

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEME LEZYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİFÜZYON
TENSÖR GÖRÜNTÜLEME VE DİFÜZYON AĞIRLIKLİ MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özgür ÇAKIR

Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

2013

KOCAELİ

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEME LEZYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİFÜZYON
TENSÖR GÖRÜNTÜLEME VE DİFÜZYON AĞIRLIKLI MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özgür ÇAKIR

Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Arzu ARSLAN

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ali DEMİRCİ

Etik kurul onay no: KOU KAEK 2012/102

2013

KOCAELİ

İÇİNDEKİLER

1. İÇİNDEKİLER

2. AMAÇ VE KAPSAM	8
3. GENEL BİLGİLER.....	10
3.1. MEME ANATOMİSİ	10
3.2. MEME LEZYONLARI	10
3.2.1. Neoplastik Olmayan Meme Lezyonları.....	10
3.2.2. Benign Neoplastik Meme Lezyonları	14
3.2.3. Malign Neoplastik Meme Lezyonları.....	19
3.3. MEME GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	24
3.3.1. Mamografi	24
3.3.2. Ultrasonografi	25
3.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG).....	25
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4.1. HASTALAR.....	33
4.2. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	34
4.3. DEĞERLENDİRME	39
4.3.1. Radyolojik Değerlendirme	39
4.3.2. İstatistik Değerlendirme	43
5. BULGULAR.....	44
5.1. KALİTATİF DEĞERLENDİRME	44
5.2. KANTİTATİF DEĞERLENDİRME.....	46
5.2.1. Lezyonların benign-malign ayrımı.....	46
5.2.2. Meme parankimlerinin difüzyon değerleri	50
5.2.3. Lezyonların meme parankimi ile ayrımı	51
5.2.4. Difüzyon parameterlerinin ayırıcı tanıdaki etkinliği.....	53
6. TARTIŞMA	56
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
8. ÖZET.....	65
9. ABSTRACT	66
10. KAYNAKLAR	67

KISALTMALAR DİZİNİ

ADC	Apparent diffusion coefficient
AUC	Eğri altında kalan alan (Area under the curve)
CC	Kraniokaudal
D	Difüzyon tensör görüntülemeye elde edilen difüzyon katsayısı (Mean Diffusivity)
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DTG	Difüzyon tensör görüntüleme
DKİS	Duktal karsinoma in situ
EPI	Eko planar görüntüleme (Echo planar imaging)
FA	Fraksiyone anizotropi
FFE	Fast field echo
FOV	İnceleme alanı (Field of view)
Gd	Gadolinium
İDK	İnvaziv duktal karsinom
İLK	İnvaziv lobüler karsinom
HARDI	High angular resolution diffusion weighted imaging
LKİS	Lobüler karsinoma in situ
MLO	Mediolateral oblik
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PROPELLER	Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction
RA	Rölatif anizotropi
ROI	Region of interest

ROC	Receiver operating characteristics
SS	Standart sapma
SE	Spin eko
SENSE	Sensitivity encoding for fast MRI
Sİ	Sinyal intensitesi
SNR	Sinyal gürültü oranı
SPAIR	Spectral adiabatic inversion recovery
SPSS	Statistical package for social sciences
SSh TSE	Single-shot turbo spin eko
T	Tesla
T1A	T1 Ağırlıklı
T2A	T2 Ağırlıklı
TDLU	Terminal duktal lobüler ünite
TSE	Turbo spin eko
US	Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1.	Rutin incelemede alınan konvansiyonel MRG sekanlarına ait görüntüler	32
Şekil 2.	Konvansiyonel DAG, ADC haritaları ve DTG'e ait görüntüler	33
Şekil 3.	63 yaşında kadın, müsinöz karsinom	35
Şekil 4.	24 yaşında kadın, fibroadenom	36
Şekil 5.	56 yaşında kadın, invaziv duktal karsinom	37
Şekil 6	b 0-1000 sn/mm ² 'den elde edilen ADC haritasındaki lezyon, lezyona komşu ve karşı meme parankimine ait ortalama ADC değerleri	43
Şekil 7.	b 0-1500 sn/mm ² 'den elde edilen ADC haritasındaki lezyon, lezyona komşu ve karşı meme parankimine ait ortalama ADC değerleri	43
Şekil 8.	b 50-850 sn/mm ² 'den elde edilen ADC haritasındaki lezyon, lezyona komşu ve karşı meme parankimine ait ortalama ADC değerleri.	43
Şekil 9.	DTG'de lezyon, lezyona komşu ve karşı meme parankimine ait ortalama FA değerleri	44
Şekil 10.	DTG'de lezyon, lezyona komşu ve karşı meme parankimine ait ortalama D değerleri	44
Şekil 11.	DAG ve DTG parametrelerine ait ROC eğrisi	51

TABLÖLAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1.	Benign ve malign lezyonların pre-postmenopoz durumu ve yaşa göre dağılımı	29
Tablo 2.	Çalışmada kullanılan rutin meme MRG sekans ve parametreleri	31
Tablo 3.	Çalışmada kullanılan DAG ve DTG sekansları ve parametreler	32
Tablo 4.	Malign meme lezyonlarının özellikleri	40
Tablo 5.	Benign meme lezyonlarının özellikleri	41
Tablo 6.	DAG bulguları	42
Tablo 7.	DTG bulguları	44
Tablo 8	Subgruplara göre lezyonlardan elde edilen ortalama FA, D ve ADC değerleri	46
Tablo 9.	DAG’de premenopozal ve postmenopozal dönem karşı meme parankimine ait ADC, FA ve D değerleri	47
Tablo 10.	Malign ve benign lezyon ve lezyona komşu meme parankimine ait ADC, FA ve D değerleri	49
Tablo 11.	Malign ve benign lezyon ve lezyona komşu meme parankimine ait ortalama ADC, FA ve D değerleri	50
Tablo 12.	ROC analizinden elde edilen eşik değerlere göre difüzyon parametrelerinin duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV, AUC değerleri	52

2. AMAÇ VE KAPSAM

Meme kanserinin saptanması ve klinik meme anormalliklerinin değerlendirilmesinde ultrasonografi (US) ve mamografi, düşük duyarlılık ve yüksek özgüllük değerlerine sahip temel görüntüleme yöntemleridir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) meme kanserinde, yüksek duyarlılık ve düşük özgüllüğü olan bir tanı yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır 1.

MRG, meme incelemesinde giderek artan sıklıkta kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemidir. MRG'nin yüksek kontrast rezolüsyonuna sahip olması, birçok planda görüntü alabilme yeteneği, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı görüntüleme yapılabilmesi ve kullanılan kontrast maddelerin iyotlu kontrast maddelere oranla güvenilir olması nedeniyle meme incelemesinde, konvansiyonel meme inceleme yöntemlerine (mamografi ve US) ek olarak, özellikle seçilmiş olgularda uygulanabilen tanı koydurucu ve problem çözücü bir yöntem konumuna gelmiştir 2.

Kontrastlı MRG incelemelerde duyarlılık %71-100, özgüllük %75-98 olmakla birlikte benign-malign ayrımında, tümör dokusunun yayılımının değerlendirilmesinde, kitlenin davranış özelliklerinin belirlenmesinde yetersiz kalarak gereksiz biyopsilere neden olmakta ve bu nedenle ek sekanslara ihtiyaç duyulmaktadır (1,3). Konvansiyonel MRG yöntemlerine difüzyon ağırlıklı görüntülerin eklenmesi özgüllüğü önemli ölçüde artırmaktadır (4,5).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) kontrast madde kullanımına gerek olmayan bir MRG tekniği olup hücre organizasyonu, mikrostrüktür ve mikrosirkülasyon gibi dokuların biyofizik özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Su moleküllerinin difüzyon özelliklerine dayanarak invaziv olmayan bir yöntem ile biyolojik dokuların karakterizasyonunu sağlar (6,7). Son on yılda DAG ile 1,5 Tesla

(T), 3T ve 7T MRG ile memenin parametrik ADC haritaları çıkarılmıştır (8-12). Tüm klinik çalışmalarda meme kanserlerinde alınan ADC değerleri normal meme parankimine göre belirgin azalma göstermektedir.

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ise en az altı yönde su difüzyonunun analizini sağlar ve böylece çeşitli dokuların anizotropik özelliklerinin değerlendirilmesine yardımcı olur. DTG, DAG'ye göre daha yüksek çözünürlüğe sahiptir ve son yıllarda meme MRG incelenmesinde kullanılabilir hale gelmiştir. Literatürde 1,5 T MRG ile yapılmış bir çalışmada, tümör ile normal meme parankimi ile karşılaştırıldığında DTG ile elde edilen ADC değerleri azalmış, FA (Fraksiyone anizotropi) değerleri ise yüksek bulunmuştur 13. Ayrıca birisi 3 T, diğerleri 1,5 T MRG cihazları ile yapılmış 3 çalışmada, ADC değerleri diğer çalışmalar ile örtüşen ancak FA değerlerinde meme kanseri-benign meme kitlesi ayırımı konusunda farklılık ve tutarsızlık gösteren sonuçlar saptanmıştır (14-16).

Çalışmamızda amaç yüksek sinyal gürültü oranı (SNR) avantajına sahip 3T MRG'de DAG ve DTG'de yüksek çözünürlük ve gelişmiş görüntü kalitesi sağlayarak elde edilen ADC değerlerinin meme kanseri ve benign meme kitlesi ayırımında etkinliğini ile uygulanabilirliğini araştırmak ayrıca klinik uygulamada rolünü belirlemektir.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. MEME ANATOMİSİ

Erişkin kadında meme dokusu yüzeysel fasyanın yüzeysel ve derin tabakaları arasında, genellikle 2-6. kostalar arasında, orta aksiller hat ile sternum arasında yer alır. Her biri meme başına uzanan ana duktus içeren 8-20 arasında segmenti vardır. Her major duktus, hepsi terminal duktal lobuler unite (TDLU) sonlanan küçük duktuslara ayrılır. Her bir TDLU ayrı bir terminal duktusu besleyen ayrı lobüller halinde düzenlenen gruplaşmış glandüler dokudan oluşur. Meme kanserlerinin çoğunluğu TDLU'den kaynaklanır 17.

Memenin parenkimal dokusuyla bu doku çevresinde yer alan değişik miktarlardaki yağ lobülleri, meme derisinden (derinin dermis tabakasından) dikey olarak pektoral fasyaya kadar uzanan ve bir ağ yapısı gibi birbirleriyle ilişki kuran ince fibröz ligamentler (Cooper'in suspansuar ligamentleri) tarafından askıda tutulurlar. Bu ligamentlerin küçük bir meme tümörü tarafından invaze edilmesi durumunda bile tümör üzerindeki deride, (özellikle pektoral kaslar kasıldığında) çekilme (deri çekintisi) meydana gelir. Bu bulgu hastalığın ileri evre olduğunu değil, sadece Cooper ligamentinin invazyonunu gösterir 18.

3.2. MEME LEZYONLARI

3.2.1. Neoplastik Olmayan Meme Lezyonları

3.2.1.1 Kistler

Kistler kadın memesinin en sık rastlanılan lezyonlarıdır. Kistler histolojik olarak, periferik duktal segmentlerin lokal genişlemesi ve sıvı ile dolması sonucu gelişirler 19. Kistler meme MRG'de çoğunlukla tanınmaz zorluk oluşturmazlar. US'de olduğu gibi, MRG'de de basit kisti tanımlamayı sağlayan spesifik MRG kriterleri vardır.

Basit kistler T2 Ağırlıklı (T2A) görüntülerde uniform artmış sinyal intensitesi, T1 Ağırlıklı (T1A) görüntülerde ise düşük sinyal intensitesi göstermektedirler. Kompleks kistlerde sıvı-debris ve sıvı-sıvı seviyeleri de görülebilir 17.

Bütün kistler ince uniform bir duvara sahip olmalıdır. Gadolinium (Gd) enjeksiyonunu takiben, kist duvarı kontrast tutabilir. Bununla beraber, duvar baştanbaşa ince ve uniform görülmelidir. Rim tarzında kontrast tutan bir kist, rim tarzında kontrast tutan bir tümörle veya meme absesiyle karıştırılmamalıdır. Belirtilen bu patolojiler daha kalın ve düzensiz duvar kontrastlanması gösterirler 17.

Bazı solid lezyonlar (fibroadenom veya müsinöz tümör gibi), T2A kesitlerde rölatif olarak yüksek sinyal intensitesi gösterebilirler (20-22). Ancak, hem müsinöz tümörler hem de matür fibroadenomlar kistlerde bulunmayan internal kontrastlanma gösterirler 17.

3.2.1.2 Kanal Ektazisi

Meme ana ve subareolar kanallarının genişleyerek basit veya proteinöz bir sıvıyla dolması sonucu meydana gelen oluşumdur. Hastalar asemptomatik olduğu gibi bazen hassasiyet, ağrı, palpasyonda kitle, kendiliğinden meme başı akıntısı şikayetleri ile başvurabilirler 17. Retroareolar bölgeden uzanan dilate kanallar T2A'lı kesitlerde genellikle hiperintensite ve T1A'lı kesitlerde değişken sinyal intensitesi gösterir 23. Basit sıvıyla dolu kanallar düşük T1 sinyali gösterirken, proteinöz veya hemorajik kanal içerikleri değişken T1 kısılması ortaya çıkarır 17. Duktal karsinoma in situ'yu (DKİS) gösteren belirsiz kanal kontrast tutulumunu gözden kaçırmamak için görüntüyü değerlendirirken dikkat edilmelidir. Baz ve substrakte görüntülerin değerlendirilmesi kanal kontrastlanmasını saptayabilir. Bununla birlikte, pre ve postkontrast sekanslar arasında küçük derecede hasta hareketi bile substrakte görüntülerde kontrastlanmaya neden olabilir 24. Pre ve post kontrast görüntüler arasında meme hareketini düzeltmek amacıyla bazı çalışmalarda bu otomatik hareket düzeltme projeleri önermelerine rağmen bu tür uygulamalar rutin klinik uygulamalar için uygun değildir (25,26).

3.2.1.3 Proliferatif Meme Hastalığı

Proliferatif meme hastalığı, fibrokistik değişikliklerden atipik duktal veya lobüler hiperplaziye ve lobüler karsinoma in situ'ya (LKİS) kadar genişleyen histolojik anomalileri kapsar. Bu durumların meme MRG bulguları değişkendir ve nonspesifiktir 17. Literatürde bir çalışmada, meme MRG incelemesi yapılan palpabl kitle veya mamografik lezyonu olan 192 kadından 67'sinde fibrokistik değişiklikler ve ek olarak 14 kadında hiperplastik veya diğer proliferatif bulgular bulunmuştur 27. Bu gruptaki 81 kadından 32'sinde (%40) kontrast tutan lezyon yoktur; 39'unda (%48) çoğunluğu düzgün veya lobüle konturlu fokal kontrast tutan lezyonlar, 10'unda ise (%12) bölgesel veya duktal kontrast tutulumu tanımlanmıştır. Proliferatif meme hastalığı ayrıca meme MRG'de heterojen kontrast tutulum dinamikleri gösterir. Literatürde yapılan bir çalışmada, hepsi patolojik olarak kanıtlanmış 266 kontrast tutan meme lezyonunun dinamik özelliklerini incelendiklerinde; bu lezyonların 62'si kontrast tutan bütün benign lezyonların yaklaşık %40'ını oluşturan fibrokistik değişikliklerdir. Bu lezyonların çoğu progresif, düşük seviyede kontrast tutulumu göstermiştir. Bununla beraber, bu lezyonların 15'i %80 veya daha fazla erken kontrast tutulum hızı göstermiş ve 8 lezyon plato veya wash out tipte kontrastlanma eğrisi oluşturmuştur 28.

3.2.1.4 Radyal Skar

Çoğunlukla yağ içeren santral çekirdekten, perifere uzayan ışınal tarzda konnektif doku içeren nonneoplastik meme anomalisidir. Mamografik görünüm histolojik bulguyu yansıtır. Çevre dokuda yapısal bozulmaya neden olan, genellikle lüsent merkezli yıldız şeklinde lezyonlardır. Buna rağmen, radyal skarların ve invaziv kanserlerin mamografik görüntülerinde önemli ölçüde benzerlik bulunmaktadır ve patolojik doğrulama için eksizyonel biyopsi çoğunlukla gereklidir 17.

Meme MRG'de radyal skarlar düzensiz veya spiküle kitleler olarak görülebilir 27. Kontrast tutulumu değişkendir 29. Kontrast tutulumunun derecesi ve kinetiği benigniteyi düşündürürken, radyal skarların düzensiz morfolojileri genellikle tanısal açıdan kaygı vericidir ve invaziv kanseri dışlamak için sonunda eksizyon gereklidir. Lezyon içinde yağ varlığı, meme kanserlerinde olmayan bir bulgu olup radyal skar tanısını destekleyebilir 17.

3.2.1.5 Yağ Nekrozu

Yağ nekrozu, memenin travmatik hasarıyla oluşan hemorajik infarkt ve gecikmiş skar dokusunu içerir. Yağ nekrozu genellikle cerrahiye veya radyoterapiye bağlı gelişir. Yağ nekrozu gösteren lezyonlar genellikle fokal, 2 cm boyutunda veya daha küçük lezyonlardır. Yüzeyel yerleşimli yağ nekrozuna cilt kalınlaşması veya retraksiyon eşlik edebilir 17.

Yağ nekrozunun karsinomdan ayırt edilmesi hem klinik incelemeyle, hem de görüntüleme yöntemleriyle zor olabilir. Yağ nekrozunun içinde genellikle lipid kistleri mevcuttur ve mamografik olarak bazen duvarı kalsifiye, lusent yuvarlak veya oval kitle şeklinde görülür 30. Bununla birlikte, invaziv kanserden ayırtedilemeyen, düzensiz sınırlı kitle gibi diğer bulgular da bildirilmiştir (30,31).

Yağ nekrozunun farklı meme MRG bulguları tanımlanmıştır. Rim tarzında kontrast tutan klasik bir lipid kisti benign MRG bulgularından biridir 32. Yağ nekrozu aynı zamanda düzensiz veya rim tarzında kontrast tutan fokal bir kitle şeklinde de görülebilir (33-36). Yağ nekrozunun bu meme MR görünümü meme koruyucu cerrahiye takiben ortaya çıkan meme MR görünümüyle karışabilir (33-35).

3.2.1.6 İntramammarian Lenf Nodları

Meme parankimi ve konnektif dokusu içerisinde izlenen lenf nodlarının mamografide saptanma sıklığı oldukça yüksektir. Asemptomatik olgularda, intramammarian lenf nodlarının izlenmesi normal olarak kabul edilir. Olgunun, arşivde bulunan kendisine ait önceki mamografi incelemeleri ile yapılan karşılaştırma gereksiz biyopsileri önler. Altta yatan malignite bulunan durumlarında, intramammarian lenf nodları malign depozitler taşıyabilir 37.

T1A'lı kesitlerde düşük-orta uniform sinyal intensitesi ve T2A'lı kesitlerde orta-yüksek sinyal intensitesi gösterirler. Yağ baskısız T1A'lı sekanslarda genellikle santral yağlı hilus görülür, patognomonik bir bulgudur. İntramammarian lenf bezleri çoğunlukla üst ve alt dış kadrantlarda izlenir ancak memenin herhangi bir bölümünde de bulunabilir (39,40).

3.2.1.7 Jinekomasti

Jinekomasti, erkek memesinin rudimenter glandüler dokunun proliferasyonuna bağlı tek ya da çift taraflı büyümesidir. Jinekomasti, özellikle pubertede veya daha yaşlı hastalarda yaygın bir bulgudur. Androjen-östrojen dengesizliği, östrojen salgılayan tümörler (testiküler veya adrenal), ekzojen ilaç alımı, altta yatan böbrek ya da karaciğer hastalıkları başlıca jinekomasti nedenleridir 41. Erkek hastada ani meme büyümesi meme kanseri kaygısına yol açar. Bununla birlikte erkek meme kanseri çok nadir görülen bir durumdur. Erkek meme kanseri geç yaşta ortaya çıkar (ortaya çıkma yaşı yaklaşık 60) ancak Klinefelter sendromlu erkeklerde görülme yaşı çok daha erkendir 42.

Klinik olarak, jinekomasti ve meme kanseri arasında ayırım anamnez ve fizik muayene ile yapılır. Fokal ve sert unilateral meme büyümesi meme kanseri şüphesini artırır. Unilateral veya asimetrik meme şişliği olan bir erkekte, benign jinekomasti ve meme kanseri ayırımında tercih edilen görüntüleme modalitesi mamografidir, US yardımcı modalite olarak kullanılır 43. Seçilmiş vakalarda, meme MRG jinekomastinin değerlendirilmesi için kullanılabilir 44.

3.2.2. Benign Neoplastik Meme Lezyonları

3.2.2.1 Fibroadenom

Fibroadenomlar tüm kadınların %10'unda görülen ve kadınlarda en sık gözlenen benign meme kitleleridir. En sık 2. ve 5. dekadlar arasında olmakla birlikte tüm yaş gruplarında izlenebilir. Histolojik olarak mikst epitelyal tümör grubuna dahil bu lezyonlar tümör içi stromal ve epitelyal içerik dağılımına göre intrakanaliküler ve perikanaliküler fibroadenomlar olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Ancak bu ayırımın klinik olarak bir önemi yoktur. Genç yaşlarda fibroadenomların epitelyal komponenti daha yoğun iken ileri yaşlarda, özellikle postmenapozal dönemde fibrotik komponent ağırlık kazanmaktadır. İleri yaşlarda hyalin dejenerasyon ve kalsifikasyon sık izlenir 45. Malignite olasılığı oldukça düşüktür. Olguların % 10-15'inde bu lezyon multifokal olma eğilimindedir 46.

