

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERLİ OLGULARDA İMMUNOHİSTOKİMYASAL
BELİRTEÇLER İLE MEME MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMEDE ADC (APPARENT DIFFUSION
COEFFICIENT) DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. DUYGU İMRE YETKİN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2019

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERLİ OLGULARDA İMMUNOHİSTOKİMYASAL
BELİRTEÇLER İLE MEME MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMEDE ADC (APPARENT DIFFUSION
COEFFICIENT) DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. DUYGU İMRE YETKİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF.DR. MELTEM GÜLSÜN AKPINAR

ANKARA

2019

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında yardımını esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Meltem Gülsün Akpınar'a tüm katkıları, ayırdığı zaman, paylaştığı bilgi, gösterdiği hoşgörü ve sabırdan dolayı içtenlikle teşekkür ederim.

Radyoloji eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak eğitimime katkıda bulunan başta Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Deniz Akata ve Radyoloji Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, teknisyen ve hemşire ekibine teşekkür ederim.

Ayrıca, bana her zaman destek olan aileme ve eşime gösterdikleri anlayış ve sevgi için teşekkür ederim.

ÖZET

İmre Yetkin D. 'Meme Kanserli Olgularda İmmunohistokimyasal Belirteçler ile Meme Manyetik Rezonans Görüntülemesinde ADC (apparent diffusion coefficient) Değerlerinin Karşılaştırılması', Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019. Bu çalışmanın amacı meme kanserli hastalarda MRG'de ADC değerleri ile immunohistokimyasal belirteçler arasındaki ilişkinin belirlenmesi, immunohistokimyasal ve reseptör durumuna göre sınıflanan hastalarda tümörün T2 A intensitesi, kenarları, boyutları gibi morfolojik özellikleri, lenf nodu tutulumu, multifokalitesi, multisentrisitesi, derecesi, kontrastlanma paterni gibi parametreler ile alt tipler arasındaki farkların ortaya konmasıdır.

Bu çalışmaya Ocak 2010-Haziran 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında meme biyopsisi yapıp, patoloji sonucu invazif meme karsinomu ile uyumlu gelen ve ameliyat öncesi meme MRG'de kitlesel kontrastlanma gösteren 141 hasta dahil edildi. Hastalar reseptör durumuna göre alt gruplara, hormon reseptör durumu, derecesine ve Ki-67 indeksine göre moleküler alt tiplere ve patolojik ana alt tiplere ayrılarak tümörün derecesi, kontrastlanma paternleri, hastanın yaşı, kitlenin tarafı, lenf nodu tutulumu, ADC değerleri, BI-RADS sınıflaması, bilateralite, multifokalite, multisentrisite, kenar, şekil, T2A intensitesi gibi parametreler bu alt tipler için değerlendirildi.

Üçlü negatif tümörlerde ADC değerleri Luminal A ve Luminal B tümörlerden yüksek bulundu. Üçlü negatif tümörlerde ADC değeri ER+, PR+, HER 2- tümörlerden yüksek bulundu. ADC değeri üçlü negatif tümörlerden daha düşük bulunan ER +, PR+, HER 2 – grupta lenf nodu tutulumu da daha düşük bulundu. Üçlü negatif tümörlerde halkasal boyanma ve iyi sınır özelliği diğer gruplara göre daha sık görüldü. Sonuç olarak ADC değerleri tümörün seyri ve tipi hakkında bilgi verebilir .

Anahtar Kelimeler : ADC, Meme MRG, Üçlü negatif tümörler.

ABSTRACT

İmre Yetkin D. 'Comparison of ADC (apparent diffusion coefficient) values in Breast Magnetic Resonance Imaging with Immunohistochemical Markers in Patients with Breast Cancer', Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Thesis, Ankara, 2019. The aim of this study was to determine the relationship between ADC values in breast MRI with immunohistochemical markers and hormone receptor status in breast cancer patients and also to reveal T2 intensity, shape, margin, size, lymph node involvement, grade, multifocality, multicentricity, bilaterality and enhancement pattern differences between subtypes of tumours.

In this study, 141 patients who underwent breast biopsy in the Department of Radiology of Hacettepe University Faculty of Medicine were included between January 2010-June 2018. Patients were divided into receptor subgroups according to hormone receptor status, molecular subtypes according to hormone receptor status, grade and Ki-67 index and pathological main subtypes. Tumor degree, enhancement patterns, age of the patient, side of the mass, lymph node involvement, ADC values, BI -RADS classification, bilaterality, multifocality, multicentricity, margin, shape, T2A intensity were evaluated for these subtypes.

ADC values were higher in patients with triple negative tumors than Luminal A and Luminal B tumors. ADC values were higher in triple negative tumors than in ER+, PR + and HER 2 -tumors. Lymph node involvement was found to be lower in ER +, PR +, HER 2-group, which had lower ADC values than triple negative tumors. Rim enhancement was significantly higher in triple negative tumors. Circumscribed margin in both hormone receptor subgroups and molecular subgroup classification was higher in triple negative tumors. In conclusion, ADC values may give information about the course and the type of the tumor.

Key Words: ADC, Breast MRI, Triple negative tumors.

İçindekiler

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TABLolar	viii
RESİMLER.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Anatomisi ve Embriyolojisi	3
2.2 Benign Meme Lezyonları	7
2.2.1 Nonneoplastik.....	7
2.2.1.1 Kistler	7
2.2.1.2 Duktal Ektazi.....	7
2.2.1.3 Yağ Nekrozu.....	8
2.2.1.4 Radyal Skar	8
2.2.1.5 Galaktosel.....	9
2.2.1.6 Vasküler Lezyonlar	9
2.2.1.7 Lipom	9
2.2.2 Neoplastik.....	10
2.2.2.1 Fibroadenom.....	10
2.2.2.2 İntraduktal Papillom	11
2.2.2.3 Hamartom	12
2.2.2.4 Filloid Tümör	12
2.2.2.5 Diğer Nadir Lezyonlar.....	13

2.2.2.6 Proliferatif Meme Hastalığı.....	13
2.3 Malign Meme Lezyonları	13
2.3.1 Noninvazif Meme Karsinomu	13
2.3.1.1 Duktal karsinoma in situ (DKİS).....	13
2.3.1.2 Lobüler Karsinoma in Situ (LKİS).....	14
2.3.2 İnvaziv Meme Karsinomu	15
2.3.2.1 İnvaziv Duktal Karsinoma.....	15
2.3.2.1.1 İnvaziv Duktal Karsinoma Spesifiye Edilmemiş Tip (İDK- NOS).....	16
2.3.2.1.2 İnvaziv Duktal Karsinoma Spesifiye Edilmiş Tipler	17
2.3.2.1.2.1 Medüller Karsinoma	17
2.3.2.1.2.2 Müsinöz Karsinoma	18
2.3.2.1.2.3 Papiller Karsinoma	19
2.3.2.1.2.4 Tübüller Karsinom.....	19
2.3.2.1.2.5 Mikropapiller Karsinom	20
2.3.2.2 İnvaziv Lobüler Karsinom.....	21
2.3.2.3 İnflamatuvar karsinom	21
2.3.2.4 Paget Hastalığı.....	22
2.3.2.5 Malign Filloid Tümör	23
2.3.2.6 Lenfoma, Lösemi.....	23
2.3.2.7 Metaplastik Karsinom, Sarkomlar, Metastatik Meme Lezyonları	23
2.4 Meme Kanserinde Moleküler Alt Tipler	23
2.5 BI-RADS MRG, ACR Atlası, 2013, 5. Baskı	26
2.6. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Kapsam ve Yöntem:	33
3.2 Materyal ve Metod:	33

3.3 İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKLAR	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

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
DQE	: Detective Quantum Efficiency
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Eustrogen Receptor
FA	: Flip Angle
FISH	: Floresan In-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
US	: Ultrason

TABLÖLAR

Tablo 1. Meme kanserlerinin histopatolojik klasifikasyonu	15
Tablo 2. Meme kanserinde moleküler alt tipler	24
Tablo 3. BI-RADS MRG atlası 5. Baskı.....	27
Tablo 4. Hastaların genel özellikleri	40
Tablo 5. Meme kanserlerinin immünohistokimyasal sınıflaması, kontrastlanma paternleri ve morfolojik özellikleri	42
Tablo 6. Kitlelerin BI-RADS MRG'ye göre morfolojik özellikleri.....	43
Tablo 7. Tümör gradeleri ve ADC ilişkisi.....	44
Tablo 8. Tümör gradeleri ile yaş, lenf nodu tutulumu, kitle tarafı ve reseptör pozitifliğinin ilişkisi.....	44
Tablo 9. Tümör derecesi ile immünohistokimyasal sınıflama ve dinamik eğrilerin ilişkisi.....	45
Tablo 10. Tümör dereceleri ile kitlenin morfolojik özelliklerinin ilişkisi.....	46
Tablo 11. Reseptör sınıfları arasında yaşın, lenf nodu tutulumunun ve kitle tarafının dağılımı.....	47
Tablo 12. Reseptör sınıfları arasında morfolojik özelliklerin dağılımı	48
Tablo 13. Moleküler alt tipler ile ADC değerlerinin ilişkisi	49
Tablo 14. Moleküler alt tipler ile yaş, lenf nodu tutulumu, kitle tarafının ilişkisi ...	49
Tablo 15. Moleküler alt tipler ile morfolojik özellikler, kontrastlanma eğrilerinin ilişkisi.....	50
Tablo 16. Tümörlerin patolojik tipleri ile ADC değerlerinin ilişkisi	51
Tablo 17. Tümör tipleri arasında yaşın, lenf nodu tutulumunun, kitle tarafının ve reseptör pozitifliğinin ilişkisi	51
Tablo 18. Tümör patolojik tipleri ile moleküler alt tiplerin ilişkisi	52
Tablo 19. Tümör tipleri arasında morfolojik özelliklerin dağılımı	52
Tablo 20. Tümörün kontrastlanma tipleri ile ADC ilişkisi	54

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tümör Tiplerinin Dağılımı	41
Şekil 2. Hastaların tümör gradeleri	42
Şekil 3. Reseptör sınıfları arasında ADC değerinin dağılımı	46

RESİMLER

Resim 1. Meme anatomisi	4
Resim 2. Meme dokusunun embriyolojik gelişimi.....	5
Resim 3. Memenin arterial beslenmesi, venöz ve lenfatik drenajı	6
Resim 4. Dinamik Meme MRG'de kontrastlanma paternleri ve oluşturdukları dinamik eğriler	17
Resim 5. DAG, b değeri ve ADC değeri arasındaki ilişki.....	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Meme kanseri oldukça heterojen bir kanser türü olup çeşitli morfolojik özellikleri, klinik seyri ve tedavi yanıtları mevcuttur (1). Bu da hastalığın tanı ve tedavisinde standardize bir yönetim gereksinimi doğurmuştur (2,3). Tümörün büyüklüğü, derecesi, lenf nodu tutulumu gibi klasik parametreler dışında immünohistokimyasal belirteçler de hastalığın alt tiplere ayrılmasında, prognozunun belirlenmesinde ve tedavi protokolünün seçiminde önemli yere sahiptir (3–5). İmmünohistokimyasal belirteçlere göre meme kanseri birkaç alt tipe ayrılmaktadır. Bunlar Luminal A (ER pozitif, HER 2 negatif ve Ki 67<% 14), Luminal B (ER pozitif ve Ki 67>%14 veya HER 2 pozitif) ve HER 2 zengin tip (ER negatif, HER 2 pozitif) ve üçü negatif (ER, PR ve HER 2 negatif) olarak ayrılmaktadır (6). ER pozitifliği için sınır değer %1, HER 2 pozitifliği için sınır değer ya 3 pozitif olması ya da 2 pozitif olup FISH ile kromozom 17'deki HER 2 gen amplifikasyon sayısının 2.2'den fazla olmasıdır (6).

Meme kanseri tanısında ve takibinde mamografi ve ultrasonografi (US) sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de tanısal yöntemlerden biridir. Meme MRG semptomatik hastalarda meme kanseri ya da acil tedavi gerektiren hastalıkların dışlanmasında, bilinen malignitesi olan hastalarda preoperatif evrelemede ve tedavi seçiminde (cerrahi ya da medikal tedavi vs.) , neoadjuvan kemoterapi başlanan meme kanserli hastalarda tedavi yanıtının ve rezidü hastalık varlığının araştırılmasında, meme kanserinin asemptomatik hastalarda erken evrede saptanmasında, memedeki cerrahi klipler, markerlar, meme protezlerinin değerlendirilmesinde (intra-ekstrakapsüler rüptür vs.) kullanılabilir (7). Meme MRG meme kanserini saptamada duyarlılığı en yüksek tetkiktir (%83-99) (8). Meme MRG'de T1A, T2A, STIR gibi konvansiyonel MRG sekanslarının yanı sıra dinamik kontrastlı yağ baskılı T1A sekanslar, çıkarmalı görüntüler, difüzyon ağırlıklı görüntüler (DAG) ve bunların iş istasyonlarında matematiksel analizi sonucu ADC (apparent diffusion coefficient) görüntüleri elde edilir. Dinamik kontrastlı görüntüler,

difüzyon ağırlıklı görüntüler ve MR spektroskopi gibi meme incelemede yeni kullanılan görüntüleme yöntemleriyle meme kanserinin saptanabilirliği artmıştır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüler suyun Brownian hareketi esas alınarak oluşan görüntülerdir. Bu hareket hem suyun mikroskobik düzeyde hareketini, hem de kapillerdeki mikrodolaşımı içerdiğinden ADC değerleri hem difüzyon hem de perfüzyondan etkilenir (9,10). Bundan yola çıkılarak malign meme tümörlerinin benign meme tümörlerinden (10), ya da malign meme tümörlerinden selülaritesi yüksek ve agresif olanları, selülaritesi düşük ve daha yavaş seyirli olanlardan ADC ile ayrılabilceği düşünülmüştür (11–15). Ancak son yıllarda özellikle üd ünegatif meme kanserli hastalarda diğer meme kanserli olgularla karşılaştırıldığında daha yüksek ADC değerleri bulunmuştur (1,16). Meme MRG tanı, tedavi takibi, tümör sell ülaritesi ve olası prognoz hakkında bilgi vermesi gibi avantajlarının yanında kapalı alanda çekimi, uzun tetkik süreleri, kontrast gereksinimi, kalp pili, anevrizma klipsi vs. MRG uyumlu olmayan cihazlarla çekim yapılamaması ve pahalı olması gibi dezavantajları da mevcuttur. DAG ve ADC görüntüleri kontrast madde gerektirmemesi ve kısa inceleme süreleri nedeniyle meme MRG'nin dezavantajlarını azaltmaktadır.

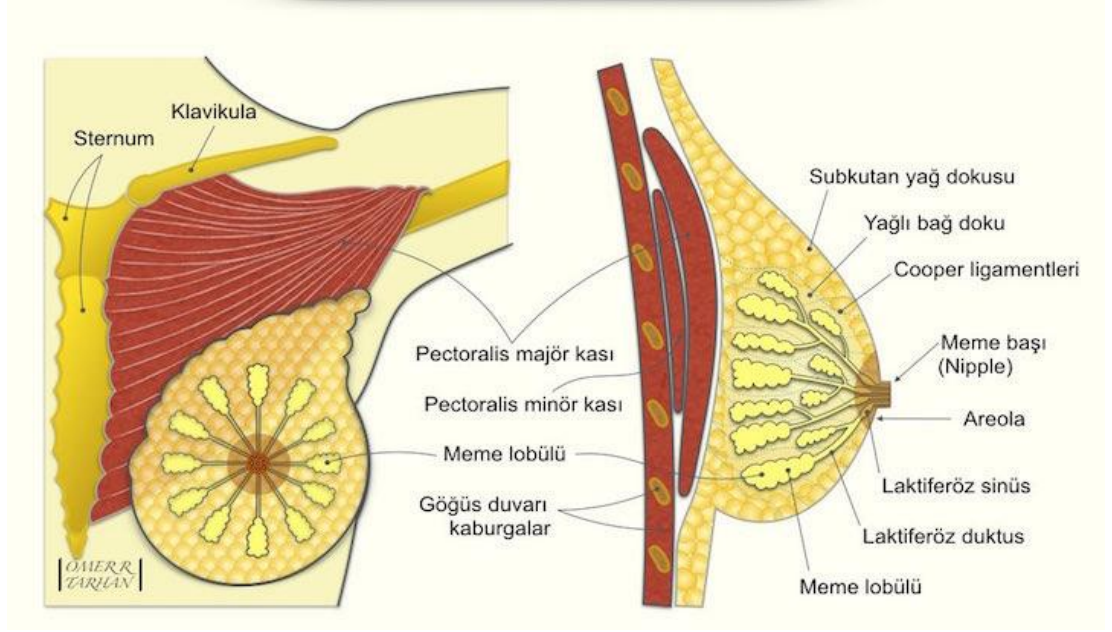
Bu çalışma ile retrospektif olarak meme MRG'de ADC değerleri ile immunohistokimyasal belirteçler arasındaki ilişki ortaya konulacaktır. Böylece ADC değerleri ile tümörün seyri, selülaritesi ve agresifliği hakkında yorum yapılabilecektir. Ayrıca immunohistokimyasal ve reseptör durumuna göre sınıflanan hastaların T2 A intensitesi, sınırları, boyutları gibi morfolojik özellikleri, lenf nodu tutulumu, multifokalitesi, multisentritesi gibi tümörün agresifliği, kontrastlanma paterni gibi parametreler değerlendirilecek ve aradaki farklar ortaya konmaya çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi ve Embriyolojisi

Meme dokusu insanlarda ve diğer memelilerde süt salgılamak için farklılaşmış modifiye apokrin ter bezidir. Erkeklerde normalde rudimenter olup çeşitli durumlarda büyüyebilir (siroz vs.). Toraks ön duvarında pektoral kasların anteriorunda, subkutan yağ doku içerisinde olup medial sınırını sternum lateral kenarı, lateral sınırını orta aksiller çizgi, üst sınırını yaklaşık ikinci kosta, alt sınırını ise altıncı kosta oluşturur. Memenin şekil, büyüklük ve durumu sürekli değişim içerisindedir. Puberteden sonra her bir menstrüel siklusta, gebelik ve laktasyonda değişikliklere uğrar ve son olarak menapozda memelerde involüsyon izlenir. Memelerin gelişmesi ve fonksiyonu overler, sürrenaller, hipotalamus ve hipofizi kapsayan bir nöroendokrin sistemin etkisi altındadır (17).

Meme ince bir deri tabakası ile kaplıdır ve zayıf tüyler içerir. Meme başını ve areolayı çevreleyen meme derisi farklılık gösterir. Bu bölge kıvrımlı bir görünümde olup, direk olarak deri yüzeyine açılan birçok ter ve yağ bezi (Montgomery bezleri) içerir. Montgomery bezleri, laktasyon döneminde meme başı-areola kompleksinin lubrikasyonunu sağlar. Meme, göğüs ön duvarında yüzeysel fasya içerisinde yer alır. Bu fasya yüzeysel ve derin tabaka olmak üzere iki tabakaya ayrılır. Yüzeysel fasyanın yüzeysel ve subkutan tabakası hemen derinin altındadır. Bu tabakadan başlayan fibröz lifler meme derisine ve meme başına uzanır. Bu yapılar memenin üst tarafında daha gelişmiş olup, cilt ve yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanan, meme parankimini destek veren, meme dokusunu sararak septasyonlara ayıran fibröz bantlardır ve Cooper ligamanları adını alırlar, uzanımlarına 'Duret crestleri' denir (17).

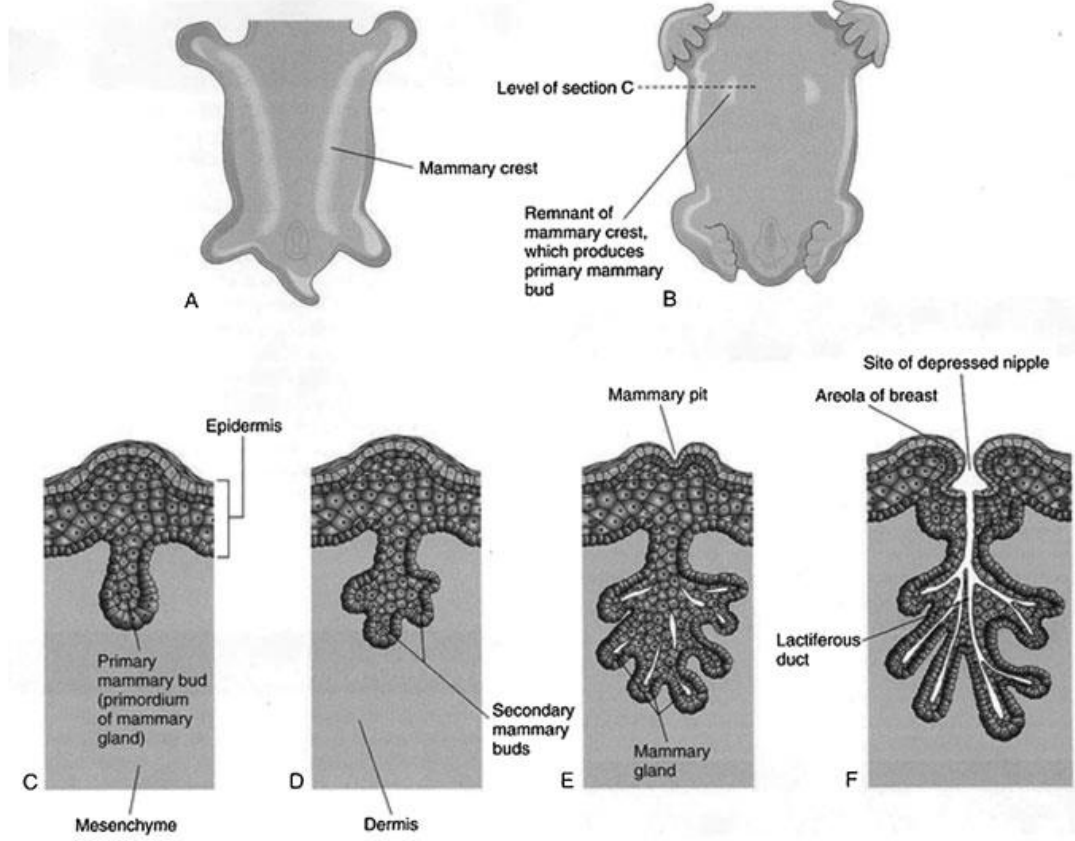


Resim 1. Meme anatomisi (www.turkcerrahi.com adresinden 10.01.2019'da alınmıştır).

