



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİ TANISI ALAN HASTALARDA
PREOPERATİF MRG BULGULARI VE SENKRON
LEZYONLARIN TESPİTİNDE DİFÜZYON MRG'NİN
ETKİNLİĞİ**

Dr. Canberk ORUNDAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Temmuz, 2024
İSTANBUL**



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİ TANISI ALAN HASTALARDA
PREOPERATİF MRG BULGULARI VE SENKRON
LEZYONLARIN TESPİTİNDE DİFÜZYON MRG'NİN
ETKİNLİĞİ**

**Dr. Canberk ORUNDAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülnur ERDEM**

**Temmuz, 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Canberk ORUNDAŞ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “Meme Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Preoperatif MRG Bulguları ve Senkron Lezyonların Tespitinde Difüzyon MRG'nin Etkinliği” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Gülnur Erdem
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Üyeler:

Doç. Dr. Başak ATALAY
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Doç. Dr. Nesrin GÜNDÜZ
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Tez Savunma Tarihi: 17/07/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“MEME KANSERİ TANISI ALAN HASTALARDA PREOPERATİF MRG BULGULARI VE SENKRON LEZYONLARIN TESPİTİNDE DİFÜZYON MRG’NİN ETKİNLİĞİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Canberk Orundaş;

- Bu tez kabul edilmeden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığı "Bilgilendirme" bölümünde belirtilmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar "Bilgilendirme" bölümünde eksiksiz olarak yazılmıştır.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığı "Bilgilendirme" bölümünde belirtilmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynaklar açıkça belirtilmiştir.

Temmuz, 2024

Dr. Canberk ORUNDAŞ

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez kabulünden önce yayınlanmamıştır.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar yazarlar Dr. Canberk Orundaş ve tez danışmanı Prof. Dr. Gülnur Erdem’dir.
- Bu tez ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Canberk ORUNDAŞ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalandığım, tez hazırlık sürecimi hoşgörüyüyle yürüten ve bana rehberlik eden ana bilim dalı başkanımız ve danışmanım Prof. Dr. Gülnur Erdem'e;

Asistanlığım boyunca bana sabırla bildiklerini ve tecrübelerini aktaran kliniğimizin idari sorumlusu Doç. Dr. Begümhan Baysal'a, ilk kesitsel rotasyonumu aldığım ve radyolojiyi sevmemde çok büyük katkısı bulunan Doç. Dr. Nesrin Gündüz'e, eğitim ve öğretim hayatımda emeklerini esirgemeyen ve uzmanlık yolunda iyi bir doktor olmama katkıda bulunan değerli hocalarım; Dr. Öğretim Üyesi Murat Aşık, Doç. Dr. Umut Perçem Orhan Söylemez, Doç. Dr. Ali Fırat, Doç. Dr. Zeynep Nilüfer Tekin, Dr. Hatice Eraslan, Dr. Gülçin Bozbeyoğlu, Dr. Tunahan Ayaz'a, ilk hocam Prof. Dr. Adnan Kabaalioğlu'na ve tüm uzmanlarımıza;

Asistanlık eğitim sürecim boyunca bana her zaman destek olan, bilgisini ve tecrübesini keyifle aktaran, yaptığım işi bana sevdiren, her sorunuma kendi sorunuymuş gibi davranan ve çözen, bana gösterdiği sabır, anlayış ve sürekli teşvikle sevgisini her zaman hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Başak Atalay'a;

Başta nerdeyse tüm asistanlığımı beraber geçirdiğim, birlikte gülüp birlikte üzüldüğümüz, çalışma ortamını aile ortamına çeviren, bilgi ve becerilerimizi birlikte geliştirdiğimiz Dr. Bilal Doğan, Dr. Hüseyin Yıldız, Dr. Said Abumarasa, Dr. Kendal Erincik, Dr. Arif Kurşun ve Dr. Hasan Jamammadov olmak üzere birçok güzel anı paylaştığımız, bir arada çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca her zaman beni destekleyen ve arkamda duran, her adımda beni başarıya teşvik eden, sevgilerini hiç esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük bir özveri gösteren annem Ümit Orundaş ve babam Göksel Orundaş'a;

Tanıştığım ilk günden beri güvenle arkamı yasladığım, hayatıma anlam katan, zor anamlarımda sabırla yanımda duran, mutlu anlarıma mutluluk katan, sevgisiyle bana güç veren, şansım, biricik eşim Başak Baykut Orundaş'a teşekkür ederim.

Dr. Canberk ORUNDAŞ



İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MEME GELİŞİMİ VE MORFOLOJİSİ	3
2.1.1. Memenin gelişimi	3
2.1.2. Memenin anatomisi	3
2.1.3. Memenin histolojisi	4
2.2. MEME KANSERİ	5
2.2.1. Epidemiyoloji ve etiyoloji.....	5
2.2.2. Memenin benign lezyonları	7
2.2.2.1. Nonproliferatif lezyonlar	8
2.2.2.2. Atipisiz proliferatif lezyonlar	8
2.2.2.3. Atipili proliferatif lezyonlar	9
2.2.2.4. Memenin diğer benign lezyonları	10
2.2.3. Memenin malign lezyonları	11
2.2.3.1. İn situ duktal karsinom (DCIS).....	12
2.2.3.2. İnvaziv meme karsinomu (NOS)	12
2.2.3.3. İnvaziv lobüler karsinom.....	13
2.2.3.4. Tübüler karsinom.....	14
2.2.3.5. Müsinöz karsinom	14
2.2.3.6. Medüller karsinom.....	14
2.2.3.7. Mikropapiller karsinom.....	14
2.2.3.8. Metaplastik karsinom	14
2.2.3.9. Adenoid kistik karsinom	14
2.2.3.10. Apokrin karsinom	15

2.2.4. Meme kanseri moleküler alt tipleri.....	15
2.2.5. Meme kanserinde evreleme ve tedavi	16
2.3.MEME KANSERİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME.....	17
2.3.1. Mamografi.....	17
2.3.1.1 Meme kanserinin mamografi bulguları	18
2.3.1.2 Mamografi raporu (BI-RADS)	19
2.3.2. Ultrasonografi (USG)	21
2.3.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	22
2.3.3.1 Meme MRG tekniği.....	22
2.3.3.2 Meme MRG raporu	23
2.3.3.3 Meme MRG limitasyonları	24
2.3.3.4 Meme MRG endikasyonları.....	25
2.3.3.5 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG).....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	27
3.2. HASTA SEÇİMİ	27
3.3. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ	29
3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	29
3.5. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	30
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR.....	54
KAYNAKLAR.....	55
EKLER	62
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU.....	62
EK 2: TEZ BAŞLIĞI DÜZENLEME OLURU	64

KISALTMALAR

ADC	Apparent diffusion coefficient
BI-RADS	Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
CC.....	Kraniokaudal
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DCIS.....	İn situ duktal karsinom
ER.....	Östrojen reseptörü
HER-2	Human Epidermal Growth Factor
LCIS	İn situ lobüler karsinom
LR.....	Likelihood ratio
MLO	Mediolateral oblik
MRG.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NOS.....	Not otherwise specified
NSF	Nefrojenik sistemik fibrozis
PR.....	Progesteron reseptörü
ROI.....	Region of interest
RT.....	Radyasyon Tedavisi
SEER.....	Surveillance Epidemiology and End Results
T1A	T1 Ağırlıklı
T2A	T2 Ağırlıklı
TDLU.....	Terminal duktal lobüler ünite
TNM.....	Tümör,Lenf Nodu,Metastaz
USG.....	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
VKİ.....	Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	Yaşa göre meme kanserine yakalanma olasılığı	6
Tablo 2.2:	İn situ duktal karsinom ve in situ lobüler karsinom karşılaştırmalı özellikleri.....	12
Tablo 2.3:	İnvaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom karşılaştırmalı özellikleri.....	13
Tablo 2.4:	Meme kanserinin moleküler alt tipleri ve özellikleri	16
Tablo 3.1:	Çalışmada kullanılan meme kanseri moleküler alt tipleri.....	30
Tablo 4.1:	Histolojik ve moleküler alt tiplere göre hastaların yaş ortalamaları.....	33
Tablo 4.2:	Histolojik alt tiplerin moleküler alt tip dağılımları.....	33
Tablo 4.3:	Histolojik alt tiplere göre lezyonların ADC değerlerinin karşılaştırılması ..	34
Tablo 4.4:	Moleküler alt tiplere göre lezyonların ADC değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.5:	Histolojik alt tiplere göre bulguların özeti	39
Tablo 4.6:	Moleküler alt tiplere göre bulguların özeti	39
Tablo 4.7:	Senkron lezyonların histolojik alt tip bazında karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.8:	Primer lezyonu ve senkron lezyonları saptamada kontrastlı MRG ile difüzyon MRG'nin karşılaştırılması.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:	Meme MRG’de dinamik kontrastlanma paternlerini gösteren kinetik eğri şeması.....	24
Şekil 3.1:	Çalışmaya dahil edilen hasta şeması	28
Şekil 4.1:	Periferik heterojen yoğun kontrast tutulumu gösteren santrali kistik- nekrotik kitlenin ADC serilerde ROI ölçümü	35
Şekil 4.2:	Patoloji sonucu invaziv meme karsinomu (NOS) olan ve mamografi görüntülerinde belirgin olarak izlenmeyen lezyonun MR görüntüleri.....	36
Şekil 4.3:	Patoloji sonucu in situ duktal karsinom olan olgunun mamografi ve MR görüntüleri	37
Şekil 4.4:	Sol meme iç kadranda izlenen lezyona ait tip 2 kinetik eğri	38
Şekil 4.5:	Patoloji sonucu invaziv meme karsinomu (NOS) olan olguda, difüzyon kısıtlayan senkron lezyonun MR görüntüleri.....	42
Şekil 4.6:	Patoloji sonucu invaziv lobüler karsinom olan olguda, karşı memede difüzyon kısıtlanması gösteren patolojisi invaziv meme karsinomu (NOS) olan lezyonun MR görüntüleri.....	43
Şekil 4.7:	Patoloji sonucu invaziv lobüler karsinom olan olguda, lezyon komşuluğunda difüzyon kısıtlanması göstermeyen multifokal odağa ait MR görüntüleri	44

ÖZET

MEME KANSERİ TANISI ALAN HASTALARDA PREOPERATİF MRG BULGULARI VE SENKRON LEZYONLARIN TESPİTİNDE DİFÜZYON MRG'NİN ETKİNLİĞİ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserlerin başında gelir ve kansere bağlı ölümlerin önemli bir nedenidir. Meme kanseri teşhisi ve yönetimi, doğru ve zamanında lezyon tespiti ile büyük ölçüde iyileştirilebilir. Meme kanserinin doğru evrelendirilmesi tedavi planlamasında önemlidir ve radyolojik bulgular tedavi planlamasına dahil edilmektedir. Tarama mamografisi meme kanserinin erken teşhisi için kullanılırken, ultrason esas olarak tanısal bir yöntem olarak ve kılavuzlu biyopsiler için kullanılmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve kontrastlı MRG, mamografi ve ultrason ile birlikte meme kanseri evrelemesinde önemli bir rol oynamaya başlamıştır ve tedavi planlamasında bir yol haritası olarak kullanılabilir.

Bu çalışma meme kanseri tanısı almış hastalarda preoperatif evreleme amaçlı çekilen meme MRG'lerde lezyonların histolojik ve moleküler alt tiplere göre kontrastlı MRG bulgularını tartışmakta ve difüzyon ağırlıklı görüntülemenin senkron lezyonları saptamadaki başarısını araştırmaktadır. Kontrast maddenin olası olumsuz etkileri nedeni ile literatürde lezyon tespitinde ve karakterizasyonunda difüzyon MRG'nin kullanımı ve başarısı ile ilgili birçok çalışma olsa da meme kanseri tanısı alan hastalarda preoperatif amaçlı çekilen MRG'lerde senkron lezyonları tespit etme başarısı ile ilgili çalışmalar yetersizdir.

Çalışma retrospektif olarak yürütülmüştür. Etik kurul onayının ardından kliniğimizde tru-cut biyopsi ile meme kanseri tanısı alan 18 yaş üstü kadın hastalar taranmış ve preoperatif MRG'si bulunan hastalar seçilmiştir. Uygun MRG tetkiki olan hastalar belirlenen dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre seçilmiş, ardından kontrastlı MRG ve histopatolojik bulguları değerlendirilmiştir. Radyolojik değerlendirme sonrası senkron lezyonu bulunan olgular ayrıca not edilerek difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile tekrar değerlendirilmiştir.