Bazı fibroadenomlar mamografi ve USG'de patognomonik görünüme sahip iken bazıları değişik görünümelerde olabilir ve kanserden kesin olarak ayırt edilemeyebilir. USG'de, kabaca fibroadenomların üçte ikisi doğru olarak teşhis edilebilmektedir (47,48).

Meme MRG’de, fibroadenomlar yuvarlak, oval veya iyi sınırlı lobule kitleler olarak görülürler 49. Fibroadenomların T2A’lı görüntüleri çeşitlidir ve histolojik spesimendeki skleroz ve involüsyon derecesiyle ilişkilidir. Sklerotik bir fibroadenom T2A’lı kesitlerde hipointenstir ve yağ-baskılı T2A’lı kesitlerde görülmeyebilir. Daha sıklıkla; immatür, dejenere olmayan fibroadenom T2A’lı kesitlerde hiperintenstir. Meme kanseri normal meme parenkimine benzer şekilde T2A’lı kesitlerde daha orta dereceli sinyal intensitesine sahip olduğundan; T2A’lı görüntüde hiperintens, fokal olarak kontrast tutan ve belirsiz morfolojik karakteristikleri gösteren kitlede güvenilir bir meme MRG özelliğidir 50. Bununla birlikte T2A’lı görüntüde hiperintens kitle benign fibroadenom için tanı koydurucu değildir, çünkü invaziv duktal kanserin bir alt tipi olan müsinöz kanser ve filloid tümör gibi maligniteler de T2A’lı kesitlerde yüksek sinyal intensitesi gösterirler (22,51).

Kontrast tutulumunun derecesi değişken olmakla birlikte, çoğu fibroadenom intravenöz Gd uygulamasından sonra kontrast tutulumu gösterir. Düşük seviyeli, giderek artan tarzda kontrast tutulumu en tipik olandır, fakat plato veya genel olarak ‘wash out’ şeklindeki kontrast tutulum paternleri de fibroadenomların %20’sinde görülebilmektedir 52. Genelde kontrast tutulum paternleri stromal hücresel yapıyla ilişkilidir; immatür fibroadenomlar matür, dejenere fibroadenomlardan daha hızlı ve yoğun kontrast tutulum gösterir 53.

İnce kontrast tutmayan septaların varlığı, kontrast tutan meme kitlelerinden fibroadenom için özgül bir meme MRG bulgusudur 49. Kontrast tutan doku glandüler ve stromal elementleri gösterirken, kontrast tutmayan septa histopatolojik olarak kollajen bantlarla ilişkilidir. Genelde fibroadenomlar nispeten tek tip kontrast tutar. Bu, fibroadenom lobüllerinin içindeki küçük damar yoğunluğunun tam dağılımını yansıtır (53,54).

3.2.2.2 İntraduktal Papillom

İntraduktal papillomlar, meme kanallarının epitelinden kaynaklanan benign neoplastik lezyondur. İntraduktal papillomlar çoğunlukla asemptomatiktir ve komşu dokudaki anormallik için biyopsi yapılırken rastlantısal bulgu olarak ortaya çıkabilir. İntraduktal papillom, duktus içinde bir enflamatuar reaksiyonu tetikleyebilir ve kadında meme başı akıntısı görülebilir 55). İntraduktal papillom, galaktografide

dolum defekti olarak veya US'de dilate duktuslar ile ilişkili bir veya birkaç solid kitle olarak görülebilirler (56,57).

Meme MRG'de intraduktal papillom, genelde duktus dilatasyonu ile ilişkili duktus içi iyi sınırlı bir kitle olarak görülür (57,58). Küçük papillomlar (<1cm) sıklıkla, eğer hasta spontan meme başı akıntısıyla gelmezse rastlantısal olarak bulunurlar. Büyük lezyonlar (2-3cm) genelde mamografik olarak saptanan bir lezyon veya palpabl bir kitle olarak ortaya çıkarlar. Literatürde bir yayında kontrast uygulanmasını takiben kontrast tutulumu olduğu belirtilmektedir 23. Farklı serilerde, ilk üç dakikada %100 eşik değerinde kontrast tutulumu sadece malignite ile ilişkili papillomlarda tanımlanmaktadır 59.

İntraduktal papillomlar; genellikle DKİS, nadiren invaziv papiller kanserle ilişkili olabilir. İn situ veya invaziv malignite ile ilişkili papillomlar meme MRG'de kontrast tutmaya daha yatkındırlar 59. Ayrıca intraduktal papillomların meme MRG bulguları, diğer in situ veya invaziv kanser formları ile karışabilir. Lezyonun şekli nasıl olursa olsun duktal dilatasyonla ilişkili kontrast tutan bir anormallik varlığında, eşlik eden maligniteyi dışlamak için histolojik değerlendirme gerekir 17.

3.2.2.3 Hamartom

Normal meme glandı içerisinde bulunan tüm dokuların anormal bir şekilde bir araya gelmesi ile oluşan bir tümördür. Boyutu 1,5-10 cm arasında değişkenlik gösterir. Tüm meme benign lezyonlarının %4-8'ini oluşturan bu lezyon pseudokapsül ile çevrelenir ve malign dönüşüm riski taşımaz. Klinik olarak sıklıkla palpe edilemez. Mamografik olarak saptanabilen lezyonlardır ve tanı bu yolla konur. İyi sınırlı olan bu lezyonlarda, mamografik olarak çevresel pseudokapsüle sekonder halo gözlenir ve lezyon içerisinde yağ dansitesinde komponentler bulunur. Bu bulguların saptanması ile tanı konur ve ileri incelemeye gerek yoktur. Ayrıca yağ komponenti yüksek lezyonlar lipom ile fibroglandüler komponenti yüksek olan lezyonlar ise fibroadenom ile karıştırılabilir. US, kuşkulu durumlarda, özellikle yoğun meme dansitesi arasında net olarak değerlendirilemeyen lezyonların sınırlarının belirlenmesinde yardımcı bir yöntemdir. Hipoekoik, iyi sınırlı ve iç yapısında yağ lobülleri içeren ve hipoekoik halo bulunan lezyonlar olarak izlenir. MRG'nin hamartom tanısında yeri yoktur 60. Ancak başka bir nedenle MRG inceleme yapılmış olgularda rastlantısal olarak izlendiklerinde, içerisinde yağ

komponenti bulunan, oval, düzgün sınırlı ve meme ile eş intensitede ancak heterojen kontrast tutulumu gösteren lezyonlar olarak görülürler 61.

3.2.2.4 Filloides Tümör

Sadece meme dokusunda gelişen fibroepitelyal bir tümördür. Periduktal stromadan kaynaklanır ve kistik boşluklar içerisinde yaprak benzeri proliferasyon oluşturur. Tüm meme tümörlerinin % 0,3'ünü oluşturur. Üçüncü ve beşinci dekadlar arasında pik yapar. Hızlı boyutsal progresyon gösterir ve sıklıkla 10cm boyuta ulaşır. Tüm filloides tümörlerin yaklaşık % 80'i benign karakterdedir (62-66). Olguların %5-20'sinde tümör maligndir ve uzak metastaz oluşturur. Filloides tümörlerde, rezeksiyon sonrası rekürrens riski (yaklaşık: % 30) yüksektir (65,66).

Mamografide kenarları düzgün, lobüle konturlu, yuvarlak ya da oval şekilli, homojen ve yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenir. Nadiren mikrokalsifikasyon ya da makrokalsifikasyon gözlenebilir. Bu tümörler US'de iyi sınırlı, oval veya yuvarlak şekilli tümörler olarak izlenir. Sıklıkla hipoekoik karakterdedirler ancak izoekoik görünümde olabilir. İç yapısında kistik odakların saptanması önemli bir özelliğidir. MRG'de, iyi sınırlı bu lezyonlar T1A'lı görüntülerde meme parankimi ile izointens karakterdedir ancak tümör içi kistik ya da nekrotik komponentler hipointens olarak izlenir. T2A'lı görüntülerde ise meme parankimine oranla izointens ya da hiperintens görünümündedirler. İV Gd sonrası T1A'lı görüntülerde tümörün solid komponentlerinde yoğun sinyal artımı izlenir. Kontrast tutulum paterni ile benign, "borderline" veya malign filloides tümör ayrımını yapmak mümkün değildir 67.

3.2.2.5 Lipom

Lipomlar yağ içeren benign meme lezyonları olup fizik muayenede yumuşak, mobil kitlelerdirler. Genellikle ciltaltı dokuda sınırlı olduklarından palpabl olup, mamografide çevre yağ dokusu gibi radyolüsen görünüm vermektedirler. İnce kapsülle normal yağ dokusundan ayrımı yapılabilmektedir. Bazı lipomlar ise sadece mamografik olarak saptanır 68.

Lipomların tanısında görüntüleme yöntemi olarak US ve mamografi yeterlidir. Biyopsi ancak malignite açısından şüpheli olgularda alınabilir. Genelde biyopsi yapmaya gerek yoktur. Şüphe duyulan olgularda tanıyı doğrulamak açısından meme

MRG'ye başvurulur. MRG'de homojen, ince kapsülü bulunan lezyonlar olarak görülür. MRG'de yağ baskılamalı sekanslarda total baskılanması, ayırıcı tanı için önemlidir. Liposarkomlardan kontrast madde tutulumu göstermemesi ve homojen yağ intensitesinde olması ile ayrılır 69.

3.2.2.6 Galaktosel

Laktasyon döneminde kadınlarda en sık benign meme kitlesidir. Laktasyon sırasında veya takip eden aylarda gelişen lezyon olup koyu kıvamlı süt içeren kistik yapı şeklindedir. Duktusun tıkanması sonucu sütün birikimi şeklinde oluşur 70.

US'de kolayca komprese olabilen tek ya da multi-loküle lezyonlar olarak izlenirler. Galaktoselin süt içeriğine bağlı olarak iç yapısı anekoik ya da hipoekoik gözlenir 71.

3.2.2.7 Benign Fibrozisler

3.2.2.7.1 Diyabetik mastopati ve fibrozis

İnsülin bağımlı diyabetik hastalarda izlenir. Olguların büyük çoğunluğu 40 yaş altındadır. Klinik olarak bilateral ya da unilateral, meme kitlesi ile gelen olguların mamografilerinde asimetrik dansite varlığı izlenir. Bu bulgular ile neoplazileri taklit edebilir ve ayırıcı tanı yapmak oldukça güçtür. US'de yoğun posterior akustik gölge oluşturan düzensiz sınırlı lezyonlar olarak izlenirler. Özellikle akut evrede MRG'de yoğun ve hızlı kontrast madde ile boyanma gösteren bu lezyonların malign lezyonlardan kesin ayrımı biyopsi ile yapılmaktadır 72.

3.2.2.7.2 Memenin fokal fibröz hastalığı

Memenin fokal fibröz hastalığı, duktusları ve asinusları çevreleyen fibröz konnektif dokuda proliferasyon şeklinde oluşmaktadır. Radyolojik olarak belirsiz konturlu kitleler, spiküle konturlu kitleler, ya da parankimal distorsiyon şeklinde nonspesifik bulgular vermektedir. Radyolojik olarak maligniteyi taklit ettiğinden travma, geçirilmiş operasyon veya biyopsi öyküsü yoksa olguya biyopsiyle tanı koymak gerekmektedir 73.

3.2.2.8 Adenozis

Terminal duktal segmentlerin mekik şekilli paralel dizilimleri ile seyreden proliferasyonunu yansıtan non-neoplazik bir olaydır. Künt duktal adenozis, sklerozan adenozis, mikroglandüler adenozis ve radyal skar gibi formları mevcuttur. Sklerozan adenozis genellikle diğer benign meme hastalıklarıyla birliktelik göstermektedir. Künt duktal adenozis en sık görülen tip olup lobül ile devam etmeyen aniden kesintiye uğrayan küçük duktusların proliferasyonu ile karakterizedir 74.

Mikroglandüler adenozis fibröz ve adipöz doku içinde lobüler bir dizilim olmaksızın rastgele yerleşen küçük glandların proliferasyonudur. Benign lezyon olmasına rağmen diğer tiplerle kıyaslamada malignite gelişme sıklığı daha fazladır. Sklerozan adenoziste stromal proliferasyon ve fibrozisle çevreleyen nodüler hiperplaziyi tanımlar. Karsinomayla karışabilir ancak lobüler konfigürasyon korunmuştur 74.

3.2.2.9 Diğer Nadir Benign Meme Lezyonları

Leiomyom, nörofibrom, nörolemmom, kondrom ve osteomalar nadir meme lezyonlarıdır. Sıklıkla düzgün sınırlı, yuvarlak veya oval morfolojide izlenerek fibroadenom benzeri bulgu vermektedirler. Kondrom ve osteomda ise fibroadenoma benzer matriks kalsifikasyonu izlenebilir. Tanı için biyopsi gerekmektedir 75.

3.2.3. Malign Neoplastik Meme Lezyonları

3.2.3.1 Karsinoma in Situ

3.2.3.1.1 Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

DKİS bazal membrana invazyon olmaksızın duktal epitel hücrelerin malign proliferasyonu ile ortaya çıkar. Meme kanserlerinin histopatolojik olarak heterojen grubunu oluşturur. En sık olarak 40-60 yaşlar arasında izlenirler. DKİS tüm meme kanserlerinin %0.8-5'ini oluşturur. Malign hücreler duktus boyunca yayılırlar, yalnızca duktal yapılar içersinde bulunurlar. Histopatolojik olarak komedo DKİS ve non-komedo DKİS olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılırlar. Komedo tip en malign tip olup, daha çok solid komponentten oluşur ve belirgin nekroz ile kalsifikasyon alanları gösterir. Non-komedo DKİS kendi arasında solid, kribriform, mikropapiller ve papiller olmak üzere gruplara ayrılmaktadır (75,76).

DKİS, meme MRG’de İDK’e göre okkült kalmaya eğilimlidir (77,78). Uygun bir teknikte yapılmış meme MRG’de invaziv kanserlerin önemli çoğunluğu saptanırken, DKİS vakalarının %5-60’ında yanlış negatif görüntü ortaya çıkabilmektedir. Meme MRG’de görülmeyen DKİS lezyonları küçük olmaya meyillidir ve histolojik örneklerde anjiogeneze bulguları olmayabilir 77.

DKİS’un intraduktal yayılımına bağlı olarak meme MRG’de lineer veya dallanan kontrastlanma paterni göstermesi beklenir. Bu patern İDK ile birlikte olsun ya da olmasın DKİS’da sıklıkla vardır (77,79,80). DKİS daha az sıklıkta, kümeleşmiş (clumped) görülümü ile beraber bölgesel kontrastlanma gösterebilir (27,78). DKİS bazen, özellikle invaziv kanserle ilişkili ise fokal kontrastlanan bir kitle olarak saptanabilir.

DKİS’nun kontrast tutulum dinamiği çeşitlilik gösterebilir (77,81,82). Yüksek grade DKİS lezyon odakları, malignite düşündürülen kontrast dinamikleri göstermeye eğilimliken (plato veya wash-out), birçok DKİS vakası benignite düşündürülen progresif kontrastlanma paterni gösterir (81-83). Bu nedenle özgül kontrastlanma paternleri olmaksızın, özellikle duktal veya segmental yayılım gösteren bölgesel kontrastlanma paternleri, DKİS’yu dışlamak için histopatolojik değerlendirilmelidir.

3.2.3.1.2 Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS)

Güncel sınıflamada LKİS karsinom olarak değil, ciddi bir lobüler atipi olarak kabul edilmekte ve sıklığı %0.8-6 arasında değişmektedir. Görülme yaşı ortalama 45 olup sıklıkla premenopozal dönemde rastlanır. Genellikle farklı nedenlerle uygulanan biyopsilerle veya cerrahi sonucu tanı almaktadır. Klinik olarak bulgu vermemekte, mamografi genellikle negatif, nadiren asimetrik opasite şeklinde bulgu vermektedirler. Meme MRG’de özgül bir bulgu vermemekle birlikte benign proliferatif süreçlere benzer bulgu vermektedirler 89.

3.2.3.2 İnvaziv Lobüler Karsinom(İLK)

İLK, tüm invaziv meme kanserlerinin sadece %10-15’ünü oluşturur 84. İLK, memede desmoplastik reaksiyon oluşturmaya meyilli değildir, bu nedenle klinikte veya görüntülemelerde ortaya çıkışı daha gecikerek olur. İLK, mamografide tespit edilen kanserler arasında, tespit esnasında sıklıkla daha zayıf prognostik özelliklerle birlikte olup daha büyük olmaya meyillidir 85. İLK’da bilateral kanser görülme

sıklığı daha yüksektir (%6-28) ve İDK'lı hastalara göre karşı tarafta meme kanseri bulundurma veya geliştirmeye yaklaşık iki kat daha yatkındır (86,87) .

İLK, İDK'ya benzer şekilde meme MRG'de fokal irregüler kitle olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca İLK, sıklıkla kontrastlanması devamlılık göstermeyen multipl küçük odak veya diffuz parenkimal kontrastlanma şeklinde görülebilir. Bu patern İLK'nın infiltratif büyümeye eğilimini yansıtır ve mamografide görülmesini zorlaştırır 17.

İnfiltratif büyümeye olan eğilimi nedeniyle İLK'nın meme MRG bulguları da belirsiz olabilir. İLK, İDK'a göre fokal olarak kontrast tutan kitle olmaksızın ortaya çıkmaya daha yatkındır ve belirsiz sınırlı kontrastlanma paterni, normal glandüler meme dokusu kontrast tutulumuna benzediğinden yanlış yorumlanabilir. İLK, meme MRG uygulanmasında yanlış negatif tanı alan hastalar arasında en sık histopatolojik tiptir 88. İLK'ların üçte biri dinamik incelemede giderek artan şekilde kontrast tutulum paterni gösterebilir veya belirgin kontrastlanma göstermez 80.

3.2.3.3 Medüller Karsinom

Medüller karsinom, belirli makro ve mikroskopik patolojik özelliklerin baskın olduğu bir invazif duktal kanser alt tipidir. Bunlar, sinsisyal büyüme paterni ve geniş periferik lenfanjitik yayılım gösteren iyi sınırlı tümörlerdir. Medüller karsinom İDK'ların %5-7'sini oluştururlar 90. Bunlar çoğunlukla unifokal tümörlerdir ancak vakaların %8-10'nunda multifokal gelişebilmektedirler. Bilateral medüller karsinom olguları da rapor edilmiştir. Bilateral olgular İDK'nın diğer alt tiplerine göre daha erken yaşta görülürler. BRCA1 mutasyonu taşıyıcılarıyla ilişkili ve daha iyi prognozludurlar 91.

Medüller kanserler, histolojik ve mamografik özellikleriyle korele, iyi sınırlı kontrast tutan lobüle kitleler olarak kendini gösterir. Medüller kanserlerin düzgün sınırlı olmaları sebebiyle meme MRG'de yanlışlıkla fibroadenom tanısı konulabilmektedir. Yüksek rezolüsyonlu meme MRG'de, fibroadenomların genellikle kontrast tutmayan septaları vardır ve progresif kontrast tutulum kinetiği gösterirler. Medüller kanserler T2A'lı kesitlerde hiperintens değildirler, internal septaları yoktur ve heterojen kontrast tutulumu gösterirler 92.

3.2.3.4 Müsinöz Karsinom

Müsinöz karsinom, müsin üreten bezlerle karakterize invaziv meme kanseri alt tipidir. Prognosu diğerler alt tiplerden daha iyidir ve metastatik lenf nodu daha nadir görülür. Mamografide müsinöz tümörler, iyi veya kötü sınırlı lobüle kitleler olarak görülebilir 93. Mamografide kötü sınırlı olan müsin içerikli meme kitleleri mikst tip müsinöz tümörleri düşündürür 94.

Bu tümörler yüksek müsin içeriğinden dolayı kendisine özgü meme MRG bulgularına sahiptirler. Bunlar, T2A'lı kesitlerde glandüler dokuya göre hiperintens ve T1A'lı kesitlerde parankime göre hipo veya izointensitir 22. Böylece, müsinöz tümörleri, T2A'lı kesitlerde normal dokuya izointens görünen diğer birçok meme malignitesinden farklılık gösterir. Müsinöz tümörün bu kendine has görüntüsü, T2A'lı kesitlerde hiperintensitenin daha sıklıkla lenf nodu ile immatür fibroadenomlar gibi benign lezyonlarla ilişkili olması nedeniyle yanılgı oluşturabilir 17.

3.2.3.5 Tubuler Karsinom

Tubuler kanserler, invaziv kanserlerin %1-2'sini oluşturur. Tubuler kanserler genellikle yavaş büyür ve metastazları diğer invaziv kanser formlarından daha az sıklıktadır 95. Tubuler kanserler sıklıkla mamografi ve meme MRG'de spiküle kitleler olarak ortaya çıkarlar ve çoğunlukla radyal skaradan ayrılmaları güçtür 96. Tübüler kanserin radyal skar içerisinde görülme insidansının sık olması tanıyı daha da zorlaştırır. Bu nedenle, spiküle veya stellat kontrast tutan bir meme lezyonu, dinamik kontrast tutma profiline bakılmaksızın karsinomu dışlamak için eksizyon gerektirir 17.