Meme spesifik öncü hücreler 4-6. gestasyon haftasında ortaya çıkarlar (18). Gestasyonun 35. gününde torasik bölgede epidermis tabakasında proliferen olan epitelyal hücreleri belirir. Bu proliferen epitel hücreleri, fetal aksilla ve inguinal bölge arasında süt çizgisi denilen hat boyunca yerleşirler (19). Süt çizgisi boyunca proliferen olan hücrelerden sadece 4.interkostal aralıkta, pektoral bölgede yer alan solid epitelyal kitle oluşturur ve primer meme tomurcuğu adını alır, diğer hücreler atrofiye gider (20,21). Bu basamaktaki anormallik politeli (fazla sayıda meme başı) ile sonuçlanır (22).

Birinci trimestırın sonunda primer meme tomurcuğu altındaki mezenkime doğru buradan salınan indükleyici maddelerin etkisiyle büyümeye başlar (22). Primer meme tomurcuğunun bazolateral kenarına doğru yaptığı çıkıntılar sekonder meme tomurcuğunu oluşturur (23). Birinci trimestır sonunda santral ve bazal olmak üzere iki epitelyal hücre (23) ve mezenkimden fibroblast, düz kas hücreleri, adipositler ve kapiller edotelyal hücreler oluşur. 2.trimestırda sekonder epitelyal tomurcuklar kanalize olur ve laktiferöz kanalları oluşturur (22). Laktiferöz kanalları döşeyen iki sıra epitelin lümene komşu olanından sekretuvar epitelyal hücreler, bazal tabakayı döşeyen kesiminden myoepitelyal hücreler gelişir (24). Gebeliğin 6. ayında meme ana hatlarıyla oluşmuştur (19). Üçüncü trimestırda sekonder tomurcukların dallanmaları

artar, fibrokonnektif dokudaki vaskülerite artar. Termde her biri laktiferöz kanalla memedeki çukurlara açılan 15-20 lobdan oluşan meme dokusu oluşur (19).

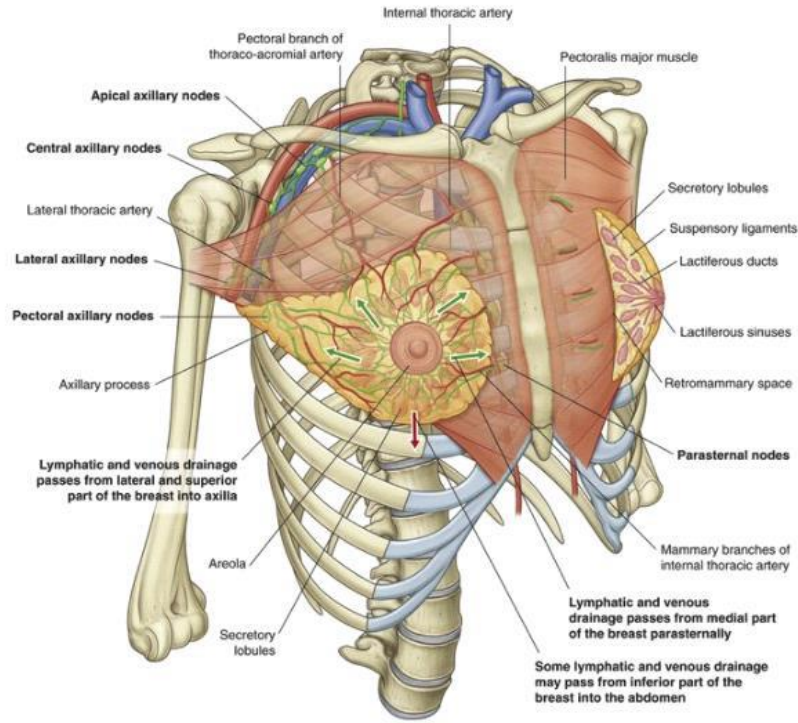


Resim 2. Meme dokusunun embriyolojik gelişimi. (A) 28 günlük embriyoda ventralden süt çizgilerinin görünümü (B) Benzer görünüm süt çizgilerinin kalıntılarını gösteren 6 haftalık gebelik. (C) Gelişmekte olan meme krestinin enine kesitte görünümü. (D – F) Meme gelişimi 12. gestasyon haftası ve doğum arasında benzer kesitlerle gösterilmiştir. (Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG, *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 9th ed. 2013 Copyright Elsevier)

Arteriyel beslenme; Meme aksiller arterin dalları, internal torasik arter ve interkostal arterler tarafından beslenir. Memenin üst dış kadranı ve kuyruk kesimi aksiller arterin dalları olan superior torasik, torako-akromial arterin pektoral dalları, lateral torasik ve subkapsüler arterler aracılığıyla, anterior ve medial kısımları internal torasik arterin perforan dalları ile beslenir. Torasik aortadan çıkan 2-4. interkostal arterlerin perforan dalları memenin üst kesimini, meme başı, areolayı ve memeye komşu yapıları besler (25,26).

Venöz dolaşım; Areola çevresinde sirküler venöz bir ağ vardır. Areola çevresi ve glandüler dokunun venleri arterler ile aynı adı alır ve onlara eşlik eder. Venöz yapılarda varyasyon siktir (25,26).

Lenfatik dolaşım; Yüzeysel ve derin pleksustan oluşur. Her iki pleksus subareolar bölgede anastomoz yapar. Memenin lenfatik drenajı ağırlıklı olarak aksillaya doğrudur (%75). Ayrıca karşı meme lenfatiklerine, internal mammarian (parasternal) ve interkostal zincirlere drenaj olmaktadır. İnnervasyon; 4-6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları aracılığı ile olur (25,26).



Resim 3. Memenin arterial beslenmesi, venöz ve lenfatik drenajı (www. clinicalgate.com/thorax-2/#s0145 sitesinden 10.01.2019 tarihinde alınmıştır).

2.2 Benign Meme Lezyonları

2.2.1 Nonneoplastik

2.2.1.1 Kistler

Kadınlarda en sık saptanan meme lezyonudur. Sıvı ile dolu yuvarlak veya oval şekilli lezyonlardır. Terminal duktal lob üler ünitten (TDLU) kaynaklanırlar. En sık 35-50 yaş arasında görülürler. Östrojen stimülasyonu ile proliferere olabilirler. Klinik olarak sıklıkla asemptomatiktir, mamografi veya meme ultrasonografi sırasında rastlantısal olarak saptanır. US kist tanısı koymada ilk tercih edilecek yöntem olmalıdır. US'de meme kistleri basit, komplike veya kompleks olarak tanımlanırlar.

Basit kistler anekoik, iyi sınırlı kitlelerdir, duvarı net seçilemez ve tedavi gerektirmezler. Ağrılı kistlere semptom gidermek için aspirasyon uygulanabilir. Komplike kistler düşük dereceli internal ekolar veya kist içerisinde debris içerirler ve bu bir tabaka olarak görülebilir. Komplike kistlerin malignite riski %2'den azdır ve kısa aralıklı görüntüleme veya aspirasyon ile izlenebilirler. Kompleks meme kistleri kalın duvarlı, kalın septalı veya solid komponenti olan kistlerdir.

Meme kistleri MRG'de sıklıkla izlenirler ve çoğunlukla tanısız ikilem oluşturmazlar. Basit kistler T2 A'da üniform hiperintens sıvıdan oluşmuştur. T1 A'da karşılığı düşük sinyal intensitesidir. Kistlerin içinde T1A sekanslarda rölatif artış ve T2A sekanslarda düşüşe sebep olacak protein, hemoraji olabilir ve sıvı-debris, sıvı-sıvı seviyeleri görülebilir. Bütün kistler ince uniform bir duvara sahip olmalıdır. Gadolinium enjeksiyonunu takiben, kist duvarları kontrast tutabilir.

2.2.1.2 Duktal Ektazi

Duktal ektazi etyolojisi bilinmeyen, genellikle ana subareolar, bazen de daha ince duktal yapılarda dilatasyon (>3mm) ile seyreden benign bir hastalıktır. Hasta asemptomatik olabileceği gibi ağrı, hassasiyet ve palpasyonla kitle saptanabilir veya spontan meme başı akıntısı olabilir. Duktuslar sıvı, yoğun sekresyon ya da debris ile dolu olabilir. Duktus içeriği sık olarak kalsifiye olur ve mammografide yoğun, çubuk

benzeri sekretuar kalsifikasyonlar olarak izlenir. MRG'de retroareolar bölgeden uzanan dilate kanallar T2 A'da genellikle hiperintendir ve T1 A'da içeriğine göre değişken sinyal intensitesi gösterir.

2.2.1.3 Yağ Nekrozu

Travma, geçirilmiş cerrahi, iskemi, ya da kimyasal irritasyona sekonder gelişen hemorajik enfarkt ve skar içerir (27). Asemptomatik olabileceği gibi palpabl kitle, cilt kalınlaşması veya meme başında retraksiyona yol açabilir. Mamografide spiküler kontürlü kitle, mikrokalsifikasyon ya da parankimal distorsiyona yol açabilir. En tipik ve sık görülen bulgulardan biri yağ kisti diye adlandırılan, santralinde hipodens yağ ve periferinde kalsifiye veya non-kalsifiye çeperi bulunan kitle izlenmesidir (28). US'de akustik gölgelenmesi olan ya da olmayan hipoekoik kitle, yağ kisti, solid bileşenli kistik kitle ya da heterojen kitle şeklinde izlenebilir (28). MRG'de rim tarzında kontrast tutan klasik bir lipid kisti ya da düzensiz rim tarzında kontrast tutan fokal bir kitle şeklinde görülebilir (27).

2.2.1.4 Radyal Skar

Radyal skar veya kompleks sklerozan lezyonlar gerçek skar değildirler, aksine önceki cerrahi veya travma ile ilişkisiz idiopatik lezyonlardır. Genel olarak 1 cm'ye kadar olan lezyonlar radyal skar, daha büyük olanlar ise kompleks sklerozan lezyon olarak isimlendirilir. 30-60 yaş aralığında görülürler. Mamografide tipik görünümü santral radyolüsen alan ile birlikte asimetrik dansite veya parankimal distorsiyondur ve ayrı bir kitle görünümü oluşturmazlar (27). MRG'de, radyal skarlar düzensiz veya spiküler kitleler olarak görülürler (29). Kontrast tutulumu değişkendir. Lezyon içinde yağ varlığı meme kanserlerinde olmayan bir bulgu olup, radyal skar tanısını destekleyebilir (29). Majör klinik önemi atipili duktal hiperplazi ve karsinom ile ilişkili olmasıdır (28).

2.2.1.5 Galaktosel

Galaktosel uni ya da multilok üle, s üt dolu retansiyon kistleridir. Gebelik ya da laktasyon döneminde veya yenidoğan ve infantlarda anne hormonlarına sekonder gelişebilir. Mamografide dens meme dokusu içerisinde gizlenebileceği gibi, oval veya yuvarlak şekilli basit kist benzeri lezyonlar olarak izlenebilirler. Tipik bulgu 90 °lateral mammogramda yağ-sıvı seviyesinin izlenmesidir. US'de kolayca komprese olabilen tek ya da multilok üle lezyonlar olarak izlenirler. Galaktoselin s üt içerisine bağlı olarak iç yapısı anekoik ya da hipoekoik olarak gözlenir (30).

2.2.1.6 Vasküler Lezyonlar

Mammografide izlenen en sık vasküler patoloji aterosklerotik kalsifikasyonlardır. Diyabetiklerde ve yaşlı hastalarda sık görülür. Mondor hastalığı meme bölgesindeki yüzeysel venlerin tromboflebiti ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. US'de tromboze damarlar yüzeysel lokalizasyonda tübüler, anekoik, tesbih şeklinde görülür ve tromboze damarlarda spektral Doppler ve renkli Doppler incelemede akım alınmaz. Mondor hastalığı benign ve kendini sınırlayan bir hastalıktır (31).

2.2.1.7 Lipom

Lipomlar benign mezenkimal tümörlerdir. Yağ hücrelerinden oluşan, düzgün sınırlı, hareketli, yumuşak kitlelerdir. Genellikle cilt altı dokuda lokalize olduklarından fizik muayenede ele gelirler. Mamografide ince kapsüllü, yağ dansitesinde (radyolüsen) kitle şeklinde görülür. US'de yağ dokusu ile izoekoik olabilecekleri gibi içerdikleri fibröz doku miktarına bağlı olarak çevre yağ dokusundan daha ekojenik olabilirler. Posteriorunda akustik güdenme ya da gölgelenmeye neden olmazlar. US'de hiperekoik yapıya sahip kitleler, tüm meme kitlelerinin sadece %2' sini oluşturup, bunlar lipom, fibroadenom ve granülomdur. Meme MRG'de T1A ve T2A'da hiperintens olup yağ baskılı serilerde baskılanma izlenir (27).

2.2.2 Neoplastik

2.2.2.1 Fibroadenom

Fibroadenomlar meme lobülünün fibröz ve glandüler elemanlarının en sık benign tümörleridir (32). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte lobüllerin hiperplazisi, distorsiyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Fibroadenomlar en sık 2. ve 5. dekadlar arasında görülür ve östrojenin aktivitesine bağlı, yavaş büyüyen tümörlerdir (33). %10-15 oranında multipldir ve bilateral olabilir (34). Genç yaşlarda fibroadenomların epitelyal komponenti daha yoğun iken; ileri yaşlarda, özellikle postmenapozal dönemde fibrotik komponent ağırlık kazanır. İleri yaşlarda hyalin dejenerasyon ya da kalsifikasyon sık izlenir. Kalsifikasyonlar başlangıçta periferik noktasal görünümde iken zamanla birleşerek patlamış mısır benzeri görünüme yol açarlar. Fibroadenomlar, fizik muayenede mobil, iyi sınırlı, yuvarlak ya da lobüle kitleler şeklinde palpe edilirler. Tipik olarak transvers çapı, anteroposterior çapından büyüktür. Fibroadenomlardan malignite gelişmesi nadir olup gelişen en sık kanser %65 oranında lobüler karsinomdur. Mamografide iyi sınırlı, oval, yuvarlak ya da lobüle şekilli dansiteler olarak izlenirler. Karakteristik olarak çevre dokulardan keskin bir sınırla ayrılırlar (32). US'de tipik görünümü, yuvarlak-oval, düzgün kenarlı, iyi sınırlı, homojen ya da heterojen solid lezyon şeklindedir. MRG'de T1A'da izohipointens izlenirler. T2A'da histolojik komponentin yoğunluğuna göre değişir. Epitelyal dokudan zengin fibroadenomlar T2A'da hiperintens, fibrotik komponentten zengin fibroadenomlar T2A'da hafif derecede hipo-izointens olarak izlenirler (30). IV gadolinyum enjeksiyonu sonrası alınan T1A'da epitelyal dokudan zengin fibroadenomlarda yoğun kontrast tutulumu izlenirken, fibrotik dokudan zengin olanlar hiç kontrast tutmazlar veya çok az kontrast tutulumu gösterirler (30). Düşük seviyeli, giderek artan tarzda kontrast tutulumu (tip 1) en tipik olanıdır, ancak daha az oranda plato (tip 2) veya wash out (tip 3) şeklinde kontrast tutulum paternleri de görülebilmektedir. Kontrast tutan meme kitlelerinde, ince kontrast tutmayan septasyon varlığı fibroadenom için spesifik bir özelliktir ve fibrotik tümöral komponente bağlı olarak izlenir (35). Fibroadenomların varyasyonları izlenebilir. Juvenil fibroadenom adolesan yaş grubunda görülen ve hızla büyüyen lezyonlardır ve tüm fibroadenomların %0,5-%2'sini oluşturur. Klasik fibroadenomlara göre daha iri, hipervasküler ve daha sellüler özelliktedir. Dev fibroadenomlar ise çok büyük (>5 cm)

boyutlara ulaşan lezyonlardır. Bu lezyonlar özellikle gebelik ve laktasyon döneminde sık olarak izlenirler. Histolojik ve radyolojik görünümleri fibroadenomdan farksızdır. Bu iki alt grup lezyon da T1A'da meme parankimine oranla izointens ya da hafif hipointens izlenirler. Tipik olarak T2A'da hiperintens izlenen bu lezyonlar, gadolinyum verilmesi sonrasında T1A'da içerdikleri yüksek oranda epitelyal doku varlığı nedeni ile yoğun kontrast tutulumu gösterirler (36).

2.2.2.2 İntraduktal Papillom

İntraduktal papillomlar, meme kanalı epitelinden kaynaklanan benign neoplazmlardır. Papillomlar çoğunlukla asemptomatiktir. En sık postmenopozal kadınlarda görülür. Papillom varlığı, duktus içinde inflamatuvar reaksiyonu tetikleyerek meme başı akıntısı oluşturabilir. Sıklıkla retroareolar bölgede yer alan soliter intraduktal papilloma ve periferel intraduktal papillomlar olmak üzere iki alt gruba ayrılır (37). Atipik hiperplazi veya in situ karsinom odakları ile ilişkili olabileceğinden, bu lezyonlardan bağımsız odaklarda, papiller ya da diğer tip karsinomların gelişme olasılığı düşük de olsa (%4) mevcuttur. Periferel intraduktal papillomlar, periferel duktuslar içerisinde küçük, multipl lezyonlar olarak izlenir. Bu lezyonlarda yüksek (%12) rekürrens ve malignite riski bulunur (38). Mamografide sıklıkla gizlenirler, nadiren iyi sınırlı küçük lezyonlar olarak izlenebilir. İntraduktal gerçek papillomlar tekrarlayan incelemelerde aynı yerde ve boyutta izlenirken, intraduktal pıhtı, debris ve hava kabarcıkları boyut ve lokalizasyon değiştirir. US ile intraduktal papillomlar güvenilir olarak ortaya konabilir. Bu lezyonlar, anekoik görünümde sıvı ile çevrelenmiş, hipoeoik lezyonlar olarak izlenirler. Kist içi sedimentin aksine pozisyon ile yer değiştirmezler. MRG'de intraduktal papillom genelde duktus dilatasyonu ile ilişkili duktus içi iyi sınırlı kitle olarak izlenirler. Kontrast öncesi T1A ve T2 A'da genellikle komşu glandüler doku ile izointenstir. IV gadolinyum enjeksiyonu sonrası T1 A'da ise erken ve hızlı kontrast tutulumu izlenirken, hızlı yıkanma gerçekleşmez. İn situ veya invazif malignite ile ilişkili papillomlar, MRG'de kontrast tutmaya daha yatkındır (38).

2.2.2.3 Hamartom

Nadir görülen benign meme lezyonlarıdır. Boyutları 1 ile 20 cm arasında değişmekte olup ortalama 6 cm'dir. Histopatolojik olarak meme hamartomları değişen miktarlarda adipoz ve fibröz doku, benign epitelyal elementler ve düz kas fibrilleri içerir. Genellikle orta yaş grubu kadınlarda ağrısız, hareketli, yavaş büyüyen, iyi sınırlı kitleler olarak palpe edilirler (39). Hamartomlar mamografi de değişik oranlarda yağ, adenomatöz ve fibröz elementler içeren parlak, keskin sınırlı lezyonlar olarak görülürler. Hamartomun mamografik görüntüsü çoğunlukla tanı koydurucudur. Çevre dokulardan iyi ayırt edilebilen, düzgün konturlu, yağ ve ekojen fibröz komponentler ile birlikte heterojen internal eko, ultrasonografik bulgularıdır. MRG'de içerisinde T1 ve T2A'da hiperintens yağ içeren, hipointens halka içeren, heterojen iç yapı karakteristik bulgularıdır. Hamartomun parankimal elemanları IV gadolinyum uygulamasını takiben kontrast tutulumu gösterebilir (40).

2.2.2.4 Filloïd Tümör

Filloïd tümörler periduktal stromal dokudan kaynaklanan meme tümörüdür. Üçüncü ve beşinci dekadlar arasında pik yapar. Hastalar sıklıkla ele gelen ve hızlı boyut artışı gösteren kitle şikayetiyle başvururlar. Fizik muayenede düzgün ya da irregüler konturlu, 10 cm'nin üzerine ulaşan boyutlarda kitle palpe edilir (41). Filloïd tümörler geniş bir neoplastik dağılım gösterirler (benign-borderline-malign). Benign filloïdes tümörü borderline veya malign olandan ayıracak güvenli hiçbir klinik ve görüntüleme bulgusu yoktur. Sınıflama mitotik indeks gibi histolojik analiz özellikleri gerektirir. Filloïd tümörler, histolojik olarak benign olsa bile eksizyonu takiben tekrarlama eğilimindedirler (42). Mamografide iyi sınırlı, lobüle konturlu yüksek dansitede kitleler olarak görülürler. Sonografide kistik ve solid alanlar içeren, yuvarlak veya oval konfigürasyonlu, düzgün sınırlı mikst tümör olarak izlenir (41). MRG'de T1A'da parankim ile izointens özelliktedir; ancak tümör içi kistik ya da nekrotik komponentler hipointens izlenirler. T2A'da parankime göre izo veya hiperintensirler. Bazı tümörler düşük sinyal intensitesine sahip internal septasyonlar içerirler. Büyük tümörlerde solid papiller çıkıntılarının kistik alanlara doğru oluşturduğu tipik yapraklı patern görülebilir (43). Hem benign hem borderline ve malign tümörlerde hızlı kontrastlanma görülür.

2.2.2.5 Diğer Nadir Lezyonlar

Adenom, fibromatozis, leiomyom, nörofibrom, nörolemmom, kondrom ve osteomalar nadir meme lezyonları olup genelde düzgün sınırlı, yuvarlak veya oval şekilli, fibroadenomlara benzer görünümde lezyonlardır. Kondrom ve osteom kalsifikasyon içerebilir. Tanı için biyopsi gerekmektedir.