Çalışma kapsamında 142 hasta değerlendirilmiş; bu hastaların yaş ortalaması $57,15 \pm 13,50$ yıl olarak belirlenmiştir. Hastalarımızın hepsi kadındır ve yaş aralığı 28 ila 89 arasındadır. Histopatolojik sonuçlara göre tümörlerin %66'sı invaziv meme karsinomu (NOS), %51'i luminal-B olarak bulunmuştur. MRG bulgularına göre, kontrastlı MRG primer lezyonu bulunan 142 hastanın 137'sinde lezyonu başarılı şekilde saptamıştır. 27 hastada primer lezyona ek malign odak saptanmış olup en fazla invaziv lobüler karsinom grubunda görülmektedir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme senkron lezyonların 18'ini saptayabilmiştir.

Difüzyon MRG'nin senkron lezyonları yakalama başarısı kontrastlı MRG'nin primer lezyon yakalama başarısıyla kıyaslandığında, duyarlılığı %96, özgüllüğü ise %33 olmaktadır.

Çalışmamızda preoperatif meme MRG çekilen olgularda difüzyon MRG'nin duyarlılığı ve pozitif kestirim değeri yüksek olsa da özgüllüğü ve negatif kestirim değeri oldukça düşük bulunmuştur. Özellikle invaziv lobüler karsinom grubunda olmak üzere meme kanseri tanısı alan hastalarda preoperatif MRG çekimi ek malign odakların tespitinde önemlidir ve kontrast kontrendikasyonu gibi zorunlu durumlar haricinde kontrastlı dinamik sekanslar ile yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: meme kanseri, kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme

ABSTRACT

THE EFFICACY OF DIFFUSION MRI IN DETECTING SYNCHRONOUS LESIONS AND PREOPERATIVE MRI FINDINGS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH BREAST CANCER

Breast cancer is one of the most common cancers in women and a significant cause of cancer-related deaths. Accurate and timely lesion detection can greatly improve the diagnosis and management of breast cancer. Proper staging of breast cancer is crucial for treatment planning, and radiological findings are integrated into the treatment plan. While screening mammography is used for early detection of breast cancer, ultrasound is primarily used as a diagnostic method and for guided biopsies. Together with contrast-enhanced MRI, diffusion-weighted imaging has started to play an important role in breast cancer staging along with mammography and ultrasound and can be used as a roadmap in treatment planning. This study discusses the findings of contrast-enhanced MRI in preoperative staging of breast lesions in patients diagnosed with breast cancer based on histological and molecular subtypes and investigates the success of diffusion weighted imaging in detecting synchronous lesions. Although there are many studies in the literature on the use and success of diffusion weighted imaging in lesion detection and characterization due to the possible adverse effects of contrast agents, there are insufficient studies on the success of detecting synchronous lesions in preoperative MRIs of patients diagnosed with breast cancer.

The study was conducted retrospectively. After obtaining ethical approval, female patients over 18 years of age who were diagnosed with breast cancer by tru-cut biopsy in our clinic were screened, and those with preoperative MRI's were selected. Patients with appropriate MRI examinations were selected according to the determined inclusion and exclusion criteria, and then their contrast-enhanced MRI and histopathological findings were evaluated. After radiological evaluation, cases with synchronous lesions were additionally noted and re-evaluated with diffusion weighted imaging.

A total of 142 patients were evaluated in the study; the average age of these patients was 57.15 ± 13.50 years. All of our patients were women, with an age range of 28 to 89 years. According to histopathological results, 66% of the tumors were invasive ductal carcinoma (NOS), and 51% were luminal-B. According to MRI findings, contrast-enhanced MRI successfully detected lesions in 137 of the 142 patients with primary lesions. An additional malignant focus was detected in 27 patients, most commonly in the invasive lobular carcinoma group. Diffusion weighted imaging was able to detect 18 of the synchronous lesions.

The sensitivity and specificity of diffusion weighted imaging in detecting synchronous lesions compared to the primary lesion detection success of contrast-enhanced MRI were 96% and 33%, respectively.

In our study, although the sensitivity and positive predictive value of diffusion weighted imaging in preoperative breast MRI were high, the specificity and negative predictive value were found to be quite low. Preoperative MRI in patients diagnosed with breast cancer, particularly in the invasive lobular carcinoma group, is important for detecting additional malignant foci and should be performed with contrast-enhanced dynamic sequences unless there are contraindications to contrast.

Keywords: breast cancer, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık teşhis edilen kanserdir ve her yıl on yeni kanser teşhisinin birinden fazlasını oluşturmaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedeni olup her yıl yaklaşık 40.000 kadın meme kanserinden ölmektedir (2).

İnvaziv meme kanserleri klinik görünüşleri, davranışları ve morfolojileri açısından çeşitlilik gösteren geniş spektrumlu tümörlerden oluşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) en az 18 farklı histolojik meme kanseri tipi tanımlamaktadır. İnvaziv duktal karsinom en sık görülen alt gruptur (3). İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %25'i farklı büyüme paternleri ve sitolojik özellikler gösterir. Bu nedenle spesifik alt tipler olarak kabul edilirler (örneğin; invaziv lobüler karsinom, tübüler karsinom, müsinöz karsinom, nöroendokrin karsinom). Histolojik alt tiplerden bağımsız olarak invaziv meme kanseri mRNA gen ekspresyon seviyelerine dayalı olarak moleküler alt tiplere ayrılabilir (4). Moleküler tiplemede östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve human epidermal growth factor reseptör (HER-2) ekspresyonuna bakılmaktadır (Luminal-A, luminal-B, HER-2 (+), triple negatif).

Tarama mamografisi asemptomatik kadınlarda meme kanserini tespit etmek için en sık kullanılan yöntemdir. Dünya genelinde tüm kılavuzlar mamografi taraması yapılmasını önermektedir (5). Bununla birlikte mevcut kılavuzlar taramanın ne zaman başlayıp durdurulması gerektiği ve kadınların taramadan ne sıklıkta geçmesi gerektiği konusunda farklılık göstermektedir. Bu da mamografi taramasının genel yarar ve zarar dengesi hakkındaki farklı bakış açılarını yansıtmaktadır.

Tarama amaçlı mamografinin 1960'ların başlarında kullanılmaya başlamasının ardından meme görüntülemeye önemli gelişmeler yaşanmıştır. Bu ilerleme 1990'larda ultrasonografi (USG) ve görüntüleme kılavuzluğunda klinik uygulamaya dahil edilen biyopsilerle hız kazanmıştır. Daha sonra 2000'lerin başlarında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ileri görüntüleme yöntemleri için dikkate değer bir seçenek haline

gelmiştir. Meme radyolojisi, multimodal ve multiparametrik görüntüleme ile meme hastalıklarının tedavisinde vazgeçilmez ve eşsiz bir bileşen olmaya devam etmektedir (6).

Meme görüntüleme raporlama ve veri sistemi (BI-RADS) Amerikan Radyoloji Koleji tarafından 1986 yılında önerilen bir sınıflandırma sistemidir ve orijinal rapor 1993 yılında yayınlanmıştır. 1980'lerde yıllık tarama mamografilerinin uygulanması ile mamografi tetkiki yaygınlaşmıştır. Fakat bu yıllarda radyoloji raporları arasında büyük farklılıklar mevcut olduğu için BI-RADS geliştirilmiştir. Önerilen ilk versiyon mamografik görüntüleme bulguları sözlüğünü ve hasta yönetim önerileriyle birlikte son değerlendirme kategorisini içermektedir. BI-RADS sistemi görüntüleme bulgularının genel değerlendirmesi için kategori sınıflandırması yapmaktadır. Kategorizasyon bir lezyon için esasen %0'dan %95'e kadar yaklaşık bir malignite riskini göstermektedir. BI-RADS yeni teknikler ve araştırmalar ile sürekli geliştirilmektedir. 2003'te USG ve 2006'da MRG BI-RADS sözlüğüne dahil edilmiştir. En son baskı 2013'te yayınlanmıştır (7,8).

Meme MRG invaziv meme kanseri için %94-99 oranında tanısal duyarlılık gösterirken (9), bildirilen özgüllük geniş bir aralıkta değişmektedir (10,11). Özgüllüğü iyileştirmek için araştırmacılar T1 ağırlıklı (T1A) ve T2 ağırlıklı (T2A) görüntülemenin sağladığı morfolojik özelliklerin, dinamik protokollerden elde edilen kinetik bilgilerle kombinasyonuna dayanan tanı yöntemleri geliştirmiştir. Dinamik kontrastlı MRG parametreleri, meme kanserinin anormal vaskülaritesi nedeniyle değişen perfüzyona duyarlıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin (DAG) benign ve malign lezyonları ayırt etmede faydalı olduğu kanıtlanmış ve bazı histopatolojik özelliklerle ilişkilendirilmiştir (12). Difüzyon MRG meme lezyonlarının karakterizasyonunda kontrastlı MRG'nin tanısal performansını iyileştirme potansiyeli gösterse de meme kanseri hastalarının yönetimindeki rolü hala araştırma aşamasındadır.

Çalışmamızda amacımız meme kanseri tanısı bulunan ve preoperatif evreleme amaçlı MRG çekilen olgularda, histolojik ve moleküler alt tip bazında preoperatif kontrastlı MRG bulgularını tartışmak ve difüzyon MRG'nin senkron lezyonları tespitinde etkinliğini tespit ederek kontrastlı MRG'ye alternatif olup olamayacağını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME GELİŞİMİ VE MORFOLOJİSİ

2.1.1. Memenin gelişimi

Meme gelişimi embriyonik yaşam sırasında başlayan progresif bir süreçtir. Meme beş haftalık embriyoda ortaya çıkan ve koltuk altından pelvise kadar uzanan ektodermal kabartıdan (süt çizgisi) gelişir. İnsanlarda bu kabartının sadece aksilla ve vulvadaki uç kısımları varlığını sürdürür. Doğumda meme rudimenti meme başı-areolar kompleksinin altında yer alan 10 ila 12 ilkel duktal elementten oluşur. Prepubertal yıllarda bu kanallar nispeten yavaş ama istikrarlı bir büyüme ve dallanma sergiler ve kanalizasyon ile duktal yapılara dönüşür (13,14). Erkek çocuklarda meme gelişimi bu aşamada durur. Kızlarda ergenlik genellikle hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormonun etkisi altında 10 ila 12 yaş civarında başlar. Duktuslar terminal uç tomurcukları oluşturmak üzere büyür ve dallanır. Buna stromal bileşende artış eşlik eder. Menapozdon sonra ise globüler elemanlarda atrofi ile lobül sayısı azalır. Stromanın fibröz bağ dokusu bileşeni azalır ve yağ dokusu artar (15).

2.1.2. Memenin anatomisi

Olgun yetişkin memesi ikinci ve altıncı kostalar arasında ve sternal kenar ile mid-aksiller çizgi arasında yer alır. Meme dokusu aksiller kuyruğa dek uzanır (Spence'in kuyruğu). Meme üç ana yapıdan oluşur: Deri, deri altı doku ve hem epitelyal hem de stromal unsurlardan oluşan meme dokusu. Epitelyal bileşenler memenin yapısal ve işlevsel birimlerini (lobüller) meme başına bağlayan kanallardır. Laktasyon dışında meme hacminin çoğunluğunu oluşturan stroma, yağ ve fibröz bağ dokusundan oluşur. Meme derisi incedir ve kıl folikülleri, yağ bezleri ve ekzokrin ter bezleri içerir. Yüzeyel pektoral fasya memeyi sarar ve yüzeyel abdominal fasya (Camper fasyası) ile devamlılık gösterir. Memenin alt yüzeyi pektoralis major ve serratus anterior kaslarını örten derin pektoral fasya üzerinde uzanır. Bu iki fasyal tabakayı birbirine bağlayan fibröz bantlar (Cooper askı bağları) meme için doğal bir destek aracıdır (16).

Memenin ana kan akımı internal mammaryan arterden sağlanır. Kan akışının yaklaşık üçte biri (esas olarak üst dış kadrana) lateral torasik arterler tarafından sağlanır. Memenin lenfatik drenajı hem yüzeysel (subepitelyal ve subdermal) hem de derin lenfatik damarlar yoluyla olur. Memenin çoğu bölgesi aksiller lenf nodlarına drene olur (17).

Meme kanserinde metastatik hastalığı belirlemek amacıyla aksiller lenf nodları anatomik konuma göre gruplandırılır. Seviye I lenf nodları pektoralis minör kasının lateralinde, seviye II nodları pektoralis minör kasının arkasında ve seviye III nodları pektoralis minör kasının medialinde yer alır (18).