3.2.3.6 Memenin Paget Hastalığı

Meme başının meme kanseri tarafından tutulması (invazif veya in situ) Paget hastalığı olarak tanımlanır ve ilk olarak 1874'te James Paget tarafından tanımlanmıştır. Kadınlarda meme başında ve areolada ekzamatöz veya psöriatik değişiklikler vardır ve bunlar genellikle altta yatan maligniteyi teşhis etmede öncüdür. Kanser subareolar duktuslarla sınırlı olabilir veya meme başına doğru dilate duktuslarla beraber meme parenkiminin içine uzanabilir 17.

Paget hastalığında, bazı kadınlarda retroareolar tümör saptanabilmesine rağmen mamografi çoğunlukla normaldir 97. Mastektomi yapılmış invazif kanserli kadınlarda, meme başı tutulum olsun veya olmasın, meme MRG'nin doğruluk oranı %100 olarak saptanmıştır 98. Meme başının ve retroareolar kompleksin diffüz kontrastlanması malign tutulum düşündürürken tutulumun olmadığı veya karşı meme başında yalnızca lineer yüzeysel kontrastlanma görülür 17.

3.2.3.7 İnflamatuvar Karsinom

İnflamatuvar meme kanseri, meme kanserlerinin farklı bir alt tipini belirtmek yerine cilt lenfatiklerine tümöral infiltrasyon gösteren klinik bir antitedir. Diffüz meme ödemi, eritem, cilt kalınlaşması ve aksiler adenopati gibi mastit benzeri belirti ve bulgular inflamatuvar meme kanserinin karakteristik bulgularıdır. Semptomlar ampirik ilaç tedavisine yanıt vermezse, tanı koymak için cilt biyopsisi yapılır 17.

İnflamatuvar meme kanserinin meme MRG bulguları, mamografi ve fizik muayene bulgularını takip eder. Diffüz veya peritümöral meme ödemi T2A'lı kesitlerde görülebilir. Cilt kalınlaşması ve trabeküler kalınlaşma sıktır. Kontrast uygulamasını takiben genellikle mastitteki benzer şekilde veya daha fazla diffüz kontrastlanma görülür 99. Klinik olarak inflamatuvar kanser şüphesi olan ancak tanısı doğrulanmamış kadınlarda fokal kontrastlanmanın en fazla olduğu dokudan biyopsi yapmada rehber olarak meme MRG faydalı olabilir 17.

3.2.3.8 Meme Metastazları

Meme metastazları nadiren diğer organlardan hematojen ve lenfatik yolla ulaşmaktadır. Meme metastazları, tüm meme malignitelerinin %1-2'sini oluşturur. Memeye en sık karşı memeden, lenfoma, malign melanom, yumuşak doku sarkomları, granülositik sarkom, akciğer karsinomu, mide, prostat, over ve serviks malignitelerinin metastazları görülebilir. Metastazlar en sık soliter ve düzensiz konturlu kitleler şeklinde görülür. % 85'i unilateral ve soliterdir 100.

3.3. Meme Görüntüleme Yöntemleri

3.3.1. Mamografi

Memenin temel inceleme yöntemidir. Asemptomatik kadınlarda tarama amaçlı (tarama mamografisi) ya da tanı amacıyla, semptomatik hastalarda ise tedavinin planlanması (tanısal mamografi) için kullanılabilir. Tarama mamografisinde amaç herhangi bir klinik bulgu vermeden kanserin saptanmasıdır. Tarama mamografisinin meme kanserinden kaynaklanan ölümleri %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Tanısal mamografi incelemesi ele gelen kitle, ağrı, meme başı akıntısı, tarama mamografisinde anormallik gibi durumlarda yapılmalıdır 101.

Mamografik inceleme konvansiyonel ekran-film mamografisi, tam saha dijital mamografi ve dijital aksesuarı olan konvansiyonel sistemlerle yapılabilir. Konvansiyonel ekran-film mamografisinin mükemmel bir doku kontrastı ve rezolüsyonu vardır. Tam saha dijital mamografide pencere ayarları değiştirilerek parlaklık ve kontrast ayarlanabilir ve görüntüler büyütülebilir 102. Dijital sistemin bilgisayar ortamında bilgileri saklayabilme avantajı da vardır 103.

Standart mamografide mediolateral oblik (MLO) ve kraniokaudal (CC) projeksiyonlar kullanılmaktadır. Şüpheli bölgelerin daha ayrıntılı incelenmesi amacıyla düz lateral görüntü, aksiler kuyruk görüntüsü, vadi görüntüsü (cleavage), spot kompresyonlu magnifiye görüntüler ve yuvarlanmış görüntüler alınabilir 103.

Mamografide amaç malignite bulgusu olabilecek asimetrik dansite, parankimal kontur değişikliği, yapısal distorsiyon ve bir tümör ile birlikte olsun ya da olmasın mikrokalsifikasyonları saptamaktır 104.

Mamografinin sensitivite ve spesivitesi yüksek oranda meme parankiminin kompozisyonuna bağlıdır. Bu da yaş, geçirilmiş girişimsel işlemler ve hormonal denge ile ilişkilidir. Artan yaş ile birlikte memede genellikle yağ replasmanı görülür. Bu da anormalliklerin görülebilirliğini artırır. Kistler ve solid tümörler mamografide her zaman ayırt edilemezler. Aynı zamanda bazı karsinomlar benign, bazı benign lezyonlar da karsinom görünümü verebilirler 105.

3.3.2. Ultrasonografi

US, mamografiyi tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemidir. Ucuz olması ve iyonize radyasyon içermemesi avantajlarından. Mikrokalsifikasyonların ve derin yerleşimli lezyonların saptanamaması ise dezavantajlarından 105.

Semptomatik hastaların değerlendirilmesinde, mamografide saptanan kitlelerin incelenmesinde ve solid-kistik ayrımı ile bazı kitlelerde benign-malign ayrımının yapılmasında kullanılır 106. Ayrıca enfeksiyöz bir memede abse araştırılmasında, meme kanseri tedavisinden sonra inceleme amacıyla, aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde ve girişimsel işlemlerde kılavuz olarak kullanılır 107.

Malign lezyonların sonografik özellikleri spiküle kontur, belirgin hipoekojenite, gölgelenme, kalsifikasyon, duktal uzanım, dallanma paterni ve mikrolobulasyon olarak sıralanabilir. Sadece bir tanesinin varlığı lezyonun benign olarak kabul edilmemesi için yeterlidir. Sonografik benign özellikler yoğun hiperekojenite, elipsoid konfigürasyon, hafif bilobulasyon veya trilobulasyon, ince ekojenik psödokapsül ve malign bulguların olmamasıdır 108.

3.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)

3.3.3.1 Konvansiyonel MRG

MRG yumuşak doku çözümleme gücü en yüksek radyolojik görüntüleme yöntemidir. Bu özelliği ile başta santral sinir sistemi olmak üzere vücutta tüm yumuşak dokuların görüntülenmesinde kullanılır 109 . Memenin MRG son yıllarda artan bir hızla gelişme göstermiş ve meme görüntüleme teknikleri arasında önemli bir yer edinmiştir. Meme MRG, meme kanserinde pek çok çalışmada duyarlılığı %90'ın üzerinde olan görüntüleme yöntemidir 110. İnvazif meme kanserinde meme MRG'nin duyarlılığı %100'e yaklaşmaktadır. İn situ tümörler için %40–100 arasında bildirilen duyarlılık oranları nedeniyle, meme MRG'nin bu konuda çok başarılı olmadığı kanısı uyanmışsa da, son yıllarda uygun teknik ve değerlendirme kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalarda oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir 111. Yüksek kontrast rezolüsyonu, kesitsel ve multiplanar görüntülemeye izin vermesi, iyonizan radyasyon içermemesi ve dinamik incelemeye izin vermesi nedeni ile MRG meme görüntülemesinde önemli bir tamamlayıcı tanı aracı konumundadır.

Tüm yararlılıklarına rağmen meme incelemede MRG'nin birçok kısıtlaması mevcuttur. Tüm MRG'lerde olduğu gibi vücutlarında kardiak pacemaker olanlar, metalik protez ve fragmanlar, ferromanyetik vasküler klipler, metalik implantları olan hastalarda görüntüleme kontrendikedir. Mutlak kontrendikasyonlar dışında en önemli limitasyonu, meme kanserinin önemli bir belirtici olan mikrokalsifikasyonları belirlemede yetersizliğidir 115. Ayrıca MRG'nin önemli dezavantajlarından birisi göreceli olarak diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha pahalı ve ulaşılması zor bir yöntem olmasıdır.

Meme MRG endikasyonları arasında; kitlenin gerçek boyutunun ve multisentrisitesinin gösterilmesinde mamografi, US ve fizik muayeneden duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması nedeni ile preoperatif değerlendirmede, postoperatif rezidü tümör dokusunun değerlendirilmesi, kuşkulu fizik muayene ardından yapılan negatif konvansiyonel inceleme sonrası lezyon varlığının saptanması, yüksek riskli genç hasta popülasyonunun değerlendirmesi, meme implantlarının değerlendirilmesi, meme kanseri cerrahisi sonrası nüks lezyonların saptanması bulunmaktadır (112,113). Tüm bunlara ek olarak, son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle neoadjuvan kemoterapi sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntülemenin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir 114.

Menstrüel siklus sırasında meme dokusunda izlenen değişiklikler özellikle premenstrüel dönemdeki hastaların değerlendirilmesinde sorun oluşturmaktadır. Özellikle premenopozal dönemde fibroglandüler doku ve benign meme lezyonları, malign lezyonları taklit edecek şekilde kontrast tutulumu gösterebilmektedir. Siklusun ikinci yarısında stroma gevşer, hormonların uyarısı ile meme dokusunda ödem izlenir. Normal meme dokusu menstrüasyon öncesi haftada kontrast tutulumu gösterebilir. Yalancı negatiflikleri önlemek için proliferatif faz olan menstrüel siklusun ikinci döneminde görüntüleme yapmamak ve siklusun 7 ile 14. günleri arasında görüntüleme yapmaktır 116.

Meme MRG'nin kanseri görüntülemedeki başarısı tümör dokusunda vaskülarizasyonda artış ile gelişmektedir. Kontrast ajanlar ekstrasellüler alanda dağılmakta ve vaskülarizasyonu yüksek olan dokularda birikim göstermektedir 118. Bir cm'den büyük kanserlerin çoğu çeşitli faktörler salgılayarak mevcut ve yeni kapiller damarların gelişimine yol açarlar. Tümörler, artmış vaskülarizasyon

nedeniyle, normal fibrolandüler dokuya göre daha hızlı ve yoğun şekilde kontrast maddeyle boyanır. Kontrast tutuş hızı damarlanma miktarı ve dağılımı ile direkt ilişkilidir. Buna karşın malign neovaskülogenezde oluşan damarların zayıf endotelleri ve arteriyovenöz şantlar nedeniyle kontrast madde hızla damar dışına çıkar (wash-out) (118). Kontrast tutma paterni malign ve benign lezyonların ayırıcı tanısında önemli bir parametredir. Ancak damarlanma miktarının bazı benign lezyonlarda yüksek, buna karşın malign histolojik alt tiplerde düşük olabilmesi ayırıcı tanıda zorluğa neden olmaktadır. Ayrıca damarlanma miktarının dışında, doku relaksasyon zamanı, damar yapısı, permeabilite ve interstisyel basınç gradientleri gibi farklı parametreler de kontrast tutuş paterni üzerine etki eder (119,120). Bu nedenle, meme MRG değerlendirilirken kontrast maddeyle boyanma paterninin yanı sıra mutlaka morfolojik bulguların da göz önünde bulundurulması gereklidir 118.

3.3.3.2 Difüzyon MRG

Difüzyon MRG hücresel düzeydeki difüzyon ve perfüzyona duyarlıdır. Hücresel düzeydeki sıvı hareketi izotropik ya da anizotropik olabilir. İzotropik hareket her yöne eşit randomize harekettir. Anizotropik difüzyon hareketi ise farklı yönlerde, farklı oranlarda ortaya çıkan hücresel difüzyondur. Difüzyon hücrelerin termal enerjilerine bağlı rastgele hareketleridir. Hücre içi ve dışındaki su miktarındaki farklılıklar dokulardaki difüzyon özelliklerinin çeşitliliğini ortaya çıkarır. Bu çeşitlilikler, dokudaki patolojik durumları açıklamaya yardımcı olur 121. DAG'nin temel fizik prensibi, moleküllerin rastgele difüzyonu ile değişen manyetik alanların, salınım fazlarında bozulmaya (dephase) ve sinyal kaybına yol açmasıdır. Bu etki standart görüntülerde fark edilemeyecek kadar azdır. Difüzyonun bu etkisini belirginleştirmek için, uygun bir sekansı difüzyona duyarlılaştıran güçlü gradientler kullanılır. Difüzyon sinyali, difüzyonun oluşturduğu intravoksel dephase ve neden olduğu sinyal kaybı şu formül ile belirtilir:

$$S / S_0 = \exp (-b.D) \quad b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

S / S₀: Difüzyona duyarlı gradient kullanılan (S) ve kullanılmayan (S₀) görüntüler arasındaki sinyal intensite oranları, D: Difüzyon katsayısı (Moleküllerin fiziksel özelliklerine ve ısıya bağlıdır. Su gibi küçük moleküllerde yüksek iken, protein gibi

büyük moleküllerde difüzyon katsayısı düşüktür), γ : Giromanyetik oran, G : Uygulanan gradiyentin amplitüdü, δ : Uygulanan gradiyentin süresi, Δ : Gradyentler arasındaki süre, b : Difüzyon duyarlılığı oluşturan gradiyentin gücünü uygulama aralığını ve süresini ifade eder. Bu değer ne kadar yüksek tutulursa difüzyon duyarlılığı o kadar artar ve görüntü üzerindeki etkisi de belirginleşir. Biyolojik sistemlerde sinyal kaybına difüzyondan başka faktörler de etki eder. Bu nedenle D yerine ADC (Apparent Diffusion Coefficient) terimi kullanılır 109. Difüzyon MRG’de kullanılan teknikler şu şekilde açıklanabilir:

- **DAG:** Görüntü oluşumunda difüzyonun yönü ve büyüklüğünün yanı sıra, T_2 sinyalinin de rol oynadığı yöntemdir. Bazı dokularda mikroyapı dizilimleri nedeniyle difüzyon belli yönlerde kısıtlanır (anizotropik difüzyon). Uygulanan gradiente paralel liflerde difüzyon hızlı iken, buna dik olanlarda difüzyon kısıtlıdır. Genel değerlendirmelerde bu etkinin bilinmesi önemlidir.

- **Trace DAG:** Her yöndeki (x,y,z) difüzyon vektörlerinden elde edilen sinyallerin postprocessing işlemleri ile ortak bir sinyale dönüştürülmesi esasına dayanır. Bu yöntemde yön bağımlılığı ortadan kalkmış olur. Sinyali oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T_2 sinyalidir.

- **ADC haritası:** Ölçülen difüzyonun mutlak değerini ifade eder. Görüntüler piksel tabanında elde edilen verilerin işlenmesi ile oluşturulan sentetik imajlardır. Difüzyonun yönü ve T_2 etkisinden bağımsız olarak yalnızca difüzyon büyüklüğü ile sinyal oluşturulur. Kısıtlanmış difüzyonda düşük ADC değerleri ve düşük sinyal izlenirken, artmış difüzyonda yüksek ADC değerleri ve yüksek sinyal izlenir. DAG görüntülerde ise bunun tam tersidir. Yani kısıtlanmış difüzyon yüksek sinyalli, artmış difüzyon düşük sinyalli olarak izlenir. Difüzyon MRG, SE sekanslar ile uygulanabilirse de, günümüzde en sık single shot echo planar görüntüleme (SSEPI) sekansı ile uygulanmaktadır. SE sekansta, 180° radyofrekans (RF) pulsundan önce ve sonra güçlü bir gradiyent puls çifti eklenerek difüzyon duyarlılığı oluşturulur. Bu sekansta dezavantajlar sinyal/gürültü oranının düşüklüğü ve hareket artefaktlarına olan duyarlılıktır. EPI sekansında ise eşit büyüklükte, ancak ters yönde gradiyent puls çifti eklenir. Bu gradiyentler her üç yönde de çalıştırılarak görüntüler elde edilir. Gradyentlerden ilki protonlarda dephasing oluşturur, ikinci gradiyent ise rephasing

oluşturur. Ancak hareketli protonlar yeterince rephase olamazlar ve sinyal kaybına neden olurlar. Kısıtlanmış difüzyonu olan protonlar ise tam olarak rephase olurlar ve yüksek sinyale neden olurlar. Klinik olarak en önemli kullanım alanı erken dönem serebral infarktın tanısıdır. Diğer kullanım alanları kistik beyin tümörlerinin abseden ayırımı, epidermoid ile araknoid kist ayırımı, hidronefroz ile piyonefroz ayırımı, malign ile benign kemik ödemi ayırımıdır. Son yıllarda meme kitlelerinin görüntülenmesinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır 122.

3.3.3.3 DTG

Moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest devinimine "Brownian hareket" denir. Oluşan bu devinim molekülün boyutuna, ortamın ısı ve yoğunluğuna bağlıdır. İdeal ortamda ısı kaybı olmadıkça bu hareket tetiklemesiz başlar ve her yönde birbirine eşit olacak şekilde sonsuza dek sürebilir. Bu şekilde oluşan serbest devinime izotropik hareket denir. Serbest su protonlarının yaptıkları bu Brownian hareketin her üç yönündeki bileşeninden bir ya da daha fazlasının, dokudaki bir takım anatomik ya da fizyolojik engeller nedeniyle kısıtlanmasına, diğer bir deyişle Brownian hareketin yön bağımlı değişikliklerine anizotropi denir. Doku içindeki farklı hücre ve yapıların, farklı dizilim, zar geçirgenliği, homojenite, mikroyapı ve mikrodinamiklere sahip olması bu anizotropinin temel kaynağı olmakla birlikte, tam bir açıklaması henüz yoktur. İzotropik ortamda ortogonal planlar arasındaki difüzyon gradiyentleri arasında bir etkileşim olmazken, anizotropik ortamda farklı etkileşimler ortaya çıkar. Hücre dışı sıvı içindeki protonların difüzyonu hızlı olup, anizotropiye olan katkısı yaklaşık %82,5 oranındayken, akson ya da hücre içi sıvılardaki protonların hareketleri yavaş ve toplam anizotropiye olan katkıları yaklaşık %17,5 düzeyindedir 123. Tüm protonların difüzyonu izotropik özellikte olmadığından ADC ile tüm özellikleri tanımlanamaz ve bu da ADC'nin tensör şekline dönüştürülmesi zorunluluğunu ortaya çıkarır. Tensör, karmaşık fiziksel bir fenomenin özelliklerini tanımlayan matematiksel bir işlemdir ve üçten fazla elemana dayanarak tanımlanabilen vektör niceliği şeklinde gösterilir. Difüzyon tensörü ise, basit anlamda difüzyonu üç boyutlu ortamda tanımlayan matematiksel model (denklem 1a) olarak tanımlanabilir 124. Temel olarak, istenilen bir yöndeki difüzyonu ya da ortamdaki maksimum difüzyonun yönünü tanımlamak için kullanılan ve birden fazla yöndeki difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayısal

matrikstir. Basit bir tensör oluşturmak için en az 6 yönde difüzyon gradiyentinin ($b=700-1000 \text{ sn/mm}^2$) uygulandığı ve 1 adet ($b=0 \text{ sn/mm}^2$) uygulanmadığı toplam 7 ölçüm gerekir 125. Difüzyon tensörü, difüzyonun yönü konusunda bilgi verirken ADC'nin aksine difüzyonun oranı hakkında bilgi taşımaz.

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad \text{denklem 1a}$$

$$E = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \quad \text{denklem 1b}$$

Bu matriks ortogonal planlarda uygulanan görüntüleme ve difüzyon gradiyentleri arasındaki olası ilişkileri tanımlar. Tensör formunda D üç temel değere (D_{xx} , D_{yy} ve D_{zz}) sahip olup, tensörün simetri özelliklerine göre ($D_{xy}=D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$, $D_{yz}=D_{zy}$) en az altı birbirinden bağımsız ölçümün yapılması gerekir. Bu matriks, her hangi bir yöndeki difüzyonu tanımlayan, uzun aksı ortamdaki maksimum difüzyonun yönüne paralel olan elipsoid şeklinde gösterilir. Tensör matriksi “diyagonalizasyon” denen matematiksel bir işlemin ürünüdür (denklem 1b). Matriks işlemi ile değişik yönlerdeki 3 eigen değer ile 3 eigen vektör (λ) hesaplanır. Diyagonalizasyon, elipsoidin üç temel aksına paralel olan ve bu yönlerdeki görünür difüzyonu tanımlayan eigen değerlere (λ_1 , λ_2 , λ_3) sahip üç eigen vektör setinin yaratılması işlemidir 125. Ortamdaki maksimum difüzyonu göstermek için, hangi yönde olursa olsun en büyük üç eigen değer ile bunlara karşılık gelen üç eigen vektör seçilir ve daha sonra bir voksel içindeki en büyük difüzyonel vektörün beyaz cevher yollarına paralel dizildiği varsayımından hareketle, 2D ve 3D vektörel alanlar hesaplanabilir. Voksel boyutları genelde 1-5 mm olup DTG ile bu voksel içindeki su moleküllerinin ortalama difüzyon özellikleri ölçülür ki bu yöntemin en temel dezavantajıdır.