2.2.2.6 Proliferatif Meme Hastalığı

Fibrokistik değişikliklerden atipik duktal veya lobüler hiperplazi ile duktal (DKİS) ve lobüler karsinoma in situ (LKİS) kadar geniş bir spektrumu kapsar (27). Atipik hiperplazi için invazif meme kanseri riski 3-6 kat artmıştır. Multifokal lezyonlar, özellikle kalsifikasyon içerenlerde risk 10 kat artmıştır. Atipik hiperplazi hem aynı memede hem de karşı memede meme kanseri riskini artırır (44). LKİS bilateral meme kanseri gelişimi için en önemli risk faktörlerinden birisi olup meme kanseri görülme riski 8-10 kat artmıştır (40). Proliferatif meme lezyonlarının MRG bulguları değişken ve nonspesifiktir.

2.3 Malign Meme Lezyonları

2.3.1 Noninvazif Meme Karsinomu

2.3.1.1 Duktal karsinoma in situ (DKİS)

DKİS ya da intraduktal karsinom bazal membran invazyonu göstermeden oluşan malign epitelyal hücre proliferasyonudur (45). DKİS, normal meme dokusu, atipik hiperplazi ve meme kanserine gidiş spektrumunda yer alan öncü lezyonlardır (46). İnvaziv meme kanserine gidişte bir takım kromozomal kayıp veya kazançlar rol oynamaktadır. DKİS gradelemeye göre (düşük, orta, yüksek), tümörün yapısına göre (solid, papiller, mikropapiller ya da kribriform), nekroz içermesine göre (komedo ve non-komedo) sınıflandırılır. Genellikle hastalar asemptomatiktir, ancak bazen meme başı çekintisi, palpabl kitle ya da Paget hastalığı da eşlik edebilmektedir. Tarama mamografilerinin artmasıyla birlikte DKİS tanısı sıklığı da artmaktadır. Mamografide çoğu hastada mikrokalsifikasyon izlenmektedir. Kalsifikasyonlar duktus boyunca

uzanan lineer dallanan, ince ya da kaba granüler şekildedir. Yüksek dereceli olup komedo nekroz içeren DKİS'da meme koruyucu cerrahiden sonra nüks daha sık olur (47). MRG, DKİS saptanması ve multifokal odak varlığının gösterilmesi bakımından mamografiye göre üstündür. Lineer, duktus boyunca dallanan ya da daha nadir olarak kümelenmiş şekilde kontrastlanma paterni gösterebilmektedir. MRG'nin DKİS saptama oranı önceki çalışmalarda %20-95 oranında belirtilmektedir (48).

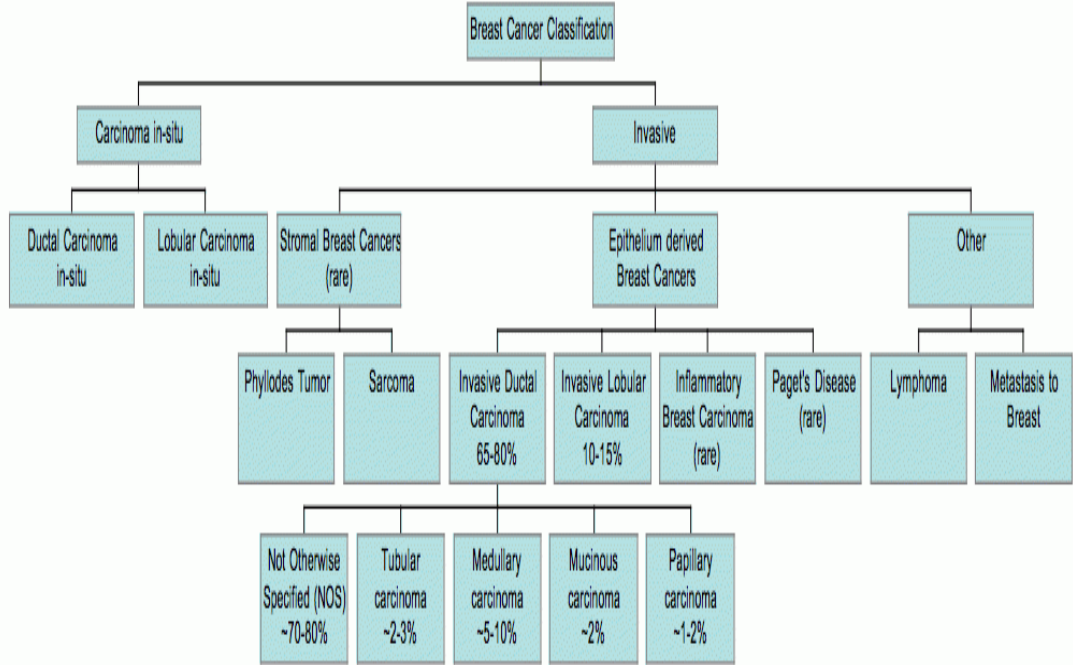
2.3.1.2 Lobüler Karsinoma in Situ (LKİS)

Lobüler karsinoma in situ (LKİS), meme maligniteleri içinde gruplandırılan DKİS'dan farklı, yüksek riskli lezyon olarak sınıflandırılır. Bu nedenle bazı araştırmacılar karsinom yerine neoplazi tanımını kullanılmaktadır. Hastalar genellikle asemptomatik ve genellikle başka nedenlerle eksize edilen ya da biyopsi yapılan meme dokusunda insidental olarak saptanan lezyonlardır. Sıklıkla multifokal ve bilateral olarak ortaya çıkarlar (45). %80-90'ı premenapozal kadınlardır. Olguların %80'i multisentrik, %30-40 kadarında bilateraldir. Genellikle mamografik anormallik yoktur. Lobüllerdeki kalsifikasyon odakları tek anormallik olabilir. Lobüler karsinoma in-situ tanısı alan hastaların %25-35 kadarında invazif karsinom gelişmektedir. LKİS tanısı verebilmek için neoplastik hücrelerin lobüler ünit içindeki asinusların en az %50-75'ini doldurup genişletiyor olması gerekir. LKİS nun en önemli varyantı pleomorfik LKİS'dur. İnvaziv kanser gelişme riski her yıl için %0.5-1 oranındadır ve risk her iki meme için söz konusudur. Bir lobüler karsinoma in-situ tanısından sonra gelişen invazif karsinomların lobüler karsinom olma riski 3 kat fazladır. Ancak karsinomların çoğu invazif duktal karsinomdur (45). LKİS tanısı alan hastalara yakın klinik ve yıllık radyolojik izlem gerekir. Aile öyküsü gibi riski daha da arttıran faktörler mevcut ise izleme meme MRG de eklenmelidir.

2.3.2 İnvaziv Meme Karsinomu

2.3.2.1 İnvaziv Duktal Karsinoma

Kadınlarda invazif kanserlerin %90'ından fazlası duktal epitelden köken almaktadır. İnvaziv duktal karsinomların %70-80'ini spesifiye edilmemiş invazif duktal kanser (İDK-NOS) oluşturur. Bununla beraber invazif duktal kanserler nadir görülen farklı histolojik tipte birkaç kategori içerir; medüller, müsinöz (kolloid), tübüler ve papiller karsinomlardır. Meme kanserlerinin %10-15'inin invazif lobüler karsinomlar oluşturur. Diğerleri ise lenfoid ve hematopoetik malignansiler, filloides ve sarkomlar gibi metastazlar oluşturur (Tablo 1).



Tablo 1. Meme kanserlerinin histopatolojik klasifikasyonu (www.learnoncology.ca'den 14.01.2019'da alınmıştır).

2.3.2.1.1 İnvaziv Duktal Karsinoma Spesifiye Edilmemiş Tip (İDK- NOS)

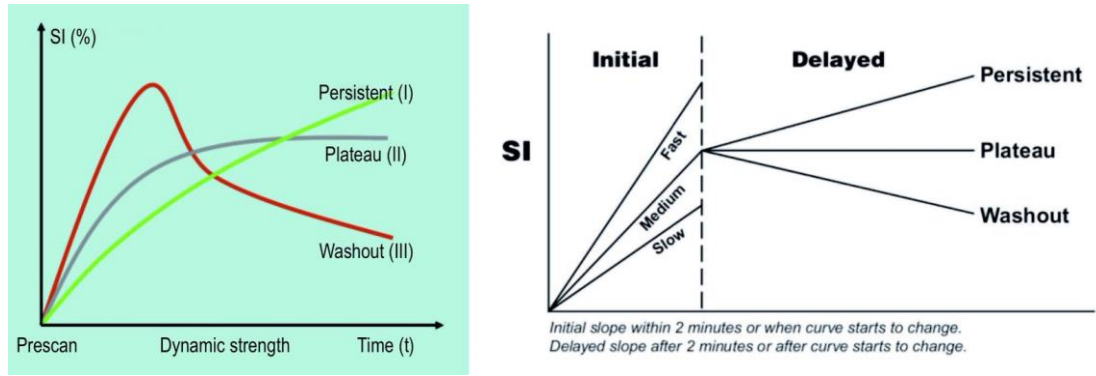
Terminal duktal lobüler üniteden köken alan, memenin en sık izlenen malign invazif epitelyal tümördür. Makroskopik olarak bu tümörler nispeten düzgün sınırlı ve nodüler görünümde olabileceği gibi, büyük çoğunluğu irregüler konturlu ya da spiküler konturlu kitle lezyonu olarak izlenir (49). Tümör hücreleri morfolojik olarak genellikle trabeküler, tabaka-benzeri yapılar, asiner yapılar ya da kümeler şeklinde dizilim gösterir. İyi diferansiye karsinomlarda belirgin tübül oluşumları, küçük yuvarlak nukleuslu tümör hücreleri, nadir mitoz izlenir. Orta derece diferansiye karsinomlar tübül yapıları yanı sıra solid kümeler ya da tek tek infiltratif tümör hücreleri de içerir. Bu tümörlerde nükleer pleomorfizm derecesi ve mitoz daha fazladır. Az diferansiye karsinomlar ise düzensiz solid kümeler oluşturmuş, belirgin pleomorfik nukleuslu hücrelerden oluşur. Artmış sayıda, bir kısmı atipik mitozlar yanı sıra nekroz alanları izlenir. Sıklıkla invazif tümöre eşlik eden orta ya da yüksek dereceli DKİS alanları vardır. İnvaziv duktal karsinomların çoğunda östrojen reseptör (ER) pozitifliği, %15-30'unda ise HER 2 pozitifliği bulunur (50).

Mamografide; İDK-NOS sıklıkla düzensiz sınırlı kitleler şeklinde bulgu verirler. Medüller, müsinöz ve papiller karsinomların tersine nadiren düzgün konturlu, yuvarlak şekilli lezyonlar olarak izlenebilirler. En sık yüksek dansiteli spiküler, düzensiz sınırlı kitle şeklinde izlenir, mikrokalsifikasyon yaklaşık %30 olguda görülür. Yapısal distorsiyon ve meme dokusunda asimetri eşlik edebilir. Cilt kalınlaşması, ciltte veya meme başında çekinti, aksiller lenfadenopati eşlik edebilir (49).

Ultrasonografide; çevresindeki desmoplastik reaksiyona bağlı hiperekojen halo izlenebilir. Hipoekoik ve heterojen i yapıda izlenirler. Posteriorunda gölgelenme eşlik edebilir. Fibroadenomların aksine genellikle enleri boylarından küçüktür. Yapısal distorsiyon bulguları mamografide olduğu gibi ultrasonografiyle de ayırt edilebilir. Göğüs duvarına dik yani vertikal yerleşim gösterirler. Klinik bakı bulgularına paralel olarak US probu altında sert ve fikse lezyonlardır (50). Diffüz büyüme paterni gösteren duktal karsinomların görüntüleme yöntemleri ile saptanması güçtür ve mamografik olarak mikrokalsifikasyonun eşlik etme olasılığı düşüktür. Kitlesel lezyon olmadığı

s ürece mamografi ya da ultrasonografi ile malignite varlığı saptanamaz ve bu olguların tanısında MRG inceleme önem taşır (49).

MRG: İnvaziv duktal karsinomlar sıklıkla spiküler ya da düzensiz konturlu, fokal kontrast tutan kitle olarak izlenirler. Ancak özellikle küçük lezyonlarda yanıltıcı olarak daha düzgün sınır izlenimi alınabilmektedir. Nadiren lobüle veya oval şekildedirler. Heterojen iç yapı ve kontrast sonrası periferik halkasal kontrastlanma (rim enhancement) sık görülmekte olup, bu özellikler malignite lehinedir. Kinetik değerlendirmede erken dönemde yoğun kontrastlanma ve geç dönemde hızlı yıkanma özelliği veya plato dikkati çeker (Tip 2 ve Tip 3 eğri) (49) (Resim 4).



Resim 4. Dinamik Meme MRG'de kontrastlanma paternleri ve oluşturdukları dinamik eğriler (Liuquan Cheng Xiru Li Breast magnetic resonance imaging: kinetic curve assessment. Gland Surg. 2013 Feb; 2(1): 50-53)

2.3.2.1.2 İnvaziv Duktal Karsinoma Spesifiye Edilmiş Tipler

2.3.2.1.2.1 Medüller Karsinoma

Medüller tip meme kanseri nadir görülen meme kanseri türü olup tüm meme kanserlerinin %5'ini oluşturur (51). Genç kadınlarda diğer meme kanserlerine oranla daha sık saptanır. Ortalama görülme yaşı 46-54 olmakla birlikte %10 oranında 35 yaşın altındaki kadınlarda görülür (52). Hastalar klinik olarak hızlı büyüyen ele gelen kitle ile başvururlar ve tanı anında çok büyük boyutlara ulaşabilir. Medüller meme kanserleri memenin destekleyici stromal hücrelerinden gelişirler. Dünya sağlık örgütüne göre bir tümörün medüller tip kanser olabilmesi için kitlenin düzgün konturlu az diferansiye kanser hücreleri ile birlikte stroma ve belirgin lenfoid infiltrasyon

içermesi gerekmektedir. Geniş pleomorfik nukleus ve yüksek mitotik aktivite görülebilir. Nekroz içerebilir. BRCA 1 mutant bireylerde medüller tip kanserler sıktır. Medüller tip meme kanserleri;

1. Sinsityal büyüme paterni,
2. Lenfoplazmositik büyüme paterni
3. Kanseri çevreleyen normal glandüler doku ve yağ dokusu içermesi

Bu kriterlerin üçü de varsa tipik, yalnız sinsityal büyüme paterni var diğer ikisi yoksa atipik medüller kanser adının alır. Medüller meme kanserlerinin büyük çoğunluğu ER ve PR negatiftir.

Mamografide; Yuvarlak/oval kitle, iyi veya kötü sınırlı olabilir. Lobüle olabilir; ancak nadiren kalsifikasyon izlenir.

Ultrasonografide; Homojen hiperekoik ya da hafif heterojen hipoekoik olabilir, posteriorunda akustik gölgelenme izlenebilir (53).

MRG'de; fibroadenom benzeri iyi sınırlı, lobüler kitleler şeklinde izlenir. Çevreye doğru büyümesi infiltrasyondan çok çevre dokuyu itme şeklindedir. T2A serilerde hiperintens olmakla birlikte intensitesi müsinöz karsinomdan daha düşüktür. Nekroz veya kistik dejenerasyon varlığına bağlı heterojen, nodüler bir iç yapı özelliği gösterebilir. İnternal septaları yoktur. Dinamik incelemede tip 2 ve 3 eğri paternleri görülür (50).

2.3.2.1.2.2 Müsinöz Karsinoma

Kolloidal kanser olarak da bilinir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur (54). İleri yaştaki kadınlarda daha sıktır. Palpe edildiğinde kıvamı yumuşak kitleler şeklinde prezente olur. Patolojisinde musin gölcükleri ve mukus salgılayan kanser hücreleri dikkat çekicidir. Musin – hücre oranı hastadan hastaya değişir. Histolojik olarak hiposelüler tip A ya da pür müsinöz kanser ve hiperselüler tip B ya da miks müsinöz meme kanseri olarak iki tipi vardır. Tip A'nın prognozu tip B'den daha iyidir (daha düşük mitotik aktivite, daha az atipi). BRCA1 mutasyonu olanlarda medüllerle birlikte müsinöz tip kanserlerin görülme sıklığı da artmaktadır.

Mamografide; genellikle düzgün konturlu, lobüle ve musine bağlı düşük dansiteli lezyonlardır. Ancak bazen belirsiz sınırlı da olabilir. Yaklaşık %20 kadar hastada

mamografide bir bulgu saptanmayabilir. Kalsifikasyon nadir olarak pür m üsin öz tipte görülebilir (54).

Ultrason'da; miks solid ve kistik alanlar, posterior akustik gölgelenme, mikrolobüle kenarlar sık rastlanan bulgulardır. Pür m üsinöz kanserler homojen, düzgün konturlu ve yağla kıyaslandığında izoekoiktir, miks tipler ise daha hipoeoiktir.

MRG'de; T2A' da m üsin i çerisindeki suya bağlı çok hiperintens gözüktür. Diğer malign tümörlerle karşılaştırıldığında DAG değerleri düşük, ADC değerleri yüksektir. Kontrast sonrası serilerde tip 1 ve 2 kontrastlanır ve benign lezyonlarla karışabilir (55).

2.3.2.1.2.3 Papiller Karsinoma

Nadir görülen, tüm meme kanserlerinin %1-2 'sini oluşturan invazif duktal kanserin alt tipidir (56). Ortalama görülme yaşı 63-67'dir. Ele gelen kitle ya da meme başı çekintisi başvuru sebepleridir. Hastaların %50'sinde lezyon retroareolar / subareolar bölgededir. Lezyon intraduktal özellik gösteriyorsa papiller duktal karsinoma in-situ, kistik komponenti varsa intrakistik papiller karsinom, kistik komponent yoksa solid papiller karsinom olarak adlandırılır. Prognozu İDK-NOS'tan iyidir.

Mamografide; yuvarlak, oval ya da lobüle kitle şeklinde olabildiği gibi sınırları belirsiz olabilir. Mikrokalsifikasyon ya da dilate duktus eşlik edebilir.

Ultrasonda; hipoeoik ya da solid görünümde olabilir. Solid ve kompleks kistik kitleler görülebilir. Genellikle vasküler lezyonlar olduklarından Doppler US'de kanlanma izlenebilir.

MRG'de; intrakistik papiller karsinom düzgün konturlu yuvarlak ya da oval kitleler şeklinde görülür. İç yapısı periferden merkeze doğru protrude olan ara intensitedeki solid komponentlerden oluşur heterojendir. Kist içeriği seröz ise T1A hipointens, T2A hiperintens, kist içi hemorajikse kanama evresine göre sinyal intensitesi değişkendir ve sıvı-sıvı seviyelenmesi görülebilir. Kontrast sonrası görüntülerde kist duvarında, septalarında ve mural nodüllerde kontrastlanma görülebilir (57).

2.3.2.1.2.4 Tübüler Karsinom

Tüm invazif meme karsinomlarının %0.8-2.3'ünü oluşturur. Tümör dokusunun %75'ini tübüler yapıların oluşturduğu invazif duktal karsinomdur. Tümör hücreleri tipik olarak düşük derecelidir, mitoz nadir görülür. Lenfovasküler invazyon oldukça nadirdir. Tubuler karsinomlarda hormon reseptörleri genellikle pozitif olup, HER 2 aşırı ekspresyonu veya gen amplifikasyonu çok nadir olarak izlenir. Ki-67 proliferasyon indeksi sıklıkla %10'un altındadır. Prognoz oldukça iyidir. Genellikle yavaş büyür ve metastazları diğer invazif kanser formlarından daha az sıklıktadır (50). **Mamografi;** genellikle taramada 1 cm altında boyutta saptanan, küçük düzensiz sınırlı, konturunda ışınal uzanımlar gösteren, nadiren de yuvarlak veya oval kitlelerdir. Yapısal bozulma, asimetrik dansite ve mikrokalsifikasyon ile de karşımıza çıkabilirler (50).

Ultrasonografide; lezyonlar US'de genellikle güçlükle belirlenen küçük hipoeoik lezyonlardır. Spiküler kontur ve posterior akustik gölgelenme gösterirler.

MRG'de; lezyonlar diğer yöntemlerde de olduğu gibi, uzun ışınal uzanımlar gösterir. Genellikle küçük, heterojen iç yapıda, yavaş kontrastlanan tip 1 eğri gösteren lezyonlardır. Geç kontrastlanması ile saptanmaları güçlük yaratabilir. Nadiren tip 3 eğri gözlenebilir. Radyolojik görünümünün radial skara benzemesi yanında, özellikle postmenapozal kadınlarda radial skar zemininde tubuler karsinom birlikteliği de görülebilmektedir. Bu nedenle cerrahi eksizyon gerektirirler (50).

2.3.2.1.2.5 Mikropapiller Karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom pür olarak nadir görülmekte olup, genellikle invazif duktal karsinom ile birlikte mikst invazif meme karsinomu şeklinde karşımıza çıkar. En önemli prognostik özelliği, yüksek oranda lenfatik damar ve aksiller lenf bezi invazyonu yapma eğilimidir. Bu tümörlerin çoğu yüksek derecelidir ve lenfovasküler invazyon gösterir (50). Aksiller lenf bezleri özellikle büyük kitlelerde sıklıkla tutulmuştur. İmmünohistokimyasal olarak olguların %60-90'ında ER, %60-70'inde ise PR pozitifliği izlenir. HER 2 pozitifliği yaklaşık %40-50 olguda bildirilmiştir. Klinik olarak sert, hareketsiz lezyonlar şeklinde kendini gösterir.

Mamografide; yuvarlak veya şekilsiz, düzensiz ve bazen spiküler konturlu yüksek dansiteli kitlelerdir. Mikrokalsifikasyon da bulunabilir.

Ultrasonografide; genellikle homojen iç yapıda, hipoekoik, düzensiz veya mikrolobüle kenarlı kitlelerdir.

MRG'de; irregüler şekil, spiküler kontur, heterojen kontrastlanma ve tip 3 kontrastlanma eğrisi daha sıktır (58).