2.1.3. Memenin histolojisi

Mikroskopik olarak meme dokusu epitelyal ve mezenkimal elementlerden oluşur. Epitelyal kısım meme ucuna yaklaştıkça çapı artan bir dizi kanala bağlanan asini adı verilen salgı parçalarından oluşur. Terminal duktal lobüler ünite (TDLU) memenin fonksiyonel ve yapısal birimidir. TDLU distal en küçük kanalları (terminal kanal) ve bunlara bağlı asinileri içerir. Periduktal ve lobüler stromanın yapısının bilinmesi birçok hastalık sürecinin anlaşılmasında önemlidir. Memedeki neoplastik lezyonların yanı sıra proliferatif lezyonların çoğu TDLU'dan kaynaklanır (19).

Memedeki patolojik değişikliklerin anlaşılmasında hayati önem taşıyan önemli bir özellik tüm kanalın ve lobüler sistemin özel iki hücre tipi bulundurmasıdır. Işık mikroskobu altında kolumnar veya küboidal daha büyük ve uzun hücre katmanı ve daha küçük, içi şeklindeki miyoepitelyal hücre katmanı açıkça ayırt edilebilir. Miyoepitelyal hücre tabakası sürekli ve kanal sisteminin uzun eksenine paralel uzanır. Miyoepitelyal hücrelerin kasılma özellikleri emzirme döneminde sütün akışına katkıda bulunur. İki hücre tipi tabakanın tanınması benign ve malign süreçlerin ayırt edilmesinde kritik öneme sahiptir. Örneğin; benign lezyonlar olan sklerozan adenoz ve meme başı adenomlarında iki hücreli tabaka rutin histolojik inceleme veya miyoepitelyal hücre tabakasının varlığını tespit etmek için yardımcı immünohistokimyasal boyamalar ile belirgindir. Buna karşın tübüler karsinom gibi iyi farklılaşmış malignitelerde miyoepitelyal hücre tabakası invaziv bezlerin etrafında kaybolur ve bu lezyonların malign doğasını teyit eder (20).

2.2. MEME KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji ve etiyoloji

Meme kanseri düşük ve orta gelirli ülkeler de dahil olmak üzere dünya çapında en sık teşhis edilen kanserdir (1,21). İnsidans Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda, Batı ve Kuzey Avrupa'da en yüksek, Asya ve Afrika'da ise en düşüktür. Bu uluslararası farklılıklar sanayileşmenin bir sonucu olarak ortaya çıkan toplumsal değişikliklerle ilgilidir (örneğin; yağ alımındaki, vücut ağırlığındaki, menarş ve/veya emzirme yaşındaki değişiklikler, daha az gebelik ve daha geç ilk doğum yaşı gibi üreme paternlerindeki değişiklikler). Ülkemizde meme kanseri insidansı yüz binde kırktır (22). Kanser Daire Başkanlığı istatistiklerine göre yılda yaklaşık 15.000 kadın meme kanserine yakalanmaktadır (22). Tarama ve tanı yöntemlerinin gelişmesi ve yeni tedavi yöntemleri ile mortalite oranları her sene azalmaktadır. Düzenli mamografi taramasına katılan 40 ila 69 yaş arası kadınların taramaya katılmayan kadınlara kıyasla tanıdan sonraki 10 yıl içinde meme kanserinden ölme riskinin yüzde 60 daha düşük olduğu tarama mamografilerinin standartlaşmasında dönüm noktası olan makalede gösterildiği gibi (23), meme kanserleri daha erken tedavi edildiğinde tedavi hayatı kurtarmaktadır.

Meme kanseri ile ilişkili risk faktörleri: Yaş, cinsiyet, ırk, kilo, meme dansitesi, kemik mineral yoğunluğu, hormonal faktörler, çocuk sayısı, özgeçmiş ve soygeçmiş, radyasyon maruziyeti ve fiziksel aktivitedir.

Meme kanseri riski yaş ilerledikçe artmaktadır. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) veri tabanından elde edilen veriler kullanılarak 2013-2015 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde bir kadının meme kanserine yakalanma olasılığı şu şekildedir (Tablo 2.1):

Tablo 2.1: Yaş göre meme kanserine yakalanma olasılığı (24)

Yaş Aralığı	Risk Oranı (%)	Kadın Sayısı
Doğumdan 49 yaşına kadar	2,1	49 kadından 1'i
50 ila 59 yaş arası	2,4	42 kadından 1'i
60-69 yaş arası	3,5	28 kadından 1'i
70 yaş ve üzeri	7,0	Her 14 kadından 1'i
Doğumdan ölüme	12,9	Her 8 kadından 1'i

Meme kanseri kadınlarda erkeklerden 100 kat daha sık görülür. En yüksek meme kanseri riski beyaz kadınlarda görölmekle birlikte meme kanseri her büyük etnik/ırksal gruptan kadınlar arasında en yaygın kanser olmaya devam etmektedir (21).

Obezite (vücut kitle indeksi [VKİ] ≥ 30 kg/m² olarak tanımlanır) morbidite ve mortalitede genel bir artış ile ilişkilidir (25). Bununla birlikte VKİ ile ilişkili meme kanseri riski menopo­z durumuna göre farklılık göstermektedir. Daha yüksek VKİ menopo­z sonrası kadınlar arasında meme kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (26). Bu durumun aksine menopo­z öncesi kadınlarda artmış VKİ daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilidir (27).

Meme dokusunun yoğunluğu, glandüler ve bağ dokusunun (parankim) yağ dokusuna göre nispi miktarını yansıtır. Genellikle memenin yüzde 75'inden daha fazlasının parankimden oluşması mamografik olarak yoğun meme dokusu olarak tanımlanır ve bu kadınlar daha az yoğun dokuya sahip olan benzer yaştaki kadınlara kıyasla daha yüksek meme kanseri riskine sahiptir (28).

Kemik, östrojen reseptörleri içerdğinden ve dolaşımdaki östrojen seviyelerine oldukça duyarlı olduğundan kemik mineral yoğunluğu endojen ve eksojen östrojene uzun süreli maruziyet için bir gösterge olarak kabul edilir. Birçok çalışmada daha yüksek kemik yoğunluğuna sahip kadınların meme kanseri riskinin daha yüksek olduğu görölmüştür (29).

Daha yüksek endojen östrojen seviyeleri hem postmenopozal hem de premenopozal kadınlarda daha yüksek meme kanseri riski (özellikle hormon reseptörü pozitif hastalık) ile ilişkilidir (30).

Erken menarş yaşı daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir. Menarşı 15 yaşında veya sonrasında olan kadınlarda hormon reseptörü pozitif meme kanseri gelişme olasılığı, menarşı 13 yaşından önce olan kadınlara kıyasla daha düşüktür. Bir çalışmada menarş başlangıcındaki her bir yıl gecikme için meme kanseri riskinin yüzde 5 daha düşük olduğu gösterilmiştir (31). Ayrıca geç menopo­z yaşı daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir.

Doğum yapmamış kadınlar, doğum yapanlara göre meme kanseri için daha yüksek risk altındadır. Doğum öyküsünün etkisi ilk doğum yaşına bağlı olarak da farklılık gösterir. İlk doğum yaşı ileri olan kadınlarda meme kanseri riski artmaktadır. Ayrıca doğumla birlikte emzirme de benzer şekilde koruyucu etki göstermektedir (32).

Hastanın invaziv veya in situ meme kanseri öyküsü olması, karşı memede invaziv meme kanseri gelişme riskini artırır. Soy geçmişin meme kanseri riski üzerine etkisi kanserli ve kansersiz birinci derece kadın akrabaların sayısına ve tanı konulduğu yaşa bağlıdır.

Genç yaşta göğsün radyasyona maruz kalması (örnek olarak Hodgkin lenfomada radyoterapi tedavisi) meme kanseri riskini arttırır. En riskli yaşlar 10 ila 14 yaş arası olmakla birlikte 45 yaşına kadar radyasyona maruz kalan kadınlarda risk artışı görülmektedir. 45 yaşından sonra risk artışı azalır (33).

İleriye dönük klinik çalışma kanıtı bulunmamakla birlikte gözlemsel çalışmalar fiziksel aktivitenin daha düşük meme kanseri riskiyle ilişkili olduğunu güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır. 2016 yılında yapılan epidemiyolojik bir çalışmada fiziksel olarak aktif kadınlarda meme kanseri riskinin daha az aktif kadınlara kıyasla daha düşük olduğu tahmin edilmiştir (34).

2.2.2. Memenin benign lezyonları

Benign meme hastalığının hastada semptomlara yol açması (meme ağrısı gibi), lezyonların ele gelmesi, fizik muayenede diğer bulgular veya görüntüleme anormallikleri nedeniyle ayırt edilip tanı konulması gerekir. Benign olarak tanı konulmasını takiben tedavi genel olarak semptomatik rahatlama ve hasta eğitime yöneliktir. Atipik hiperplazi veya in situ lobüler karsinom (LCIS) gibi bazı benign meme hastalıkları, hastada gelecekte meme kanseri gelişme riskinde bir artışa neden olur. Bu hastalıklarda tarama önerileri ve risk azaltma stratejileri hakkında karar verilmelidir. Bu lezyonlar premalign lezyonlardan ziyade risk belirteçleri olarak kabul edilir.

Benign epitelyal meme lezyonları histolojik olarak üç kategoride sınıflandırılabilir: Nonproliferatif, atipisiz proliferatif ve atipik hiperplazi. Sınıflandırma hücresel proliferasyon ve atipi derecesine dayanmaktadır.

2.2.2.1. Nonproliferatif lezyonlar

Nonproliferatif epitelyal lezyonlar genellikle artmış meme kanseri riski ile ilişkili değildir. En sık görülen nonproliferatif meme lezyonları meme kistleridir. Diğer nonproliferatif lezyonlar arasında galaktoseller, papiller apokrin değişiklik, epitel ile ilişkili kalsifikasyonlar ve olağan tipte hafif hiperplazi yer alır (35).

Basit meme kistleri: Kadınların yarısı hayatlarının bir döneminde benign meme lezyonları ile karşılaşır ve bu lezyonların yaklaşık dörtte biri kisttir. Meme kistleri memede kitle veya mamografik anormallik olarak ortaya çıkabilir. Solid lezyon-kist ayrımında USG kullanılır.

Galaktosel: Galaktoseller (süt retansiyon kistleri) genellikle tıkalı bir süt kanalının neden olduğu kistik sıvı koleksiyonlarıdır. Mamografide klasik yağ-sıvı seviyeleri görülmediği sürece galaktoseller belirsiz kitleler olarak görünebilir. USG’de kompleks kistik lezyonlar olarak görülebirlirler. Tanı klinik öykü ve ince iğne aspirasyonunda süt materyali gelmesi ile konur.

Papiller apokrin değişiklikler: Papiller apokrin değişiklik eozinofilik sitoplazma ile karakterize, apokrin özellikler gösteren duktal epitel hücrelerinin çoğalmasdır.

Olağan tipte hafif hiperplazi: Olağan tipte hafif hiperplazi bir kanal içindeki epitel hücrelerinin sayısının iki ila dört katına çıkmasıdır.

2.2.2.2. Atipisiz proliferatif lezyonlar

Atipi içermeyen proliferatif lezyonlar arasında olağan duktal hiperplazi, intraduktal papillomlar, sklerozan adenozis, radyal skarlar, adenomlar, fibroadenomlar ve psödoanjyomatöz stromal hiperplazi yer almaktadır. Bu lezyonlar genel popülasyona göre meme kanseri riskini yaklaşık 1,5 ila 2 katı kadar arttırmaktadır (36).

Olağan duktal hiperplazi: Atipisiz duktal hiperplazi genellikle mamografik anormalliklerin veya meme kitlelerinin biyopsisinde tesadüfi bir bulgu olarak saptanan, duktal boşlukta artan hücre sayısı ile karakterize patolojik bir tanıdır (37).

İntraduktal papillom: İntraduktal papillomlar bir kistin duvarından lümenine doğru büyüyen tekdüze bir papiller hücre dizisinden oluşur. Meme başı akıntısı, özellikle de kanlı meme başı akıntısı, sık görülen bir klinik tablodur.

Sklerozan adenozis: Sklerozan adenozis artmış fibröz doku ve yer yer glandüler hücreler içeren lobüler bir lezyondur.

Radyal Skar: Radyal skarlar kompleks sklerozan lezyonlar olup genellikle şüpheli lezyon eksize edildiğinde veya biyopsi yapıldığında tesadüfen görülen patolojik bir tanıdır. Radyal skarlar nadiren mamografide şüpheli spiküle kitleler olarak tespit edilecek kadar büyüktür ve tek başına görüntüleme yöntemleri ile spiküle karsinomlardan güvenilir bir şekilde ayırt edilemez (38).