DTG, temelde difüzyonun yöne bağımlı etkilerini ortadan kaldıran ve saf difüzyon görüntüsü sağlayan bir yöntemdir. Bu amaçla çok kesitli SSEPI sekansı kullanılır. Paralel görüntüleme Sensitivity Encoding for Fast MRI (SENSE faktör 1.5-3.0) veya Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction (PROPELLER) gibi tekniklerle birlikte uygulandığında, hem görüntü distorsiyonları azalır hem de daha kaliteli görüntüler elde edilebilir. Çok kanallı (8-20) sargı sistemleri tercih edilir. En az 6 farklı yönde gradiyent uygulaması gerekliyse de, kaliteli bir görüntü için genelde 23-30 farklı yönde gradiyent uygulanır. High angular resolution diffusion weighted imaging (HARDI) sekansı, bu amaçla geliştirilmiş, matematiksel olarak bir seri yüksek seviyeli küresel harmonik fonksiyonların kullanıldığı, en yeni ve hızlı sekanslardan biridir 126. Bu sekans 43 ila 500 ayrı yönde difüzyon gradiyenti uygulamasına olanak tanır ve bu sayede tüm difüzyon tensörleri gerçeğe yakın oranda saptanabilir 126. En son DTG'ye ek olarak, anatomik baz görüntü oluşturma için, 3D GRE T1 ağırlıklı görüntüler alınır. Elde edilen dataya değişik postprocessing işlemleri uygulanır. Bu işlemler arasında klasik MRG sekanslarında da uygulanan eddy current düzeltme, özel ortalama (median) filtre gibi uygulamalarının yanı sıra T2 sinyal eliminasyonu, gerekirse yön ve eigen değer düzeltmesi, diyagonalizasyon, D değeri hesaplama (tensor decoding), izlem (tracking) hesapları gibi DTG'ye özgü işlemler de uygulanır 126. Hareket, eddy akımları, manyetik duyarlılık (susceptibility), gürültü (image noise), lineer olmayan gradiyentler, shimming hataları ise DTG'de izlenen artefaktların temel kaynaklarıdır. Sonuçta difüzyon tensör bilgisini içeren baz haritaları çıkartılır. Bir dokudaki anizotropi miktarını saptamak için, eigen değerlerinden yararlanılarak hesaplanan farklı anizotropi ölçekleri kullanılır 126. Bu ölçekler içinde izotropik difüzyonu en iyi tanımlayanı ortalama difüzyon (D) ya da diğer adıyla görünür difüzyon katsayısıdır. Ancak anizotropik ortamlarda, D katsayısı yetersiz kalmaktadır. Anizotropi derecelerini belirlemek için “fraksiyonel anizotropi” (FA) ve “görece (rölatif) anizotropi” (RA) değerleri kullanılmaktadır. Fraksiyonel anizotropi, difüzyon vektörünün anizotropik difüzyona bağlı kısmını, RA ise anizotropik difüzyonun izotropik difüzyona oranını temsil eder. Sık kullanılan bir diğer değer ise, “oylum oranı”dır (Volume Ratio: VR). Bu değer elipsoid hacminin izotropik küre hacmine oranını temsil eder. İzotropik ortamlarda FA ve RA değerleri 0, VR değeri

1, anizotropik ortamlarda FA değeri 1, RA değeri $\sqrt{2}$, VR değeri ise 0'a yakındır. FA, RA ve VR değerleri arasında gürültü duyarlılığı ve sinyal-gürültü oranlarını içeren bazı karşılaştırmalar yapılmış ancak tutarsız sonuçlar yayımlanmıştır [128]. FA haritaları, daha ayrıntılı anizotropi bilgisi ve en yüksek sinyal-gürültü oranı içerir. VR haritalarında düşük ve yüksek anizotropi alanları arasındaki en güçlü kontrast sağlanır ancak gürültü artar ve anizotropi derecesi düşük olan alanlarda çözünürlük azalır. RA ise FA ve VR arasında yer almakta, iki değerlerin özelliklerini birleştirmektedir. RA, yüksek derecelerdeki anizotropi değişimlerine duyarlıdır, ancak beyaz maddedeki anizotropi düzeyi için 0,3-0,4 FA değeri RA'dan daha güvenilirdir. Difüzyon tensör verisinden farklı algoritma ve post-processing işlemleri ile iki farklı görüntü elde edilir. Bunlardan ilki renk kodlu görüntüler (color encoded images) diğeri ise traktografi haritalarıdır. Renk kodlu görüntülerde difüzyon tensör verisindeki x, y ve z yönündeki majör eigen-vektör bileşenleri, RGB renk bileşenlerine çevrilir. Kırmızı ile sağdan sola, yeşil ile önden arkaya ve mavi ile yukardan aşağı olan anizotropi kodlanırken, FA miktarı ise parlaklık olarak ifade edilir.

Görüntü tabanlı yöntemlerde her bir vokselin anizotropisi saptanır ve gerekirse “volume rendering” uygulanarak 3 boyutlu (B) görüntüler elde edilebilir. Bu amaçla kullanılan diğeri bir yöntem ise sembolik (geometrik) gösterim metodudur. Burada her bir voksel içindeki anizotropi miktarı azdan çoğa doğru küreden elipse doğru giden değişik grafikler kullanılarak tanımlanır. Renk kodlu görüntülere göre daha az kullanılmakla beraber bir voksel içindeki difüzyon tensörünün gerçek yön ve değerini göstermesi nedeniyle diğeri göre göreceli olarak daha gerçekçi ve kolay anlaşılır bir yöntemdir.

3.3.3.4 DAG ile DTG arasındaki temel farklar

DAG tek boyutlu, DTG ise üç boyutlu bir tekniktir. Her bir DTG için yönsüz (scalar) b değeri hesaplanırken, DTG'den elde edilen her bir DTG serisi için simetrik b matrisi kullanılır. Bu b değeri, bir yöndeki tüm görüntüleme gradiyent ve difüzyon özelliklerinin, MRG sinyali üzerindeki artış etkisini tanımlarken, b matrisi ise her üç yönde (x, y, z) uygulanan tüm gradiyent dalga formlarının MRG sinyali üzerindeki artış etkisini tanımlar. DAG'de, tek bir seri görüntüleme ve bunlarda

kullanılan farklı yönsüz b faktör seti ile belli bir yön boyunca oluşan ADC değişimleri, lineer regresyon kullanılarak hesaplanır. DTG'deki D değeri ise, her üç yönde uygulanan farklı b matriks değerleri ile elde edilmiş DAG setlerinden çok değişkenli lineer regresyon kullanılarak hesaplanır. Sonuçta; x, y, z koordinat sisteminde (scanner geometrisi) elde edilen data yönü difüzyon bilgisince tanımlanan yeni bir koordinat sistemine çevrilir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Hastalar

Çalışma Eylül-Ocak 2012 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışmamızda, Genel Cerrahi Polikliniği tarafından meme MRG yapılması için anabilim dalımıza gönderilen ardışık 84 hasta prospektif olarak incelendi. Uygun teknikle incelemesi tamamlanabilen, solid kitle tanımlanan ve tanısı kor biyopsi(n=39), cerrahi(n=11), klinik-radyolojik takip ve değerlendirme (n=2) ile konmuş 52 hasta çalışmamıza dahil edildi. Biyopsi ve cerrahi işlem uygulanmayan hastalar(n=2), en az 2 yıllık MRG takibi ile değerlendirildi.

Çocuk hastalar, memeye yönelik operasyon, radyoterapi, kemoterapi uygulanan hastalar, tetkik sırasında yeterli kooperasyon gösteremeyen hastalar, klostrofobi, kronik böbrek yetmezliği, kalp pili gibi MRG kontrendikasyonu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı (n=17). Ayrıca biyopsi ve cerrahi işlem uygulanmayan, klinik ve MRG takibi iki yıldan kısa süreli hastalar çalışma dışı bırakıldı (n=15).

Premenopozal dönemdeki hastaların MRG incelemeleri menstrüel siklusun 7-14.günleri arasında gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen 52 kadın hastanın yaşları 21-73 (ortalama=45.11±12.64) arasında değişmekte idi. Hastalardan 35'i premenopozal, 17'i postmenopozal dönemde idi. Hasta grubunun temel demografik verileri ayrıntılı olarak tablo 1'de gösterildi.

Radyolojik inceleme tamamlandıktan sonra radyolojik ve/veya klinik gereklilik durumunda kor biyopsi yapıldı.

Çalışmamız için, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. İlgili klinik tarafından MRG için yönlendirilen tüm hastalardan örtülü onam alınmıştır.

Tablo 1. Benign ve malign lezyonların pre-postmenopoz durumu ve yaşa göre dağılımı.

	Benign (n)	Malign (n)
Hasta sayısı (n=52)	24	28
Premenopoz (n=35)	18	17
Postmenopoz (n=17)	6	11
Yaş (ort±ss)	42.36±12.04	47.40±12.87

4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

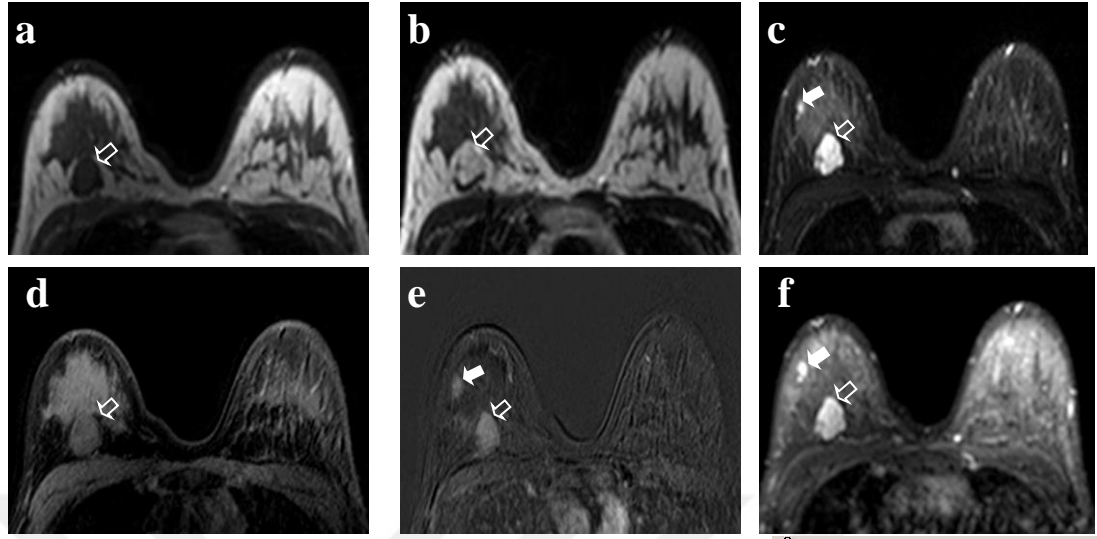
Tüm hastaların MRG incelemesi hastanemizdeki 3 T MRG cihazı (Philips Achievea İntera Release, Einthoven, Netherlands) ile 4 kanallı faz dizilimli Sense meme sargısı kullanılarak yapıldı. Anabilim dalımız rutin meme MRG protokolü, pron pozisyonda elde edilen aksiyel yağ baskılı ve baskısız TSE T1, T2A'lı TSE, kontrastlı gradient eko T1 A'lı dinamik ve geç fazlı aksiyel görüntüleri içermektedir. Dinamik çalışma için T1 A'lı Fast Field Eko (FFE) sekansında aksiyel düzlemde her kesit için 8 görüntü ile elde edildi. Gd içeren kontrast madde intravenöz olarak 0.1-0.2 mmol/kg dozda manuel olarak 20 sn. içinde verildi. Elde olunan dinamik görüntüler Philips MRG konsolunda standart olarak bulunan subtraksiyon programı

kullanılarak, piksel bazında kontrast öncesi görüntüler, karşılığı olan kontrast sonrası görüntülerden çıkarılarak kontrastlanma profilinin ortaya konmasında yardımcı olan subtrakte seriler elde olundu. İşlenmemiş başlangıç dinamik seri görüntüleri bölümümüzde bulunan iş istasyonuna (Release 2,5,3,0 2007-12-03, Philips Medical Systems) dijital ortamda aktarılarak lezyonların zaman sinyali intensite eğrileri çizdirildi. Hastalara rutin meme MRG tetkikine ek olarak kontrast madde verilmeden önce DAG ve DTG sekansları uygulandı. DAG'ler aksiyel planda, single-shot turbo spin-echo echo-planar görüntüleme (SSh-TSE-EPI) sekansı kullanılarak her 3 yönde (x,y,z) difüzyon duyarlı gradientler uygulanarak 5 farklı b değeri ($b=0, 50, 850, 1000$ ve 1500 sn/mm^2) ile elde edildi. İzotropik görüntüler x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak cihaz tarafından oluşturulan ve yöne bağlı sinyal değişikliklerini ortadan kaldıran trace görüntülerden ibaretti. İzotropik görüntülere ait ADC haritaları cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu. DTG ise yine aksiyel planda SSh-TSE-EPI sekansı ile 16 yönde, iki farklı b değerinde ($b=0$ ve $b=1000 \text{ sn/mm}^2$) difüzyon duyarlı gradientler uygulanarak elde edildi.

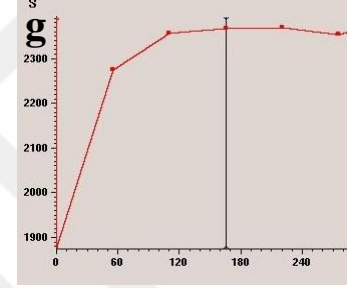
MRG prosedürü ortalama 30-35 dk. idi. Rutin meme MRG parametreleri tablo 2'de, sekanslara ait örnek görüntüler şekil 1'de gösterildi. Ayrıca ek olarak aldığımız DAG ve DTG parametreleri tablo 3'te, sekanslara ait örnek görüntüler şekil 2'de gösterildi.

Tablo 2: Çalışmada kullanılan rutin meme MRG sekans ve parametreleri.

Sekans	TR (ms)	TE (ms)	SENSE Faktörü	Matriks	NEX	Kesit kalınlığı (mm)	Kesitler arası Boşluk (mm)	FOV (mm)	Döndürme açısı (derece)	Süre	TSE faktör
T1 TSE	585	9	2	168x199	1	2.5	0	250x286	90	1dk.57 sn	6
T2 TSE	6640	120	2	212x164	1	2.5	0	168x167	90	2dk.12 sn	6
T2 SPAIR	4529	101	2	168x195	1	2.5	0	250x392	90	3dk.1 sn	26
Dinamik MRG	4.7	2.3	2	252x339	1	1	0	250x418	12	7dk.22 sn	54
Postkontrast T1 SPAIR	537	9	2	168x178	1	2.5	0	250x392	90	2.30 dk.	5

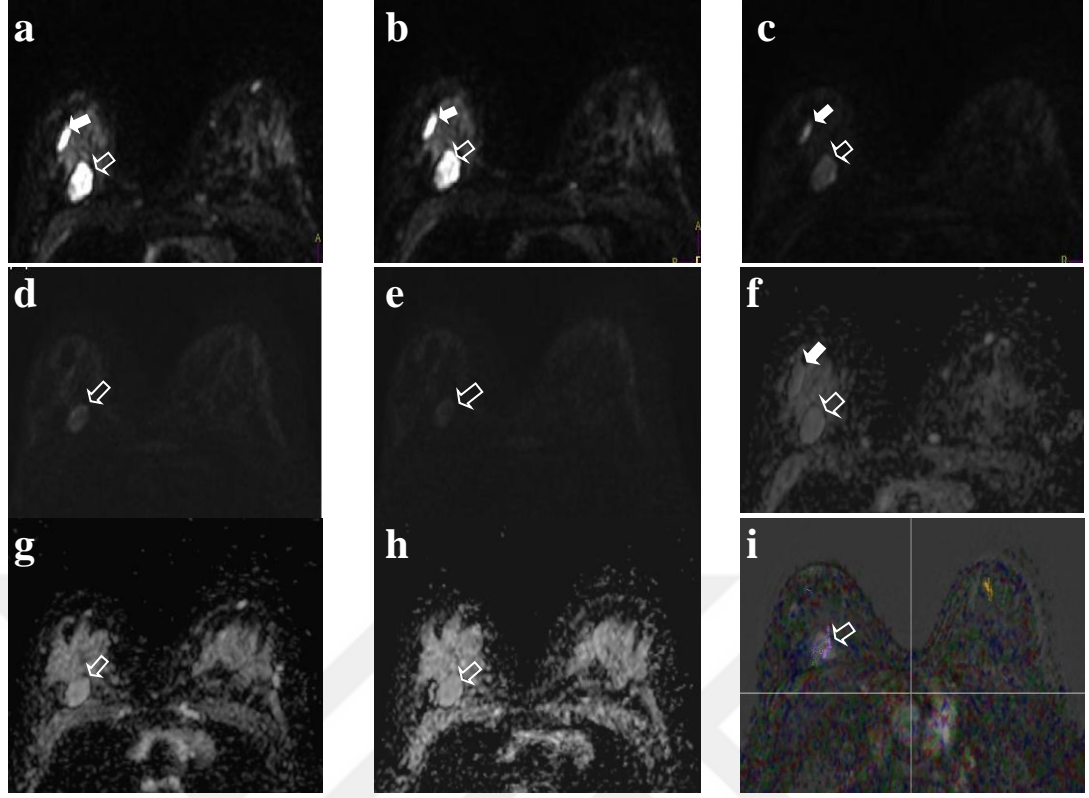


Şekil 1. Rutin incelemede alınan konvansiyonel MRG sekanlarına ait görüntüler. Aksiyel planda a.T1A TSE, b. T2A TSE, c. T2A SPAIR, d. Dinamik, e. Subtraksiyon, f. Kontrast sonrası T1A SPAIR görüntülerde sağ memede, fibroadenom histopatolojik tanıli olan iki kitle (ok, açık ok)



Tablo 3: Çalışmada kullanılan DAG ve DTG sekanları ve parametreler.

Sekans	TR (ms)	TE (ms)	Sense Faktörü	Matriks	NEX	Kesit kalınlığı (mm)	Kesit arası boşluk (mm)	FOV (mm)	Difüzyon Gradientleri	Süre	EPI faktör
DAG	13310	68	1	124x186	1	2.5	0	377	4 yönde (x,y,z)	52 sn	97
DTG	10461	55	2	164x96	2	2	0	324	16 yönde	6dk. 18sn	51



Şekil 2. Konvansiyonel DAG (**a-e**), ADC haritaları (**f-h**) ve DTG'ye (**i**) ait görüntüler. **a.** Aksiyel planda **b** 0, **b.** **b** 50, **c.** **b** 850, **d.** **b** 1000, **e.** **b** 1500 sn/mm² DAG **f.** Aksiyel planda **b** 0 ve 1000 sn/mm², **g.** **b** 0 ve 1500 sn/mm², **h.** **b** 50-850 sn/mm² değerlikli görüntülerden elde edilen ADC haritaları. **i.** Aksiyel planda DTG ile elde edilen görüntü. Sağ memede, MRG sonrası fibroadenom histopatolojik tanısı olan kitle (açık ok) ayrıca kitle anteriorunda fibroadenom histopatolojik tanılı ikinci kitle (ok).

4.3. DEĞERLENDİRME

4.3.1. Radyolojik Değerlendirme

Değerlendirme amacıyla görüntüler iş istasyonuna (Release 2,5,3,0 2007-12-03, Philips Medical Systems) aktarıldı ve tüm görüntüler iki uzman radyolog (Ö.Ç, A.A.) tarafından fikir birliği sağlanarak değerlendirildi ve ölçümler yapıldı.

4.3.1.1 Kalitatif Değerlendirme

Kontrast öncesi TSE T1A ve T2 A'lı yağ baskılamalı aksiyal, kontrastlı T1 A'lı dinamik ve geç faz sekanslar ile elde edilen görüntüler değerlendirildi. Morfolojik bulguların değerlendirilmesi aşağıdaki kriterlere göre yapıldı.