2.3.2.2 İnvaziv Lobüler Karsinom

İDK -NOS'tan sonra en sık ikinci invazif meme kanseri olup %10-15 oranında görülür. İnvaziv duktal kanserlere oranla daha ileri yaşta görülür. İnvaziv lobüler kanser (İLK) mikroskobik olarak, gevşek biçimde dağılmış lineer invazif kolonlar oluşturan malign monomorfik hücreler ile karakterizedir. E-cadherin kaybı gösterilmiştir. Genellikle normal meme dokusunu desmoplastik reaksiyon oluşturmada invaze eder. Meme duktuslarının etrafını sararak büyüdüğünden memenin yapısını bozmaz. Bu özellikler mamografide okkült lezyon olarak karşımıza çıkmasının sebebidir. İnvaziv duktal kanserlere göre bilateral olma olasılığı yüksektir. %10-15 oranında bilateral ve multifokaldır. Genellikle ER ve PR pozitif HER 2 negatiftir (59).

Mamografide; İnvaziv lobüler kanser saptamada duyarlılık %57-81'dir (60). Spiküler kitle, asimetrik dansite, yapısal distorsiyon, mikrokalsifikasyon olabilir. İLK'nin %15'i mammografik olarak okkülttür veya benign olarak değerlendirilir.

Ultrasonda; hipoekoik, heterojen, düzensiz konturlu olup ve posterior akustik gölgelenme gösterebilir.

MRG; bilateralite ve multifokalitenin sık olması sebebiyle MRG sıklıkla tanı planında yer alır. Soliter irregüler, spiküler ya da kötü sınırlı kitle görülebilir. Dominant bir lezyon içerisinde multipl kontrast tutan odaklar izlenebilir. Bölgesel ya da fokal kontrastlanma izlenebilir. Sıklıkla tip 1 kontrastlanma eğrisi çizer. Tip 3 eğri nadiren görülür (60).

2.3.2.3 İnflamatuvar karsinom

İnflamatuvar meme kanseri nadir görülen, oldukça agresif seyreden, klinik prezentasyonu ve radyolojik görünümü tipik olan bir invazif meme kanseri tipidir.

Tüm meme kanserlerinin %1-4'ünü oluşturur ve 4-5. dekatlarda daha sıktır (61). Klinik olarak meme şiş, sıcak, hassas, ödemli, eritemli ve ağrılı olup mastite benzer. Ancak sistemik olarak ateş olmamasıyla mastitten ayrılabilir. Meme cildi ödemli ve kalınlaşmış olup "peau d'orange" görünümünü belirgindir. Memede kitle ele gelebilir. Aynı taraf aksiller lenf nodu sıklıkla tutulmuş olup metastatik hastalığı telkin eder.

İnvaziv duktal karsinom inflamatuvar karsinomun en sık nedenidir (61). Histolojik olarak dermal lenfatiklerin tutulumu patognomonik olmakla birlikte tanı için bunun varlığı şart değildir (62). Hastaların %80'inde dilate lenfatikler içerisinde tümör hücreleri izlenir (63). TNM sınıflamasında T4 tümör grubundadır.

Mamografide; kitle ya da malign mikrokalsifikasyon görülebilir. Memede yaygın cilt kalınlaşması, trabeküler kabalaşma, yaygın dansitesi artmış meme dokusu spesifik özellikleridir.

Ultrasonda; posteriorunda akustik gölgelenme izlenen kitle görülebilir, cilt kalınlaşması, pektoral kas invazyonu ve aksiller lenf nodu tutulumu görülebilir.

MRG'de; en sık izlenen bulgu tek ya da multipl kitlelerdir (%73) (64). Kitleler küçük, birleşme eğiliminde olup düzensiz konturludur, internal ve heterojen kontrast tutma eğilimindedir. Cilt kalınlaşması hastaların büyük bir kısmında görülür.

2.3.2.4 Paget Hastalığı

Memenin ya da meme başının Paget Hastalığı meme başı epidermisinin malign hücreler tarafından infiltre edilmesiyle oluşur. Hastaların büyük çoğunluğunda in – situ ya da invazif kanserler eşlik etse de meme başı ve areolada sınırlı kalıp invazif kanser eşlik etmeyebilir. Tüm meme kanserlerinin %1-5 'ini oluşturur ve en sık 6. dekatta görülür. Meme başında ekzamatöz, eritemli görünüm oluşturur.

Mamografide; hastaların %50'sinde bulgu yoktur (65). Cilt kalınlaşması, meme başı çekintisi, subareolar ya da diffüz mikrokalsifikasyonlar görülebilir.

Ultrasonda; heterojen hipoekoik alanlar, kitle ya da dilate duktus görülebilir. Meme başı cildinde kalınlaşma olabilir.

MRG'de; anormal meme başı kontrastlanması ve lineer kontrastlanma eşlik eden DKİS'i gösterebilir.

2.3.2.5 Malign Filloïd Tümör

Sistosarkoma filloides olarak da bilinir. Memenin periduktal stromasından gelişir ve hızlı büyür. Tüm filloides tümörlerin %5-25'i malign dejenerasyon gösterir ve malign filloïd tümörü oluşturur (66). Neredeyse tüm malign filloïd tümörlere yüksek dereceli sellüler atipi, artmış stromal sellülarite eşlik eder ve filloïd tümörlerin malignite potansiyelinin büyük oranda stromal karakteristiklerine bağlı olduğu kabul edilir. Görüntüleme bulguları benign filloïd tümörle benzer olabilir. Boyut 3 cm'yi aştığında malignite ihtimali artar (67). Hematojen metastazları daha sıktır.

2.3.2.6 Lenfoma, Lösemi

Memenin primer non-Hodgkin lenfoması memenin malign lezyonlarının % 0.1-0.5'ini oluşturmaktadır. Lenfomatöz ve lösemik infiltrasyonlar genellikle dissemine hastalığın infiltrasyonları şeklinde gözlenmektedir. Mamografide diffüz dansite artışı, ciltte kalınlaşma parankimal nodüller kitleler ve aksiller lenfadenopati şeklinde görülebilmektedir. MRG ve bilgisayarlı tomografi eşlik eden sistemik hastalığı göstermesi nedeniyle yararlıdır. MRG'de T1A'da güçlü kontrast tutulumu gösteren, hipointens kötü sınırlı lezyonlar şeklindedir ve rim tarzı kontrast tutulumu da gösterebilmektedir (68).

2.3.2.7 Metaplastik Karsinom, Sarkomlar, Metastatik Meme Lezyonları

Fibrosarkomlar en sık primer meme sarkomlarıdır. Fibroadenoma benzerler Ancak düzensiz konturlu, lokal infiltrasyon gösteren ve çok hızlı büyüyen kitlelerdir (69). Memenin diğer bir sarkomu da anjiosarkomdur. Meme sarkomları çok yoğun vasküler ağ içermeleri nedeniyle yoğun kontrast tutulumu göstermektedirler. Memeye metastazlar, tüm meme malignitelerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. Memeye en sık karşı memeden, lenfoma, malign melanom, yumuşak doku sarkomları, granülositik sarkom, akciğer karsinomu, mide, prostat, over ve serviks malignitelerinin metastazları görülmektedir. Metastazlar en sık soliter ve düzensiz konturlu kitleler şeklinde görülmektedir. Memeye metastazların %85'i unilateral ve soliterdir (70).

2.4 Meme Kanserinde Moleküller Alt Tipler

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

Teknolojideki gelişmelere paralel olarak tümörün biyolojisini daha iyi açıklayacak teknik ilerlemeler olmuştur. Gen ekspresyon profili ile meme kanserinin heterojen biyolojik yapısını açıklama ile tümörün moleküler sınıflaması gündeme gelmiştir. Moleküler sınıflama ile birlikte hedefe yönelik tedavi ve bireyselleştirilmiş tedavi programlarının uygulanması mümkün olmuştur. Proliferasyon belirteci olarak Ki-67 ya da daha ayrıntılı mitotik indeks skorlama sisteminin kullanımının ne kadar uygun olduğu sorgulanmaktadır. Ki-67 skorlamasında, pozitif/yüksek ya da negatif/düşük şeklinde ayrımı sağlayan bir değerin, hasta takibi ve tedavisinde kullanımı tartışmalıdır ve bu konuda bugün için tam bir konsensus sağlanmamıştır. Lüminal tümörlerin alt gruplara ayrılması, büyük oranda proliferasyon yoğunluğuna göre yapılmaktadır (71).

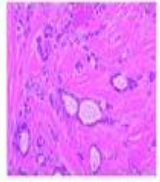


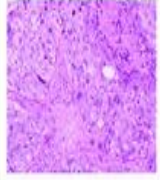
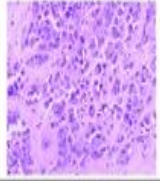
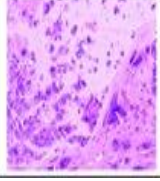
Molecular Subtype	ER	PR	HER2	Basal Markers [†]	Other Markers	Proliferation	Molecular Pathways	Genomic Pattern	Histological Grade*	Histological type*	Morphology
Luminal A	+++	+++	-	-		Low	Luminal Cks ↑; ER-pathway ↑↑↑ (e.g. CCND1, TFF1, GATA3)	Simplex	1 or 2	Tubular carcinoma, Cribriform carcinoma, IDC-NST, Classic Lobular carcinoma	
Luminal B	+	+/-	+/-	+/-		High	Luminal Cks ↑; ER-pathway ↑ (e.g. CCND1, TFF1, GATA3); TP53 mutations	Mainly complex, sawtooth or firestorm	2 or 3	IDC-NST, Micropapillary carcinoma	
HER2+/ER-	-	-	+	+/-		High	HER2 amplicon genes ↑ (e.g. GRB7, TOP2A, GATA4); TP53 mutations	Complex firestorm	Mainly 3	IDC-NST	
Basal-like	-	-	-	+		High	Basal Cks ↑; DNA repair ↓ (BRCA1 pathway); TP53 mutations	Complex sawtooth	Mainly 3	IDC-NST, Metaplastic carcinoma, Medullary carcinoma, Adenoid Cystic carcinoma	
Molecular apocrine	-	-	+/-	+/-	AR+	High	Androgen signalling ↑; Fatty acid and lipid synthesis ↑	Complex, sawtooth or firestorm	2 or 3	Apocrine carcinoma, IDC-NST, Pleomorphic Lobular carcinoma	
Claudin-low	-	-	-	+/-	E-cad-	High	Cell-cell adhesion ↓ (e.g. E-cadherin); EMT and stem cell function ↑	Complex, sawtooth or firestorm	Mainly 3	Metaplastic carcinoma, IDC-NST	

Table 2. Meme kanserinde moleküler alt tipler. *Geyer et-al. J Cell Mol Med. 2009 Oct; 13(10): 4090–4103.*

• Luminal A

ER ilişkili genlerde yüksek ekspresyonla seyrederek. PR pozitif olabilir. Orta veya düşük derecelidir, Ki-67 ile zayıf boyanırlar; dolayısıyla proliferasyon hızları düşüktür. Luminal A grubu tümörler hormonoterapi de alabildiklerinden en iyi prognozlu grupturlar.

• Luminal B

ER+ olmakla birlikte ilişkili genlerin ekspresyonu düşük seviyededir. Her2+ ve bazal benzeri tipe daha yakındır. Luminal B tip, hormon reseptörü pozitif kanserler içinde kötü prognozlu olan tipidir. Luminal A ve B tipi kanserler yaklaşık olarak meme kanserlerinin dörtte üçünü oluşturmaktadır (72).

• Her-2 pozitif

Her-2, epidermal büyüme faktör reseptör ailesinin dört üyesinden birisidir. Bu ailedeki diğer reseptörler EGFR (Her1), Her3 ve Her4'tür. Her2 proteini 17. kromozomun uzun kolunda bulunan ve bir proto-onkogen olan c-erb-B2 geni tarafından sentezlenir. Her-2 pozitif tümör grubunda hormon reseptörleri negatiftir.

• Üçlü Negatif Meme Tümörleri

Bu isimlendirme ER, PR ve HER-2 negatifliğinden ileri gelir (üçlü negatif). Proliferasyon hızı yüksek ve kötü prognozludur. %80-90 oranında BRCA-1 mutasyonu vardır. Üçlü negatif meme tümörlerin diğerlerine göre daha erken yaşta görüldüğü, yüksek dereceli, tümör boyutunun daha büyük olduğu ve lenf nodu pozitifliğinin daha sık olduğu bildirilmiştir. Lokal nüks oranları diğer tümörlere benzer iken, uzak nükslerin bu tümörlerde daha sık olduğu gözlenmiştir. Ölüm oranındaki 3 kat fazlalık ise bu tümörün kötü prognozuna işaret etmektedir (72).

2.5 BI-RADS MRG, ACR Atlası, 2013, 5. Baskı

ACR 2003 yılında yayınlanan BIRADS Atlası dördüncü baskısında meme MRG'de mamografi ve US gibi MRG raporlarında da standardizasyonu sağlamak, bulguların değerlendirmesinde karışıklığı önlemek için BI-RADS MRG Atlası'nı geliştirmiştir (ACR, 2003). ACR'nin 2013 yılında yayınladığı BI-RADS MRG Atlasının beşinci baskısında MRG sözlüğü terminolojisinde bazı değişikliklere gitmiştir. Meme kitleleri şekillerine (yuvarlak, oval, irregüler) sınırlarına (düzgün, düzensiz, spiküler), internal kontrastlanma özelliklerine (homojen, heterojen, rim tarzında, kontrast tutmayan internal septasyonlar) göre tanımlamışlardır. Eğer kontrast tutulumu fokus ya da kitle şeklinde değilse, kitlesel olmayan parlaklaşma olarak değerlendirilmektedir. Kitlesel olmayan parlaklaşma dağılımlarına göre fokal, lineer,

segmental, bölgesel, birden fazla bölgesel, diffüz; internal boyanma şekillerine göre ise homojen, heterojen, küme (clumped), kümeleşen halkasal (clustered ring) olarak tanımlanmıştır (**Tablo3**). ACR BI-RADS MRG atlası'nda meme başı çekintisi, meme başı invazyonu, ciltte çekinti, ciltte kalınlaşma, cilt invazyonu, aksiller lenfadenopati, pektoral kas invazyonu, göğüs duvarı invazyonu ve yapısal distorsiyon ek bulgu olarak değerlendirilmektedir.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING			
Amount of fibroglandular tissue (FGT)	a. Almost entirely fat b. Scattered fibroglandular tissue c. Heterogeneous fibroglandular tissue d. Extreme fibroglandular tissue		Associated features
Background parenchymal enhancement (BPE)	Level	Minimal	Nipple retraction
		Mild	Nipple invasion
Symmetric or asymmetric	Symmetric	Moderate	Skin retraction
		Marked	Skin thickening
Focus	Asymmetric		Skin invasion
			Direct invasion
Masses	Shape	Oval	Inflammatory cancer
		Round	Axillary adenopathy
Margin	Circumscribed	Irregular	Pectoralis muscle invasion
		Not circumscribed	Chest wall invasion
Internal enhancement characteristics	Homogeneous	Heterogeneous	Architectural distortion
		Rim enhancement	Lymph nodes
Non-mass enhancement (NME)	Distribution	Focal	Normal
		Linear	Abnormal
Internal enhancement patterns	Homogeneous	Heterogeneous	Fat necrosis
		Clumped	Hamartoma
Intramammary lymph node	Heterogeneous	Clustered ring	Postoperative seroma/hematoma with fat
Skin lesion	Ductal precontrast high signal on T1W		Location of lesion
			Location
Non-enhancing findings	Cyst		Depth
			Initial phase
Postoperative collections (hematoma/seroma)	Postoperative skin thickening and trabecular thickening		Slow
			Medium
Non-enhancing mass	Non-enhancing mass		Fast
			Delayed phase
Architectural distortion	Architectural distortion		Persistent
			Plateau
Signal void from foreign bodies, clips, etc.	Signal void from foreign bodies, clips, etc.		Washout
Implants	Implant material and lumen type	Saline	Implant location
		Silicone	Retroglandular
Implant location	Retroglandular	Intact	Retropectoral
		Ruptured	Abnormal implant contour
Other implant material	Lumen type	Single	Focal bulge
		Double	Intracapsular silicone findings
Other	Other		Radial folds
			Subcapsular line
Breast	Lymph nodes		Keyhole sign (teardrop, noose)
			Linguine sign
Water droplets	Peri-implant fluid		Extracapsular silicone
			Breast
Lymph nodes	Lymph nodes		Water droplets
			Peri-implant fluid

Tablo 3. BI-RADS MRG atlası 5. Baskı (www.acr.org'dan 17.01.2019'da alınmıştır).

2.6. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme

Meme MRG tekniklerinde uyulacak minimum teknik gereklilikler; ACR (American College of Radiology), EUSOBI (European Society Of Breast Imaging) ve EUSOMA (European Society of Mastology) önerilerinde şu şekilde bildirilmektedir:

1. Zamanlama: Memede hormonal etkilerle fibroglandüler dokuda kontrast tutulumu olur. Bu hormonal değişikliklerin yanlış pozitif sonuçlara yol açmaması için, menstrüasyon gören kadınlarda incelemenin siklusun 7-17. günleri arasına (tercihen 7-10. günler) yapılması gerekir. Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda tedaviye altı hafta ara verildikten sonra çekim yapılması önerilmektedir. Özellikle progesteron içeren tedavide hormonal etki daha belirgin olarak ortaya çıkar. Zamanlamaya dikkat edilmemişse ve şüpheli kontrast tutulumu varsa, kesin karara varılmadan önce incelemenin uygun zamanda tekrarlanması gerekebilir (73).

2. Manyetik alan gücü: En az 1.5 T cihazların kullanılması gerekir. Günümüzde meme MRG incelemeleri genel olarak 1.5 T cihazlar ile gerçekleştirilmektedir. 1.5 T cihazlarda sinyal / gürültü oranı daha yüksektir ve daha homojen yağ baskılama yapılabilir. Yüksek performanslı gradientler hem hızlı hem de yüksek rezolüsyonlu görüntü elde edilebilmesi için önemlidir. 3 T cihazlarda daha yüksek temporal ve spasyal rezolüsyon elde edildiği gibi, MR spektroskopisi ve difüzyon görüntüleme gibi ileri tekniklerin kullanımını da kolaylaştırmaktadır. Ancak duyarlılık ve özgüllükte 1.5 T cihazlara üstünlükleri henüz tartışmalıdır (73,74)

3. Koil ve pozisyon: Meme MRG incelemeleri prone pozisyonda, özel meme koilleri ile gerçekleştirilir. Mediolateral yönde hafif kompresyon uygulayabilen ve biyopsiye olanak sağlayacak şekilde yan tarafta açıklığı bulunan koiller tercih edilmelidir. Kompresyon hem incelenecek meme kalınlığının azaltılması hem de solunuma bağlı hareket artefaktlarının ortadan kaldırılması açısından önemlidir. Ancak aşırı kompresyon lezyonların kontrast tutmasını engelleyebilir (73,74).

4. Unilateral / bilateral inceleme: İki memenin karşılaştırmalı değerlendirilebilmesi için incelemenin bilateral olması önerilir. Özellikle tüm memeyi infiltre eden diffüz tümörlerde, karşı meme ile karşılaştırma olanağı tanıyı kolaylaştırır. Ayrıca MRG ile %3-5 olguda karşı memede tesadüfi kanser saptandığı bildirilmiştir. Ancak görüntüleme alanı büyüdükçe spasyal rezolüsyon azalır. Bu nedenle bazı gruplar

sagittal planda unilateral incelemeyi tercih etmektedir. Son yıllarda geliştirilen paralel görüntüleme gibi teknikler iki memenin aynı anda, ayrı ayrı görüntülenmesine olanak sağlar (73).

5. Görüntüleme planı: Mamografi ile korelasyonun kolay olması açısından aksiyel ya da sagittal planda görüntüler alınır. Aksiyel planda her iki memeyi birden aynı kesitte görmek mümkün olduğu için karşılaştırma kolaylaşır. Öte yandan, sagittal incelemede görüntüleme alanı daha küçük olduğu için yağ baskılama daha başarılı olarak yapılabilir. Kalp ve solunum hareketlerine bağlı artefaktların görüntüyü engellememesi için faz kodlama (Phase encoding) yönünün uygun şekilde seçilmesi gerekir (sagittal için superoinferior yönde, aksiyel için soldan sağa). Koronal inceleme çok önerilmez, çünkü meme başı ve pektoral kas invazyonu değerlendirilemez ve solunumdan kaynaklanan hareket artefaktlarına daha duyarlıdır. Ayrıca daha fazla sayıda kesit alınması gerekir (73).

6. Sekanslar: Meme MRG incelemelerine kontrastsız T2A bir sekans ile başlanır. Bu sekansın faydası kist, ödem, meme içi lenf nodu ve bazı fibroadenomlar gibi hiperintens sinyal özelliğinde olan lezyonların ayırt edilmesidir. T2A incelemelerde FSE, TSE veya RARE gibi nispeten hızlı sekanslar tercih edilir. Yağ baskılama yapılabilir ancak şart değildir. Yağ baskılı seriler az miktardaki sıvıya daha duyarlıdır; buna karşın birçok solid lezyon da hiperintens görünebileceği için kistlerden ayrımı zorlaşabilir. Yağ içeren lezyonları ya da proteinöz içerikli kistleri ayırt edebilmek için yağ baskılamasız T1 ağırlıklı kesitlerin alınması avantaj sağlar. Lezyonların saptanmasında ve karakterizasyonunda asıl önemli olan T1 ağırlıklı serilerde, kontrast ajanın T1 kısaltıcı etkisine daha hassas ve hızlı olmaları nedeniyle gradient eko sekanslar kullanılır. İki ya da üç boyutlu (3D) inceleme yapılabilir; ancak genel olarak 3D volümetrik sekanslar tercih edilmektedir. Üç boyutlu serilerin (FLASH, SPGR, T1-FFE gibi) avantajı ardışık ince kesitlerle yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilebilmesi ve multiplanar rekonstrüksiyon yapılabilmesidir. Bilateral incelemede FOV 320-350 mm, 512x512 matriks, unilateral görüntüleme FOV 180-200 mm ve en az 256x256 matriks kullanılması önerilmektedir (73,74).