Fibroadenom: Fibroadenomlar memede en sık görülen iyi huylu tümördür ve tüm meme biyopsilerinin yarısını oluşturur. Vakaların yüzde 20'sinde fibroadenomlar multipl sayıda bulunur. En sık 15 ila 35 yaş arasındaki kadınlarda görülürler. Fibroadenomlar genellikle fizik muayenede hareketli kitleler veya USG'de düzgün sınırlı solid kitleler olarak ortaya çıkar. MRG'de bir lezyonun kontrastlanma göstermeyen septalar içermesi diğer benign bulgularla birlikte fibroadenom tanısına yönlendirir (39).

Adenom: Adenomlar memenin saf epitelyal neoplazmlarıdır. Seyrek stromal elemanları ile fibroadenomlardan ayrılırlar. Büyüklükleri nedeniyle eksizyon gerektirirler de malign potansiyele sahip değildirler. Görüntüleme veya sitolojik özellikler spesifik değildir bu nedenle histopatolojik tanıya ulaşmak için cerrahi eksizyon gereklidir (40).

Psödoanjyomatöz stromal hiperplazi: Psödoanjyomatöz stromal hiperplazi histolojik olarak vasküler bir lezyonu taklit eden benign bir stromal proliferasyondur. Mamografi ve USG'de en sık görülen görünüm solid, düzgün sınırlı, kalsifiye olmayan bir kitledir.

2.2.2.3. Atipili proliferatif lezyonlar

Atipili proliferatif lezyonlar arasında atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi ve in situ lobüler karsinom bulunur. Bu lezyonlar hastanın gelecekte meme kanseri riskinde artışla ilişkili olup bu nedenle yüksek riskli olarak kabul edilirler. Flat epitelyal atipi de atipili bir proliferasyondur ancak bu lezyon meme kanseri riskinde artış ile ilişkili değildir.

Atipik duktal hiperplazi: Lezyonun tanısı genellikle mamografide izlenen mikrokalsifikasyonların tru-cut biyopsisi ile örneklenmesi sonrası konur. Atipik duktal hiperplazi düşük dereceli in situ duktal karsinom (DCIS) ile sitolojik ve yapısal özelliklerini paylaşır ancak yaygınlığı sınırlıdır (41).

Atipik lobüler hiperplazi: Atipik lobüler hiperplazi tanısı genellikle başka nedenlerle (örneğin; anormal mamografi, memede kitle) yapılan meme biyopsilerinde tesadüfi olarak konur. Atipik lobüler hiperplazi LCIS ile sitolojik ve yapısal özelliklerini paylaşır ancak yaygınlığı sınırlıdır (42).

İn situ lobüler karsinom (LCIS): "Lobüler neoplazi" terimi hem atipik lobüler hiperplazi hem de LCIS içeren meme lobülü içindeki proliferatif değişikliklerin bir spektrumunu ifade eder. Her iki lezyon da artmış invaziv meme kanseri riski ile ilişkili olsa da LCIS ile ilişkili riskin büyüklüğü çok daha fazladır.

LCIS neredeyse her zaman fibrokistik değişikliklerden veya fibroadenom gibi başka bir nedenle yapılan meme biyopsilerinde teşhis edilen tesadüfi bir tanıdır. Çoğu vakada LCIS klinik olarak, mamografik olarak veya gross patolojik inceleme ile tanımlanmaz. LCIS memenin lobüllerinden ve terminal duktuslarından kaynaklanan noninvaziv bir lezyondur (43).

Flat Epitelyal Atipi: Flat epitelyal atipi toplu olarak kolumnar hücre lezyonları olarak adlandırılan bir grup lezyonun parçasıdır. Tipik olarak tarama mamografilerinde izlenen şüpheli mikrokalsifikasyonlar için yapılan tru-cut biyopsilerinde teşhis edilir (52). Tru-cut biyopsi ile flat epitelyal atipi tanısı konulduktan sonra bazı çalışmalar eksizyon önerirken eksizyon için başka endikasyon yoksa takip çoğu hasta için makul bir seçenektir. Bir meta-analizde kalsifikasyonların yüzde 90'ından fazlası çıkarıldığında malign transformasyon oranı yüzde 0 bulunmuştur (44).

2.2.2.4. Memenin diğer benign lezyonları

Lipom: Meme lipomları iyi huylu, genellikle olgun yağ hücrelerinden oluşan soliter tümörlerdir. Meme dokusunun histolojik unsurlarını içermezler. USG'de düzgün sınırlı hiperekojen ve MRG'de tüm sekanslarda yağ sinyalinde lezyonlar olarak izlenirler.

Yağ nekrozu: Memenin yağ nekrozu en sık meme travması veya postoperatif ortaya çıkan benign bir durumdur. Yağ nekrozu fizik muayenede malignite ile karıştırılabilir ve radyolojik görüntülerde maligniteyi taklit edebilir. Tanıyı doğrulamak için bazen bu lezyonlara biyopsi yapmak gerekebilir.

Diyabetik mastopati: Diyabetik mastopati tipik olarak uzun süredir tip 1 diyabetes mellitusu olan premenopozal kadınlarda teşhis edilen benign bir durumdur. Tip 2 diyabetes mellitusu olan kadınlarda ve erkeklerde de bildirilmiştir (45). Tipik başvuru şekli sert,

sınırları belirsiz, hareketli, ağrısız şüpheli meme kitleleridir. Diyabetik mastopatinin hem klinik özellikleri hem de görüntüleme özellikleri invaziv meme kanserinin özelliklerini taklit edebilir. Bu nedenle ikisini ayırt etmek için birden fazla görüntüleme çalışması (USG, mamografi, MRG) gerekebilir. Mamografide asimetrik fokal dansite artışı veya heterojen bir parankim paterni görülür ancak spesifik bir bulgusu yoktur. USG’de renkli doppler görüntülemeye akım olmayan, posterior akustik gölgelenme ile sınırları belirsiz hipoekojen bir kitle olarak ortaya çıkar. MR’da kontrastlı serilerde benign lezyon özelliklerini yansıtan progresif kontrastlanma görülür ve invaziv meme kanseri ile ayırımında faydalıdır (46).

Hamartom: Hamartomlar fibroadenolipom, lipofibroadenom veya adenolipom olarak da bilinen benign lezyonlardır. Ayırık, kapsüllü, ağrısız kitleler olarak ortaya çıkarlar veya tarama mamografisinde rastlantısal olarak bulunurlar.

İdiyopatik granüloamatöz mastit: İdiyopatik granüloamatöz mastit memede inflamatuvar bir kitledir. Semptomlar ve görüntüleme bulguları nonpuerperal mastit, meme apsesi veya en sık olarak karsinom ile karıştırılabilir. Tanı koymak için biyopsi gereklidir.

Sarkoidoz: Sarkoidoz memede öncelikle sistemik tutulumu olan hastalarda görülür. Memenin sarkoidozu karsinomu taklit eden sert kitleler olarak ortaya çıkar. Mamografide düzensiz, kötü sınırlı, spiküle kitle olarak izlenirler. Tanının doğrulanması için biyopsi gereklidir. Memede sarkoidoz ile ilişkili olarak artmış meme kanseri riski yoktur (47).

2.2.3 Memenin malign lezyonları

Meme malignitelerinin çoğu epitelyal hücrelerden kaynaklanır. Meme karsinomları mikroskopik görünüm ve biyolojik davranış açısından farklılık gösteren çeşitli lezyonlar grubudur. Memenin in situ karsinomları ya duktal ya da lobülerdir. Bu ayrım esas olarak lezyonların meme duktal-lobüler sistemi içindeki anatomik konumundan ziyade büyüme paternine ve sitolojik özelliklerine dayanmaktadır. İnvaziv meme karsinomları çeşitli histolojik alt tiplerden oluşmaktadır. Tahmini yüzdeler 1992 ve 2001 yılları arasında SEER veri tabanına bildirilen 135.157 meme kanserli kadından oluşan seriden alınmıştır (48). Buna göre infiltratif duktal %76, invaziv lobüler %8, duktal/lobüler %7, müsinöz %2.4, tübüler %1.5, medüller %1.2, papiller %1 oranda izlenmektedir (48). Metaplastik meme kanseri ve invaziv mikropapiller meme kanseri de dahil olmak üzere diğer alt tiplerin tümü vakaların yüzde 5’inden daha azını oluşturmaktadır.

2.2.3.1 İn situ duktal karsinom (DCIS)

DCIS terimi klinik prezentasyonları, histolojik görünümleri ve biyolojik potansiyelleri açısından farklılık gösteren heterojen bir lezyon grubunu kapsar. DCIS rutin ışık mikroskopik incelemede çevre stromaya invazyon kanıtı olmaksızın meme duktal sistemi içinde muhtemel malign epitel hücrelerinin proliferasyonu ile karakterizedir. DCIS radyolojik özellikler, morfoloji, biyolojik davranış ve memedeki anatomik dağılım açısından LCIS'tan farklıdır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: İn situ duktal karsinom ve in situ lobüler karsinom karşılaştırmalı özellikleri

Karşılaştırmalı Özellikler	Duktal karsinoma in situ (DCIS)	Lobüler karsinoma in situ (LCIS)
Prezentasyon	Tesadüfi bulgu, mamografik anormallik, bazen palpabl, tek odaklı	Tesadüfi bulgu, genellikle çok odaklı
Dominant Lokasyon	Kanallar	Lobüller
Hücre Boyutu	Orta veya büyük	Küçük
Patern	Komodo, kribriiform, mikropapiller, papiller, solid	Solid
Kalsifikasyonlar	Evet veya hayır	Genellikle hayır
Gelecekte İnvaziv Kanser Riski	Daha yüksek	Daha düşük
Gelecekte İnvaziv Kanser Konumu	Aynı taraf (ipsilateral)	Aynı veya karşı taraf (ipsilateral veya kontralateral)

DCIS neoplastik hücrelerin yapısal özellikleri veya büyüme modeli, sitolojik özellikleri ve hücre nekrozu özellikleriyle histolojik alt tiplere ayrılır. DCIS lezyonlarını sınıflandırmak için kullanılan geleneksel yöntem öncelikle tümörün büyüme paternine dayanmaktadır ve komodo, kribriiform, mikropapiller, papiller ve solid olmak üzere beş ana tip tanımlanmıştır (49).

Komodo tip tutulan alanların santralinde belirgin nekroz ile karakterizedir. Nekrotik materyal sıklıkla kalsifiye olur. Kalsifikasyonlar mamografik olarak lineer ve dallanan kalsifikasyonlar olarak tespit edilebilir. Komodo tip daha sık olarak invazyonla ilişkilidir ve DCIS'lı hastalarda komodo nekrozunun derecesi, tedavi sonrası ipsilateral meme nüksü riski için güçlü bir indikatördür (50).

2.2.3.2 İnvaziv meme karsinomu (NOS)

İnvaziv meme karsinomu (NOS) invaziv meme kanserinin en yaygın türüdür ve invaziv lezyonların yüzde 70 ila 80'ini oluşturur. Sıklıkla invaziv duktal karsinom terimi de kullanılır. Gross patolojik değerlendirmede bu lezyonlar tipik olarak sert, gri-beyaz,

karakteristik olarak düzensiz kitlelerdir. Çevre dokuya spiküler şekilde uzanıp invaze olurlar. Malign hücreler meme parankimine infiltre olurken fibröz bir yanıtı neden olurlar. Bu reaksiyon büyük tipik invaziv karsinomların mamografik dansitesinden ve solid sonografik özelliklerinden sorumludur.

İnvaziv meme karsinomu (NOS) olgularına çoğu vakada değişken miktarda DCIS eşlik eder. Cerrahi hedefin hem intraduktal hem de invaziv karsinomun tamamen eksizyonu olduğu meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen hastalarda LCIS değil DCIS derecesi önemli bir prognostik faktördür (51).

2.2.3.3 İnvaziv lobüler karsinom

İnvaziv lobüler karsinomlar invaziv meme kanserinin ikinci en yaygın türüdür ve invaziv lezyonların yaklaşık yüzde 5 ila 10'unu oluşturur. Gelişmiş ülkelerde lobüler kanser insidans oranları duktal karsinom oranlarından daha hızlı artmaktadır. Bunun nedeni olarak postmenopozal hormon tedavisinin lobüler kanser riskiyle duktal kanser riskinden daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu düşünülmektedir (52).