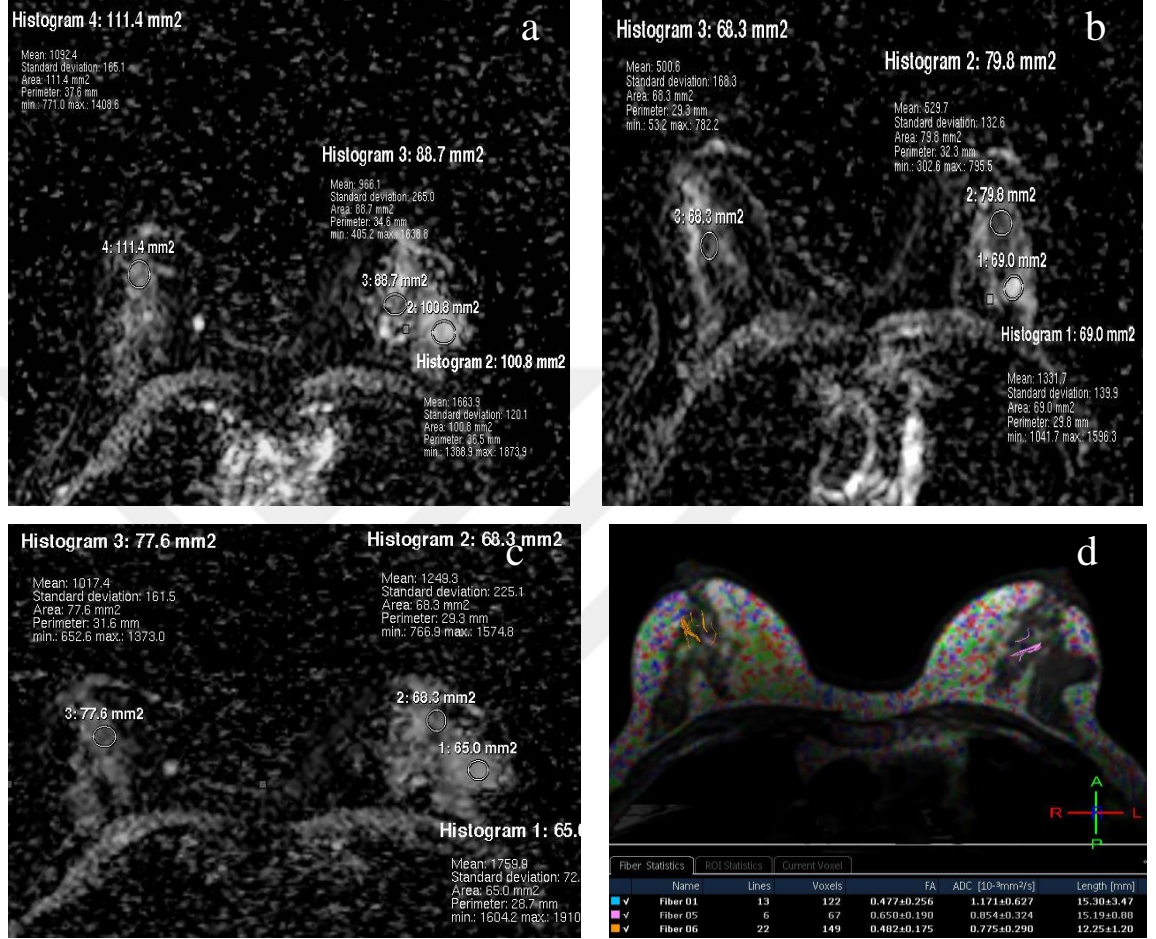
- a. Lezyon boyutları,
- b. Lezyonun şekil özellikleri (yuvarlak, oval, lobule, düzensiz ve spiküle)
- c. Lezyonun sınır özellikleri (düzgün, düzensiz, spiküle)
- d. Kontrast tutma morfolojisi (homojen, heterojen, rim tarzında kontrast tutan, kontrast tutan ya da tutmayan, internal septa)
- e. Kontrast tutma dinamiği (Tip 1, 2, 3)
- f. BI-RADS kategorizasyonu (Kategori 1, 2, 3, 4A, 4B, 4C, 5, 6)

4.3.1.2 Kantitatif Değerlendirme

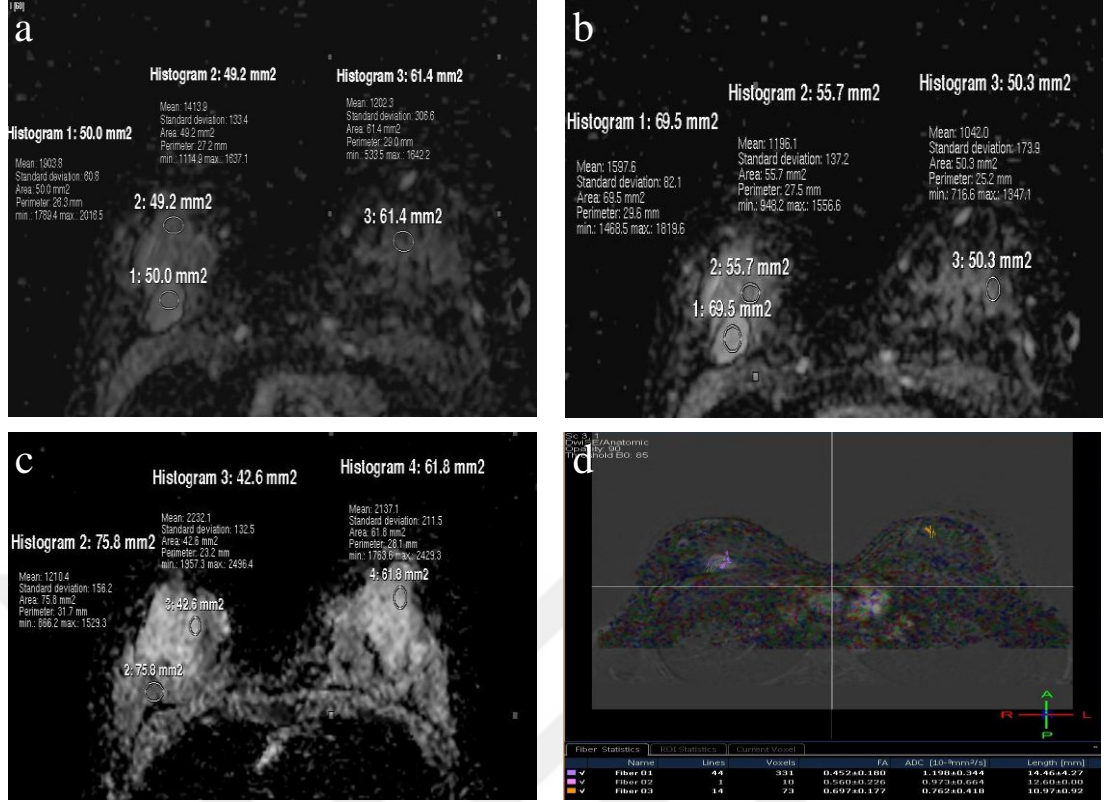
DAG ve DTG'deki tüm ölçümler için kullanılan ROI alanı (ilgi alanı) ile lezyon, lezyon komşuluğundaki meme parankimi, karşı meme parankimi olmak üzere 3 ayrı lokalizasyondan ölçüm yapıldı ve bunların ortalaması alındı. ROI kitlenin en az 2/3'ünü içerecek şekilde, lezyonun kistik-nekrotik komponentleri dışarda tutulacak biçimde yerleştirildi. Lezyona komşu ve karşı meme parankiminin ölçümü, yağlı meme dokusu içermeden fibroglandüler dokudan yapıldı.

DAG'de b 0, b 50, 850, 1000 ve 1500 sn/mm² değerlikli görüntüler, b 0-1000, b 0-1500 sn/mm² ve b 50-850 sn/mm² görüntüler ile kombine edilerek toplam üç farklı ADC haritası ($ADC_1 = b \text{ 0-1000}$, $ADC_2 = b \text{ 0-1500}$, $ADC_3 = b \text{ 50-850 sn/mm}^2$) otomatik olarak elde edildi. ADC haritalarından ayrı ayrı ADC_1 , ADC_2 ve ADC_3 değerleri ölçüldü. DTG'de ise b 0 ve b 1000 sn/mm² değerlikli görüntülerden otomatik olarak D ve FA haritaları elde edildikten sonra bu haritalar üzerinden D ve

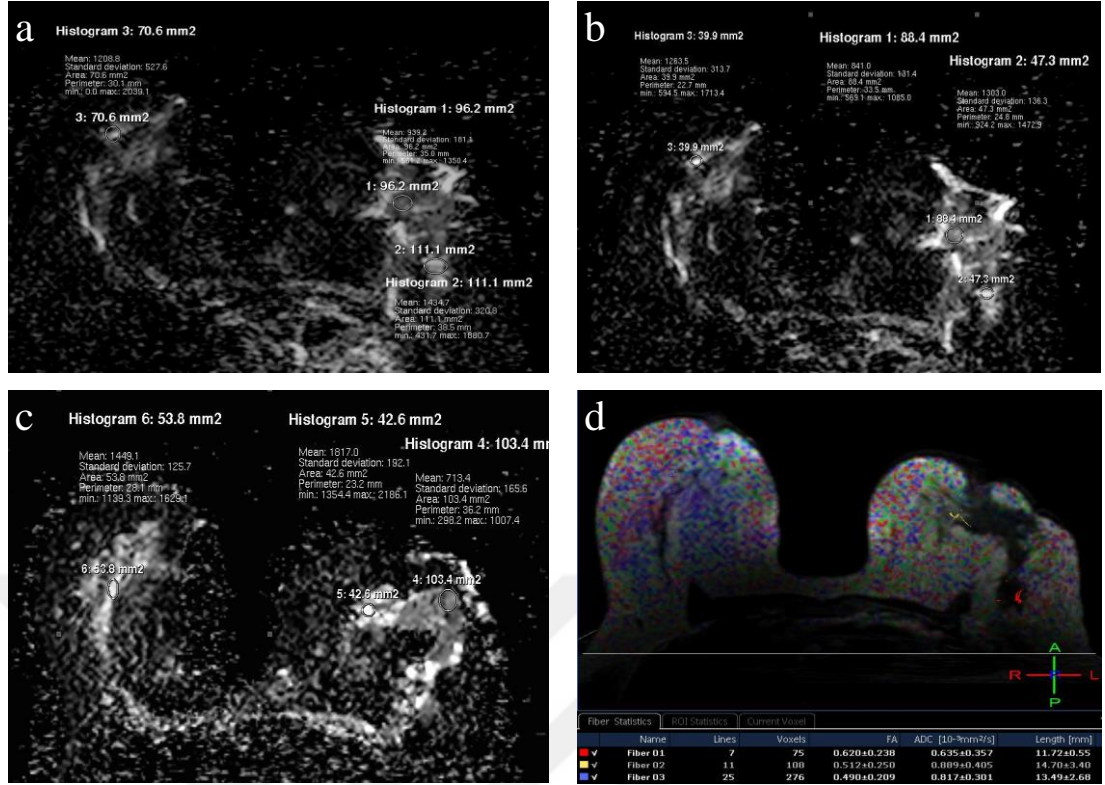
FA değerleri ölçüldü. Şekil 3, 4 ve 5 üzerinden yapılan ADC, D ve FA ölçümlerine ait örnekler sunulmaktadır.



Şekil 3. 63yaşında kadın, müsinöz karsinom **a.** b 0 ve b 1000 sn/mm²'den elde edilen ADC₁ haritasında ADC_{lezyon} : 1.66x10⁻³ mm²/sn, ADC_{komşu meme} : 0.96x10⁻³ mm²/sn, ADC_{karşı meme} : 1.09x10⁻³ mm²/sn ölçüldü. **b.** b 0 ve 1500 mm²/sn'den elde edilen ADC₂ haritasında ADC_{lezyon} : 1.33x10⁻³ mm²/sn, ADC_{komşu meme} : 0.52x10⁻³ mm²/sn, ADC_{karşı meme} : 0.50x10⁻³ mm²/sn ölçüldü. **c.** b 50 ve 850 mm²/sn'den elde edilen ADC₃ haritasında ADC_{lezyon} : 1.75x10⁻³ mm²/sn, ADC_{komşu meme} : 1.24x10⁻³ mm²/sn, ADC_{karşı meme} : 1.01x10⁻³ mm²/sn. **d.** DTG FA_{lezyon} : 0.47 , FA_{komşu meme} : 0.65, FA_{karşı meme} : 0.48 , D_{lezyon} : 1.17x10⁻³ mm²/sn, D_{komşu meme} : 0.85x10⁻³ mm²/sn, D_{karşı meme} : 0.77x10⁻³ mm²/sn.



Şekil 4. 24 yaşında kadın , fibroadenom **a.** b 0 ve 1000 sn/mm²'den elde edilen ADC₁ haritasında ADC_{lezyon} : 1.90x10⁻³ mm²/sn, ADC_{komşu meme} : 1.41x10⁻³ mm²/sn, ADC_{karşı meme} : 1.20x10⁻³ mm²/sn ölçüldü. **b.** b 0 ve 1500 sn/mm²'den elde edilen ADC₂ haritasında ADC_{lezyon} : 1.59x10⁻³ mm²/sn, ADC_{komşu meme} : 1.19x10⁻³ mm²/sn, ADC_{karşı meme} : 1.04 x10⁻³ mm²/sn ölçüldü. **c.** b 50 ve 850 sn/mm²'den elde edilen ADC₃ haritasında ADC_{lezyon} : 1.21x10⁻³ mm²/sn, ADC_{komşu meme} : 2.23x10⁻³ mm²/sn, ADC_{karşı meme} : 2.13 x10⁻³ mm²/sn. **d.** DTG FA_{lezyon}: 0.45 , FA_{komşu meme}:0.56 , FA_{karşı meme} : 0.69 , D_{lezyon}: 1.19 x10⁻³ mm²/sn, D_{komşu meme}: 0.97x10⁻³ mm²/sn, D_{karşı meme} : 0.76x10⁻³ mm²/sn.



Şekil 5. 56 yaşında kadın, invaziv duktal karsinom **a.** b 0 ve 1000 sn/mm²'den elde edilen ADC₁ haritasında ADC_{lezyon} : 0.93x10⁻³ mm²/sn, ADC_{komşu meme} : 1.43x10⁻³ mm²/sn, ADC_{karşı meme} : 1.20x10⁻³ mm²/sn ölçüldü. **b.** b 0 ve 1500 sn/mm²'den elde edilen ADC₂ haritasında ADC_{lezyon} : 0.84x10⁻³ mm²/sn, ADC_{komşu meme} : 1.30x10⁻³ mm²/sn, ADC_{karşı meme} : 1.26 x10⁻³ mm²/sn ölçüldü. **c.** b 50 ve 850 sn/mm² den elde edilen ADC₃ haritasında ADC_{lezyon} : 0.71x10⁻³ mm²/sn, ADC_{komşu meme} : 1.81x10⁻³ mm²/sn, ADC_{karşı meme} : 1.44 x10⁻³ mm²/sn . **d.** DTG FA_{lezyon}: 0.62 , FA_{komşu meme}:0.51 , FA_{karşı meme} : 0.49 , D_{lezyon}: 0.63x10⁻³ mm²/sn, D_{komşu meme}: 0.88x10⁻³ mm²/sn, D_{karşı meme} : 0.81x10⁻³ mm²/sn.

4.3.2. İstatistik Değerlendirme

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Sayısal veriler normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden benign ve malign grup arasındaki farklılık student-t testi ile analiz edildi.

DAG için farklı b değerleri ile elde edilen ADC değerleri (ADC_1 , ADC_2 ve ADC_3) ve DTG'den elde edilen FA ve D değerleri arasında lezyon, lezyona komşu meme ve karşı meme parankimi arasında fark olup olmadığı Student t testi ile analiz edildi.

Benign ve malign subgruplara ait sayısal veriler, dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle Mann-Whitney-U testi ile analiz edildi.

Konvansiyonel DAG ve DTG'de lezyon, lezyona komşu meme ve karşı meme parankiminden elde edilen her bir ADC, FA ve D değerinin ayırıcı tanıdaki etkinliği ROC (receiver operating characteristics) eğrisi ile analiz edildi. Her bir ADC, FA ve D değeri için ROC eğrisi altında kalan alan hesaplandı ve benign ve malign grubu ayırmaya yönelik en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerini veren eşik değerler hesaplandı.

Tüm istatistiksel analiz SPSS 19 (Statistical Package for Social Sciences) programı ile yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Kalitatif Değerlendirme

52 hastada saptanan 55 lezyonun ortalama boyutu $24 \pm 9,76$ mm olarak ölçüldü. Lezyonlar histopatolojik sonuçlarına (n=53) ve klinik-radyolojik izlem bulgularına (n=2) göre iki gruba ayrıldı: malign (n=30), benign (n=25). Histopatolojik tanı alan 53 lezyonun sonuçları İDK (n=24), İLK (n=2), DKİS (n=2), müsinöz karsinom (n=1), papiller karsinom (n=1), fibroadenom (n=12), granülomatöz mastit (n=3), fibrokistik hastalık (n=3), yağ kisti (n=1), yağ nekrozu (n=1), abse (n=2) ve yoğun içerikli kist (n=1) idi. İki yıllık izlemde boyut-görünüm farklılığı göstermeyen ve US, MRG'de fibroadenom ile uyumlu tanımlanan iki hasta da fibroadenom subgrubuna dahil edilmiştir.

Malign lezyonların konvansiyonel sekanslarda şekil özellikleri lobüle (n=14), spiküle (n=10), oval (n=3), yuvarlak (n=3) idi. Sınır özellikleri düzensiz (n=17), spiküle (n=8), düzgün (n=5) idi. Kontrast tutulum morfolojisine göre homojen (n=12), heterojen (n=16), rim tarzı kontrast tutan (n=2) lezyon saptandı. Kontrast tutma dinamiğine göre tip 1 patern (n=8), tip 2 patern (n=12), tip 3 patern (n=10) lezyon izlendi. Konvansiyonel meme MRG bulgularına göre malign lezyonların BI-RADS kategorileri BI-RADS 6 (n=5), BI-RADS 5 (n=4), BI-RADS 4C (n=16), BI-RADS 4B (n=2), BI-RADS 4A (n=1), BI-RADS 3 (n=1), BI-RADS 2 (n=1) olarak değerlendirildi.

Tablo 4. Malign meme lezyonlarının özellikleri

	Lezyon sayısı (n)	Ortalama boyut (mm) ± SS
Hasta sayısı (28)	30	26.70±10.32
Histolojik Tip		
İDK	24	28.63±10.31
İLK	2	18±8.48
DKİS	2	14±4.95
Müsinöz Karsinom	1	24.00
Papiller Karsinom	1	25.00
BI-RADS Kategori		
BI-RADS 6	5	
BI-RADS 5	4	
BI-RADS 4C	16	
BI-RADS 4B	2	
BI-RADS 4A	1	
BI-RADS 3	1	
BI-RADS 2	1	
Kontrast Tutma Dinamiği		
Tip 1	8	
Tip 2	12	
Tip 3	10	
Standart Referans		
Cerrahi	11	
Kor Biyopsi	19	

Benign lezyonların konvansiyonel sekanslarda şekil özellikleri lobüle (n=4), oval (n=6), yuvarlak (n=15) idi. Lezyonların sınır özellikleri düzgün (n=22), düzensiz (n=2) idi. Kontrast tutma morfolojisine göre homojen (n=8), heterojen (n=8), rim tarzı kontrast tutan (n=6), internal septalı kontrast tutan-tutmayan (n=3) lezyon saptandı. Kontrast tutma dinamiğine göre tip 1 patern (n=18), tip 2 patern (n=4), tip 3 patern (n=3) lezyon izlendi. Konvansiyonel meme MRG bulgularına göre benign lezyonların BI-RADS kategorileri BI-RADS 5 (n=1), BI-RADS 4C (n=1), BI-RADS 4B (n=2), BI-RADS 4A (n=5), BI-RADS 3 (n=14), BI-RADS 2 (n=2) olarak değerlendirildi.

Tablo 5. Benign meme lezyonlarının özellikleri

	Lezyon sayısı (n)	Ortalama boyut (mm) ± SS
Hasta sayısı (24)	25	21.64±8.43
Histolojik Tip		
Fibroadenom	14	20.36±7.13
Fibrokistik Hastalık	3	30.67±15.63
Yağ Kisti	1	17±7.07
Yağ Nekrozu	1	32
Abse	2	20±2.82
Yoğun İçerikli Kist	1	17±7.01
Granülomatöz Mastit	3	19.33±5.50
BI-RADS		
BI-RADS 5	1	
BI-RADS 4A	5	
BI-RADS 4B	2	
BI-RADS 4C	1	
BI-RADS 3	14	
BI-RADS 2	2	
Kontrast Tutma Dinamiği		
Tip 1	18	
Tip 2	4	
Tip 3	3	
Standart Referans		
Kor Biyopsi	23	
Klinik-radyolojik izlem	2	

5.2. Kantitatif Değerlendirme

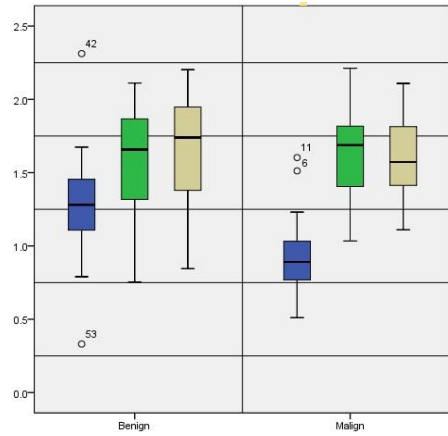
5.2.1. Lezyonların benign-malign ayrımı

DAG'de b 0-1000 sn/mm², b 0-1500 sn/mm² ve b 50-850 sn/mm² görüntüler kombine edilerek her lezyon için toplam üç farklı ADC haritası (ADC₁: b 0-1000, ADC₂: b 0-1500, ADC₃: b 50-850 sn/mm²) otomatik olarak elde edildi. ADC haritalarından lezyon, lezyon komşuluğundaki meme parankimi ve karşı meme parankiminden ayrı ayrı ADC₁, ADC₂ ve ADC₃ değerleri ölçüldü. Tablo 6'da verilen ortalama değerler şekil 6,7 ve 8'de grafik biçiminde gösterilmektedir. Malign lezyonların ADC değerleri benign lezyonlara göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (ADC₁ p=0.00 , ADC₂ p=0.00 , ADC₃ p=0.03).