7. Yağ baskılama: Kontrast tutan lezyonun, sinyal intensitesi yüksek olan yağ dokusundan ayırt edilebilmesi için yağa ait sinyalin bir şekilde ortadan kaldırılması

gerekir. Bu amaçla ya kontrastlı ve kontrastsız kesitler tek tek birbirinden çıkartılır (postprocessing subtraction) ya da selektif yağ baskılama uygulanır. Çıkartılmış görüntülerde fibroglandüler dokuya ait sinyal de silindiği için sadece kontrast tutan lezyonlar parlar; bu sayede küçük lezyonların fark edilmesi kolaylaşır. Ancak bu yöntemin başarılı olması için hastanın hiç hareket etmemesi gerekir. Hareket etmişse, çıkartılmış görüntüler yanlış kodlama artefaktları nedeniyle bizi yanlış yönlendirebilir. Bu nedenle sadece bu görüntülere bakılarak karar verilmemeli, mutlaka dinamik görüntülerin tümü incelenmelidir. Yağ dokusuna ait sinyalin silinmesi için kullanılan diğer yöntem selektif yağ baskılamadır. Yağ baskılamada görüntüleme süresi uzar, baskılamanın yeterli ve homojen olması için yüksek manyetik alan gücü gerekir. Bu yöntemde küçük lezyonların fibroglandüler dokudan ayırılması ve başlangıçta da hiperintens olan lezyonlarda kontrast tutulumunun saptanması güç olabilir. Bu nedenle bazı araştırmacılar yağ baskılamanın ve subtraksiyonun birarada kullanılmasını önermektedir (73).

8. Kesit kalınlığı: Doku keskinliğinin artması ve morfolojik bulguların değerlendirilebilmesi için kesit kalınlığı az olmalıdır. Kesit kalınlığı arttıkça parsiyel volüm etkisi nedeniyle görüntü bulanıklaşır ve kitle formasyonu oluşturmayan küçük bölgesel kontrast tutulumlarına duyarlılık azalır. Parsiyel volüm etkisi nedeniyle MRG incelemede doğru olarak karakterize edilebilecek en küçük lezyon, kesit kalınlığının en az iki katı genişliktedir. Bu nedenlerle kesit kalınlığının en fazla 3 mm, tercihen 1.5-2 mm olması önerilmektedir. “In plane” rezolüsyonun ≤ 1.5 mm (tercihen ≤ 1 mm) olması gerekir (73).

9. Kontrast madde: Meme MRG'de kontrast madde dozu 0.1 mmol/kg ve enjeksiyon hızı 2-3 ml/ sn olmalıdır. Her hastada sabit enjeksiyon hızı sağlanması, standart görüntüler elde edilmesi ve incelemenin yorumlanması açısından önemlidir. Bu nedenle otomatik enjektör kullanılması önerilmektedir. Bolus şeklinde kontrast madde enjeksiyonunun ardından, 10-20 ml serum fizyolojik enjekte edilerek tüm kontrast ajanın damara ulaştığından emin olunmalıdır. Yüksek moleküllü kontrast maddeler, lezyonları daha da belirgin olarak gösterdikleri için, meme MRG incelemelerinde özellikle tercih edilmektedir (73).

10. Yüksek spasyal ve temporal rezolüsyon: İdeal bir incelemede hem temporal hem de spasyal rezolüsyon yüksek olmalıdır. Yüksek spasyal rezolüsyon morfolojik

özelliklerin değerlendirilmesine ve lezyon karakterizasyonuna olanak sağlar. Yüksek temporal rezolüsyon arteryel fazda kontrast tutan ve takiben kontrast kaybı gösteren lezyonların saptanabilmesi açısından önemlidir. Yüksek spasyal rezolüsyon için piksel boyutunun 1 mm'den az, görüntüleme alanının dar ve kesit kalınlığının 2 mm'den az olması gerekir. Ancak yüksek spasyal rezolüsyonlu sekanslar 4-5 dk süren oldukça yavaş sekanslardır. 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. Bu süre boyunca hastanın hiç hareket etmemesi gerekir. Yüksek temporal rezolüsyon için sekans süresinin bir dakikanın altında olması önerilir. Ancak bu şekilde sinyal / gürültü oranı ve dolayısıyla spasyal rezolüsyon azalır ve incelenebilen meme volümü küçülür. Önerilen yaklaşım, her iki yönden de biraz taviz verilerek bir ortak noktada buluşulmasıdır. Kombine yaklaşımda, kontrast enjeksiyonu sonrasında 60-120 saniye içinde (120 sn'yi kesinlikle geçmemelidir) yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilir. Bu şekilde komşu fibroglandüler doku kontrast tutmadan önce, erken ve hızlı boyanan malign lezyonları tespit etmek mümkün olmaktadır. Daha sonra tekrarlanacak serilerle kontrast tutuş paterni de genel hatları ile değerlendirilebilir (73).

11.Difüzyon Ağırlıklı Görüntüler (DAG) ve ADC (apperant diffusion coefficient)

Haritaları: DAG bir voksele yerleşen dokudaki suyun Brownian hareketini gösterir. İzotropik difüzyon mikroyapıları rastgele dağılan maddelerin, anizotropik difüzyon ise mikroyapıları belli bir düzen içerisinde dizilmiş yapıların difüzyonunu gösterir. 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. Hareketi kısıtlı olan yapılar bu gradientlerin sonrasında sinyal kaybına uğramazken, hareketli dokular sinyal kaybına uğrar. B değeri (s/mm²) difüzyon ağırlıklı görüntü elde edebilmek için kullanılan gradiyentin üç ün ü ve süresini gösterir. B değeri arttıkça difüzyon duyarlılığı artar. Her bir voksel için, farklı b değerindeki DAG'da sinyal intensitesinin b değerine göre hesaplanan

doğal logaritmasının oluşturacağı ilişkinin eğimi hesaplanarak elde edilen görüntülere ADC haritaları denir. Birimi mm²/sn'dir. ADC görüntülerinde T2 etkisi ortadan kaldırılarak lezyondaki difüzyon etkisi belirgin hale gelir. Meme kanseri dokuda difüzyon kısıtlılığına yol açar ve difüzyon görüntüleme ADC değerleri yardımıyla bunu göstermek mümkündür.

Malign lezyonlarda ADC değeri (0.95-1.20) benign lezyonlara (1.35-1.66) ve normal meme dokusuna (1.51-1.90) göre daha düşüktür. 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.

$$S_{DWI} = S_{b=0} \times e^{(-b \times D)}$$

equivalent to...

$$D = -\frac{1}{b} \times \ln\left(\frac{S_{DWI}}{S_{b=0}}\right)$$

S_{DWI} = signal intensity of isotropic DWI
 $S_{b=0}$ = signal intensity of b = 0
 b = b value
 D = apparent diffusion coefficient (ADC)

Resim 5. DAG, b değeri ve ADC değeri arasındaki ilişki.

12. MRG Spektroskopi: MR spektroskopide, su ve yağ sinyalleri baskılanarak, küçük metabolitlerdeki hidrojen atomlarından gelen zayıf sinyaller ortaya çıkarılır. Dokuda bulunan farklı metabolitler farklı frekanslarda rezonans gösterdikleri için birbirlerinden ayırt edilebilirler. Spektroskopik incelemede amaç malign lezyonlarda görülen artmış kolin düzeyini göstermektir. MR spektroskopisi, 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 spektroskopisi, henüz difüzyon görüntüleme kadar yaygın kabul görmemiştir (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kapsam ve Yöntem:

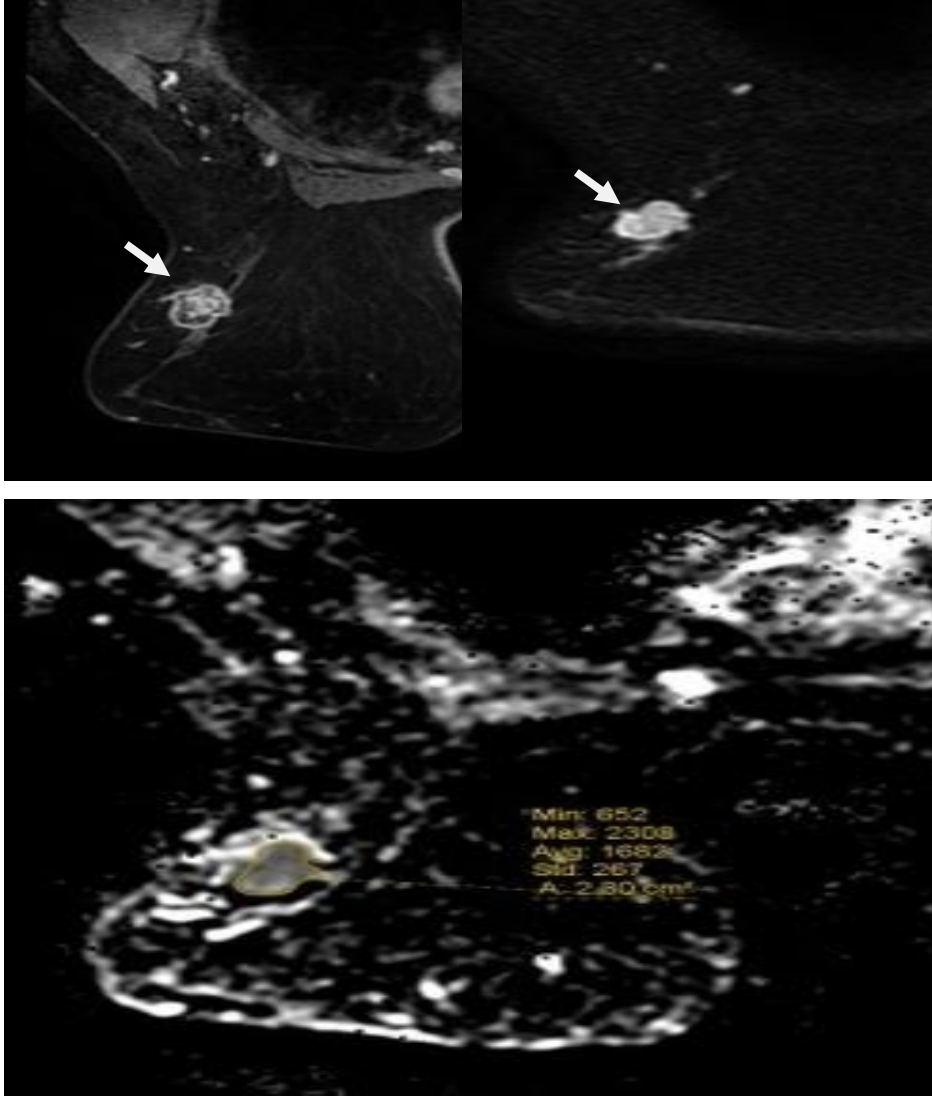
Bu çalışmaya Ocak 2010- Haziran 2018 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde meme biyopsisi yapılan 2546 hastadan patoloji sonucu invazif meme kanseriyle uyumlu, Meme MRG'si yapılan ve MRG'de kitlesel lezyonu bulunan 141 hasta dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak iki radyolog tarafından konsensus oluşturularak değerlendirildi. Patoloji sonucu benign olan hastalar, metastazla uyumlu olan hastalar, malign filloid tümörle uyumlu hastalar, 18 yaşından küçük hastalar, meme MRG'den önce kemoterapi alanlar ve/veya ameliyat olanlar, lezyonu 5 mm 'den küçük olanlar, DAG ve ADC görüntüleri olmayan hastalar, kitlesel olmayan lezyonu olan hastalar, hastane sisteminde patoloji sonucu olmayan hastalar dahil edilmedi. Hastaların ADC görüntüleri ROI (region of interest) ile manuel olarak ölçüldü. Hemoraji ve nekroz alanları ROI'ye dahil edilmedi. Bilateral ve multifokal lezyonlarda biyopsi yapılan lezyon, eğer birden fazla lezyondan biyopsi alındıysa bu lezyonların ortalaması alındı. Hastaların yaşı, lezyonlarının patolojik tanıları, tümör derecesi, lenf nodu tutulumu, tümörün tarafı, morfolojik özellikleri (sınır, şekil, T2 intensitesi), kontrast tutulum kinetikleri (tip 1,2,3), BI-RADS skoru, halkasal kontrastlanma özelliği, multifokalite, multisentrisite, bilateralite özellikleri değerlendirme kriterlerine eklendi.

Hastalar hormon reseptör durumlarına göre (ER+/PR-/HER2-, ER+/PR+/HER2-, ER+/PR+/HER2+, ER-/PR-/HER2+, ER-/PR-/HER2-) ve immunhistokimyasal olarak (ER, PR, HER2, ki-67, grade, mitotik indeks) göz önünde bulundurularak moleküler alt tiplere (Luminal A, Luminal B, HER 2 zengin ve üçü negatif) ayrıldı. Her bir hastada yukarıda tanımlanan parametreler değerlendirildi.

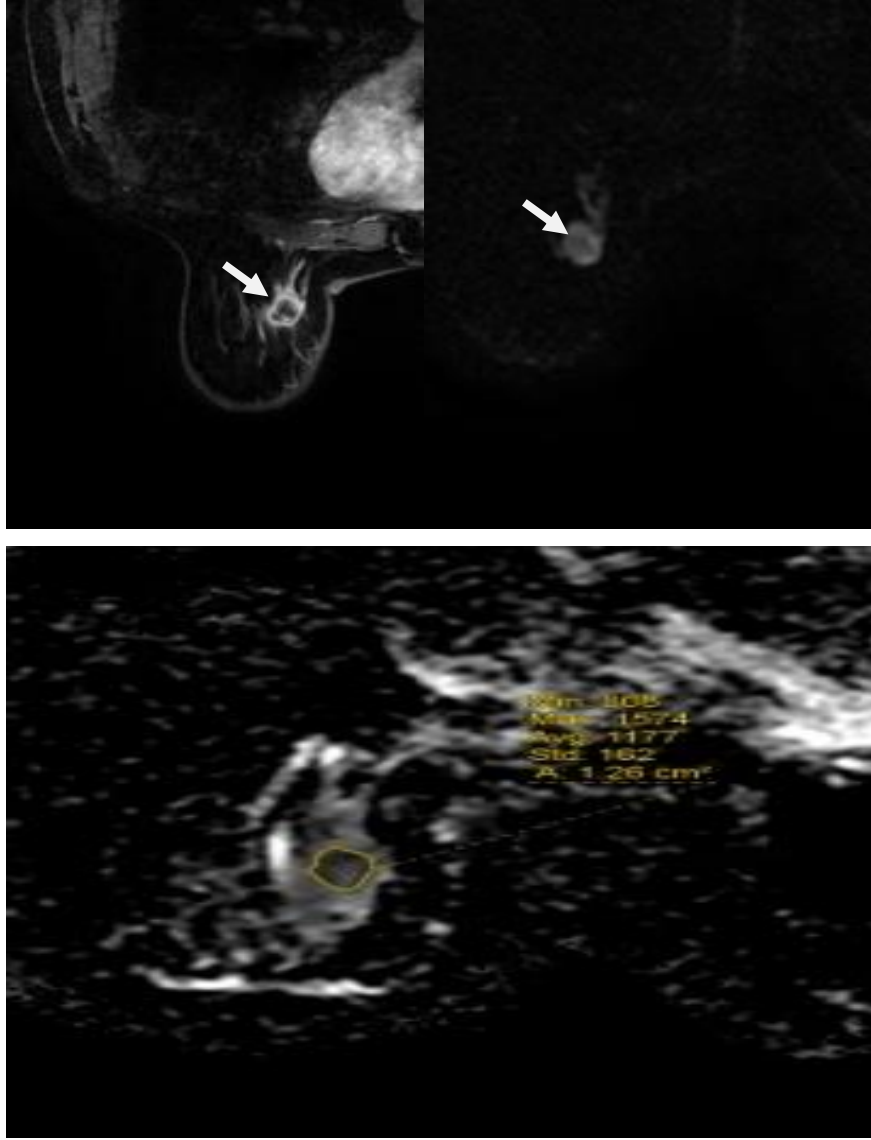
3.2 Materyal ve Metod:

Meme MRG incelemeleri standart 1.5 T GE (General Electric) Marka (Signa) ile gerçekleştirildi. Bilateral meme koili kullanıldı. Tüm hastalara 3 düzlemde (aksiyal, sagittal, koronal) lokalizer görüntüler alındıktan sonra STIR (short-tau inversion recovery), aksiyal T1 ağırlıklı FSE (hızlı spin eko), DAG (b=0 ve b=1000 ile), bunlardan elde edilen ADC görüntüleri, her iki meme için ayrı ayrı sagittal yağ baskılı

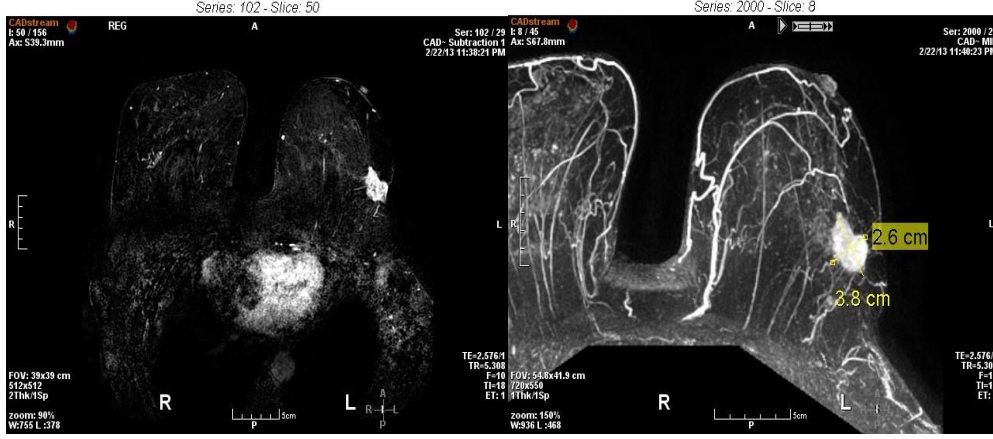
T2 ağırlıklı görüntüler, kontrastlı 3D aksiyal vibrant T1 yağ baskılı görüntüler ve bunlardan çıkarmalı görüntüleri elde edildi. Kontrast madde öncesi elde edilen aksiyal T1 ağırlıklı görüntülerde TR: 577 msn, TE: 12.9 msn, Kesit kalınlığı:5 mm, FOV: 300x300 mm, Nex: 2, Flip Angle (FA):160, aksiyal T2 A STIR'da TR: 3279 msn, TE:32 msn, Kesit kalınlığı: 5 mm, FOV: 300x300 mm, Nex: 2, Flip Angle (FA):160, sagittal yağ baskılı T2 A görüntüler için TR: 4640 msn, TE: 79 msn, Kesit kalınlığı:4 mm, FOV: 190x190 mm, Nex: 1, Flip Angle (FA):90, DAG 'de TR: 5328 msn, TE:72 msn, Kesit kalınlığı:5 mm, FOV: 340x340, Nex:6, FA: 90, dinamik kontrastlı yağ baskılı T1 A aksiyel görüntüler IV 0.1 mmol/kg gadolinyum verildikten sonra TR: 7.2 msn, TE: 4.5 msn, kesit kalınlığı: 2.4 mm , FOV: 360x360 , Nex: 2, FA : 10 ile gerçekleştirildi. Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı sekanslar için kontrast öncesi görüntüyü takiben kontrast verildikten sonra aralıksız her kesit için toplam 6 görüntü alındı. İnceleme sonrası alınan konvansiyonel sekanslarda dinamik görüntüler üzerinden MRG cihazının konsolunda yer alan özel bir yazılım aracılığı ile subtraksiyon (çıkartma) programı kullanılarak, kontrast öncesi görüntüler, karşılığı olan kontrastlı görüntülerden çıkarıldı. Böylece kontrastlanma profilinin ortaya konmasına yardımcı çıkarmalı seriler elde olundu. Dinamik görüntüler iş istasyonuna aktarılarak lezyonlara ait zaman sinyal intensite eğrileri çizdirildi. Zaman sinyal intensite eğrileri subtrakte görüntüler ile bir arada değerlendirildi. Elde olunan konvansiyonel sekanslar ve çıkarmalı görüntüler kullanılarak lezyonların kontrastlanma paternleri, morfolojik özellikleri değerlendirildi. Dinamik görüntüler üzerinden elde olunan zaman-sinyal intensite değişiklikleri yorumlandı. DAG'lerden, MRG cihazının konsolunda yer alan özel bir yazılım aracılığı ile ADC haritaları elde edildi.



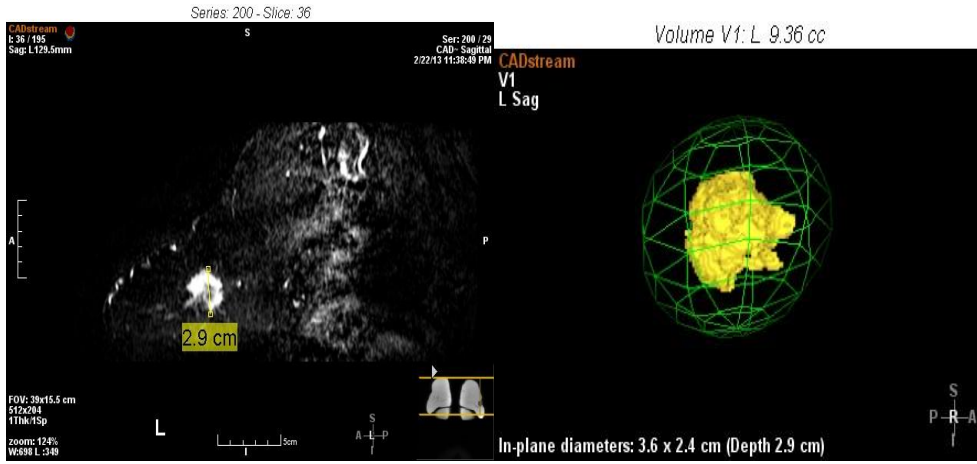
Olgu 1: 57 yaşında kadın hastanın sağ memesinde post kontrast yağ baskılı T1 A 2. dakikada halkasal boyanma gösteren, DAG ve ADC ($1.682 \times 10^{-3} / \text{mm}^2 / \text{sn}$) izlenen, tip 3 kontrastlanma eğrisi gösteren BI-RADS 5 kitlenin patoloji sonucu ER+, PR+, HER2 +, invazif medüller karsinom grade 3, ki67 %40.