Farklı histolojik görünimleri ve mamografik özelliklerine ek olarak invaziv lobüler ve duktal kanserler arasında belirgin prognostik ve biyolojik farklılıklar vardır (Tablo 2.3):

Tablo 2.3: İnvaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom karşılaştırmalı özellikleri (53)

Karşılaştırmalı Özellikler	İnvaziv Duktal Karsinom (IDC)	İnvaziv Lobüler Karsinom (ILC)
Prezentasyon	Kitle, mamografik anormallik	Palpabl kitle, bazen daha belirsiz sınırlar
Dominant Lokasyon	Kanallar	Lobüller
Hücre Düzeni	Genellikle tek sıra veya küçük gruplar	Dizilim bozukluğu, tek sıra veya hedef şeklinde dizilim
Büyüme Paterni	Sert, düzensiz kenarlı kitle	Daha difüz, belirsiz kenarlı büyüme
Yayılım Paterni	Lenf nodlarına yayılım yaygındır	Peritoneal, plevral, meningeal yayılım daha yaygındır
Prognoz	Genellikle daha kötü	Genellikle daha iyi ancak yayılım paterni nedeniyle tanı anında daha ileri evre olabilir
Hormonal Reseptör Durumu	Genellikle hormon reseptör pozitif	Genellikle hormon reseptör pozitif
Tedavi	Cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hormon tedavisi	Cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hormon tedavisi

2.2.3.4 Tübüler karsinom

Tübüler karsinom stromayı infiltre eden iyi şekillenmiş tübüler veya glandüler yapıların varlığı ile karakterizedir. Mamografi taramasının başlaması ve yaygınlaşması ile insidansı gittikçe artmaktadır (54). Bu lezyonlar nispeten iyi prognoza sahiptir ve metastazları nadirdir (55).

2.2.3.5 Müsinöz karsinom

Müsinöz karsinomlar invaziv meme kanserlerinin yüzde 1-2'sini oluşturur ve yaşlı popülasyonda daha sık görülürler. MRG'de T2A sekanslarda diğer malign lezyonların aksine hiperintens olarak izlenirler.

2.2.3.6 Medüller karsinom

Medüller ve medüller benzeri karsinomlar diğer meme kanseri türlerine kıyasla daha genç hastalarda daha sık görülür. BRCA1 geninin mutasyonuna sahip kadınlarda daha sık görülürler. BRCA1 genine sahip kadınlarda medüller kanser oranı yüzde 10'ken BRCA1 genine sahip olmayan popülasyonda oran yüzde 1'dir. Bununla birlikte yine de BRCA1 gen mutasyonları olan hastalardaki meme kanserlerinin çoğunluğu (yüzde 90) medüller değildir (56). Saf medüller karsinomların prognozu agresif histolojik görünümüne rağmen invaziv meme karsinom (NOS)'a göre biraz daha olumlu görünmektedir (55).

2.2.3.7 Mikropapiller karsinom

Mikropapiller karsinom küçük boyutlarda olsa bile özellikle lenf nodu metastazına eğilimi olan agresif bir kanser türüdür (57).

2.2.3.8 Metaplastik karsinom

Metaplastik karsinom kötü diferansiye duktal adenokarsinom, mezenkimal (sarkomatöz) ve diğer epitelyal bileşenlerin çeşitli kombinasyonlarından oluşan iyi sınırlı bir tümördür. Bu tümörlerin normal invaziv meme karsinom (NOS)'a göre daha kötü bir prognoza sahip olup olmadığı belirsizdir (58).

2.2.3.9 Adenoid kistik karsinom

Memenin nadir görülen adenoid kistik karsinomu tükürük bezlerinde bulunan adenoid kistik karsinom ile morfolojik ve histolojik olarak aynıdır.

2.2.3.10 Apokrin karsinom

Apokrin karsinomlar hem östrojen hem de progesteron reseptörleri negatif olmaları, vakaların yaklaşık yüzde 50'sinin HER-2 aşırı ekspresyonu göstermesi ve çoğunun EGFR ve androjen reseptör proteini için pozitif olması bakımından oldukça farklı immünohistokimyasal özelliklere sahiptir (59).

2.2.4 Meme kanseri moleküler alt tipleri

Meme kanseri farklı alt tipleri olan oldukça heterojen bir neoplazmdır. Bu alt tipler genellikle hormon reseptörlerinin immünohistokimyasal ekspresyonuna dayalı olarak dört kategoride gruplandırılır (Tablo 2.4). ER önemli bir tanı belirtecidir çünkü invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %70-75'i önemli ölçüde yüksek ER ekspresyonu ile karakterizedir. PR, ER (+) hastaların %50'sinden fazlasında ve çok nadiren ER (-) meme kanseri olanlarda görülür (60). Hem ER hem de PR meme kanseri hücrelerinde bol miktarda eksprese edilir ve her ikisi de meme kanserinin tanısal ve prognostik biyobelirteçleri olarak kabul edilir. PR'nin daha yüksek ekspresyonu genel sağkalım, nükse kadar geçen süre ve tedavi başarısı ile pozitif ilişkiliyken daha düşük seviyeler genellikle agresif bir hastalık seyrinin yanı sıra nüks ve kötü prognoz ile ilişkilidir (61).

HER-2 ekspresyonu meme kanserlerinin yaklaşık %15-25'inde görülür ve uygun tedavi seçimi için önemlidir. Serum HER-2 seviyeleri tümörlerin varlığı veya nüksü için gerçek zamanlı belirteç olarak kabul edilmektedir. HER-2 amplifikasyonu proto-onkogenik sinyal yollarının aşırı aktivasyonuna yol açarak kontrolsüz kanser hücresi büyümesine neden olur ve bu da HER-2 (+) vakaların daha kötü prognozla gitmesine sebep olur (62).

Moleküler sınıflandırma hormon tedavisi ve anti HER-2 tedavisi gibi hedefe yönelik tedaviden fayda görebilecek hastaları kategorize etmeye yarar.

Tablo 2.4: Meme kanserinin moleküler alt tipleri ve özellikleri

Karşılaştırmalı Özellikler	Luminal A	Luminal B	HER2 (+)	Triple Negatif
Hormonal Reseptör Durumu	ER+/PR+, HER2-	ER+/PR+, HER2+ veya HER2-	HER2+, ER-/PR-	ER-/PR-, HER2-
Ki-67 Proliferasyon İndeksi	Düşük	Yüksek (≥ 14)	Yüksek	Yüksek
Prognoz	En iyi	İyi ancak Luminal A'dan daha kötü	Orta	En kötü
Tedavi	Hormon tedavisi	Hormon tedavisi ve kemoterapi	HER2 hedefli tedaviler (trastuzumab), kemoterapi	Kemoterapi
Yayılım Paterni	Lenf nodlarına yayılım yaygın	Lenf nodlarına yayılım yaygın	Daha agresif yayılım paterni	Daha agresif yayılım paterni
Nüks Riski	Düşük	Daha yüksek	Daha yüksek	Yüksek

2.2.5 Meme kanserinde evreleme ve tedavi

Meme kanseri American Joint Committee on Cancer and the International Union for Cancer Control sınıflandırma sistemi olan TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) kullanılarak evrelendirilir. TNM sisteminde hastalar ameliyat öncesinde klinik olarak evrenir (cTNM). Ameliyatın ardından patolojik evre (pTNM) belirlenir. Neoadjuvan tedavi uygulanan hastalar için nihai patolojik evre y harfi ile gösterilir (ypTNM).

Klinik tümör (T) evresi muayene ve/veya görüntüleme ile değerlendirilir ve temel olarak lezyon boyutuna göre sınıflandırılır. Meme kanserlerinin çoğu anormal mamografik bulgularla ilişkili olsa da özellikle mamografide tanımlanamayan bir meme kitlesi ile başvuran hastalarda tümör boyutunu doğru bir şekilde değerlendirmek için meme USG ve/veya MRG gerekebilir.

Bölgesel lenf nodlarının tutulumu erken evre meme kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biridir. Metastatik lenf nodları genellikle palpe edilemediğinden ve reaktif lenf nodları metastazlarla karıştırılabildiğinden fizik muayene aksiller lenf nodlarının durumunu tespit etmek için ne hassas ne de güvenilir bir yöntemdir (63). Bu nedenle lenf nodu değerlendirmesinde USG ve şüpheli durumlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi ile patolojik tanı yapılır.

Meme kanseri ile başvuran hastaların çoğunda hastalık memeye sınırlıdır (evre I ve II) ve hiç veya sınırlı sayıda (yani üçten az) lenf nodu tutulumu vardır. Metastatik hastalık için şüpheli belirti veya semptomların yokluğunda bu tür hastalara rutin olarak evreleme

yapılmamaktadır. Lokal olarak ilerlemiş meme kanserinde, inflamatuvar meme kanserinde, metastatik hastalık için şüpheli belirti veya semptomları olan hastalarda metastaz için ileri görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme yapılır (64).

Genel olarak erken evre meme kanseri olan hastalara radyasyon tedavisi (RT) ile veya RT olmaksızın memeye ve bölgesel lenf nodlarına primer cerrahi (lumpektomi veya mastektomi) uygulanır. Definitif lokal tedaviyi takiben tümör boyutu, derecesi, tutulan lenf nodu sayısı, ER, PR ve HER-2 reseptörünün ekspresyonu gibi primer tümör özelliklerine bağlı olarak adjuvan sistemik tedavi önerilebilir. Meme koruyucu tedavi meme koruyucu cerrahi ve RT'den oluşur.

Aksiller lenf nodlarına metastaz riski tümör boyutu ve yerleşimi, histolojik derece ve primer tümör içinde lenfatik invazyon varlığı ile ilişkilidir. Klinik olarak şüpheli aksiller lenf nodları ile başvuran hastalar için USG ve ince iğne aspirasyonu en iyi cerrahi yaklaşımın belirlenmesine ve neoadjuvan tedavinin gerekliliğinin kararına yardımcı olabilir. Klinik olarak negatif aksiller muayenesi olan hastalara ameliyat sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. Bölgesel nodların ileri değerlendirmesi sentinel lenf nodu biyopsisindeki bulgulara bağlıdır. Patolojik olarak bir veya iki sentinel lenf nodunda metastaz olan hastalarda tam bir aksiller lenf nodu diseksiyonu gerekmeyebilir. Üç veya daha fazla metastaz olan hastalara tipik olarak aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanır (65).

2.3. MEME KANSERİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

2.3.1. Mamografi

Tarama mamografisi meme kanserine bağlı ölüm oranını azalttığı tespit edilen tek meme görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle meme kanserinin erken teşhisi için birincil görüntüleme yöntemidir. Mamografi kanserin klinik olarak belirgin hale gelmesinden bir buçuk ila dört yıl önce kanseri tespit edebilir (5).

Mamografi memenin hem meme dokusundan geçen hem de çevre dokuya dağılan X-ışınlarına maruz bırakılmasını içerir. X-ışınları meme dokusunun özelliklerine bağlı olarak atenüe olur ve daha sonra kayıt cihazında kaydedilir. Kayıt cihazına kaydedilen görüntüler işlenir ve diagnostik amaçla kullanılan son halini alır (66). Rutin tarama değerlendirmesi her memenin kraniyokaudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) olarak iki görüntüsünü içerir.

Tarama mamografisinin amacı erken evre meme kanserini tespit ederek ölüm oranını azaltmaktır. Mamografi ile erken evre meme kanserini tespit etmenin potansiyel faydaları

mamografiden kaynaklanan radyasyonla ilişkili minimal risklerden çok daha ağır basmaktadır (67). Etkin radyasyon dozu genellikle sievert veya milisievert birimleriyle ifade edilir. Sievert birimleri radyasyona maruz kalan farklı doku ve organların göreceli duyarlılıklarını hesaba katar. Rutin bir tarama mamografisinden alınan etkin doz 0,7 milisieverttir ve üç ay boyunca doğal arka plan radyasyonundan alınan doza eşdeğerdir (68).

2.3.1.1 Meme kanserinin mamografi bulguları

Meme kanserini düşündüren mamografik bulguların iki genel kategorisi vardır: Yumuşak doku kitlesi veya asimetrisi, şüpheli mikrokalsifikasyonlar.

Yumuşak doku kitlesi veya asimetri: Malignitenin en spesifik mamografik bulgusu spiküle yumuşak doku kitlesidir. Bu lezyonların yaklaşık yüzde 90'ı invaziv kanseri temsil eder. Kalsifiye olmayan kanserlerin yaklaşık üçte biri spiküle kitleler ile izlenirken yüzde 5'i belirgin bir kitle olmaksızın dens dokunun yapısal distorsiyon alanları olarak görülür (69).