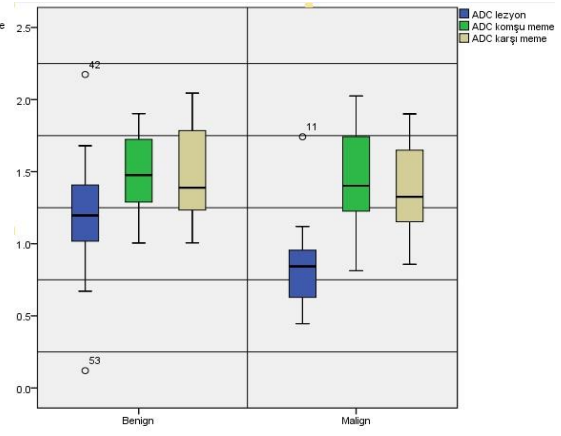
Tablo 6. DAG bulguları.

Ortalama \pm SS ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn)	Benign (n=25)	Malign (n=30)	p
ADC₁lezyon	$1.27 \pm 0.37 \times 10^{-3}$	$0.92 \pm 0.23 \times 10^{-3}$	0.00
ADC₁komşu meme	$1.59 \pm 0.35 \times 10^{-3}$	$1.63 \pm 0.92 \times 10^{-3}$	0.70
ADC₁karşı meme	$1.66 \pm 0.34 \times 10^{-3}$	$1.58 \pm 0.26 \times 10^{-3}$	0.40
ADC₂lezyon	$1.20 \pm 0.40 \times 10^{-3}$	$0.83 \pm 0.26 \times 10^{-3}$	0.00
ADC₂komşu meme	$1.47 \pm 0.28 \times 10^{-3}$	$1.44 \pm 0.32 \times 10^{-3}$	0.72
ADC₂karşı meme	$1.48 \pm 0.30 \times 10^{-3}$	$1.38 \pm 0.31 \times 10^{-3}$	0.24
ADC₃lezyon	$1.21 \pm 0.44 \times 10^{-3}$	$0.94 \pm 0.25 \times 10^{-3}$	0.03
ADC₃komşu meme	$1.69 \pm 0.44 \times 10^{-3}$	$1.59 \pm 0.33 \times 10^{-3}$	0.44
ADC₃karşı meme	$1.67 \pm 0.35 \times 10^{-3}$	$1.56 \pm 0.27 \times 10^{-3}$	0.28

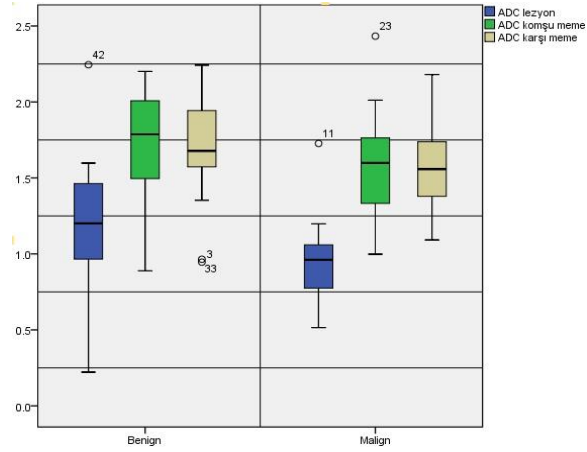
Not: ADC₁ b 0-1000 sn/mm²'den elde edilen ADC haritasındaki değer,
ADC₂ b 0-1500 sn/mm²'den elde edilen ADC haritasındaki değer,
ADC₃ b 50-850 sn/mm²'den elde edilen ADC haritasındaki değer.



Şekil 6. b 0-1000 sn/mm²'den elde edilen ADC haritasındaki lezyon, lezyona komşu ve karşı meme parankimine ait ortalama ADC değerleri.



Şekil 7. b 0-1500 sn/mm²'den elde edilen ADC haritasındaki lezyon, lezyona komşu ve karşı meme parankimine ait ortalama ADC değerleri.

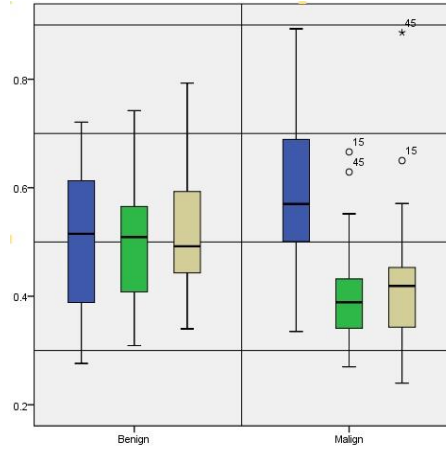


Şekil 8. b 50-850 sn/mm²'den elde edilen ADC haritasındaki lezyon, lezyona komşu ve karşı meme parankimine ait ortalama ADC değerleri.

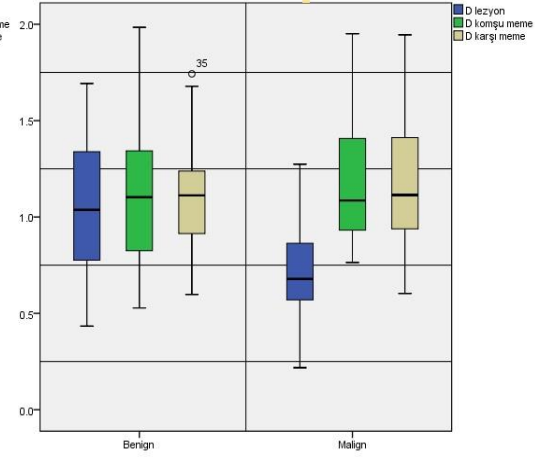
DTG'de elde edilen ortalama FA ve D değerleri lezyon, lezyon komşuluğundaki meme parankimi ve karşı meme parankiminden olmak üzere ayrı ayrı hesaplanarak tablo 7, şekil 9 ve 10'da gösterilmektedir. D değeri malign lezyonlarda, benign lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük idi ($p=0.00$). FA değeri ise malign grupta benign gruba göre yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.124$).

Tablo 7. DTG bulguları.

Ortalama \pm SS	Benign (n=25)	Malign (n=30)	p
FA_{lezyon}	$0.50 \pm 0.13 \times 10^{-3}$	$0.55 \pm 0.15 \times 10^{-3}$	0.124
FA_{komşu meme parankim}	$0.49 \pm 0.11 \times 10^{-3}$	$0.41 \pm 0.11 \times 10^{-3}$	0.015
FA_{karşı meme parankim}	$0.51 \pm 0.10 \times 10^{-3}$	$0.42 \pm 0.13 \times 10^{-3}$	0.013
D_{lezyon}	$1.08 \pm 0.34 \times 10^{-3}$	$0.71 \pm 0.23 \times 10^{-3}$	0.00
D_{komşu meme parankim}	$1.12 \pm 0.37 \times 10^{-3}$	$1.17 \pm 0.34 \times 10^{-3}$	0.574
D_{karşı meme parankim}	$1.09 \pm 0.29 \times 10^{-3}$	$1.19 \pm 0.35 \times 10^{-3}$	0.289



Şekil 9. DTG’de lezyon, lezyona komşu ve karşı meme parankimine ait ortalama FA değerleri.



Şekil 10. DTG’de lezyon, lezyona komşu ve karşı meme parankimine ait ortalama D değerleri.

Malign ve benign lezyonların ayırımında; DAG’de b 0-1000 sn/mm² ‘den hesaplanan ADC için eşik değer $\leq 1.23 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ alındığında %92.85 duyarlılık, %54.54 özgüllük, %72.22 PPV ve %85.71 NPV; b 1500 sn/mm²’de eşik değer $\leq 1.12 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ alındığında %96.15 duyarlılık, %59.09 özgüllük, %73.52 PPV ve %92.85 NPV elde edildi.

Malign ve benign lezyonların ayırımında; DTG’de FA değeri için benign-malign grubu ayırmaya yönelik optimal duyarlılık ve özgüllük değerini veren eşik değere ulaşılmadı. D değeri için eşik değer b 1000 sn/mm² ‘de $\leq 1.27 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ alındığında %100 duyarlılık, %40 özgüllük, %65.90 PPV ve %100 NPV elde edildi (Tablo 12).

Buna göre sadece DAG ile benign-malign ayırımına karar verirse b 0-1000 ve b 0-1500 sn/mm² için, hastaların sırasıyla %45 ve %40’ına gereksiz biyopsi önerilmiş olacaktır. Sadece DTG ile elde edilen benign-malign kitle ayırımına karar verirse hiç bir malign lezyon atlanmamış, ancak hastaların %60’ına ise gereksiz biyopsi önerilmiş olacaktır.

Benign ve malign hasta grupları subgruplarına ait FA, D, ADC₁, ADC₂, ADC₃ tablo 8’de gösterilmiştir. Subgrupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmada hiçbir parametrede anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

Tablo 8. Subgruplara göre lezyonlardan elde edilen ortalama FA, D ve ADC değerleri

		FA	D ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$)	ADC ₁ ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$)	ADC ₂ ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$)	ADC ₃ ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$)
MALİGN	İDK	0.57±0.15	0.67±0.21	0.88±0.20	0.79±0.19	0.88±0.83
	İLK	0.45±0.18	0.72±0.18	0.82±0.20	0.65±0.22	0.83±0.21
	DKİS	0.58±0.11	0.91±0.50	0.95±0.13	0.85±0.32	1.02±0.08
	MÜSİNÖZ KARSİNOM	0.39±0.15	1.14±0.21	1.60±0.20	1.74±0.19	1.72±0.19
	PAPİLLER KANSER	0.58	0.77	1.23	0.93	1.02
	FİBROKİSTİK MEME	0.42±0.93	1.06±0.62	1.56±0.15	1.65±0.14	1.56±0.19
BENİGN	YAĞ KİSTİ	0.34	1.30	0.33	0.20	0.22
	FİBROADENOM	0.53±0.15	1.10±0.29	1.28±0.22	1.20±0.26	1.28±0.25
	YAĞ NEKROZU	0.44±0.13	1.04±0.36	0.71±0.54	0.66±0.77	0.70±0.67
	ABSE	0.49±0.17	1.03±0.36	1.11±0.00	1.09±0.16	0.93±0.37
	YOĞUN İÇERİKLİ KİST	0.60±0.15	1.60±0.21	2.31±0.20	2.17±0.19	2.24±0.19
	GR. MASTİT	0.42±0.02	0.86±0.31	1.20±0.24	1.03±0.09	1.02±0.12

5.2.2. Meme parankimlerinin difüzyon değerleri

Lezyonun olmadığı karşı memeden ölçülen ADC, FA ve D değerlerinin normal popülasyonu temsil ettiği kabul edildi. Buna göre ortalama ADC ve D değerleri tablo 9’da görüldüğü gibi postmenopozal dönemde, premenopozal döneme göre daha düşük bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (DAG $p=0.08$, D $p=0.37$). FA değeri ise premenopozal dönemde postmenopozal döneme göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.76$).

Tablo 9. DAG’de premenopozal ve postmenopozal dönem, karşı meme parankimine ait ADC, DTG’de FA ve D değerleri.

Ortalama \pm SS	Premenopoz (n=32)	Postmenopoz (n=17)	p
ADC₁	1.66 \pm 0.07	1.50 \pm 0.09	0.08
ADC₂	1.43 \pm 0.08	1.33 \pm 0.06	0.08
ADC₃	1.66 \pm 0.07	1.48 \pm 0.07	0.08
FA	0.48 \pm 0.02	0.49 \pm 0.02	0.37
D	1.17 \pm 0.06	1.08 \pm 0.06	0.76

Not: ADC₁ b 0-1000 sn/mm²’den elde edilen ADC haritasındaki değer,
ADC₂ b 0-1500 sn/mm²’den elde edilen ADC haritasındaki değer,
ADC₃ b 50-850 sn/mm²’den elde edilen ADC haritasındaki değer.

5.2.3. Lezyonların meme parankimi ile ayrımı

Malign lezyonların ADC değerleri komşu meme ile lezyonun yer almadığı karşı meme parankiminden ölçülen ADC değerlerine göre daha düşük ve malign lezyon-parankim ayrımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 10,11).

Benign lezyonların ADC değerleri komşu meme ile karşı meme parankiminden ölçülen ADC değerlerine göre düşük ve benign lezyon-parankim ayrımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 10,11).

D değeri malign lezyonlarda parankime (komşu ve karşı meme) göre düşük ve malign lezyon-parankim ayrımında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.000). D değeri benign lezyonlarda meme parankimine (lezyona komşu ve karşı meme) göre daha düşük değerlerde izlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 10,11).

FA değeri malign lezyonlarda meme parankimine (lezyona komşu ve karşı meme) göre daha yüksek ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. FA değeri benign lezyonların meme parankiminden (lezyona komşu ve karşı meme) ayırımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 10, 11).

Tablo 10. Malign ve benign lezyon ve lezyona komşu meme parankiminden ortalama ADC, FA ve D değerleri.

		Lezyon (Ortalama±SS)	Komşu Parankim	p
MALİGN	ADC₁	0.92±0.23	1.63±0.30	0.000
	ADC₂	0.83±0.26	1.44±0.32	0.000
	ADC₃	0.94±0.25	1.59±0.33	0.000
	FA	0.55±0.15	0.41±0.11	0.000
	D	0.71±0.23	1.17±0.34	0.000
BENİGN	ADC₁	1.27±0.37	1.59±0.35	0.006
	ADC₂	1.20±0.40	1.47±0.28	0.015
	ADC₃	1.21±0.44	1.69±0.40	0.003
	FA	0.50±0.13	0.49±0.11	0.773
	D	1.08±0.37	1.12±0.37	0.706

Tablo11. Malign ve benign lezyon ve karşı meme parankiminden ortalama ADC, FA ve D değerleri.

		Lezyon (Ortalama±SS)	Karşı Parankim (Ortalama±SS)	p
MALİGN	ADC₁	0.92±0.23	1.58±0.26	0.000
	ADC₂	0.83±0.26	1.38±0.31	0.000
	ADC₃	0.94±0.25	1.59±0.33	0.000
	FA	0.55±0.15	0.42±0.13	0.02
	D	0.71±0.23	1.19±0.35	0.000
BENİGN	ADC₁	1.27±0.37	1.66±0.34	0.01
	ADC₂	1.20±0.40	1.48±0.30	0.013
	ADC₃	1.21±0.44	1.67±0.35	0.002
	FA	0.50±0.13	0.51±0.10	0.690
	D	1.08±0.37	1.09±0.29	0.865

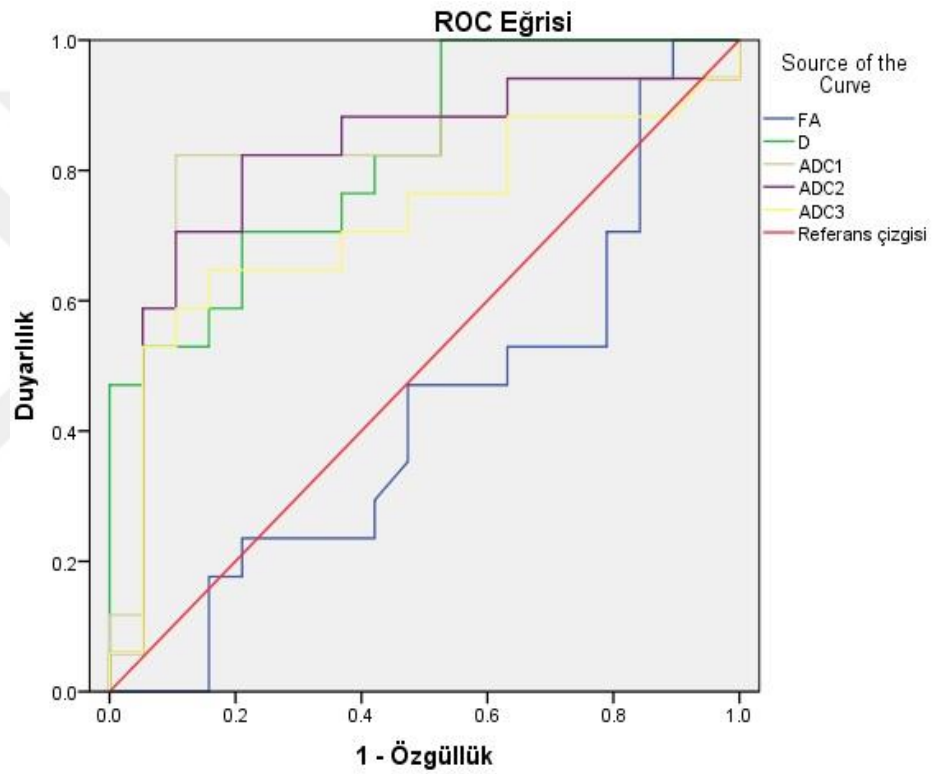
5.2.4. Difüzyon parameterlerinin ayırıcı tanıdaki etkinliği

Difüzyon parametrelerinin ayırıcı tanıdaki etkinliğini analiz etmeye yönelik ROC eğrileri şekil 11’de görülmektedir. ROC eğrilerinin altında kalan alan (AUC) ve p değerleri tablo 12’de gösterilmektedir. Buna göre DTG’de benign-malign ayırımında istatistiksel olarak D değeri anlamlı, FA değeri ise anlamsız bulundu. Ayrıca 3 farklı b değeri ile yapılan (ADC₁: b 0-1000, ADC₂: b 0-1500, ADC₃: b 50-850 sn/mm²) ADC ölçümleri benign-malign kitlelerde ayırıcı olmakla birlikte en az

ayırıcılık b 50-850 sn/mm² (ADC₃) ile yapılan ölçümlerde saptanmıştır (ADC₁ ve ADC₂ için p=0.001 , ADC₃ için p=0.023).

Çalışmamızda yer alan bir müsinöz karsinom olgusuna ait, b 0-1000 sn/mm², b 0-1500 sn/mm² ve b 50-850 sn/mm²‘den elde edilen ADC değerleri diğer malign meme kitlelerine göre belirgin yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda yer alan iki abse olgusuna ait, b 0-1000 sn/mm², b 0-1500 sn/mm² ve b 50-850 sn/mm² ‘den elde edilen ADC değerleri ise belirgin düşük izlendi.



Şekil 11. DAG ve DTG parametrelerine ait ROC eğrisi.

Tablo 12. ROC analizinden elde edilen eşik değerlere göre difüzyon parametrelerinin duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV, AUC değerleri.

		Eşik Değer (≤)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC
DAG	ADC₁	1.23	92.85	54.54	72.22	85.71	0.82±0.07 (p=0.001)
	ADC₂	1.12	96.15	59.09	73.52	92.85	0.82±0.08 (p=0.001)
	ADC₃	1.20	95.00	52.94	70.37	90.00	0.73±0.09 (p=0.023)
DTG	D	1.27	100	40	65.90	100	0.82±0.07 (p=0.001)
	FA	-	-	-	-	-	0.42±0.09 (p=0.44)

Not: ADC₁ b 0-1000 sn/mm²'den elde edilen ADC haritasındaki değer,

ADC₂ b 0-1500 sn/mm²'den elde edilen ADC haritasındaki değer,

ADC₃ b50-850 sn/mm²'den elde edilen ADC haritasındaki değer.

6. TARTIŞMA

Günümüzde mamografi meme kanserinin erken tanısında primer tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır 129. Mamografiye, tanı ve taramada önemli destek yöntem olan USG'nin katkılarına rağmen, meme kanseri tanısında henüz istenen duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşamamıştır 130. Bu nedenle meme MRG, giderek artan sıklıkta kullanılan bir radyolojik görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. MRG yüksek kontrast rezolüsyonuna sahip olması, multiplanar görüntü alabilme yeteneği, iyonizan radyasyon içermemesi ve dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak sağlaması nedeniyle memenin incelenmesinde mamografi ve US'ye ek olarak, özellikle seçilmiş olgularda uygulanabilen tanı koydurucu ve problem çözücü bir yöntem konumuna ulaşmıştır 2. Meme MRG, meme implantlarının, okkült meme karsinomlarının, multifokal-multisentrik tümörlerin ve mamografik-ultrasonografik olarak belirsiz lezyonların değerlendirilmesinde, lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi izlem ve yönlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır 17.

Günümüzde bir çok merkezde konvansiyonel meme MRG ve bu incelemenin bir parçası olan dinamik fazlı kontrastlı MRG inceleme yaygın olarak kullanılmaktadır. Dinamik inceleme dokunun vaskülaritesini, vasküler permeabilite, interstisyel basınç değişiklikleri ve ekstrasellüler boşluk içeriğinin değişikliklerini yansıtır. Bu teknik, lezyonların vaskülaritesi ile direkt ilişkili olmakla birlikte tümör sellülaritesi ile kontrast tutulum paterni arasında doğrudan bağlantı bulunmaz 131. Hücrel sellülariteyi yansıtan görüntüleme yöntemlerinden birisi DAG'dır 132.