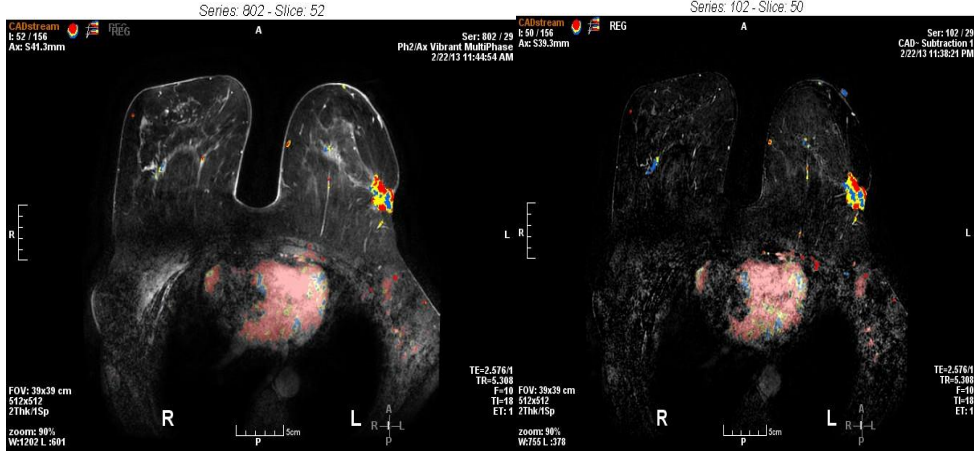
Olgu 2: 61 yaşında kadın hastanın sağ meme iç yarıda post kontrast yağ baskılı T1 A 2. dakikada halkasal kontrastlanma gösteren, DAG ve ADC ($1.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) görüntüleri izlenen BI-RADS 6 kitle, patoloji sonucu ER-, PR-, Her2 -, miks infiltratif grade 3, ki-67 %20-25.



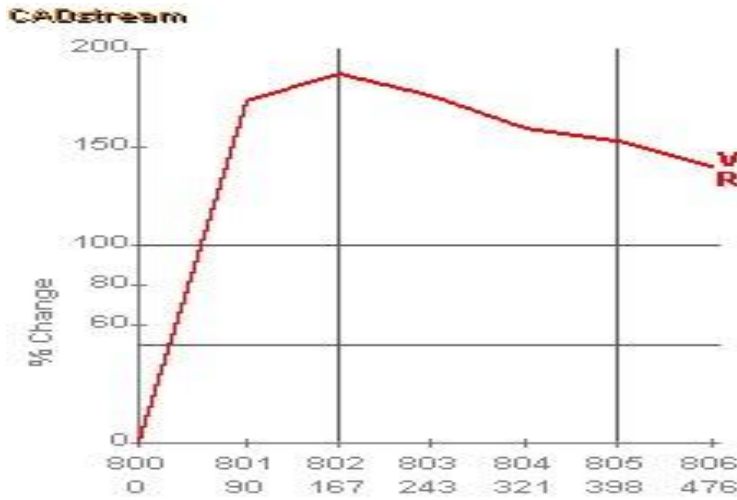
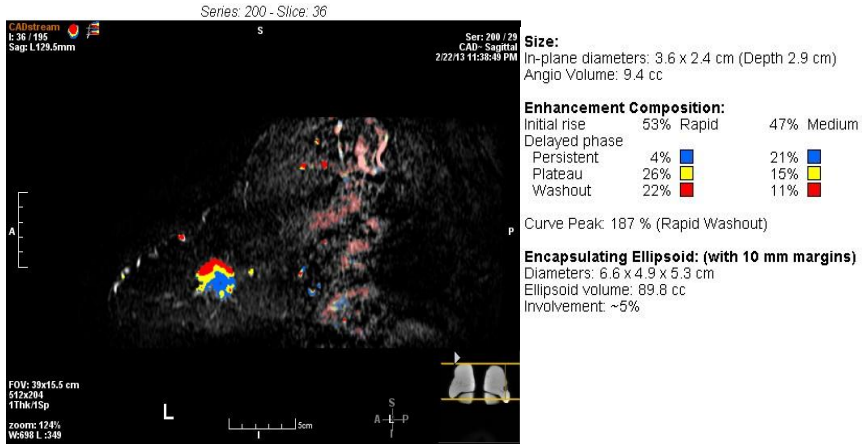
Olgu 3: 70 yaşındaki kadın hastanın sol meme dış yarıdaki spik üler konturlu kitlenin soldaki resimde CAD'de subtrakte edilmiş görüntüsü, sağda ise MIP görüntüleri ile boyut ölçümü gerçekleştirilmiş.



Olgu 3: Hastanın solda sagittal planda da ölçümü yapıldıktan sonra sağdaki resimde CAD'de hacim ölçümü gerçekleştirilmiş.



Olgu 3: Aynı hastanın CAD'de renkli haritaları soldaki resimde 2.dakika kontrast sonrası yağ baskılı T1A'da, sağda ise subtrakte görüntülerden elde edilmiş.



Olgu 3: Yukarıda soldaki resimde sagittal çıkarılmış görüntülerden de renkli haritalar elde olunduktan sonra altta kontrastlanma eğrisi elde olunmuş ve tip 1 kontrastlanma eğrisi saptanmış.

3.3 İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için, iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç ve daha fazla bağımsız grup arasında ise; Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Üç ve daha fazla bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağına yönelik yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

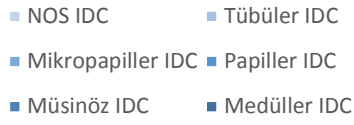
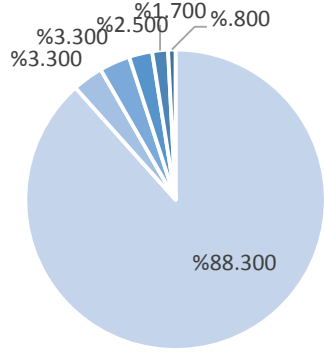
Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2010- Haziran 2018 yılları arasında invazif meme kanseri tanısı alan ve mevcut meme MRG'si bulunan 141 hasta dahil edildi. İncelenen hastaların yaş ortalaması 51.4±10.1 (min:29-maks:75) yıldı. Hastaların %70.9'u ER +, %63.1 'i PR +, % 68.8 'i HER 2 – idi. Hastaların %79'unda lenf nodu tutulumu mevcuttu. Hastaların %53.2'sinde sadece sol meme tutulumu mevcuttu (Tablo 4.).

Tablo 4. Hastaların genel özellikleri

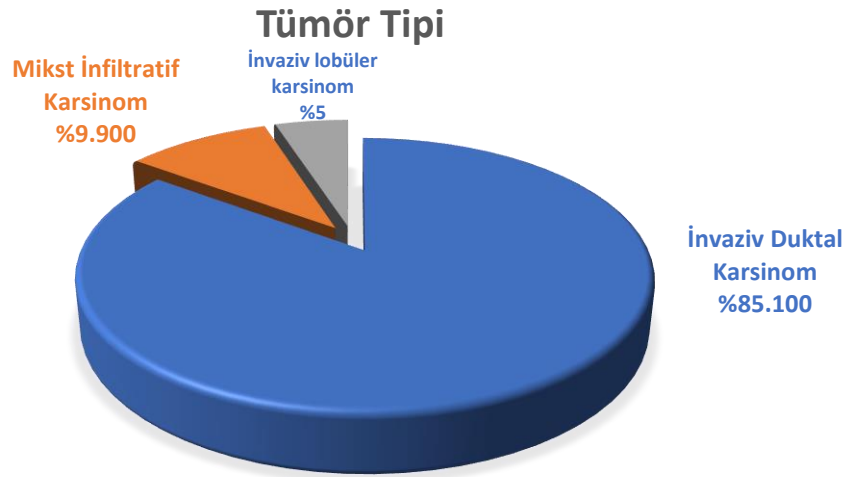
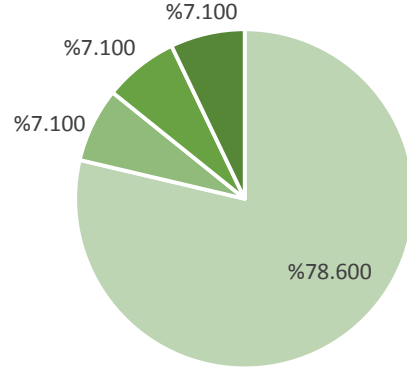
	(n=141)
Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)	51.4±10.1 (29-75)
ER, n (%)	
Negatif	41 (29.1)
Pozitif	100 (70.9)
PR, n (%)	
Negatif	52 (36.9)
Pozitif	89 (63.1)
Her2Neu,n (%)	
Negatif	97 (68.8)
Pozitif	44 (31.2)
Lenf Nodu Tutulumu, n (%)	79 (56.0)
Taraf, n (%)	
Sol	75 (53.2)
Sağ	64 (45.4)
Her ikisi de	2 (1.4)

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

İnvaziv Duktal Karsinom



Mikst İnfiltratif Karsinom

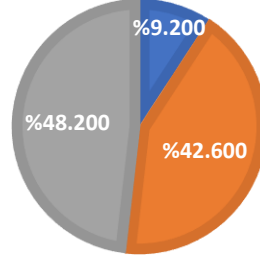


Şekil 1. Tümör Tiplerinin Dağılımı

Hastaların %85.1'inde invazif duktal karsinom, bunların da %88.3 'ünde invazif duktal karsinomun spesifiye edilmeyen tipi (İDK NOS) mevcuttu. Hastaların %10'unda miks infiltratif tip karsinom saptandı, bunların %79'u NOS İDK ve lob üler karsinomdu. Hastaların %5 'inde invazif lob üler karsinom izlendi (Şekil 1.)

Tümör Grade

■ Grade-I ■ Grade-II ■ Grade-III



Şekil 2. Hastaların tümör gradeleri

Hastaların %48 'inde, grade 3, %43 'ünde grade 2, %9.'undagrade 1 tümör saptandı (Şekil 2.).

Tablo 5. Meme kanserli hastaların immünohistokimyasal sınıflaması, kitlelerin kontrastlanma paternleri ve morfolojik özellikleri

	(n=141)
Üçü negatif, n (%)	26 (18.4)
Her2 Zengin, n (%)	16 (11.3)
Luminal A, n (%)	32 (22.7)
Luminal B, n (%)	69 (48.9)
ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$), ort$\pm$SD (min-maks)	1.138 \pm 0.255 (0.542-2.391)
Kontrastlanma Paterni, n (%)	
Tip-1	7 (5.0)
Tip-2	30 (21.2)
Tip-3	104 (73.8)
Rim Enhancement, n (%)	25 (17.7)
Boyut-1 (mm), ort\pmSD (min-maks)	40.1 \pm 28.5 (8-122)
Boyut-2 (mm), ort\pmSD (min-maks)	28.6 \pm 21.6 (5-98)
Boyut (<i>çarpım</i>) (mm^2), ort\pmSD (min-maks)	1707.9 \pm 255.9 (45-11346)

Multifokallite, n (%)	47 (33.3)
Multisentrisite, n (%)	27 (19.1)
Bilateral, n (%)	2 (1.4)

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

Hastaların % 48.9'u Luminal B, %22.7'si Luminal A, % 18.4 'ü üđ ünegatif, %11.3'u HER 2 Zengin tip idi. Ortalama ADC değeri $1.138 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ idi. Hastaların %73.8'i tip 3, %21.2 'si tip 2, %5'i ise tip 1 kontrastlanma paterni gösteriyordu. Halkasal boyanma hastaların %17.7'sinde mevcuttu. Lezyonların boyutu ortalama 40.1x28.6 mm idi. Lezyonların %33.3'ü multifokal, %19.1'i multisentrik, %1.4'ü ise bilateraldi (Tablo 5.).

Tablo 6. Kitlelerin BI-RADS MRG'ye göre morfolojik özellikleri

(n=141)	n (%)
T2 İntensitesi	
İzointens	62 (44.0)
Hiperintens	40 (28.3)
Hipointens	39 (27.7)
Sınır	
Spik üler	71 (50.4)
İrregüler	68 (48.2)
İyi sınırlı	2 (1.4)
Şekil	
İrregüler	126 (89.4)
Oval	12 (8.5)
Yuvarlak	3 (2.1)
Bi-RADS	
IV-A	2 (1.4)
IV-B	4 (2.8)
IV-C	4 (2.8)
V	82 (58.2)
VI	49 (34.8)

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

Lezyonların %44'ü T2 A'da izointens, %28.3'ü hiperintens, %27.7'si hipointens idi. Lezyonların sınırı %50.4 spiküler, %48.2 irregüler, %1.4'ünde ise iyi sınırlıydı. Lezyonların şekli %89.4 oranında irregüler, %8.5 oval, %2.1 yuvarlak idi. Lezyonların Meme MRG tetkiki sonrasındaki BI-RADS sınıflamasına göre %58.2 'si BI-RADS 5, %34.8'i BI-RADS 6, %7'si BI-RADS 4 olarak sınıflandırıldı (Tablo 6.).

Tablo 7. Tümör gradeleri ve ADC ilişkisi

	Grade-I (n=13)	Grade-II (n=60)	Grade-III (n=68)	p
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
ADC (x10⁻³ mm²/sn)	1.139±0.228 (0.821-1.793)	1.135±0.262 (0.781-2.391)	1.141±0.258 (0.542-1.676)	0.893 ^a

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Kruskal Wallis Testi

Grade 1 tümörlerin ortalama ADC'si 1.139, grade 2 tümörlerin 1.135, grade 3 tümörlerin 1.141 x10⁻³ mm²/sn olup p değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0.893) (Tablo 7.).

Tablo 8. Tümör gradeleri ile yaş, lenf nodu tutulumu, kitle tarafı ve reseptör pozitifliğinin ilişkisi

	Grade-I (n=13)	Grade-II (n=60)	Grade-III (n=68)	p
Yaş (yıl)	50.2±7.3 (42-67)	52.6±10.8 (34-75)	50.5±9.8 (29-70)	0.754 ^a
Lenf Nodu Tutulumu	4 (30.8)	26 (43.3)	49 (72.1)	0.001
Taraf				
Sağ	5 (38.5)	28 (46.7)	31 (45.6)	
Sol	8 (61.5)	30 (50.0)	37 (54.4)	0.531
Bilateral	0	2 (3.3)	0	
ER Pozitifliği	13 (100)	51 (85.0)	36 (52.9)	<0.001
PR Pozitifliği	13 (100)	42 (70.0)	34 (50.0)	0.001
Her2Neu Pozitifliği	0	20 (33.3)	24 (35.3)	0.038

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Kruskal Wallis Testi

Tümörün derecesi ile hasta yaşı arasında anlamlı fark saptanmadı. Grade 3 tümörü olanlarda lenf nodu tutulumu grade 1 ve 2 'den yüksek saptandı (p=0.001). Tümörün tarafı ile derecesi arasında fark saptanmadı. Grade 1 tümörlerde ER pozitifliği grade 2

ve 3'e göre daha yüksek izlendi (%51) ($p<0.001$). PR pozitifliği de grade 1 tüm ölerde grade 2 ve 3 göre yüksekti (%42) ($p=0.001$). HER 2 pozitifliği grade 1 tüm ölerde grade 2 ve 3 göre daha düşük saptandı ($p=0.038$) (Tablo 8.).

Tablo 9. Tümör derecesi ile immünohistokimyasal sınıflama ve dinamik eğrilerin ilişkisi

	Grade-I (n=13)	Grade-II (n=60)	Grade-III (n=68)	p
Üçü Negatif	0	5 (8.3)	19 (27.9)	0.003
Her2 Zengin	0	4 (6.7)	12 (17.6)	0.059
Luminal A	12 (92.3)	20 (33.3)	0	<0.001
Luminal B	1 (7.7)	31 (51.7)	37 (54.4)	0.007
Kontrastlanma Paterni				
Tip-1	3 (23.1)	3 (5.0)	1 (1.5)	
Tip-2	2 (15.4)	13 (21.7)	15 (22.1)	0.029
Tip-3	8 (61.5)	44 (73.3)	52 (76.4)	
Rim Enhancement	1 (7.7)	10 (16.7)	14 (20.6)	0.515
Mültifokalite	6 (46.2)	20 (33.3)	21 (30.9)	0.564
Multisentrik	2 (15.4)	7 (11.7)	18 (26.5)	0.098

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Kruskal Wallis Testi

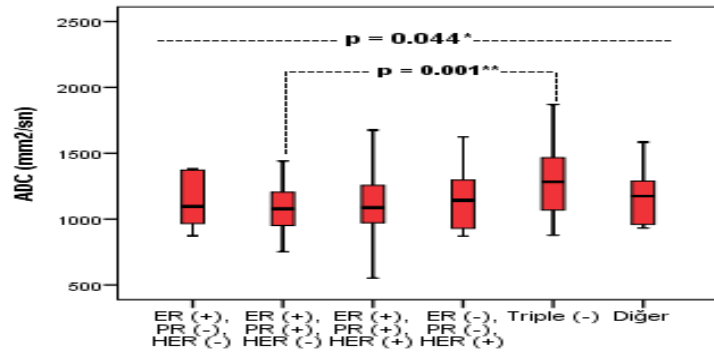
Üçü negatif tümörlerin çoğu grade 3 idi, grade 1 üçü negatif tümör saptanmadı (p=0.003). Luminal A olan tümörlerde grade 3 tümör saptanmadı, Luminal A tümörlerde grade 1 tümör oranı istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). Luminal B tümörlerde grade 1 tümör oranı istatistiksel anlamlı olarak düşüktü (p=0.007). Tip 2 ve 3 kontrastlanma paterni grade 3 tümörlerde, tip1 kontrastlanma grade 1 tümörlerde daha yüksekti (p=0.029). Halkasal boyanma, multifokalite, multisentrisite ve HER 2 zengin tiplerle tümör derecesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9.).

Tablo 10. Tümör dereceleri ile kitlenin morfolojik özelliklerinin ilişkisi

	Grade-I (n=13)	Grade-II (n=60)	Grade-III (n=68)	p
T2 İntensitesi				
İzointens	10 (76.9)	29 (48.3)	23 (33.8)	0.055
Hiperintens	2 (15.4)	16 (26.7)	22 (32.4)	
Hipointens	1 (7.7)	15 (25.0)	23 (33.8)	
Sınır				
Spik tiler	7 (53.8)	32 (53.3)	32 (47.1)	0.940
İrregüler	6 (46.2)	27 (45.0)	35 (51.5)	
İyi sınırlı	0	1 (1.7)	1 (1.5)	
Şekil				
İrregüler	13 (100)	55 (91.7)	58 (85.3)	0.547
Oval	0	4 (6.7)	8 (11.8)	
Yuvarlak	0	1 (1.7)	2 (2.9)	
Bi-RADS				
IV-A	0	1 (1.7)	1 (1.5)	0.122
IV-B	1 (7.7)	3 (5.0)	0	
IV-C	2 (15.4)	1 (1.7)	1 (1.5)	
V	6 (46.2)	34 (56.7)	42 (61.8)	
VI	4 (30.8)	21 (35.0)	24 (35.3)	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Kruskal Wallis Testi

Kitlelerin MRG 'de T2 intensitesi, sınırı, şekli ve BI-RADS sınıflamasıyla tümörün derecesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10.).



Şekil 3. Reseptör sınıfları arasında ADC değerinin dağılımı

*Tüm grup karşılaştırmasındaki p değeri; **Post-hoc ikili karşılaştırmalarda anlamlı olan p değeri

Üç ü negatif tümörlerin ADC değerleri, ER +, PR +, HER 2 – tümörlerin ADC değerlerinden daha yüksekti (p=0.044) (Şekil 3.).

Tablo 11. Reseptör sınıfları ile yaşın, lenf nodu tutulumunun ve kitle tarafının ilişkisi

	ER(+), PR(-), HER(-) (n=10)	ER(+), PR(+), HER(-) (n=63)	ER(+), PR(+), HER(+) (n=24)	ER(-), PR(-), HER(+) (n=15)	Üçü Negatif (n=24)	p
Yaş (yıl)	51.1±11.1 (37-70)	52.7±9.8 (30-75)	50.8±9.6 (33-68)	52.1±9.8 (36-70)	48.0±11.2 (29-67)	0.435
Lenf Nodu Tutulumu	7 (70.0)	26 (41.3)	13 (54.2)	12 (80.0)	18 (75.0)	0.010
Taraf						
Sağ	3 (30.0)	31 (49.2)	8 (33.3)	6 (40.0)	12 (50.0)	
Sol	6 (60.0)	31 (49.2)	16 (66.7)	9 (60.0)	12 (50.0)	0.361
Bilateral	0	1 (1.6)	0	0	0	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Kruskal Wallis Testi

Lenf nodu tutulumu ER +, PR +, HER 2 – grupta diğer reseptör alt gruplarına kıyasla daha düşüktü (p=0.010). Hastanın yaşı ve kitle tarafı ile hormon reseptör alt grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11.).