Mikrokalsifikasyonlar: Mikrokalsifikasyonlar mamografik olarak tespit edilen kanserlerin yaklaşık yüzde 60'ında görülür. Histolojik olarak bir tümör hücresi kümesinin merkezindeki nekrotik hücreleri temsil eder. Malignite açısından şüpheli olmayan ve benign olarak kabul edilen kalsifikasyonlar arasında vasküler ve cilt kalsifikasyonları, sütür kalsifikasyonları, distrofik ve patlamış mısır tarzı kalsifikasyonlar, yağ nekrozu kalsifikasyonları, kalsiyum sütü kalsifikasyonları bulunur.

Tarama mamografisinde saptanan grup yapmış yuvarlak ve punktat kalsifikasyonların malignite olasılığı yüzde 2'den azdır. Muhtemelen benign kategorisinde değerlendirilir ve güvenle kısa süreli takibe alınabilir. Grup yapmış kaba heterojen kalsifikasyonların malign olma olasılığı yüzde 15'in biraz altındayken, amorf kalsifikasyonların kötü huylu olma olasılığı yüzde 20'dir. Lineer dallanan mikrokalsifikasyonlar en sık komedo histolojik alt tipiyle ilişkilidir ve kaba heterojen mikrokalsifikasyonlarla karşılaştırıldığında malignite için daha yüksek risk bulunmaktadır. Bu patern genellikle yüksek dereceli DCIS ile ilişkilidir. Bununla birlikte DCIS dahil meme kanserleri daha sık olarak küçük, kümelenmiş kalsifikasyon tipiyle ortaya çıkar (70).

Mikrokalsifikasyonların DCIS ile ilişkisine rağmen mamografik görünüm tek başına saf intraduktal ve invaziv duktal meme kanserleri arasında ayrım yapamaz, bazal membran invazyonunun mamografik bir korelasyonu yoktur. Mamografi ile teşhis edilen invaziv kanserlerin yaklaşık yüzde 20'si sadece mikrokalsifikasyon olarak görülür. İnvaziv karsinomların üçte biri yumuşak doku kitlesi olsun ya da olmasın mikrokalsifikasyonlarla

ilişkilidir ve intraduktal kanserlerin yüzde 10'u mikrokalsifikasyon olmaksızın yumuşak doku kitlesi olarak ortaya çıkar (71).

2.3.1.2 Mamografi raporu (BI-RADS)

BI-RADS Amerikan Radyoloji Koleji tarafından mamografi raporunun formatını standartlaştırmak için geliştirilmiştir. BI-RADS meme USG ve MRG'nin yorumlamasını da kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Standartlaştırılmış raporlama için BI-RADS kullanımı karar verme sürecini yönlendirmeye yardımcı olur ve veri toplama ve bireysel uygulamaları denetlemede yararlıdır.

BI-RADS raporu aşağıdaki unsurları içerir:

Endikasyon: Tetkikin ana endikasyonu, tarama için mi yoksa tanısal sebeple mi çekildiği belirtilir.

Meme dansitesi: Dört ana kategoriye ayrılmıştır. Eğer meme neredeyse tümü ile yağlı dokudan oluşuyorsa kategori A, dağınık fibroglandüler doku alanları varsa kategori B, küçük kitleleri gizleyebilecek şekilde heterojen yoğun meme dokusu varsa kategori C, aşırı yoğun meme dokusu varsa kategori D kullanılır. Kategori D mamografinin duyarlılığını önemli ölçüde azaltır.

Anormalliklerin/önemli bulguların tarifi: Rapor temel olarak standart BI-RADS tanımlayıcıları kullanılarak herhangi bir anormalliğin yerini ve tarifini içerir.

Karşılaştırma: Hastanın eski görüntülemeleri varsa güncel bulgularla eski görüntüler kıyaslanır.

Özet: Rapor en önemli bulgular, nihai BI-RADS değerlendirme kategorisi ve şüpheli bir anormallik bulunursa ne tür bir yönetimin endike olduğu bilgilerini içeren özetle sona erer.

BI-RADS nihai değerlendirme kategorileri mamografik bulguların raporlanmasını ve ileri yönetim önerilerini (yani rutin tarama, kısa aralıklı takip veya biyopsi) standartlaştırır. BI-RADS değerlendirme kategorileri aşağıdaki gibidir (70):

BI-RADS 0: Bu kategori mevcut görüntülemelerden bir sonuç çıkarmak için yeterli bilgi olmadığında kullanılır. Karşılaştırma için eski mamografilere ihtiyaç vardır ya da hastanın ek görüntüleme ihtiyacı bulunmaktadır.

BI-RADS 1: Tamamen normal mamografiyi ifade eder. Güncel tarama kılavuzlarına göre tarama mamografisine ve klinik meme muayenesine devam etmelidir.

BI-RADS 2: Benign bulguları ifade eder. Fibroadenomlar, kistler gibi benign kitleler ve benign vasküler veya parankimal kalsifikasyonlar rapor edilebilir. Malignite endişesi yoktur ve başka bir işlem yapılmasına gerek yoktur. Bu bulguların rapor edilmesindeki mantık benign bulguları belgelemek ve gereksiz değerlendirmeyi önlemektir. Rutin takip önerilir.

BI-RADS 3: Muhtemelen benign bulguları ifade eder. Bu kategori karakteristik iyi huylu özelliklere sahip olmayan ancak malign olma olasılığı yüzde 2'den az olan bir bulgu olduğunda kullanılır. Bu kategorideki lezyonlara örnek olarak fokal asimetri ve grup yapmış yuvarlak kalsifikasyonlar örnek gösterilebilir. Genellikle lezyon üç yıla kadar 6 ila 12 aylık aralıklarla tanışal mamografi ve/veya USG ile takip edilir (71).

BI-RADS 4: Bu kategori malignite açısından şüpheli özelliklere sahip bir lezyon olduğunu ifade eder. Görüntüleme bulgusunun kanser olma ihtimali yüzde 2 ila 94 arasında değişmektedir. BI-RADS 4 kategorisi çok geniştir ve kendi içinde 4a,4b ve 4c şeklinde alt gruplara ayrılır.

BI-RADS 5: Yüksek derecede malignite düşündüren endişe verici görüntüleme özelliklerine sahip lezyonlar bu kategoride yer alır. Malignite şüphesi yüzde 95 ila 100 arasındadır.

BI-RADS 6: Biyopsi ile kanıtlanmış maligniteyi ifade eder. Bu kategori kontralateral memeyi değerlendirmek veya neoadjuvan kemoterapiye yanıtı değerlendirmek amacıyla daha fazla görüntüleme için başvuran veya dış merkezli görüntülemelerin yorumlanması için ikinci bir görüş talebiyle başvuran, henüz cerrahi olarak eksize edilmemiş, biyopsi ile kanıtlanmış kanserleri olan hastaları içerir.

BI-RADS 0, 4 veya 5 olan tüm raporlar ileri araştırma gerektirir. Çoğu kurumda biyopsi veya ileri görüntüleme gerekliliği için klinisyenle iletişime geçilir. Histopatolojide benign olarak değerlendirilen kitlenin görüntüleme bulguları BI-RADS 4c veya 5 ile uyumluysa biyopsinin tekrarı gereklidir.

Malignite için klinik bir şüphe varsa negatif bir mamografi daha ileri değerlendirmeyi engellememelidir. Tarama mamografisinin yanlış negatiflik oranı yüzde 10 ila 30 arasında bildirilmiştir ve yanlış negatiflik oranı meme dokusu belirgin şekilde dens olanlarda en

yüksektir. Klinik meme muayenesinde tespit edilen kanserlerin yüzde 15'i tanısal mamografide görülmez. USG'nin eklenmesi yanlış negatif oranını azaltır ancak yine de meme kanseri varlığını dışlamaz. Negatif bir görüntüleme değerlendirmesinde (mamografi ve USG) malignite olasılığı yüzde 0 ila 3 arasında değişmektedir (72).

2.3.2 Ultrasonografi (USG)

Memenin tanısal veya hedefe yönelik USG muayenesi mamografiye önemli bir tanısal yardımcıdır.

Mamografik olarak tespit edilen bir kitleyi, fokal asimetriyi veya yapısal distorsiyon alanını karakterize etmek için kullanılır. Bir çalışmada USG'nin malignite için duyarlılığı yüzde 98,4 ve negatif prediktif değeri yüzde 99,5 olarak bulunmuştur (73). Meme USG'nin ana faydası hedefe yönelik olarak kullanıldığında özgüllüğün artmasıdır. Bununla birlikte USG yüksek oranda operatöre bağlıdır ve radyologların solid meme lezyonlarını USG ile karakterize etme becerilerinde önemli değişkenlikler bildirilmiştir (74). USG'de iyi huylu solid görünüm, mamografik veya klinik olarak şüpheli bir kitlenin biyopsisinden kaçınmak için kullanılmamalıdır. USG'nin kullanım alanları aşağıda özetlenmiştir:

Kistik kitleleri tanımlamak için kullanılır. Basit kistlerde malignite riski yoktur. Bu nedenle takip gerektirmezler.

Klinik meme muayenesinde tespit edilen fakat mamografide net olarak görülemeyen lezyonlarda (genellikle yoğun dens memesi olan hastalarda) lezyonu karakterize etmek için kullanılır.

Mamografik olarak şüpheli bir lezyonun görüntülenip görüntülenemeyeceğini ve dolayısıyla USG kılavuzluğunda biyopsi ile örneklenip örneklenemeyeceğini belirlemek için kullanılır. USG kılavuzluğunda meme biyopsisi stereotaktik biyopsiden daha iyi tolere edilir ve radyasyondan kaçınılır.

Neoadjuvan kemoterapi öncesinde lezyonun boyutlarını ölçmek ve klips yerleştirmek için kullanılır.

Klinik olarak şüpheli lenf nodları olan hastalar için aksiller USG yapılır. Şüpheli lenf nodlarının USG eşliğinde ince iğne aspirasyonu ile patolojik tanı sağlanır. Ayrıca USG neoadjuvan kemoterapi alacak hastalarda meme lezyonlarında olduğu gibi lenf nodlarının da

klips ile işaretlenmesine rehberlik sağlar. Aksiller lenf nodu tutulumu gelecekteki ek cerrahi, radyasyon veya sistemik tedaviyi yönlendirmek için önemlidir.

2.3.3 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Meme MRG meme kanserinin tespiti ve silikon implant bütünlüğünün değerlendirilmesi için önemli bir görüntüleme yöntemidir. Meme kanseri için MRG'nin yüksek sensitivitesi meme kanserinin tespiti, değerlendirilmesi ve tedavinin izlenmesi için MRG'nin giderek daha fazla kullanılmasına yol açmıştır.

2.3.3.1 Meme MRG tekniği

MRG yağ ve sudaki protonların hareketindeki değişiklikleri ölçerek memenin görüntülerini oluşturur. Doku relaksasyon özelliklerindeki farklılıkları yardımıyla radyofrekans pulslarının uygulanmasının ardından meydana gelen sinyal değişiklikleri işlenerek görüntü elde edilir. Meme kanseri tespiti için MRG kullanımı tümör anjiyogenezi veya neovaskülaritesine dayanmaktadır. Bu nedenle meme MRG kontrast madde (gadolinium) kullanımını gerektirir. Tümörle ilişkili kan damarlarının geçirgenliği artar bu da uygulamadan sonraki ilk bir ila iki dakika içinde gadoliniumun hızlı bir şekilde alınmasına ve salınmasına yol açar. Böylece MRG'de lezyonda hızlı kontrastlanma ve wash-out izleriz. Lezyonun tariflenen dinamik kontrastlanma paterni malign lezyonları benign lezyonlardan ayırmamızda yardımcı olur.

Olası patoloji endişesi sadece bir memeyi ilgilendirse bile MRG karşılaştırma amacıyla her iki memeyi de içermelidir. Meme MRG'si için manyetik alan gücü 1.5 Tesla ve üzerinde olmalıdır. Meme MRG'si için özel bir meme koili kullanılmalıdır. Meme koili, meme dokusundan üretilen sinyalleri almak için tasarlanmıştır ve her iki memenin aynı anda görüntülenmesine izin verir. Yüzey koilleri, yüksek sinyal-gürültü seviyelerini korurken yeterli uzaysal çözünürlük elde etmek için gereklidir. Hastalar yüzüstü pozisyonda meme koilinin üzerine yerleştirilir. Koiller memeleri çevreler ve memeden gelen manyetik sinyalleri tespit eder. Görüntüler malign tümörlerin hipervaskülaritesiyle ilişkili erken kontrastlanmayı gözlemlemek için kontrast enjeksiyonundan sonraki 45 saniye içinde ve ardından her bir ila iki dakikada bir alınır ve dört dakika içinde tamamlanır. Kesit kalınlığı 3 mm ve altında olmalıdır. Çalışma silikon implant bütünlüğünü değerlendirmek için yapıldığında ise kontrast gerekli değildir (75).