Konvansiyonel MRG sekanlarına ek olarak DAG kullanımı malign-benign kitle ayırabilme başarısını artırmaktadır. Başlangıçta nöroradyolojide kullanılan DAG zaman içinde EPI gibi hızlı MRG sekanlarının geliştirilmesi ile diğer vücut bölümlerinde de uygulama alanı bulmaya başlamıştır. Difüzyon kısıtlaması hipersellüler dokularda daha fazladır. Aksine, hiposellüler ve geniş ekstrasellüler

boşluğa sahip dokularda ve hücre membran hasarında difüzyon daha az kısıtlanır. DAG, kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilebilir. Görsel olarak DAG'deki hiperintensite ile kısıtlanmış difüzyon değerlendirilebilir. Ancak bu görünüm, hem difüzyondaki kısıtlanma hem de 'T2 shine-through' etkisi denen yüksek T2 ağırlığından kaynaklanır. Bu etkiden kurtulmak için ADC haritaları kullanılır. Kısıtlanmış difüzyon alanları düşük ADC değeri gösterirler. Difüzyonun kantitatif analizi ise bu haritalar üzerinden ROI yardımıyla yapılabilmektedir. Son dekad içerisinde 1.5T, 3T ve 7T MRG cihazlarla yapılan çalışmalarda DAG ile memenin parametrik ADC haritaları çıkarılmıştır (8-12). Yapılan tüm klinik çalışmalarda meme kanserinde ADC değerleri normal meme parankimine oranla belirgin düşme göstermektedir. ADC, ekstrasellüler ve ekstrasvasküler boşluktaki su difüzyonunu ve kapiller perfüzyonu kantitatif olarak ölçebilen bir parametredir. Böylece dokudaki normal ve anormal yapıların karakterizasyonuna olanak sağlar 133. Herhangi bir voksel içindeki kapiller yapıların rastlantısal dizilimi nedeniyle, kanın mikrosirkülasyonu da ADC üzerine etkilidir. Bu nedenle ADC hem gerçek difüzyonu hem de perfüzyonu (psödodifüzyon) gösterir. "b" değerleri düşük tutulduğunda perfüzyon ve T2 zamanı gibi faktörler, ADC ölçümlerini daha fazla etkilemektedir 134. Bununla birlikte yüksek b değerleri ile elde edilen görüntüde ADC azalır, bu yüzden ADC için belirlenecek eşik değer ancak belli bir b değeri için doğrudur (8,135,143). Bogner ve ark.'ları meme kitlelerinde b 0-400 sn/mm² den elde edilen ADC değerlerinin b 0-1000 sn/mm²'den elde edilen değerlerden %26 daha yüksek olduğunu bildirmiştir 8.

Takanaga ve ark.'ları143 3T MRG cihazında 200-3000 sn/mm² arasında değişen b değerleri ile yaptıkları DAG çalışmasında, tümör ile normal meme dokusu arasındaki en yüksek kontrast farkının 0-1500 sn/mm² b değeriyle elde edilen görüntülerde oluştuğunu saptamışlardır. Bogner ve ark.'ları8 3T MRG cihazında 0-1250 sn/mm² arasında değişen b değerleri ile yaptıkları çalışmada en yüksek kontrast gürültü oranını b 50-850 sn/mm² ile alınan görüntülerde elde etmişlerdir. DAG'de b değeri arttıkça kontrast/gürültü oranı artar ancak b 850 sn/mm²'den sonra kontrast/gürültü oranında daha ılımlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir.

Bogner ve ark.'ları8 b değerleri 0-1074 sn/mm² arasında değişen 19 çalışmayı değerlendirdikleri bir metaanalizde, normal meme dokusunun da incelendiği sekiz çalışmanın yedisinde benign ve malign lezyonların normal meme dokusundan ayırtedilebildiğini belirtmiştir. Bu çalışmada ayırt edici olmayan çalışmanın b değerleri b 0-750 sn/mm²'dir.

Bizim çalışmamızda ADC değerleri malign ve benign lezyonları meme parakiminden ayırabilmektedir. D değeri malign lezyonları meme parankiminden istatistiksel olarak ayırt edebilmekte iken benign lezyonlarda parankime göre düşük değerlerde olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. FA değeri malign lezyonları meme parankiminden ayırt edebilirken benign lezyonların parankimden ayırımında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 10, 11).

Literatürde b 0-1000 sn/mm²'den elde edilen meme parankimine ait ortalama ADC değerleri 1.91±0.24 mm²/sn (8), D değeri 1.95±0.24 mm²/sn (13) bulunmuştur. Çalışmamızda b 0-1000 sn/mm²'den elde edilen meme parankimine ait ortalama ADC değerleri 1.62±0.29 mm²/sn, D değeri 1.14±0.29 mm²/sn bulunmuştur. Postmenopozal dönem ADC ve D değerleri, premenopozal dönem değerlerinden düşük olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bizim çalışmamızda ADC değerleri hesaplanırken b 0-1000 sn/mm², b 0-1500 sn/mm² ve b 50-850 sn/mm² değerleri ile elde edilen ADC haritalarında lezyon, lezyon komşuluğundaki meme parankimi ve karşı meme parankiminden olmak üzere ADC değerleri ayrı ayrı hesaplanarak ölçümler yapılmıştır. Malign-benign kitle ayrımını ön görmede sırası ile b 0-1000, 0-1500 ve 50-850 sn/mm²'den ADC değerleri etkinliği p= 0.00, 0.00 ve 0.03 bulundu (Tablo 6). Literatür ile uyumlu olarak malign kitlelerde, benign kitlelere göre ADC değerleri daha düşük bulundu (8,136).

Benign ve malign grubun kendi subgruplarının b 0-1000 sn/mm², b 0-1500 sn/mm² ve b 50-850 sn/mm² ile elde edilen ADC değerleri aralarında anlamlı farklılık izlenmedi (p<0,05). Bu bulgu subgruplardaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Son dönemlerde konvansiyonel DAG'ye ek olarak geliştirilen DTG, su moleküllerinin difüzyonuna dayanarak birçok dokunun mikroyapısı ve patofizyolojisi hakkında değerli bilgiler sağlar. Nörolojik ve kas iskelet sistem görüntülenmesinde DTG'nin klinik uygulamaları sürekli gelişme göstermektedir 137.

Literatürde DTG ile meme kitlelerine yönelik 1,5T cihaz ile yapılan iki çalışma vardır. Partridge ve ark.'larının yaptığı çalışmada 14 DTG ile malign ve benign meme kitleleri ile kitleye komşu meme parankiminden elde edilen FA ve D değerleri karşılaştırılmıştır. FA değeri malign ve benign kitleler arasında ayrımı saptamada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ($p=0,98$), D değeri ise anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) 14. Baltzer ve ark.'larının memede lezyon ve lezyona komşu parankimden elde edilen FA ve D değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında, malign-benign ayrımında istatistiksel olarak FA ($p=0,001$) ve D değerleri ($p=0,001$) anlamlı bulunmuştur (15) Eyal ve ark.'larının (16) meme kitlelerine yönelik 3T cihaz ile yaptıkları DTG çalışmasında ise FA malign-benign ayrımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ($p=0,29$), D değeri ise anlamlı bulunmuştur ($p<0,0001$).

Bizim çalışmamızda Partridge ve ark.'ları, Eyal ve ark.'larının çalışmalarında olduğu gibi DTG ile malign-benign kitlelerinden elde ettiğimiz FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,124$) Baltzer ve ark.'ları yukarıdaki çalışmalarda benign-malign lezyon ayrımında FA değerinin istatistiksel olarak anlamsız oluşunu, cerrahi sonrası difüzyon anizotropinin artmasına, fokus ya da kitlesel olmayan kontrast tutan lezyonların değerlendirmeye alınmasına bağlamaktadırlar. Ancak bizim çalışmamızda MRG öncesi cerrahi işlem ya da radyoterapi gibi meme parankiminde yapısal bozulma oluşturarak FA ve D değerlerini etkileyecek hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızda ortalama FA değerleri malign lezyonlarda $0,55\pm0,15 \times 10^{-3}$, benign lezyonlarda FA $0,50\pm0,13 \times 10^{-3}$, malign lezyonlara komşu meme parankiminde $0,41\pm0,11 \times 10^{-3}$ ve benign lezyonlara komşu meme parankiminde ise $0,49\pm0,11 \times 10^{-3}$ bulundu. Benign, malign kitleler ve komşu meme parankimine ait ortalama FA değerleri literatürdeki üç çalışmaya göre yüksek bulundu. Malign lezyonlara ait ortalama FA değerleri ise benign lezyonlara göre yüksek saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,124$).

Çalışmamızda DTG’de D değerleri ortalaması malign kitlelerde $0,71 \pm 0,23 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$, benign kitlelerde $1,08 \pm 0,34 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$, malign kitleye komşu parankim $1,17 \pm 0,34 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$, benign kitleye komşu parankiminde $1,12 \pm 0,37 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ bulundu. DTG’de D değeri, çalışmamızda literatürdeki üç çalışma (14,15,16) ile uyumlu olarak malign kitlelerde benign kitlelere göre belirgin azalma göstermekte ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,00$). Malign-benign lezyonların ayrımında DTG’de D değeri, b 50-850sn/mm²’den elde edilen ADC değerinden istatistiksel olarak daha anlamlıdır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda Partridge ve ark.’ları ile Eyal ve ark.’larını destekler şekilde DTG’de D değerleri benign-malign ayrımını ön görmede istatistiksel olarak anlamlıdır, FA değerleri ise malign-benign kitle ayrımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda yer alan bir müsinöz karsinom olgusuna ait, ADC ve D değerleri literatür ile uyumlu olarak diğer malign meme kitlelerine göre daha yüksek bulundu 140. DAG’de müsinöz karsinomlarda düşük sinyal intensitesi ve yüksek ADC değerleri yoğun müsin içeriği ve düşük hücresel içeriğin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Müsinöz tümörlerde DAG’de yüksek sinyal ve düşük ADC değerleri ise fibrovasküler demetler, artmış hücre dansitesini yansıtmakta olduğu düşünülmektedir 140.

Çalışmamızda yer alan yağ kisti histopatolojik tanıli olguda, farklı b değerleri ile elde edilen ADC değerleri malign-benign kitleler ve meme parankimine göre belirgin düşük izlendi. Literatürde, karaciğer steatozu (141) ve lipomlar (142) üzerine yapılan çalışmalarda, yağ moleküllerinin su difüzyonunu kısıtladığı ve ADC değerlerinde düşmeye neden olduğu bildirilmektedir.

Çalışmamızda yer alan iki abse olgusuna ait, b 0-1000 sn/mm², b 0-1500 sn/mm² ve b 50-850sn/mm²’den elde edilen ADC değerleri düşük ve T2A’lı görüntülerde hiperintens izlendi. Bulgular literatür ile uyumludur ve abse içerisinde yüksek su içeriği ile visköz içeriğe bağlı değişiklik olarak değerlendirildi (138,139).

Çalışmamızda birkaç tane kısıtlayıcı faktör vardı. Bunlardan birincisi, yüksek b değerlikli DAG’deki düşük SNR ve imaj distorsiyonu idi. Ayrıca EPI tekniği ile DAG’de yüksek SNR sağlanmasına rağmen kardiyak ve solunum hareketlere bağlı

oluşan artefaktların artışı bir diğer kısıtlayıcı faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir diğer kısıtlayıcı faktör ise DTG’de uzun çekim süresidir. Literatürde DTG ile yapılan 3 çalışmada süreler 90-160sn arası olmasına rağmen çalışmamızda DTG 6dk 18sn sürede gerçekleştirildi (13-15). Uzun çekim süresi nedeniyle bazı hastalar, yeterli kooperasyonun sağlanamaması ve oluşan hareket artefaktı ile imaj distorsiyonuna bağlı çalışma dışı bırakıldı (n=7).

DAG’de ADC ve DTG’de D değerleri benign-malign meme kitleleri ayırımında yüksek tanısal doğruluğa sahiptirler. Özellikle yüksek b değeri kullanılarak elde edilen ADC değerleri ile DTG’de D değeri, malign-benign ayırımını ön görmede etkinliği FA değerinden istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu.

Partridge ve ark.’larının⁹ DAG çalışmasında (b 0-600 sn/mm²) malign-benign lezyon ayırımında ADC için eşik değeri 1.81×10^{-3} mm²/sn kabul ettiklerinde %100 duyarlılık ve %47 PPV elde etmişlerdir. Bogner ve ark.’ları çalışmasında b 50-850 sn/mm²’den elde edilen ADC haritalarında benign-malign lezyonları ayırt etmede 1.25×10^{-3} mm²/sn eşik değeri ile %95 doğruluk elde etmişlerdir. 8. Bizim çalışmamızda malign ve benign lezyonların ayırımında; DAG’de ADC için eşik değeri b 0-1000 sn/mm² ‘de $\leq 1,23 \times 10^{-3}$ mm²/sn alındığında % 92.85 duyarlılık, %72.22 PPV; b 0-1500 sn/mm² ‘de $\leq 1,12 \times 10^{-3}$ mm²/sn alındığında % 96.15 duyarlılık, %73.52 PPV elde edildi.

Baltzer ve ark.’ları¹⁵ DTG çalışmasında (b 1000 sn/mm²) malign-benign lezyon ayırımında D için eşik değeri 1.16×10^{-3} sn/mm² kabul ettiklerinde %87 duyarlılık ve %88.2 özgüllük elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda malign ve benign lezyonların ayırımında; DTG’de D için eşik değeri b 1000 sn/mm² ‘de $\leq 1,27 \times 10^{-3}$ mm²/sn alındığında % 100 duyarlılık, %40 özgüllük, %65.90 PPV, %100 NPV elde edildi.

Buna göre sadece DAG ile benign-malign ayırımına karar verilirse b1000, b 1500 sn/mm² için, hastaların sırasıyla %45 ve %40’ına gereksiz biyopsi önerilmiş olacaktır. Sadece DTG ile benign-malign ayırımına karar verilirse hiç bir malign lezyon atlanmamış, ancak hastaların %60’ına ise gereksiz biyopsi önerilmiş olacaktır. Ancak DAG bulguları konvansiyonel MRG ve klinik ile birlikte değerlendirilirse yağ kisti, abse gibi düşük ADC değerlerine sahip lezyonlar

ayırtebilecek ve gereksiz biyopsi yapılmamış olacaktır. Benzer şekilde yüksek ADC değerlerine sahip müsinöz karsinom olguları da konvansiyonel MRG’de yüksek T2 sinyali ile benign kabul edilmeyerek biyopsiye yönlendirilecektir.

Sonuç olarak çalışmamızda malign-benign lezyonların ayırımında, DAG ve DTG ile yüksek tanısal etkinlik gösteren eşik değerler tanımlanmış olmasına rağmen, radyolojik karar yalnız DAG bulgularına göre değil konvansiyonel MRG ve klinik bulgular ile birlikte verilmelidir.



7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme görüntülemesinde MRG'nin önemi gün geçtikçe artmaktadır. DAG ise kontrast kullanımına gerek olmayan bir MRG tekniği olup hücre organizasyonu, mikrostrüktürü ve mikrosirkülasyonu gibi dokuların biyofizik özellikleri hakkında bilgi vermektedir. DTG en az altı yönden su difüzyonunun analizini sağlar ve böylece çeşitli dokuların anizotropik özelliklerinin değerlendirilmesine yardımcı olur. DTG, DAG'ye göre daha yüksek çözünürlüğe sahiptir ve son yıllarda meme incelenmesinde de kullanılabilir hale gelmiştir. Bizim bu çalışmadaki amacımız; yüksek manyetik alana sahip 3T MRG cihazı ile iki ayrı teknik olan DAG ve DTG'den elde edilecek ADC değerlerinin, malign-benign meme kitlelerinin ayırımında etkinliğini araştırmak, uygulanabilirliği doğrulamak ve klinik uygulamadaki rolünü belirlemek idi. Çalışmamızın sonuçları ise sırasıyla;

1. İki farklı teknik ile (DAG ve DTG) ve farklı b değerleri (b 0-1000, b 0-1500 ve b 50-850 sn/mm²) kullanılarak elde edilen D ve ADC değerleri malign lezyonlarda benign lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük idi. Literatürde diğer çalışmalarda olduğu gibi malign kitleler benign kitlelere göre difüzyon kısıtlılığı göstermektedir.
2. Farklı b değerleri ile ölçülen ADC ve D değerlerinin, malign-benign kitle ayırımını ön görmede etkinliğini analiz etmeye yönelik yapılan ROC analizinde, eğri altında kalan alan b 0-1000 ve b 0-1500 sn/mm²'den elde edilen ADC değerleri, DTG'den elde edilen D değeri için eşit olup b 50-850 sn/mm² ile elde edilmiş ADC değerinden daha anlamlı bulundu (b 0-1000 sn/mm², b 0-1500 sn/mm², b 50-850 sn/mm² p değerleri sırasıyla 0.001, 0.001, 0.023, D değerine ait p= 0.001)

3. DTG’de FA değeri malign kitlelerde, benign kitlelere göre daha yüksek bulundu ancak benign-malign kitle ayrımında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.12$).
4. İki farklı teknik (DAG ve DTG) ve farklı b değerleri (b 0-1000, b 0-1500 ve b 50-850 sn/mm²) ile elde edilen ADC ve D değerleri malign kitlelerde lezyona komşu meme parankimi ve karşı meme parankimine göre anlamlı biçimde daha düşük bulundu ($p=0.000$).
5. D ve ADC değerleri benign kitlelerde komşu meme parankimi ve karşı meme parankimine göre daha düşüktü. Benign kitle-meme parankimi ayrımında ADC değerleri istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.000$) iken D değeri anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).
6. DTG’den elde edilen FA değeri malign ve benign kitlelerde parankime göre yüksek bulundu ancak bu fark sadece malign kitle-parankim ayrımında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$).
7. Benign ve malign subgruplara ait FA, D ve ADC değerleri hiçbir subgrup için ayırt edici bulunmadı.
8. 3T cihaz ile yapılan çalışmamızda, DAG ve DTG’den elde edilen ADC ve D değerleri ile malign-benign meme kitlelerinin ayırıcı tanısında yüksek tanısal etkinlik gösteren eşik değerler tanımlanmış olmasına rağmen, radyolojik karar yalnız DAG bulgularına göre değil konvansiyonel MRG ve klinik bulgular ile birlikte verilmelidir.

8. ÖZET

AMAÇ: Konvansiyonel difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTG) parametrelerinin meme benign ve malign kitlelerinin ayırımında tanısal doğruluğunu değerlendirmek.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 52 kadında saptanan 55 meme lezyonu dahil edilmiştir (30 malign, 25 benign). MRG sırasında her hastaya DTG ve DAG uygulanmış ve meme lezyonlarında, lezyon komşuluğu ve karşı meme parankiminde fraksiyone anizotropi (FA), D ve görünür difüzyon katsayısı(ADC) ölçülmüştür. DAG’de b 0, 50, 850, 1000 sn/mm², DTG’de ise b 0 ve 1000 sn/mm² değerleri kullanılmıştır. FA, D ve ADC değerleri malign lezyonlar, benign lezyonlar ve normal meme fibroglandüler dokusu tek ve çok değişkenli olarak karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Malign lezyonlarda ADC ve D değerleri benign lezyonlara ve normal meme parankimine göre belirgin düşük idi (p=0,001). FA değeri, malign meme lezyonlarında benign lezyonlara ve meme parankimine göre daha yüksek bulunmuş ancak fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,124). ADC için eşik değer b 0-1000 sn/mm² ‘de $\leq 1,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ alındığında %92.85 duyarlılık, %72.22 PPV; b 0-1500 sn/mm² ‘de $\leq 1,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ alındığında %96.15 duyarlılık ve %73.52 PPV elde edilmiştir. D için eşik değer b 1000 sn/mm² ‘de $\leq 1,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ alındığında %100 duyarlılık ve %65.90 PPV elde edilmiştir.

SONUÇ: Benign ve malign meme lezyonlarının ayırımında ADC ve D değerleri yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. DAG ve DTG bulguları, konvansiyonel MRG ve klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde meme kitlelerinde radyolojik karara önemli katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Fraksiyone anizotropi; FA; difüzyon tensör görüntüleme; DTG; görünür difüzyon katsayısı; ADC; meme kanseri; benign meme lezyonları.

9. ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate the diagnostic accuracy of diffusion parameters measured by conventional diffusion-weighted imaging (DWI) and diffusion tensor imaging (DTI) for discrimination of between malignant and benign breast lesions.

MATERIAL and METHODS: The study included 52 women with 55 breast lesions (30 malignant, 25 benign). DTI and DWI was performed during MRI examinations, and fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (D) and apparent diffusion coefficient (ADC) values were measured for lesions, adjacent and contralateral breast parenchyma in each subject. We used b factors of 0, 50, 850, 1000 and 1500 sec/mm² for DWI and b 0 and 1000 sec/mm² for DTI. FA, D and ADC values were compared between malign, benign lesions and normal parenchyma by univariate and multivariate analyses.

RESULTS: ADCs and D values of the malignant lesions were significantly lower than benign lesions and normal parenchyma ($p=0,001$). The FA of malignant breast lesions was higher than benign lesions and fibroglandular tissue with no statistical significance ($p=0,124$). With a cut-off of value of $\leq 1,23 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ (b 0-1000sec/mm²) and $\leq 1,12 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ (b 0-1500sec/mm²), ADC showed 92.85% and 96.15% sensitivity; 72.22% and 73.52% PPV respectively. With a cut-off of value of $1,27 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ (b 1000 sec/mm²), D was 100% sensitivity with a PPV of 65.90 %.

CONCLUSION: ADC and D values provide a high accuracy for the differentiation of benign and malignant breast lesions. Supported with clinical and conventional MRI findings, DWI and DTI findings provide significant contribution to the final radiologic decision

Key Words: Fractional anisotropy; FA; diffusion tensor imaging; DTI, apparent diffusion coefficient; ADC; breast cancer; benign breast lesions.