Tablo 12. Reseptör sınıfları ile meme MRG'de morfolojik özelliklerin ilişkisi

	ER(+), PR(-), HER(-) (n=10)	ER(+), PR(+), HER(-) (n=63)	ER(+), PR(+), HER(+) (n=24)	ER(-), PR(-), HER(+) (n=15)	Üçü negatif (n=24)	p
Kontrastlanma Paterni						
Tip-1	0	5 (7.9)	0	0	1 (4.2)	
Tip-2	1 (10.0)	15 (23.8)	3 (12.5)	3 (20.0)	7 (29.2)	0.457
Tip-3	9 (90.0)	43 (68.3)	21 (87.5)	12 (80.0)	16 (66.7)	
Rim Enhancement	2 (20.0)	5 (7.9)	1 (4.2)	6 (40.0)	11 (45.8)	<0.001
Multifokalite	3 (30.0)	20 (31.7)	7 (29.2)	6 (40.0)	10 (41.7)	0.855
Multisentrik	4 (40.0)	7 (11.1)	4 (16.7)	4 (26.7)	7 (29.2)	0.105
T2 İntensitesi						
İzointens	7 (70.0)	27 (42.9)	12 (50.0)	6 (40.0)	9 (37.5)	
Hiperintens	1 (10.0)	16 (25.4)	5 (20.8)	6 (40.0)	11 (45.8)	0.336
Hipointens	2 (20.0)	20 (31.7)	7 (29.2)	3 (20.0)	4 (16.7)	
Sınır						
Spiküller	3 (30.0)	37 (58.7)	15 (62.5)	6 (40.0)	8 (33.3)	
İrregüler	7 (70.0)	26 (41.3)	9 (37.5)	9 (60.0)	14 (58.3)	0.035
İyi sınırlı	0	0	0	0	2 (8.3)	
Şekil						
İrregüler	9 (90.0)	58 (92.1)	22 (91.7)	12 (80.0)	20 (83.3)	
Oval	1 (10.0)	3 (4.8)	2 (8.3)	3 (20.0)	3 (12.5)	0.673
Yuvarlak	0	2 (3.2)	0	0	1 (4.2)	
BI-RADS						
IV-A	1 (10.0)	0	0	0	0	
IV-B	0	3 (4.8)	0	0	0	
IV-C	0	4 (6.3)	0	0	0	0.285
V	5 (50.0)	32 (50.8)	17 (70.8)	8 (53.3)	16 (66.7)	
VI	4 (40.0)	24 (38.1)	7 (29.2)	7 (46.7)	7 (29.2)	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Kruskal Wallis Testi

Üçü negatif tümörlerde halkasal boyanma oranı diğer hormon reseptör alt gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). İrregüler sınır özelliği ER +, PR -, HER 2 - tümörlerde, spiküler sınır ER+, PR+,HER 2 + alt grupta, iyi sınır görünümü ise üçü negatif tümörlerde diğer alt gruplara kıyasla daha fazla görüldü ($p=0.035$). T2 intensitesi, şekil, multifokalite ve multisentrisite, BI-RADS sınıflaması ile reseptör alt grupları arasında fark saptanmadı (Tablo 12.).

► **Tablo 13.** Moleküler alt tipler ile ADC değerlerinin ilişkisi

	ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn)		p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
	n	ort \pm SD (min-maks)						
İmmünohistokimyasal								
Üç ü Negatif ^e	24	1.287 \pm 0.271 (0.878-1.870)	0.145	0.010	0.002	0.454	0.345	0.877
Her-2 Zengin	16	1.152 \pm 0.216 (0.871-1.624)						
Luminal-A	32	1.098 \pm 0.189 (0.821-1.793)						
Luminal-B	69	1.102 \pm 0.270 (0.542-2.391)						

n: Hasta sayısı; Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Mann-Whitney U Testi;
¹"Triple(-)" ile "Her-2 Zengin" arasındaki karşılaştırmada; ²"Triple(-)" ile "Luminal-A" arasındaki karşılaştırmada;
³"Triple(-)" ile "Luminal-B" arasındaki karşılaştırmada; ⁴"Her-2 Zengin" ile "Luminal-A" arasındaki karşılaştırmada
⁵"Her-2 Zengin" ile "Luminal-B" arasındaki karşılaştırmada; ⁶"Luminal-A" ile "Luminal-B" arasındaki karşılaştırmada

Üç ü negatif invazif meme kanserlerinin ADC değeri Luminal A (p=0.010) ve Luminal B tümörlerin ADC değerinden daha yüksektir (p=0.002). Diğer gruplar arasında ADC değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13.).

Tablo 14. Moleküller alt tipler ile yaş, lenf nodu tutulumu, kitle tarafının ilişkisi

	Üç ü Negatif (n=24)	Her-2 Zengin (n=16)	Luminal-A (n=32)	Luminal-B (n=69)	p
Yaş (yıl)	48.0 \pm 11.2 (29-67)	51.4 \pm 9.9 (36-70)	52.2 \pm 8.8 (36-74)	52.2 \pm 10.2 (30-75)	0.378
Lenf Nodu Tutulumu	18 (75.0)	13 (81.3)	8 (25.0)	40 (58.0)	<0.001
Taraf					
Sağ	12 (50.0)	6 (37.5)	16 (50.0)	30 (43.5)	
Sol	12 (50.0)	10 (62.5)	15 (46.9)	38 (55.1)	0.884
Bilateral	0	0	1 (3.1)	1 (1.4)	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Kruskal Wallis Testi

HER 2 zengin tümörlerde aksiller lenf nodu tutulumu diğer moleküller alt tiplere göre daha yüksek, luminal A tümörlerde ise daha düşük bulundu (p<0.001). Hasta yaşı ve kitle tarafı ile moleküller alt tipler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14.).

Tablo 15. Moleküler alt tipler ile morfolojik özellikler, kontrastlanma eğrilerinin ilişkisi

	Üçü Negatif (n=24)	Her-2 Zengin (n=16)	Luminal-A (n=32)	Luminal-B (n=69)	P
Kontrastlanma Paterni					
Tip-1	1 (4.2)	0	5 (15.6)	1 (1.4)	
Tip-2	7 (29.2)	4 (25.0)	9 (28.1)	10 (14.5)	0.018
Tip-3	16 (66.7)	12 (75.0)	18 (56.3)	58 (84.1)	
Rim Enhancement	11 (45.8)	6 (37.5)	2 (6.3)	6 (8.7)	<0.001
Multifokalite	10 (41.7)	7 (43.8)	12 (37.5)	18 (26.1)	0.332
Multisentrisite	7 (29.2)	5 (31.3)	2 (6.3)	13 (18.8)	0.089
T2 İntensitesi					
İzointens	9 (37.5)	6 (37.5)	19 (59.4)	28 (40.6)	
Hiperintens	11 (45.8)	6 (37.5)	5 (15.6)	18 (26.1)	0.159
Hipointens	4 (16.7)	4 (25.0)	8 (25.0)	23 (33.3)	
Sınır					
Spiküller	8 (33.3)	6 (37.5)	17 (53.1)	40 (58.0)	
İrregüler	14 (58.3)	10 (62.5)	15 (46.9)	29 (42.0)	0.027
İyi sınırlı	2 (8.3)	0	0	0	
Şekil					
İrregüler	20 (83.3)	13 (81.3)	31 (96.9)	62 (89.9)	
Oval	3 (12.5)	3 (18.8)	1 (3.1)	5 (7.2)	0.453
Yuvarlak	1 (4.2)	0	0	2 (2.9)	
Bi-RADS					
IV-A	1 (4.2)	0	0	1 (1.4)	
IV-B	0	0	3 (9.4)	1 (1.4)	
IV-C	0	0	3 (9.4)	1 (1.4)	0.144
V	16 (66.7)	9 (56.2)	14 (43.8)	43 (62.3)	
VI	7 (29.2)	7 (43.8)	12 (37.5)	23 (33.3)	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Kruskal Wallis Testi

Tip 3 kontrastlanma Luminal B tümörlerde, tip 2 kontrastlanma üçü negatif tümörlerde, tip 1 kontrastlanma ise luminal A tümörlerde daha yüksekti (p=0.018) Halkasal boyanma üçü negatif tümörlerde diğer moleküler alt tiplere göre daha sık görüldü (p<0.01). İrregüler sınır HER 2 zengin tümörlerde, spiküler sınır luminal B tümörlerde, iyi sınır özelliği ise üçü negatif tümörlerde daha sık saptandı (p=0.027). T2 intensitesi, şekil, BI- RADS sınıflaması, multifokalite ve multisentrisite açısından moleküler alt tipler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 15.).

Tablo 16. Tümörlerin patolojik tipleri ile ADC değerlerinin ilişkisi

	İnvaziv DC (n=120)	Mikst İnfiltratif (n=14)	İnvaziv LC (n=7)	p^a
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
ADC (x10 ⁻³ mm ² /sn)	1.139±0.243 (0.542-1.870)	1.055±0.184 (0.781-1.432)	1.292±0.488 (1.026-2.391)	0.379

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Kruskal Wallis Testi

Tümör tipleri ile ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 17. Tümörlerin patolojik tipleri ile yaş, lenf nodu tutulumunun, kitle tarafının ve reseptör pozitifliğinin ilişkisi

	İnvaziv DC (n=120)	Mikst İC (n=14)	İnvaziv LC (n=7)	p
Yaş (yıl)	51.2±10.1 (29-75)	51.4±10.5 (34-70)	55.0±9.2 (42-66)	0.671 ^a
Lenf Nodu Tutulumu	68 (56.7)	9 (64.3)	2 (28.6)	0.280
Taraf				
Sağ	53 (44.2)	7 (50.0)	4 (57.1)	
Sol	66 (55.0)	6 (42.9)	3 (42.9)	0.350
Bilateral	1 (0.8)	1 (7.1)	0	
ER Pozitifliği	80 (66.7)	14 (100)	6 (85.7)	0.023
PR Pozitifliği	73 (60.8)	11 (78.6)	5 (71.4)	0.384
Her2Neu Pozitifliği	39 (32.5)	3 (21.4)	2 (28.6)	0.691

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Kruskal Wallis Testi

ER pozitifliği mikst infiltratif duktal kanserlerde daha sık görüldü (p=0.023). Yaş, lenf nodu tutulumu, PR ve HER 2 pozitifliği ile tümör alt tipleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 17.).

Tablo 18. Tümörlerin patolojik tipleri ile moleküler alt tiplerin ilişkisi

	İnvaziv DC (n=120)	Mikst İC (n=14)	İnvaziv LC (n=7)	p
Üçü negatif	24 (20.0)	0	0	0.080
Her2 Zengin	15 (12.5)	0	1 (14.3)	0.366
Luminal A	27 (22.5)	1 (7.1)	4 (57.1)	0.036
Luminal B	54 (45.0)	13 (92.9)	2 (28.6)	0.002
Kontrastlanma Paterni				
Tip-1	6 (5.0)	0	1 (14.3)	
Tip-2	27 (22.5)	2 (14.3)	1 (14.3)	0.594
Tip-3	87 (72.5)	12 (85.7)	5 (71.4)	
Rim Enhancement	22 (18.3)	1 (7.1)	2 (28.6)	0.434
Mültifokalite	39 (32.5)	5 (35.7)	3 (42.9)	0.836
Multisentrisite	26 (21.7)	1 (7.1)	0	0.178

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Kruskal Wallis Testi

İnvaziv lobüler kanserlerde Luminal A moleküler alt tip daha sık izlendi ($p=0.036$). Mikst tip invazif kanserlerde Luminal B moleküler alt tip daha yüksek oranda mevcuttu ($p=0.002$). Kontrastlanma paterni, halkasal boyanma, multifokalite ve multisentrisite ile tümör tipleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 18.).

Tablo 19. Tümörlerin patolojik tipleri ile morfolojik özelliklerin ilişkisi

	İnvaziv DC (n=120)	Mikst İC (n=14)	İnvaziv LC (n=7)	p
T2 İntensitesi				
İzointens	50 (41.7)	8 (57.1)	4 (57.1)	
Hiperintens	37 (30.8)	1 (7.1)	2 (28.6)	0.375
Hipointens	33 (27.5)	5 (35.7)	1 (14.3)	
Sınır				
Spik üler	56 (46.7)	10 (71.4)	5 (71.4)	
İrregüler	62 (51.7)	4 (28.6)	2 (28.6)	0.342
İyi sınırlı	2 (1.7)	0	0	
Şekil				
İrregüler	105 (87.5)	14 (100)	7 (100)	
Oval	12 (10.0)	0	0	0.568
Yuvarlak	3 (2.5)	0	0	
Bi-RADS				
IV-A	1 (0.8)	0	1 (14.3)	
IV-B	4 (3.3)	0	0	
IV-C	1 (0.8)	1 (7.1)	2 (28.6)	<0.001
V	71 (59.2)	9 (64.3)	2 (28.6)	
VI	43 (35.8)	4 (28.6)	2 (28.6)	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Kruskal Wallis Testi

BI-RADS 4A invazif lobüler kanserlerde, BI-RADS 4B invazif duktal kanserlerde, BI-RADS 4C invazif lobüler kanserlerde, BI-RADS 5 miks infiltratif kanserlerde, BI-RADS 6 invazif duktal kanserlerde daha sık saptanmıştır (p<0.001). Diğer morfolojik özelliklerle tümör tipleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 19).

Tablo 20. Kontrastlanma paternleri ile ADC değerinin ilişkisi

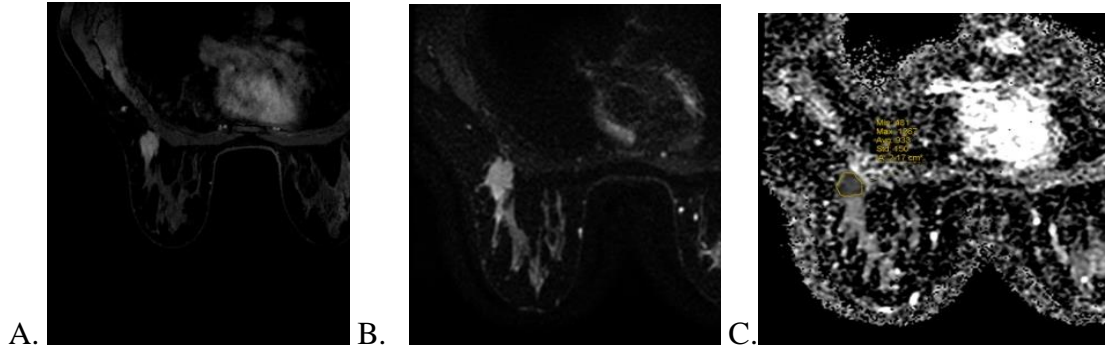
	Kontrastlanma Paterni			p
	Tip-I (n=7)	Tip-II (n=30)	Tip-III (n=104)	
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
ADC (x10⁻³mm²/sn)	1.207±0.298(0.940-1.793)	1.130±0.224 (0.542-1.549)	1.136±0.263 (0.552-2.391)	0.748 ^a

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aKruskal Wallis Testi

Kontrastlanma paternleri ile ADC değerleri arasında fark saptanmadı (Tablo 20.).

Olgu Örnekleri:

1.



38 yaşında kadın hasta. Sağ meme dış- orta kesimde düzensiz konturlu kitle izleniyor

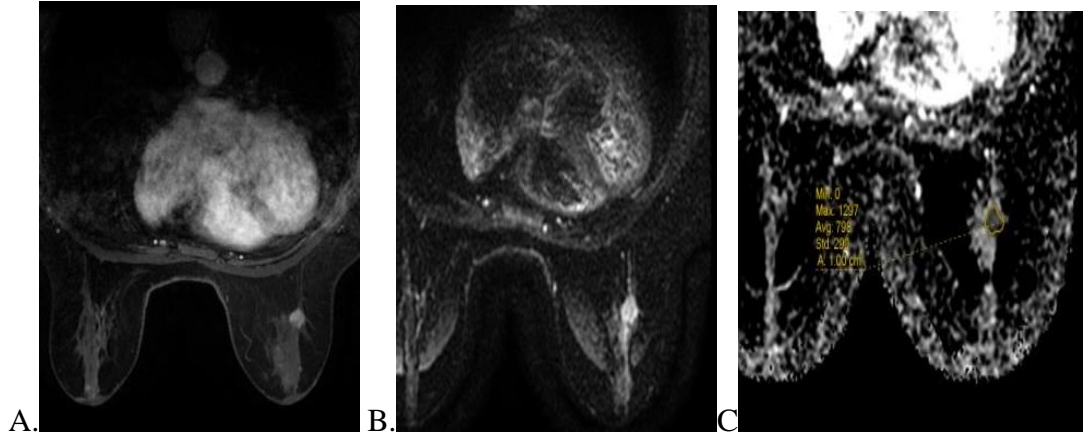
A. Post kontrast 2. Dakika yağ baskılı T1A

B. DAG

C. ADC (0.9 x10⁻³mm²/sn) görülmüştür

Patoloji sonucu İDK grade 3, ER-, PR-,Her2 -,ki 67 %80.

2.



56 yaşında kadın hasta. Sol meme dış- orta kesimde irregüler konturlu kitle izleniyor

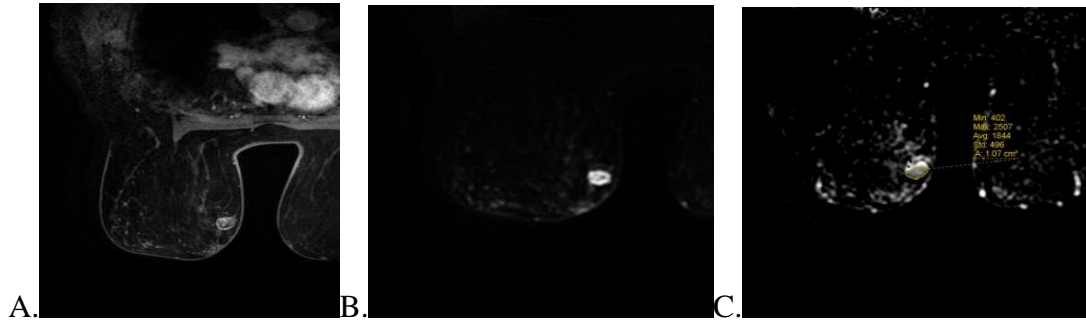
A. Post kontrast yağ baskılı T1 A 2. dakika,

B. DAG,

C. ADC ($0.798 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) görüntüsü

Patoloji sonucu ER+, PR+, HER2 -, infiltratif tubuler karsinom grade 1, ki-67 %5.

3.



68 yaşında kadın hasta. Sağ meme iç yarıda irregüler konturlu kitle izleniyor.

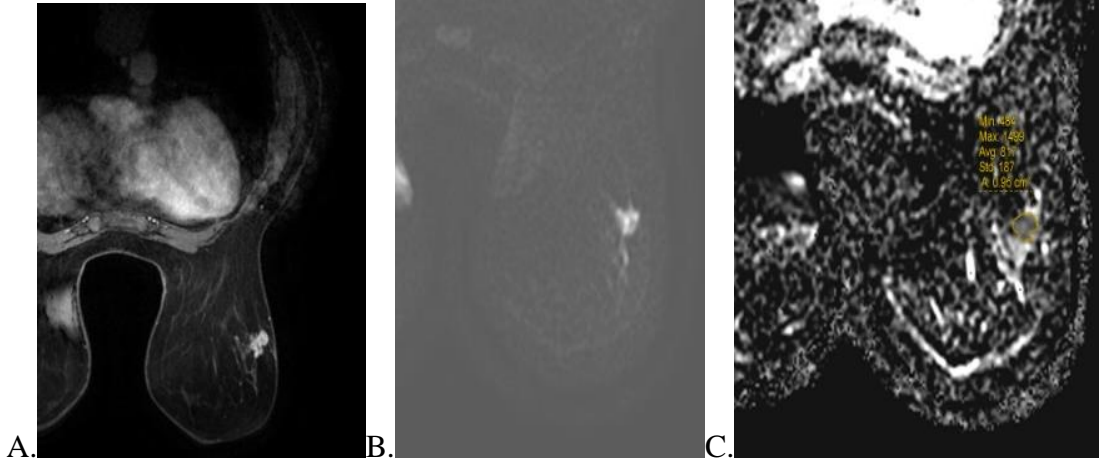
A. Post kontrast yağ baskılı T1 A 2. dakikada halkasal kontrastlanma gösteriyor,

B. DAG

C. ADC ($1.844 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)

Patoloji sonucu ER+, PR+, HER2 -, invazif m üsin öz karsinom grade 1, ki-67 %5.

4.



62 yaşında kadın hastanın sol meme dış yarıda spiküler konturlu kitle

- A. Post kontrast yağ baskılı T1 A 2. Dakika
- B. DAG
- C. ADC ($0.817 \times 10^{-3} / \text{mm}^2 / \text{sn}$) izleniyor.

Patoloji sonucu ER-,PR-,HER2 +, invazif duktal karsinom grade 3, ki67 % 15-20.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil olan hastaların ortalama yaşı 51.4 olup Mc Pherson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da meme kanseri riskinin 50-64 yaş aralığında muhtemelen meme kanseri taramasına ikincil arttığı bildirilmiştir (75). ER pozitifliği hastaların %70.9, PR pozitifliği %63.1, HER 2 pozitifliği %31.2, Konecny ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oranlar sırasıyla %66.3, %67.5, %77.7 olup ER ve PR pozitiflik oranları yaklaşık olarak benzer oranda görülmesine rağmen bizim çalışmamızda HER 2 pozitiflik oranı daha düşüktü (76). Lenf nodu tutulumu %56 oranında görülürken M.Chas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %32.1 idi (77). En sık görülen tümör tipi invazif duktal kanser (%85.1), bunların içinde de spesifiye edilmeyen alt tip (%88.3) hastaların çoğunluğunu oluşturmaktaydı ve literatür ile uyumluydu; ancak invazif lobüler kanser yüzdesi %10-15 olarak bildirilmiş olup çalışmamızda daha düşük oranda mevcuttu ve tüm hastaların %5'ini oluşturmaktaydı (78). En sık Luminal B, bunu sırasıyla Luminal A, üd ü negatif ve HER 2 zengin tümörler takip ediyordu. Kumar ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada en sık luminal A (%34), sonra üd ü negatif (%25), eşit sıklıkta luminal B ve HER 2 zengin tipi (%18) ve %5 normal meme dokusu benzeri/ sınıflandırılmayan tip oluşturuyordu (79). Bizim çalışmamızda üd ü negatif ve HER 2 zengin tipler daha az sıklıkta idi, normal meme dokusu benzeri tip ise mevcut değildi. Moleküler alt tipler arasında ortalama ADC değeri $1.138 \pm 0.255 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ iken, Park ve arkadaşları invazif duktal kanserler için ortalama ADC değerini $0.89 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ (15), Choi ve arkadaşları NOS-İDK için $0.907 \pm 0.160 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ (14), Costantini ve arkadaşları tüm tümör alt tipleri arasında ortalama ADC değerini $1.03 \pm 0.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bulmuştur (11). ADC değerlerindeki bu farklılık kullanılan cihazların ve teknik parametrelerin farklılığından kaynaklanabilir. Bu yüzden eşik değer belirlemek güçtür. Hastaların %33.3'ünde multifokal, %19.1'inde multisentrik lezyon izlendi. Neri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada multifokalite oranı %11.3, multisentrisite oranı %5.2 idi ve çalışmamıza göre bu oran oldukça düşüktür (80). Bunun nedeni mevcut MRG'si bulunan hastaların büyük çoğunluğunda meme MRG

çekme endikasyonu lokal ileri evre meme kanseri olup neoadjuvan kemoterapi öncesi ve tedavi sonrası tümörün tedaviye yanıtının değerlendirilmesi oluşturmuştur.