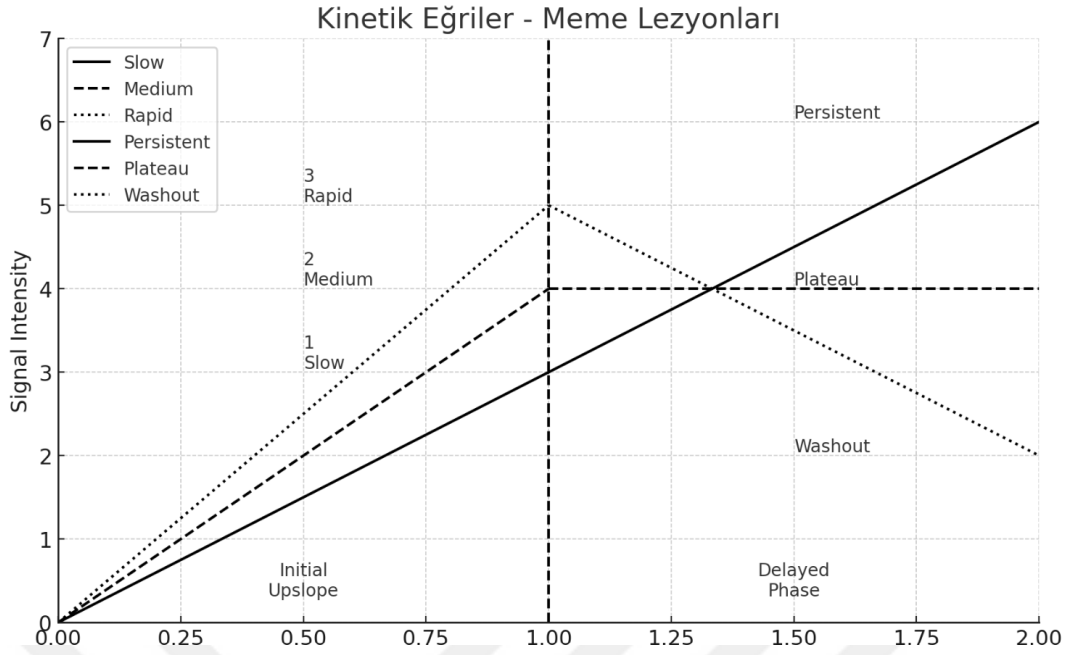
2.3.3.2 Meme MRG raporu

Meme MRG görüntüleri BI-RADS raporlama sistemine göre analiz edilir ve raporlanır. Raporda genel meme kompozisyonu (dansite ve arka plan parankim kontrastlanması) ve spesifik lezyonlar tanımlanır (76).

Meme kompozisyonu fibroglandüler doku miktarı ve arka plan parankimal kontrastlanma düzeyine göre kategorize edilir. Arka plan parankim kontrastlanması kontrast uygulamasına bağlı olmayan meme dansitesine kıyasla normal fibroglandüler dokunun kontrastlanma derecesidir. Arka plan parankim kontrastlanmasının belirgin olması, meme yoğunluğundan bağımsız olarak gelecekteki invaziv meme kanseri riski ile ilişkili olabilir (77).

Meme MRG’de lezyonlar kitle veya kitle dışı lezyonlar olarak kategorize edilir. Meme MRG'nin duyarlılığı yüzde 71 ila 100 olarak bildirilmiştir ancak özgüllüğü yüzde 65'ten azdır (78). Düşük özgüllük benign ve malign lezyonların kontrastlanma paternindeki örtüşmeden kaynaklanmaktadır. Pozitif bulguların kitle lezyonları için doğru olma olasılığı kitle dışı lezyonlara göre daha yüksektir. Meme MRG bulguları hastanın mamografi ve/veya USG görüntülemeleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

Kitle lezyonları şekil, kenar özellikleri ve kontrastlanma paternleri ile değerlendirilir. Mamografide olduğu gibi düzensiz veya spiküle kenarlara sahip kitleler malignite açısından yüksek şüphelidir. Malign lezyonlarda gadolinyumun hızlı tutulumu ve wash-out yapması daha sık görülür. Progresif kontrastlanma paterni benign lezyonlarda veya normal meme dokusunda rastlanır. Malign ve benign lezyonların ayırımına yardımcı olan dinamik kontrastlanma paternleri üç alt tipe ayrılır: Tip 1 kontrastlanma paterni daha çok benign lezyonlarda izlenen progresif kontrastlanmayı gösterirken, tip 3 kontrastlanma paterni malignite açısından yüksek şüpheli hızlıca kontrastlanma ve wash-out ile kontrasttan yıkanmayı gösterir. Tip 2 kontrastlanma paterni ise tip 1 ve tip 3’ün arasında plato yapan kontrastlanmayı ifade eder (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Meme MRG'de dinamik kontrastlanma paternlerini gösteren kinetik eğri şeması

Meme MRG'de kitlesel olmayan kontrastlanma BI-RADS sözlüğünde konveks olmayan sınırlara sahip olması veya kontrastlanma gösteren bileşenler arasında yağ ve fibroglandüler dokunun araya girmesi gibi kitle kriterlerini karşılamayan kontrastlanma alanı olarak tanımlanır. Dağılım yaygın, bölgesel, segmental, lineer veya diffüz olabilir. Lineer ve segmental dağılım duktal tutulumun göstergesi olabileceğinden malignite açısından kuşkuludur. İnternal kontrastlanma paternine göre ise homojen, heterojen, kümelenmiş ve kümelenmiş halka şeklinde izlenebilir. Küme ve kümelenmiş halka şeklinde kontrast paternleri lineer ve segmental dağılımda olduğu gibi duktal tutulumun göstergesi olabilir ve malignite açısından kuşkuludur.

2.3.3.3 Meme MRG limitasyonları

Hormonal değişiklikler ve kanser tedavileri meme MRG'nin doğruluğunu etkileyebilir. Menstrüasyon döngüsüne eşlik eden fizyolojik arka plan parankim kontrastlanmasının etkilerini en aza indirmek için premenopozal hastalar veya siklik hormon replasman tedavisi gören hastalar döngülerinin 5 ila 15. günleri arasında görüntülenmelidir.

Laktasyon döneminde meme MRG'si normal hormonal değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkan ve doğru yorumlamayı engelleyen arka plan parankim kontrastlanması nedeniyle sınırlı değere sahiptir.

Meme MRG'den önceki 12 ila 18 ay içinde cerrahi ve/veya radyasyon tedavisi yanlış pozitif çalışmalara yol açabilir.

MRG tetkiki USG ve mamografiye göre pahalı bir tetkiktir. Buna ek olarak MRG çektiren kadınların yüzde 10'u için rapor spesifik olmayan ancak muhtemelen iyi huylu bulguları yeniden değerlendirmek için altı ay içinde takip MRG önerisiyle sonuçlanmakta ve maliyetleri arttırmaktadır.

2.3.3.4 Meme MRG endikasyonları

Meme MRG silikon implant bütünlüğünün değerlendirilmesi, okült meme kanserlerinin teşhisi, yeni tanı konmuş meme kanseri hastalarında hastalığın boyutunun belirlenmesi (endike olduğunda), neoadjuvan kemoterapiye yanıtın belgelenmesi, nüksün teşhisi, kesin olmayan klinik veya mamografik bulguların netleştirilmesi ve yüksek riskli hastaların taranması için kullanılmaktadır.

Meme implantlarının değerlendirilmesi: Meme MRG silikon implant rüptürünün tespiti ve serbest silikon enjeksiyonlarının neden olduğu kitlelerin teşhisi için yararlıdır. Salin implant değerlendirmesinde meme MRG'nin rolü yoktur. Meme MRG silikon meme implantının hem intrakapsüler hem de ekstrakapsüler rüptürlerini tespit etmede yüzde 90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllükle en yararlı görüntüleme yöntemidir (79).

Aksiller metastazı olan kadınlarda okült meme kanserinin saptanması: Meme MRG aksiller lenf nodlarında metastaz varlığında ve primer meme lezyonu bulunamayan hastalarda primer meme kanserinin saptanması için yararlıdır (80).

Yeni tanı konmuş meme kanseri hastalarının ameliyat öncesi değerlendirilmesi: Birçok invaziv meme karsinomu okült ve kontralateral lezyonlar da dahil olmak üzere meme MRG'de kontrastlanma göstermesine rağmen preoperatif meme MRG'nin rutin kullanımının cerrahi veya prognoza yönelik faydaları açıkça gösterilmemiştir. Ancak BRCA1, BRCA2 veya diğer yüksek riskli genetik sendromlarda mutasyon taşıyan kadınlar için ameliyat öncesi meme MRG'si ipsilateral veya kontralateral bir kanserin saptanması için yararlı olabilir (81).

Ameliyat sonrası değişiklikleri nüksten ayırma: Meme kanserli hastaların yaklaşık yüzde 10 ila 15'inde meme koruyucu tedavi ile tedaviden sonraki 10 yıl içinde lokorejyonel nüks gelişecektir. Meme MRG, fizik muayene ve mamografi ve/veya USG ile görüntülemenin yorumlanmasının zor olduğu durumlarda cerrahi skar ve radyasyon değişikliklerini meme kanseri nüksünden ayırt etmek için kullanılabilir.

Şüpheli klinik veya görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi: Meme MRG fokal asimetri veya sadece tek düzlemde görülen mamografik anormallik gibi konvansiyonel görüntülemelerde şüpheli bulguların değerlendirilmesi için kullanılabilir. MRG tek başına konvansiyonel görüntüleme ile lokalizasyonun zor olduğu durumlarda hedefe yönelik USG veya tru-cut biyopsi için kılavuzluk sağlamak üzere yardımcı bir görüntüleme olarak faydalıdır. Bununla birlikte negatif bir MRG, konvansiyonel görüntüleme veya fizik muayenede şüpheli bulgular için biyopsi ihtiyacını ortadan kaldırmaz.

Yüksek riskli kadınların taranması: MRG yüksek riskli popülasyonda meme kanserinin saptanmasında mamografi veya USG'ye göre daha yüksek hassasiyete sahiptir ve bu nedenle meme kanseri gelişimi açısından önemli ölçüde yüksek risk altında olan kadınların taranmasında kullanılır (82).

2.3.3.5 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)

DAG meme kanserlerinde su difüzyonunun anormal olduğu gözlemine dayanarak dokudaki su moleküllerinin rastgele hareketini değerlendiren noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir. Su moleküllerinin sinyal gücü difüzyon derecesiyle orantılıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin sonuçları hesaplanır ve daha sonra incelenen doku için görünür difüzyon katsayısı (ADC) olarak adlandırılan nicel bir ölçü ile rapor edilir.

İnvaziv meme kanserleri normal meme dokusuna veya benign meme lezyonlarına göre daha az su difüzyonu gösterir ve bu da daha düşük bir ADC ile sonuçlanır. Birkaç gözlemsel çalışma, difüzyon MRG'nin kontrastlı MRG'ye göre eşit duyarlılık ve daha yüksek özgüllükle benign ve malign meme lezyonlarını ayırt edebildiğini göstermiştir (83,84).

DAG meme kanseri hastalarında hastalığın boyutunun ameliyat öncesi değerlendirilmesinde kullanım için umut verici olsa da mevcut veriler sınırlıdır ve bu teknik asemptomatik kadınların taranmasında veya şüpheli meme kitleleri veya anormal mamografisi olan hastalarda meme kanserini dışlamak için kullanılamaz (85). Bununla birlikte ek difüzyon görüntüleme uygulanan 101 kadının (20 malign, 84 benign meme lezyonu) retrospektif bir incelemesi, meme MRG'si sırasında difüzyon MRG kılavuzluğunda yanlış pozitif biyopsi sayısını, yanlış negatif bulgular olmadan yüzde 34,5 oranında azaltabileceğini bulmuştur (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

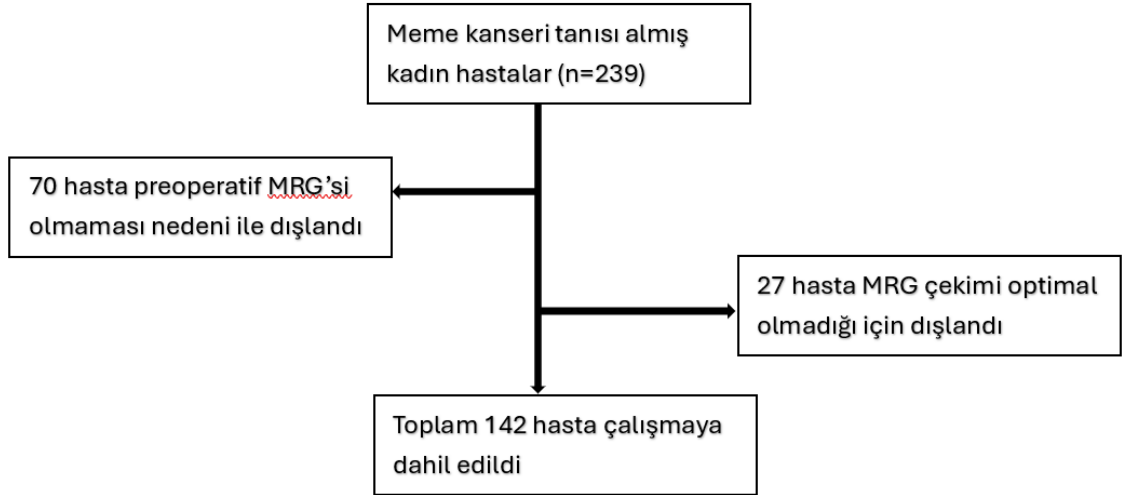
Bu tez için yapılan çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Radyoloji kliniğinde yürütülmüştür.

