olan değerli hocam Doç. Dr. Gökhan Gökalp'e, tez hazırlığı sürecimde değerli görüş ve katkılarıyla yardımcı olan Dr. Öğr. Gör. Rifat Özpar ve Dr. Öğr. Gör. Gökhan Öngen'e, gerek baş boyun radyolojisinde gerekse sosyoentellektüel birikimden her an yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Müfit Parlak'a, beni sürekli daha iyisini yapma yönünde motive eden değerli hocam Prof. Dr. Cüneyt Erdoğan'a, asistanlığımın ilk zamanlarında her zamanki nazik tavırlarıyla bu zorlu adaptasyon sürecini kolay bir şekilde atlatmamı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Naile Bolca Topal'a, bilimin ışığından kopmadan daha çok çalışkan olmam gerektiğini hissettiren değerli hocam Prof. Dr. Zeynep Yazıcı'ya, radyoloji uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Ercan Tuncel, Prof. Dr. Gürsel Savcı, Prof. Dr. Bahattin Hakyemez, Doç. Dr. Ömer Fatih Nas, Dr. Öğr. Üyesi Fatih İncikli ve Dr. Öğr. Üyesi Başak Erdemli'ye, zorlu asistanlık sürecimin her dakikasını eğlenceli hale getiren Uzm. Dr. Oğuz Arı, Dr. Mehmet Tonkaz, Dr. Serhat Gökçe, Dr. Tayfun Akay'a, daima yanımda olan değerli arkadaşım Uzm. Dr. İsmail Mehmet Demirci'ye, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum birbirinden kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm radyoloji personeline sonsuz teşekkürü bir borç bilirim. Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan canım annem ve babam Meryem – Eyüp Özdemir'e, bunca zorlu eğitim sürem boyunca desteğini bir gün esirgemeyen canım ablam Ülkü Özdemir'e, her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen annem ve babam Meliha – Tuncay Denктаş ile abim Aksel Denктаş'a, asistanlık sürecinde bana en önemli destek ve motivasyonu sabırla sağlayan ve bu zorlu süreçte birlikte geçireceğimiz vakitten çalmama rağmen bir an bile desteğini esirgemeyen Uludağ Üniversitesinin bana bugüne kadar ki en güzel hediyesi sevgili eşim Dr. Aysel Denктаş Özdemir'e sonsuz teşekkür, minnet ve saygılarımı sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

19.01.1990'da Konak/İZMİR'de doğdum. İlkokulu Şemikler İlköğretim Okulu'nda, liseyi Atakent Anadolu Lisesi'nde okudum. 2008 yılında başladığım Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 2014'te bitirdim. 2016 yılında başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji uzmanlık eğitimine halen devam etmekteyim.