Choi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da tümör grade'si ile ADC arasında ilişki bulunamamıştır (14). Grade 3 tümörlerin %72.1'inde lenf nodu tutulumu izlenmiş olup R.Saffar ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada bu oran %45.9 idi (81). Grade 1 tümörlerde ER +, PR + ve HER 2 - 'lik daha yüksek orandaydı. Bal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (82). Üçü negatif tümörlerde grade 3 tümör oranı yüksek, grade 1 tümör oranı düşük, M.Chas ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer şekilde üçü negatif grade 1 tümör saptanmadı (77). Bu çalışmada luminal A tümörlerin %92.3 'ü grade 1 tümör, luminal B tümörlerin %54.4'ü grade 3 tümör, %7.7'si grade 1 tümör iken M. Chas ve ark. çalışmasında luminal A tümörlerin %63.4'ü grade 2 olup farklı sonuçlar elde edilmişken, luminal B tümörlerin %49.4 grade 3, %4.3'ü ise grade 1 idi ve sonuçlar benzerdi (77). Kuhl ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada malign meme kanserlerinin büyük kısmı TSE T2A'da hipointens iken bizim hastalarımızda en sık T2A izointens, en az oranda T2A hipointens olarak izlendi (83). Grade 2 ve 3'te tip 2 ve tip 3 kontrastlanma, grade 1 tümörlerde tip 1 kontrastlanma paterni daha sık izlenmiş olup önceki verilerle uyumluydu (84).

Reseptör alt grupları arasında yapılan karşılaştırmada üçü negatif tümörlerin ADC değerleri, ER+, PR+, HER 2 – tümörlerin ADC değerlerinden yüksek bulundu. HER 2 zengin tümörlerle arasında fark bulunmadı. Youk ve arkadaşlarının PR durumuna bakmadan yaptıkları çalışmada üçü negatif tümörlerin ADC değerleri bizim çalışmamızdaki gibi ER + olanlardan yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızın aksine üçü negatif tümörlerin ADC değerlerini de HER 2 zengin tümörlerden yüksek bulmuşlardır (1). Youk ve arkadaşları lenf nodu tutulumu ile hormon reseptör alt grupları arasında fark bulmamıştır; ancak bizim çalışmamızda ADC değeri üçü negatif tümörlerden daha düşük bulunan ER+, PR+, HER 2 – grupta lenf nodu tutulumu daha düşük bulundu. Bu da derecesi düşük olan grupta ADC değerinin de düşük olduğunu gösterir nitelikteydi (1). Halkasal boyanmanın üçü negatif tümörlerde daha yüksek oranda izlenmesi literatürdeki verilerle benzerdi (1,85). Halkasal

boyanma tümörün nekrotik doğasını, hızlı bölünmesini ve dolayısıyla agresifliğini göstermektedir.

Üçünegatif tümörlerde ADC değeri, luminal A ve luminal B tümörlerden daha yüksek bulundu. Xie ve arkadaşları yaptıkları çalışmada üçünegatif tümörlerin ADC değerini luminal A tümörlerden yüksek bulmuştur; ancak luminal B ile üçünegatif tümörler arasında fark bulunamamıştır (16). Üçünegatif tümörlerin daha sık genç yaşta izlendiği söylene de çalışmamızda yaş ile istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır. Bu üçünegatif tümürlü hasta sayısının Luminal A ve B tümörlere oranla düşük olmasından kaynaklanabilir. Lenf nodu tutulumu HER 2 zengin tümörlerde en sık, luminal A tümörlerde en az saptandı. Xie ve arkadaşlarının çalışmasında da luminal A tümörlerde lenf nodu tutulumu en az orandaydı, ancak luminal B tümörler lenf nodunun en sık tutulduğu grubu oluşturmaktaydı (16). HER 2 zengin tümörler luminal A'ya kıyasla daha agresif seyretmekte ve meme koruyucu cerrahi sonrası nodal ve lokal rekürrens riskinin yapılan bir çalışmada üçünegatif tümörlerle benzer olduğu bulunmuştur (86). Bu da çalışmamızdaki HER 2 zengin tümörlerdeki lenf nodu tutulumunun yüksek olmasını açıklamaktadır. Halkasal boyanma moleküler alt tipler içerisinde, hormonal sınıflamadaki alt gruplarda olduğu gibi en sık üçünegatif tümörlerde saptandı; bu da hormonal ve moleküler alt grupların birbiriyle örtüşüğünü gösterebilir. Halkasal boyanma üçünegatif tümörlere özgü olmasa da üçünegatif tümörlerde sıkça rastlanan bir bulgudur. Meme kanserinin patolojik alt tipleriyle ADC değerleri arasında fark bulunamamış olması invazif lobüler kanserlerinin sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Spiküler sınır daha sık ER+, PR+, Her2 + tümörlerde, irregüler sınır ER -, PR-, HER 2-, iyi sınır özelliği üçünegatif tümörlerde saptanmıştır. Uematsu ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada üçünegatif tümörlerde diğer reseptör alt tiplerine göre iyi sınırlı kitle oluşturma eğiliminde olduğunu bulmuşlardır (87). İyi seyirli tümörlerde vücudun tümörü sınırlamak için salgıladığı birtakım maddelere ikincil desmoplastik reaksiyon gelişir. Desmoplastik reaksiyon tümörün sınırlarında spiküler ve irregüler görünüm oluşturabilir. Yine aynı çalışmada tümöral nekroza ikincil üçünegatif tümörlerde T2A'da hiperintens olma oranı yüksek bulunmuşken çalışmamızda üçünegatif ve diğer reseptör alt gruplarıyla farklılık saptanamamıştır (87). Uematsu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kitlesel olmayan lezyonları da çalışmalarına dahil

etmeleri T2 intensitesinde ortaya çıkan farklılığı açıklayabilir. Moleküler alt tipler arasında yapılan karşılaştırmada da üçü negatif tümörlerde iyi sınırlı lezyon görülme oranı diğer alt tiplere göre fazla bulunmuştur; bu da yine moleküler ve reseptör alt grupları arasındaki örtüşmeyi göstermektedir.

ER pozitiflik oranı invazif lobüler kanserlerde daha sık saptanmıştır; ancak lobüler kanserli hasta sayısı az olduğundan bu sonuç yanıltıcı da olabilir. İnvaziv lobüler kanserli hastaların önemli bir kısmının BI-RADS 4'e dahil edilmeleri, tümörün duktusun çevresinde duktusu tıkamadan büyümesi, desmoplastik reaksiyonun yetersizliği, yapısal distorsiyon oluşmamasından kaynaklanabilir (88). Lobüler kanserlerin büyük kısmında multifokal kitleler şeklinde kendini gösterse de fokal, segmental, lineer kontrastlanma, yapısal distorsiyon şeklinde de görülebilir (88). Çalışmamıza dahil edilen hastalar kitlesel lezyonu olan hastalar olduğundan lobüler kanserlerin kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde prezente olan kısmı çalışmamıza dahil edilmediğinden lobüler kanserler BI-RADS 4 sınıfına dahil edilmiş olabilir.

Çalışmamızın retrospektif oluşu, üçlü negatif tümöre sahip hasta sayısının luminal A ve B 'ye göre daha az olması, invazif lobüler kanserli hasta sayısının ve miks infiltratif hasta sayısının invazif duktal kanserli hastalara oranla az olması çalışmada özellikle istatistiksel açıdan kısıtlılık oluşturmaktaydı. Kitlesel olmayan lezyonların arada normal parankim kalarak büyümesi, ADC ölçümünde normal parankimin de ölçüme dahil edilmesini, bu da hatalı sonuç doğurabileceğinden çalışmaya dahil edilmemiştir. Ancak lobüler kanserli hastaların önemli bir kısmının MRG bulgusu kitlesel olmayan kontrastlanmadır. Bu hem lobüler kanserli hasta sayımızın az olmasına hem de lobüler kanserli hastaların BI-RADS 4 sınıfına dahil edilmesine neden olabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak bizim çalışmamızda tümörün derecesi ile ADC değeri arasında ilişki bulunamadı. Malign tümörler ve tümör alt tipleri için ADC değerleri çekim parametreleri ve kullanılan cihaza bağlı farklılıklar gösterebileceğinden eşik değer belirlemek doğru olmayabilir. Üçü negatif tümörlerin ADC değerleri Luminal A ve Luminal B'den hormon reseptör sınıflamasına göre de ER+, PR+ ve HER 2 negatif tümörlerden yüksek oluşu hastanın sadece MRG tetkikiyle ölçülen ADC değerlerinden tümörün natüri, agresifliğı ve hastalığın seyri hakkında önemli bilgiler verebilir. Halkasal boyanma tümör içi nekrotik komponentleri göstermektedir ve bu da en sık üçü negatif tümörlerde görülmektedir. Üçü negatif tümörlerin agresif doğası nedeniyle çevrede desmoplastik reaksiyon oluşturmada büyümesi iyi sınırlı gözükmesine ve benign lezyonlarla karışmasına neden olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Youk JH, Son EJ, Chung J, Kim JA, Kim EK. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: Comparison with other breast cancer subtypes. *Eur Radiol.* 2012;22(8):1724–34.
2. Yamamoto Y, Iwase H. Clinicopathological features and treatment strategy for triple-negative breast cancer. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(4):341–51.
3. De Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, Mulder L, Straver ME, Vrancken Peeters MJTFD, et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):119–26.
4. Denley H, Pinder SE, Elston CW, Lee AHS, Ellis IO. Preoperative assessment of prognostic factors in breast cancer. *J Clin Pathol.* 2001;54:20–4.
5. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, Viale G, Canello G, Mazza M, et al. Immunohistochemically defined subtypes and outcome in occult breast carcinoma with axillary presentation. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(3):867–75.
6. Martincich L, Deantoni V, Bertotto I, Redana S, Kubatzki F, Sarotto I, et al. Correlations between diffusion-weighted imaging and breast cancer biomarkers. *Eur Radiol.* 2012;22(7):1519–28.
7. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: Guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol.* 2008;18(7):1307–18.
8. Jr WGB, Bonø B, Coulthard A, Fischer U, Friedrich M, Newstead G, et al. International investigation of breast MRI : results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol.* 2001;11(4):531–46.
9. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, Kan S, Hata H, Kuranami M, et al. Diffusion-Weighted Imaging of Malignant Breast Tumors. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29(5):644–9.
10. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. 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
11. Costantini M, Belli P, Rinaldi P, Bufi E, Giardina G, Franceschini G, et al. Diffusion-weighted imaging in breast cancer: Relationship between apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness. *Clin Radiol.* 2010;65(12):1005–12.
12. Sung HK, Eun SC, Hyeon SK, Bong JK, Jae JC, Ji HJ, 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.

13. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, Kan S, Hata H, Kuranami M, et al. Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: The usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr.* 2005; 29(5):644-649
14. Choi SY, Chang YW, Park HJ, Kim HJ, Hong SS, Seo DY. 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.
15. Park MJ, Cha ES, Kang BJ, Ihn YK, Baik JH. The Role of Diffusion-Weighted Imaging and the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Values for Breast Tumors. *Korean J Radiol.* 2007;8(5):390.
16. Xie T, Zhao Q, Fu C, Bai Q, Zhou X, Li L, et al. Differentiation of triple-negative breast cancer from other subtypes through whole-tumor histogram analysis on multiparametric MR imaging. *Eur Radiol.* 2018;[Epub ahead of print].
17. Guyton A. *Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevi*; 1989. p. 1409–1410.
18. D. M. The mammary gland: a unique organ for the study of development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 1996;1(1):5–19.
19. Javed A, Lteif A. Development of the human breast. *Semin Plast Surg.* 2013; 27(1):5-12
20. V. S. The breast: embryology, development, and anatomy. *Clin Obs Gynecol.* 1994;37(4):879–880.
21. ESR. H. The development of the mammary gland. *Ann R Coll Surg Eng* 1949;6(2):99–119.
22. Howard BA GB. Human breast development. *Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2000;5(2):119–137.
23. Jolicoeur F. Intrauterine breast development and the mammary myoepithelial lineage. *Journal of mammary gland biology and neoplasia.* 2005 ;10(3):199-210
24. Tobon H, Salazar H. Ultrastructure of the human mammary gland. I. Development of the fetal gland throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974; 39(3):443-56
25. Moore KL DA., Dalley AF. *Anatomy In: Thorax: Breast.* 4th edition Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 1999. p. 72–9.
26. EW. A. *Clinically Anatomy In: Introduction to Clinically Anatomy: Breast* 3rd edition Williams&Wilkins A Waverly Company,. 1996. p. 12–4.
27. Işıl GB. In: *Benign Meme lezyonları* Ayşenur Oktay, Meme hastalıklarında görüntüleme. 2014. p. 277–332.
28. Taskın F, Ünsal A, Meteoglu AA. Memenin benign lezyonlarında sonografik arka akustik gölgelenme bulgusu. *Meme Sağlığı Derg.* 2007;3:19–25.
29. 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
30. Murillo Ortiz B, Botello Hernandez D, Ramirez Mateos C RGF. Benign breast diseases: clinical, radiological and pathological correlation. *Ginecol Obs Mex.* 2002;70:613–8.
 31. Shetty MK, Watson AB. Mondor’s disease of the breast: Sonographic and mammographic findings. *Am J Roentgenol.* 2001;177(4):893–6.
 32. Hunter TB, Roberts CC, Hunt KR FL. Occurrence of fibroadenomas in postmenopausal women referred for breast biopsy. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(1):61–4.
 33. Oktay A. Esen İçten Gül. In: Meme hastalıklarında görüntüleme. 2014. Rotatıp kitapevi. p.:181-209.
 34. Evan S. Siegelman, Mark A. Rosen. *Body MRI.* 2005, s: 444-445.
 35. Brinck U, Fischer U, Korabiowska M, Jutrowski M, Schauer A GE. The variability of fibroadenoma in contrast-enhanced dynamic MR mammography. *AJR Am Roentgenol.* 1997;168(5):1331–4.
 36. Zacharia TT, Lakhar B, Ittoop A MJ. Giant fibroadenoma. *Breast J.* 2003;9(1):53.
 37. U. F. Benign and Malign Changes. George Thieme Verlag, Stuttgart. In: *Practical MR Mammography* 1st edition. 2004. p. 50–136.
 38. Abramson AF. Benign lesions. *Breast MRI Diagnosis and Intervention.* Springer. 140-163.
 39. Weinzeig N, Botts J ME. Giant Hamartoma of The Breast. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107(5):1216–20.
 40. Evan S. Siegelman MAR In: *Body MRI Çeviri: Deniz Çebi Olgun. Tüm Vücut MRG Meme MR Görüntüleme* stanbul Tıp Kitapevi. 2008. p. 425–73.
 41. Franceschini G, Masetti R, Brescia A, Mulè A, Belli P CM, Magistrelli A PA. Phyllodes Tumor of the Breast. *Magnetic Resonance Imaging Findings and Surgical Treatment.* *Breast J.* 2005;11(2):144–5.
 42. Foster ME, Garrahan N WS. Fibroadenoma of the breast: a clinical and pathological study. *J R Coll Surg Edinb.* 1988;33(1):16–9.
 43. Cheung HS, Tse GM, Ma TK . “Leafy” pattern in phyllodes tumour of the breast: MRI-pathologic correlation. *Clin Radiol.* 2002;57(3):230–1.
 44. Sabel MS. Overview of benign breast disease. Uptodate version 17.1, 2009.
 45. Oktay Ayşenur, Memenin non invazif karsinomları. Ayşenur Oktay, Meme hastalıklarında görüntüleme. p. 335–47.
 46. Allred DC, Mohsin SK FS. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Relat Cancer.* 2001;8(1):47–61.
 47. Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I et al. Characteristics associated with recurrence

- among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(22):1692–702.
48. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology.* 1995;197(2):387–95.
 49. Szabó BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T BB. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol.* 2003;13(11):2425–35.
 50. Pınar B. Meme invazif kanserleri ve diğer malign tümörler. In: Ayşenur Oktay, Meme hastalıklarında görüntüleme. p. 349–81.
 51. JA H. Harvey JA. Unusual breast cancers: useful clues to expanding the differential diagnosis. *Radiology.* 2007;242 (3): 683-94.
 52. Conant EF BC. Breast imaging, case Rev. ISBN:03230.
 53. Meyer JE, Amin E LK et-al. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology.* 1989;170 (1):79–82.
 54. Lam WW, Chu WC TG et-al. Lam WW, Chu WC, Tse GM et-al. Sonographic appearance of mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182 (4): 1069-74.
 55. Santamaría G, Velasco M, Bargallón X et-al. Radiologic and pathologic findings in breast tumors with high signal intensity on T2-weighted MR images. *Radiographics.* 2010;30 (2): 533-48.
 56. Mutarak M, Lerttumnongtum P CB et-al. Spectrum of papillary lesions of the breast: clinical, imaging, and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191 (3):700–7.
 57. Rodríguez MC, Secades AL, Angulo JM. Best cases from the AFIP: intracystic papillary carcinoma of the breast. *Radiographics.* 2010;30 (7): 2021-7.
 58. Hyo Soon Lim, MD CMK. Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast: MR Imaging Findings. *Korean J Radiol.* 2013;14(4):551–558.
 59. Yu J, Dabbs DJ SY et-al. Classical-type invasive lobular carcinoma with HER2 overexpression: clinical, histologic, and hormone receptor characteristics. *Am J Clin Pathol.* 2011;136 (1):88–97.
 60. Lopez JK BL. Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. *Radiographics.* 2009;29 (1):165–76.
 61. Günhan-bilgen I, Ustün EE MA. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology.* 2002;223 (3):829–38.
 62. Dawood S, Merajver SD VP et-al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann*

- Oncol. 2011;22 (3):515–23.
63. G. C. Clinical breast imaging, a patient focused teaching file. In: Lippincott Williams & Wilkins. 2006. p. ISBN:0781762677.
 64. Le-petross HT, Cristofanilli M CS et-al. MRI features of inflammatory breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197 (4):769–76.
 65. Burke ET, Braeuning MP MR et-al. Paget disease of the breast: a pictorial essay. *Radiographics.* 1998;18 (6):1459–64.
 66. Lifshitz OH, Whitman GJ SA et-al. Radiologic-pathologic conferences of the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Phyllodes tumor of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180 (2):332.
 67. Liberman L, Bonaccio E HD et-al. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology.* 1996;198 (1):121–4.
 68. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J FB. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;2001(30):96–102.
 69. Jorge Blanco A, Vargas Serrano B, Rodriguez Romero R MC, E. Phyllodes tumors of the breast. *Eur Radiol.* 1999;9(2):356–60.
 70. Heywang-Köbrunner S.H, Dershaw D.D SI. edition, 2001; In: Diagnostic Breast Imaging Mammography, Sonography, Manyetic Resonans Imaging, and Interventionel Procedures. p. 252–310.
 71. Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(10):2851–7.
 72. Aydan EROĞLU EÇ. Meme Kanserinde Moleküler Alt Tiplere Göre Cerrahi Tedavi Yaklaşımları. *Yeni Tıp Derg.* 2014;31:83–7.
 73. Gül. Eİ. Meme Manyetik Rezonans Görüntülenmesi. In: Ayşenur Oktay, Meme hastalıklarda görüntüleme. p. 181–209.
 74. Radiology. AC of. Breast imaging raporting and data system (BI-RADS). 5 Ed Am Coll Radiol. 2013
 75. Mcpherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC Of Breast Diseases: Breast Cancer: Epidemiology, Risk Factors, And Genetics ABC of Breast Diseases Breast cancer?epidemiology, risk factors, and genetics. *Source BMJ Br Med J.* 2000;321(7261):624–628.
 76. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(2):142–153.

77. M.Chas, L.Boivin, F.Arbion, M.L.Jourdan, G.Body LO. Clinicopathologic predictors of lymph node metastasis in breast cancer patients according to molecular subtype. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(1):9–15.
78. ES., Paredes LW& W. Atlas of mammography. 2007. ISBN:0781764335.
79. Nikhilesh Kumar, Brig, Preeti Patni, Lt Col, A. Agarwal, Lt Col, M.A. Khan, Col and NP. Prevalence of molecular subtypes of invasive breast cancer: A retrospective study. *Med J Armed Forces India.* 71(3):254–258.
80. Neri, Alessandro, Daniele Marrelli, Tiziana Megha, Francesca Bettarini, Damiana Tacchini LDF and FR. Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases”. *BMC Surg.* 2015;15(1).
81. Saffar B, Bennett M, Metcalf C BS. Retrospective preoperative assessment of the axillary lymph nodes in patients with breast cancer and literature review. *Clin Radiol.* 2015;70(9):954–9.
82. Oznur Bal ,Ulku Yalcintas Arslan, Ayse Durnali, Ummugul Uyetrk, Ayse Demirci,Didem Tastekin, Ahmet Ekinci,Onur Esbah1, Ibrahim Turker, Ozlem Uysal Sonmez BO. Progesterone receptor status in determining the prognosis of estrogen receptor positive/ HER2 negative breast carcinoma patients. *JBUON.* 2015;20(1):28–34.
83. Christiane Katharina Kuhl , Sven Klaschik , Peter Mielcarek ,Jürgen Gieseke ,Eva Wardelmann HHS. Do T2 - weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? *J Magn Reson Imaging.* 1999;9(2):187–196.
84. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy.*JAMA.* 2004;292(22):2735–2742.
85. Angelini G, Marini C, Iaconi C, Mazzotta D, Moretti M, Picano E, et al. Magnetic resonance (MR) features in triple negative breast cancer (TNBC) vs receptor positive cancer (nTNBC). *Clin Imaging.* 2018;49:12–6.
86. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10;28(20):3271-7.
87. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings.*Radiology.* 2009 Mar;250(3):638-47.
88. Aliya Qayyum, Robyn L. Birdwell2, Bruce L. Daniel, Kent W. Nowel, Stefanie S. Jeffrey, Tony A. Agoston and Robert J. Herfkens. MR Imaging Features of Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast Histopathologic Correlation.*American Journal of Roentgenology.* 2002;178: 1227-1232.