10. KAYNAKLAR

1. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. II. Clinical applications. *Radiology* 2007; **244**:672–91.
2. Szabo BK, Aspelin P, Wıberg MK, et al. Dynamic MR imaging of the breast analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. *Acta Radiol.* 2003; **44**: 379-86.
3. Kuhl CK, Jost P, Morakkabati N, Zivanovic O, Schild HH, Gieseke J. Contrast-enhanced MR imaging of the breast at 3.0 and 1.5 T in the same patients: initial experience. *Radiology* 2006; **239**:666–76
4. Wenkel E, Geppert C, Schulz-Wendtland R, et al. Diffusion weighted imaging in breast MRI: comparison of two different pulse sequences *Acad Radiol* 2007; **14**:1077–83.
5. Hatakenaka M, Sodea H, Yabuuchi H, et al. Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci* 2008; **7**: 23–9.
6. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *Am J Roentgenol.* 1999 Aug; **173**(2):393-8.
7. Inan N, Akhun N, Akansel G, Arslan A, Ciftci E, Demirci A. Conventional and diffusion-weighted MRI of extrahepatic hydatid cysts. *Diagn Interv Radiol.* 2010 Jun; **16**(2):168-74.
8. Bogner W, Gruber S, Pinker K, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis? *Radiology.* 2009; **253**:341–51.
9. Partridge SC, DeMartini WB, Kurland BF, et al. Quantitative Diffusionweighted imaging as an adjunct to conventional breast MRI for improved positive predictive value. *AJR.* 2009; **193**:1716–22.
10. El Khouli RH, Jacobs A, Mezban SD, et al. Diffusion-weighted imaging improves the diagnostic accuracy of conventional 3.0-T breast MR imaging. *Radiology.* 2010; **256**: 64–73.
11. Belli P, Costantini M, Bufi E, et al. Diffusion-weighted imaging in breast lesion evaluation. *Radiol Med.* 2010; **115**: 51–69.

12. Korteweg MA, Veldhuis WB, Visser F, et al. Feasibility of 7 Tesla breast magnetic resonance imaging determination of intrinsic sensitivity and highresolution magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, and (1)H-magnetic resonance spectroscopy of breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy. *Invest Radiol*. 2011; **46**: 370–6.
13. Partridge SC, Murthy RS, Ziadloo A, White SW, Allison KH, Lehman CD. Diffusion tensor imaging of the normal breast. *Magn Reson Imaging*. 2010 Apr; **28**(3) : 320-8.
14. Partridge SC, Ziadloo A, Murthy R, et al. Diffusion tensor MRI: preliminaryanisotropy measures and mapping of breast tumors. *J Magn Reson Imaging*.2010; **31**:339–47.
15. Baltzer PA, Schafer A, Dietzel M, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of the breast: a pilot study. *Eur Radiol*. 2011; **21**: 1–10.
16. Eyal E, Shapiro-Feinberg M, et al. Parametric Diffusion Tensor Imaging of the Breast. *Investigative Radiology*. 2012; **47**: 284-91.
17. Siegelman E. *Body MRI* İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008.
18. Gülay H. *Temel ve Sistemik Cerrahi*, 1. Cilt. Güven Kitabevi. İzmir, 2005; 931-8.
19. Kopans D. *Pathologic, mammographic, and sonographic correlation In:Breast imaging*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1998; 511-615.
20. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Invasive mucinous carcinoma of the breast missed by contrast-enhancing MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 1996; **6**: 929-31.
21. Miller RW, Harms S, Alvarez A. Mucinous carcinoma of the breast: potential false-negative MR imaging interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 1996; **167**: 539-40.
22. Kawashima M, Tamaki Y, Nonaka T, et al. MR imaging of mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2002; **179**: 179-83.
23. Rovno HD, Siegelman ES, Reynolds C, et al. Solitary intraductal papilloma: findings at MR imaging and MR galactography. *AJR Am J Roentgenol* 1999; **172**: 151-5.
24. Yu JS, Rofsky NM. Dynamic subtraction MR imaging of the liver: advantages and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2003; **180**: 1351-7.
25. Denton ER, Sonoda LI, Rueckert D, et al. Comparison and evaluation of rigid, affine, and nonrigid registration of breast MR images. *J Comput Assist Tomogr* 1999; **23**: 800-5.

26. Zuo CS, Jiang , Buff BL, et al. Automatic motion correction for breast MR imaging. *Radiology* 1996; **198**: 903-6.
27. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, et al. Correlation of lesion appearance and histologic findings for the nodes of a breast MR imaging interpretation model. *Radiographics* 1999; **19**: 79-92.
28. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999; **211**:101-10.
29. Baum F, Fischer U, Fuzesi L, et al. (The radial scar in contrast media-enhanced MR mammography .) *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2000; **172**: 817-23.
30. Bilgen IG, Ustun EE, Memis A. Fat necrosis of the breast: clinical, mammographic and sonographic features. *Eur J Radiol* 2001; **39**: 92-99.
31. Bassett LW, Gold RH, Cove HC. Mammographic spectrum of traumatic fat necrosis: the fallibility of "pathognomonic" signs of carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1978; **130**: 119-22.
32. Coady AM, Mussurakis S, Owen AW, et al. Case report: MR imaging of fat necrosis of the breast associated with lipid cyst formation following conservative treatment for breast carcinoma. *Clin Radiol* 1996; **51**: 815-7.
33. Solomon B, Orel S, Reynolds C, et al. Delayed development of enhancement in fat necrosis after breast conservation therapy: a potential pitfall of MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 1998; **170**: 966-8.
34. Kinoshita T, Yashiro N, Yoshigi J, et al. Fat necrosis of breast: a potential pitfall in breast MRI. *Clin Imaging* 2002; **26**: 250-3.
35. Gilles R, Guinebretiere JM, Shapeero LG, et al. Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging: preliminary results in 26 patients. *Radiology* 1993; **188**: 473-8.
36. Villeirs G, Van Damme S, Heydanus R, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and fat necrosis of the breast. *Eur Radiol* 2000; **10**: 527-30.
37. Sigal R, Vogl T, Casselman J, Moulin GP. Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma: MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR): Results of a phase-III multicenter clinical trial. *Eur Radiol*. 2002 May; **12**(5):1104-13.
38. Svane G, Franzen S. Radiologic appearance of nonpalpable intramammary lymph nodes. *Acta Radiol* 1993; **34**: 577-80.

39. McSweeney MB, Egan RL. Prognosis of breast cancer related to intramammary lymph nodes. *Recent Results Cancer Res* 1984; **90**:166-72.
40. Gallardo X, Sentis M, Castaner E, et al. Enhancement of intramammary lymph nodes with lymphoid hyperplasia: a potential pitfall in breast MRI. *Eur Radiol* 1998; **8**: 1662-5.
41. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993; **328**: 490-5.
42. Evans DB, Crichlow RW. Carcinoma of the male breast and Klinefelter's syndrome: is there an association? *CA Cancer J Clin* 1987; **37**: 246-51.
43. Jackson VP, Gilmore RL. Male breast carcinoma and gynecomastia: comparison of mammography with sonography. *Radiology* 1983; **149**: 533-6.
44. Tochika N, Takano A, Yoshimoto T, et al. Intracystic carcinoma of the male breast: report of a case. *Surg Today* 2001; **31**: 806-9.
45. Houssami N, Cheung MN, Dixon JM. Fibroadenoma of the breast. *Med J Aust*. 2001 Feb 19; **174**(4):185-8.
46. Markopoulos C, Kouskos E, Mantas D, Kontzoglou K, Antonopoulou K, Revenas Z, Kyriakou V. Fibroadenomas of the breast: is there any association with breast cancer? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004; **25**(4):495-7.
47. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; **196**: 123-34.
48. Jackson VP, Rothschild PA, Kreipke DL, et al. The spectrum of sonographic findings of fibroadenoma of the breast. *Invest Radiol* 1986; **21**: 34-40.
49. Hochman MG, Orel SG, Powell CM, et al. Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. *Radiology* 1997; **204**: 123-9.
50. Kuhl CK, Klaschik S, Mielcarek P, et al. Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? *J Magn Reson Imaging* 1999; **9**: 187-96.
51. Farria DM, Gorczyca DP, Barsky SH, et al. Benign phyllodes tumor of the breast: MR imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1996; **167**: 187-9.

52. Brinck U, Fischer U, Korabiowska M, et al. The variability of fibroadenoma in contrast enhanced dynamic MR mammography. *AJR Am J Roentgenol* 1997; **168**: 1331-4.
53. Weinstein D, Strano S, Cohen P, et al. Breast fibroadenoma: mapping of pathophysiologic features with three-timepoint, contrast-enhanced MR imaging-pilot study. *Radiology* 1999; **210**: 233-40.
54. Weind KL, Maier CF, Rutt BK, et al. Invasive carcinomas and fibroadenomas of the breast: comparison of microvessel distributions-implications for imaging modalities. *Radiology* 1998; **208**: 477-83.
55. Woods ER, Helvie MA, Ikeda DM, et al. Solitary breast papilloma: comparison of mammographic, galactographic, and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1992; **159**: 487-91.
56. Cardenosa G, Eklund GW. Benign papillary neoplasms of the breast: mammographic findings. *Radiology* 1991; **181**: 751-5.
57. Yang WT, Suen M, Metreweli C. Sonographic features of benign papillary neoplasms of the breast: review of 22 patients. *J Ultrasound Med* 1997; **16**: 161-8.
58. March DE, Coughlin BF, Polino JR, et al. Single dilated lactiferous duct due to papilloma: ultrasonographically guided percutaneous biopsy with a vacuum-assisted device. *J Ultrasound Med* 2002; **21**: 107-11.
59. Kramer SC, Rieber A, Gorich J, et al. Diagnosis of papillomas of the breast: value of magnetic resonance mammography in comparison with galactography. *Eur Radiol* 2000; **10**: 1733-6.
60. Watson L. Breast hamartoma. *Radiol Technol*. 2001 Jul-Aug; **72**(6):611-3.
61. Georgian-Smith D, Kricun B, McKee G, Yeh E, Rafferty EA, D'Alessandro HA, Kopans DB. The mammary hamartoma: appreciation of additional imaging characteristics. *J Ultrasound Med*. 2004 Oct; **23**(10):1267-73.
62. Murillo Ortiz B, Botello Hernandez D, Ramirez Mateos C, Reynaga Garcia FJ. Benign breast diseases: clinical, radiological and pathological correlation. *Gynecol Obstet Mex*. 2002 Dec; **70**: 613-8.
63. Houssami N, Cheung MN, Dixon JM. Fibroadenoma of the breast. *Med J Aust*. 2001 Feb 19; **174**(4):185-8.

64. Markopoulos C, Kouskos E, Mantas D, Kontzoglou K, Antonopoulou K, Revenas Z, Kyriakou V. Fibroadenomas of the breast: is there any association with breast cancer? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004; **25**(4):495-7.
65. Zacharia TT, Lakhar B, Ittoop A, Menachery J. Giant fibroadenoma. *Breast J*. 2003 Jan-Feb; **9**(1):53.
66. Kinoshita T, Fukutomi T, Kubochi K. Magnetic resonance imaging of benign phyllodes tumors of the breast. *Breast J*. 2004 May-Jun; **10**(3):232-6.
67. Franceschini G, Masetti R, Brescia A, Mulè A, Belli P, Costantini M, Magistrelli A and Picciocchi A. Phyllodes Tumor of the Breast. Magnetic Resonance Imaging Findings and Surgical Treatment. *Breast J*. 2005 Mar-Apr; **11**(2):144-5.
68. Stomper PC, D'Souza DJ, Analysis of Parankimal Density on Mammograms in 1353 Women 25-79 Years old. *Am J Roentgenol*. 1996; **167**: 1261-5.
69. Dahnert W. *Radiology Review Manual*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002:557-61.
70. Murillo Ortiz B, Botello Hernandez D, Ramirez Mateos C, Reynaga Garcia FJ. Benign breast diseases: clinical, radiological and pathological correlation. *Ginecol Obstet Mex*. 2002 Dec; **70**: 613-8.
71. Tükel S. *Meme görüntüleme yöntemleri*. Antıp A.Ş. yayınları. Ankara, 2001;1-55.
72. Balan P, Turnbull LW. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in diabetic mastopathy. *Clin Imaging*. 2005; **14**, 68–70.
73. Venta LA, Wiley EL. Imaging Features of Focal Breast Fibrosis: Mammographic- Pathologic Correlation of Noncalcified Breast Lesions. *Am J Roentgenol*. 1999; **173**: 309-16.
74. Jensen RA, Page DL, Dupont WD, et al. Invasive breast cancer risk women with sclerosing adenosis. *Cancer* 1984; **64**: 1977-83.
75. Heywang SH, Schreer I, Dershaw DD. *Diagnostic Breast Imaging*. First edition, New York: Thime, 1997
76. Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol* 2004; **182**:101–10.

77. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, et al. Ductal carcinoma in situ: MR imaging histopathologic correlation. *Radiology* 1995; **196**: 415-9.
78. Soderstrom CE, Harms SE, Copit DS, et al. Three-dimensional RODEA breast MR imaging of lesions containing ductal carcinoma in situ. *Radiology* 1996; **201**: 427-32.
79. Nunes LW, Schnall MD, Siegelman ES, et al. Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 1997; **169**: 409-15.
80. Kinkel K, Hylton NM. Challenges to interpretation of breast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2001; **13**: 821-9.
81. Viehweg P, Lampe D, Buchmann J, et al. In situ and minimally invasive breast cancer: morphologic and kinetic features on contrast-enhanced MR imaging. *Magma* 2000; **11**: 129- 37.
82. Boetes C, Strijk SP, Holland R, et al. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol* 1997; **7**: 1231-4.
83. Daniel BL, Yen YF, Glover GH, et al. Breast disease: dynamic spiral MR imaging. *Radiology* 1998; **209**: 499-509.
84. Lopez K, Lawrence W. Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Spectrum of the breast: Spectrum of Mammographic, US and MR Findings. *Radiographics* 2009; **29**: 165-76.
85. Sickles EA. The subtle and atypical mammographic features of invasive lobular carcinoma. *Radiology* 1991; **178**: 25-26.
86. Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, et al. Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. *Breast J* 2002; **8**: 145-8.
87. Broet P, de la Rochefordiere A, Scholl SM, et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 1578-83.
88. Teifke A, Hlawatsch A, Beier T, et al. Undetected malignancies of the breast: dynamic contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T. *Radiology* 2002; **224**: 881-8.
89. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;**17**(1):55-60.

90. Rapin V, Contesso G, Mouriessse H, et al. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 1988; **61**: 2503-10.
91. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, et al. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer* 1977; **40**: 1365-85.
92. Li CI, Anderson BO, Daling JR, et al. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003; **289**: 1421-4.
93. Chopra S, Evans AJ, Pinder SE, et al. Pure mucinous breast cancer-mammographic and ultrasound findings. *Clin Radiol* 1996; **51**: 421-4.
94. Wilson TE, Helvie MA, Oberman HA, et al. Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: pathologic basis for differences in mammographic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1995; **165**: 285-9.
95. Holland DW, Boucher LD, Mortimer JE. Tubular breast cancer experience at Washington University: a review of the literature. *Clin Breast Cancer* 2001; **2**: 210-4.
96. Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, et al. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994; **191**: 625-31.
97. Burke ET, Braeuning MP, McLelland R, et al. Paget disease of the breast: a pictorial essay. *Radiographics* 1998; **18**: 1459-64.
98. Friedman EP, Hall-Craggs MA, Mumtaz H, et al. Breast MR and the appearance of the normal and abnormal nipple. *Clin Radiol* 1997; **52**: 854-61.
99. Rieber A, Tomczak RJ, Mergo PJ, et al. MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up. *J Comput Assist Tomogr* 1997; **21**: 128-32.
100. Heywang-Köbrunner S.H, Dershaw D.D, Schreer I. *Diagnostic Breast Imaging. Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging, and Interventional Procedures*. Second edition, 2001; 252–310.
101. Feig SA. Current status of screening mammography. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002; **29**: 123–36.
102. D Soares, P Johnson. Breast Imaging Update, *West Indian Med J* 2007; **56** (4): 351.

- 103.E. Tuncel. Klinik Radyoloji, 2008 Nobel ve Güneş Tıp Kitabevi,. 821-2.
- 104.Tabár L (1998) Teaching course in diagnostic breast imaging. Mammography Education, Inc, p B.1.
- 105.Rosen PP , Rosen's breast pathology. 2001Second edition. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia
- 106.Mehmet Halit Yılmaz. Meme Kanserinde Radyolojik Tanı ve Değerlendirme, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No:54, Aralık 2006; s.27-30.
- 107.Agnese DM. Advances in breast imaging. Surg Technol Int 2005; 14: 51–6.
- 108.Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH & Sisney GA Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; **196**:123-34.
- 109.Oyar O, Tıbbi Görüntüleme Fiziği. SDU Tıp Fak. Yayınları, 2003
- 110.Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2004; **42** (5): 919-34.
- 111.Hwang SE, Kinkel K, Esserman LJ, et al. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: value in the diagnosis of residual disease, occult invasion and multicentricity. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 381-8.
- 112.Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol.* 1997;**24**(2):94–108.
- 113.Yang WT, Lam WW, Cheung H et al. Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. *J Ultrasound Med.* 1997;**16**(12): 791–7.
- 114.Beriwal S, Schwartz GF, Komarnicky L. Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: long-term results. *Breast J.* 2006;**12**(2): 159–64.
- 115.Gosciniak CP, Berman CG, Clark RA. Magnetic resonance imaging of the breast *Cancer Control.* 2001; **8**(5):399–406
- 116.Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology* 1997; **203**(1):145–9.

117. Strich G, Hagan PL, Gerber KH, et al. Tissue distribution and magnetic resonance spin lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA. *Radiology* 1985;154: 723-6.
118. Morris EA: Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am* 2002; **40**(3): 443-66.
119. DeBruhl ND, Michael D, Bassett LW. Magnetic resonance imaging of breast tumors. In: Bassett LW, Jackson VP, Fu KL, Fu YS, eds. *Diagnosis of diseases of the breast* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 225-50.
120. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, et al. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology* 1996; **200**: 639-49.
121. Grossman CB. Physical Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging In: Grossman CB. *Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine*. 2th ed. Williams&Wilkins 1996:10-58.
122. Bogner W, Gruber S, Pinker K, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of Breast Lesions at 3.0 T: How Does Selection of Diffusion Protocols Affect Diagnosis? *Radiology* 2009 Nov; **253**(2):341-51.
123. Le Bihan D, van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed*. 2002 Nov-Dec; **15**(7-8):431-4.
124. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*. 1994 Mar; **103**(3):247-54.
125. Basser PJ, Pierpaoli C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med*. 1998 Jun; **39**(6):928-34.
126. Ozarslan E, Mareci TH. Generalized diffusion tensor imaging and analytical relationships between diffusion tensor imaging and high angular resolution diffusion imaging. *Magn Reson Med*. 2003 Nov; **50**(5):955-65.
127. Coulon O, Alexander DC, Arridge S. Diffusion tensor magnetic resonance image regularization. *Med Image Anal*. 2004 Mar; **8**(1):47-67.
128. Wang JJ, Chao TC, Wai YY, Hsu Y. Novel diffusion anisotropy indices: an evaluation. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Jul; **24**(1):211-7.
129. Swedish Organised Service Screening Evaluation Group Reduction in breast cancer mortality from the organised service screening with mammography:

- validation with alternative analytic methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**: 52-56.
130. Rankin SC. MRI of the breast. *Br J Radiol.* 2000; **73**: 806-18.
 131. Ducatman BS, Emery ST, Wang HH. Correlation of histologic grade of breast carcinoma with cytologic features on fine-needle aspiration of the breast. *Mod Pathol* 1993; **6**: 539-43.
 132. Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, DeBruhl N, Bassett LW. In Vivo Diffusion-Weighted MRI of the Breast: Potential for Lesion Characterization. *J Magn Reson Imaging.* 2002 **15**: 693-704.
 133. Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology.* 2005 Jun; **235**(3): 911-7.
 134. Le Bihan, Breton E, Lallemand D. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; **168**: 497-505.
 135. Burdette JH, Elster AD: Diffusion-weighted imaging of cerebral infarctions: are higher B values better? *J Comput Assist Tomogr* 2002; **26**: 622-27.
 136. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S. Diffusion-weighted imaging of the breast: Principles and clinical applications. *Radiographics* 2011; **31**: 1059-84
 137. Gurses B, Kilickesmez O, Tasdelen N, Firat Z, Gurmen N. Diffusion tensor imaging of the kidney at 3 Tesla: normative values and repeatability of measurements in healthy volunteers. *Diagn Interv Radiol.* 2011; **17**(4): 317-22.
 138. Lyng H, Haraldseth O, Rofstad EK. Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenografts by diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2000; **43**: 828-36.
 139. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002; **16**: 172-8.
 140. Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Umeoka S, Mountford CE, Hatabu H. Diffusion-weighted imaging of mucinous carcinoma of the breast: evaluation of apparent diffusion coefficient and signal intensity in correlation with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jul; **193**(1): 260-6.

- 141.Poyraz AK, Onur MR, Kocakoç E, Oğur E.Diffusion-weighted MRI of fatty liver. *J Magn Reson Imaging*. 2012 May;**35**(5):1108-11.
- 142.Habermann CR, Gossrau P, Graessner J.Diffusion-weighted echo-planar MRI: a valuable tool for differentiating primary parotid gland tumors? *Rofo*. 2005 Jul; **177**(7): 940-5.
- 143.Takanaga M, Hayashi N, Miyati T, Kawashima H, Hamaguchi T, Ohno N, Sanada S, Yamamoto T, Matsui O. Influence of b value on the measurement of contrast and apparent diffusion coefficient in 3.0 Tesla breast magnetic resonance imaging. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 2012; **68**(3): 201-8.