3.1. ETİK KURUL ONAYI

2023/0914 karar numaralı “Meme Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Preoperatif MRG Bulguları ve Senkron Lezyonların Tespitinde Difüzyon MRG’nin Etkinliği” isimli çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’nın 13.12.2023 tarihli kararı ile bilimsel ve etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Temmuz 2021-Ocak 2023 tarihleri arasında Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Radyoloji bölümünde meme kanseri şüphesi nedeni ile tru-cut biyopsi yapılan ve meme kanseri tanısı alan kadın hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan preoperatif evreleme amaçlı meme MRG çekimleri olan olgular tespit edildi. Toplam 239 hastadan 169’unda MRG çekimi bulunmaktaydı. Özellikle dış merkezli çekim yapılan hastalarda optimal difüzyon görüntülerine ulaşılamaması ve kinetik eğrilerin iş istasyonunda işlenememesi nedeni ile 27 hasta dışlandı. Sonuç olarak toplam 142 preoperatif meme MRG’li meme kanseri tanısı almış kadın hasta değerlendirildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hasta şeması

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 01.07.2021-01.01.2023 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniğinde meme kanseri şüphesi ile tru-cut biyopsi yapılan ve patolojisi meme kanseri gelen 18 yaş üstü kadın hastalar
- Preoperatif MRG çekimi yapılmış olan hastalar
- MRG görüntüleri BI-RADS protokolüne uygun olarak alınmış hastalar

Çalışmada dışlama kriterleri:

- Erkek hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- MRG çekim kalitesi optimal olmayan hastalar

3.3. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ

Çekimler 1.5 Tesla General Electric Optima marka cihaz ile dedike meme koili kullanılarak pron pozisyonda yapıldı. Çalışmamızda kullanılan multiparametrik meme MRG sekansları: aksiyal T2A sekanslar (TR/TE: 350-500/6-10 ms, kesit kalınlığı 5 mm), aksiyel ve sagital yağ baskılı T2A sekanslar (TR/TE: 2000-5000/80-120 ms, kesit kalınlığı 5mm), dinamik kontrastlı T1A aksiyel sekanslar (kesit kalınlığı 1,5 mm) ve aksiyel difüzyon ağırlıklı sekanslar (TR/TE: 6000/60 ms, kesit kalınlığı 5 mm)'dır. İntravenöz kontrast enjeksiyonu sonrası dinamik kontrastlı görüntüler biri kontrast öncesi olmak üzere yaklaşık 4 dakika içerisinde 7 faz olarak alınmaktadır. DAG sekansında iki farklı b değeri ile ($b=0$ ve $b=800 \text{ mm}^2/\text{sn}$) çekim yapılmış olup çalışmamızda $b=800 \text{ mm}^2/\text{sn}$ olan görüntüler kullanılmıştır. MR cihazının konsolunda ADC değerleri otomatik olarak atanıp görüntüler hazırlanmaktadır. Ayrıca substraksiyon programı ile dinamik kontrastlı serilerden her biri kontrastsız görüntülerden çıkarılarak dinamik substraksiyon görüntüler elde edilmektedir. Hastaların MR görüntüleri iş istasyonunda kinetik kontrast eğrileri oluşturularak ve ADC değerleri ölçülerek değerlendirilmiştir.

3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Kliniğimizde tru-cut biyopsi ile meme kanseri teşhisi koyulan hastaların patoloji raporlarına bakıldı. Buna göre histolojik olarak hastalar invaziv duktal karsinom veya invaziv meme karsinomu (NOS), invaziv lobüler karsinom, in situ duktal karsinom, müsinöz karsinom, mikropapiller karsinom ve diğer (metaplastik, medüller, tübüler ve nöroendokrin karsinomu içeren grup) olmak üzere altı gruba ayrıldı. Metaplastik, medüller, tübüler ve nöroendokrin karsinomlar toplam 6 hasta olması nedeni ile diğer grubunda değerlendirilmiştir. İnvaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom karşılaştırılması yapılacağı durumlarda invaziv meme karsinomların alt tipleri olan müsinöz ve mikropapiller karsinomlar invaziv duktal karsinom grubuna dahil edilmiştir.

Hastaların ayrıca östrojen, progesteron, HER-2 reseptör durumu ve ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirildi. Patoloji raporlarında HER-2 membran boyanmaları 2+ pozitif olan hastaların ayrıca floresan in situ hibridizasyon sonuçlarına bakıldı ve bu sonuçları pozitif gelen hastalar pozitif olarak kabul edildi.

Moleküler alt tiplendirme hormon reseptör sonuçlarına ve ki-67 proliferasyon indeksine göre yapılmış olup çalışmamız için dört alt gruba ayrılmıştır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Çalışmada kullanılan meme kanseri moleküler alt tipleri

Moleküler Alt Tip	ER ve/veya PR	HER-2	ki67
Luminal A	+	-	<14
Luminal B	+	+/-	=>14
Triple Negatif	-	-	
HER-2 Zengin	-	+	

3.5. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Kliniğimizde tru-cut biyopsi ile meme kanseri tanısı alan hastaların MR görüntülerinde lezyonun kontrastlanma paterni değerlendirilmiş olup lezyonlar kitlesel olan ve kitlesel olmayan kontrastlanma olarak iki gruba ayrılmıştır. Lezyon boyutları en uzun aksta ölçülerek not edilmiştir. Lezyonların kinetik eğrileri iş istasyonunda çizilmiş olup persistan artan kontrastlanma tip-1 kinetik eğri, plato şeklinde kontrastlanma tip-2 kinetik eğri, %10'dan fazla wash out gösterme tip-3 kinetik eğri olarak kabul edilmiştir. Lezyonların difüzyon özellikleri $b=800 \text{ m}^2/\text{sn}$ görüntülerden ve ADC haritalardan senkronize şekilde değerlendirilmiştir. ADC haritalarda lezyonun en çok difüzyon kısıtlanması gösteren yerinden 3 adet ROI (region of interest) çizilmiş ve ortalamaları alınmış olup mm^2/sn cinsinden not alınmıştır. Lezyonun kistik ve nekrotik komponentleri ADC ölçümlerinde dikkatli şekilde değerlendirme dışı bırakılmıştır. Hastanın mamografisi varsa lezyonun mamografik özellikleri de ayrıca not edilmiştir. Mamografi bulguları mikrokalsifikasyon ve lezyon birlikteliği, mikrokalsifikasyon, lezyon, asimetri/yapısal distorsiyon, bulgu yok şeklinde beş alt gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

Meme kanseri tanısı almış primer lezyon değerlendirilmesi bittikten sonra çekilen MR görüntüler senkron lezyon varlığı açısından değerlendirilmiş ve varsa MRG'de yeni bulgu olarak not edilmiştir. Yeni bulgular multifokalite/multisentrite veya bilateralite olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Yeni lezyonun difüzyon özellikleri incelenmiş ve difüzyon görüntülerde tespit edilebilen lezyonlar not edilmiştir.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde dağılımları) yanı sıra Shapiro-Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya hepsi kadın olmak üzere kliniğimizde tru-cut biyopsi ile meme kanseri tanısı alan ve optimal preoperatif MRG tetkiki bulunan toplam 142 hasta dahil edildi. 142 hastanın 5'inde MRG'de bulgu saptanmamış olup lezyon tespit edilememiştir. 5 hastanın 4'ü invaziv meme karsinomu (NOS) alt tipine aitken 1'i in situ duktal karsinomdur. Lezyonlar arka plan kontrastlanmasından ayırt edilememektedir.

Histolojik alt tiplere göre hastaların 94'ü (%66) invaziv meme karsinomu (NOS), 14'ü (%10) invaziv lobüler karsinom, 11'i mikropapiller karsinom (%8), 7'si müsinöz karsinom (%5), 7'si in situ duktal karsinom (%5) ve 9'u (%6) diğer kategorisinde (apokrin, metaplastik, medüller, tübüler ve nöroendokrin karsinom) bulunmuştur.

Moleküler alt tiplere göre hastaların 48'i (%35,5) luminal-A, 69'u (%51) luminal-B, 14'ü (%10) triple negatif ve 4'ü (%0,03) HER-2 (+) olup en sık görülen alt tip luminal-B olarak bulunmuştur. 7 hastanın patolojisinin in situ duktal karsinom olması nedeni ile moleküler alt tip değerlendirilen hasta sayısı 135'tir.

Hastaların yaşları 28 ve 89 arasındadır. Grubun yaş ortalaması $57,15 \pm 13,50$ 'dir. Histolojik alt tip (invaziv duktal, invaziv lobüler, in situ duktal, müsinöz, mikropapiller ve diğer) gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,738$). Moleküler alt tip (luminal-A, luminal-B, triple negatif ve HER-2+) gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,551$).

Tablo 4.1: Histolojik ve moleküler alt tiplere göre hastaların yaş ortalamaları

	İnvaziv duktal (NOS)	İnvaziv lobüler	İn situ	Müsinöz	Mikropapiller	Diğer	p
Yaş	56,72±13,77	61,86±15,88	54,86±11,71	60,14±11,91	54,36±12,63	57,11±12,07	0,738*
			Luminal A	Luminal B	Triple Negatif	HER2 +	p
Yaş			58,31±13,76	57,48±13,72	52,36±14,74	58,25±5,44	0,551*

Histolojik alt tiplerin moleküler alt tip dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,014). İnvaziv duktal karsinom (NOS) grubunda triple negatif ve HER-2 (+) moleküler alt tip daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca serimizdeki tek medüller karsinom hastasının moleküler alt tipi triple negatif olarak gelmiştir.

Tablo 4.2: Histolojik alt tiplerin moleküler alt tip dağılımları

Moleküler Alt Tip	İnvaziv duktal karsinom (NOS)	İnvaziv lobüler karsinom	İn situ karsinom	Müsinöz karsinom	Mikropapiller karsinom	Diğer	p
Luminal A	31 (32,98%)	8 (57,14%)		4 (57,14%)	2 (18,18%)	3 (33,33%)	
Luminal B	49 (52,13%)	6 (42,86%)		3 (42,86%)	9 (81,82%)	2 (22,22%)	
Triple negatif	12 (12,77%)	0 (0,00%)		0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (22,22%)	
HER2	2 (2,13%)	0 (0,00%)		0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (22,22%)	0,014+

Lezyonların boyutlarının uzun aks ortalamaları 26.58±15.38 mm olarak ölçülmüştür. En kısa lezyonun uzun aksı 7 mm, en uzun lezyonun 80 mm'dir. Histolojik alt tiplerin lezyon boyutları karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,121). Moleküler alt tiplerin lezyon boyutları karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,093).

Histolojik alt tiplerin ki-67 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,025). İnvaziv lobüler karsinom grubunun ki-67 değerleri invaziv meme karsinomu (NOS) ve mikropapiller karsinom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,005, p=0,007), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Moleküler alt tiplerin ki-67 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Luminal-A ki-67 değerleri luminal-B, triple negatif ve HER-2 (+) gruplarının ki-67 değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş

(p=0,0001), luminal-B ki-67 değerleri triple negatif grubunun ki-67 değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,0001), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Histolojik alt tiplerin ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,003). İnvaziv meme karsinomu (NOS) grubunun ADC değerleri in situ karsinom ve müsinöz karsinom gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,048, p=0,014), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ADC değerleri en yüksek çıkan grup 1319,71±292,05 mm²/s ortalama ile müsinöz karsinom grubudur.

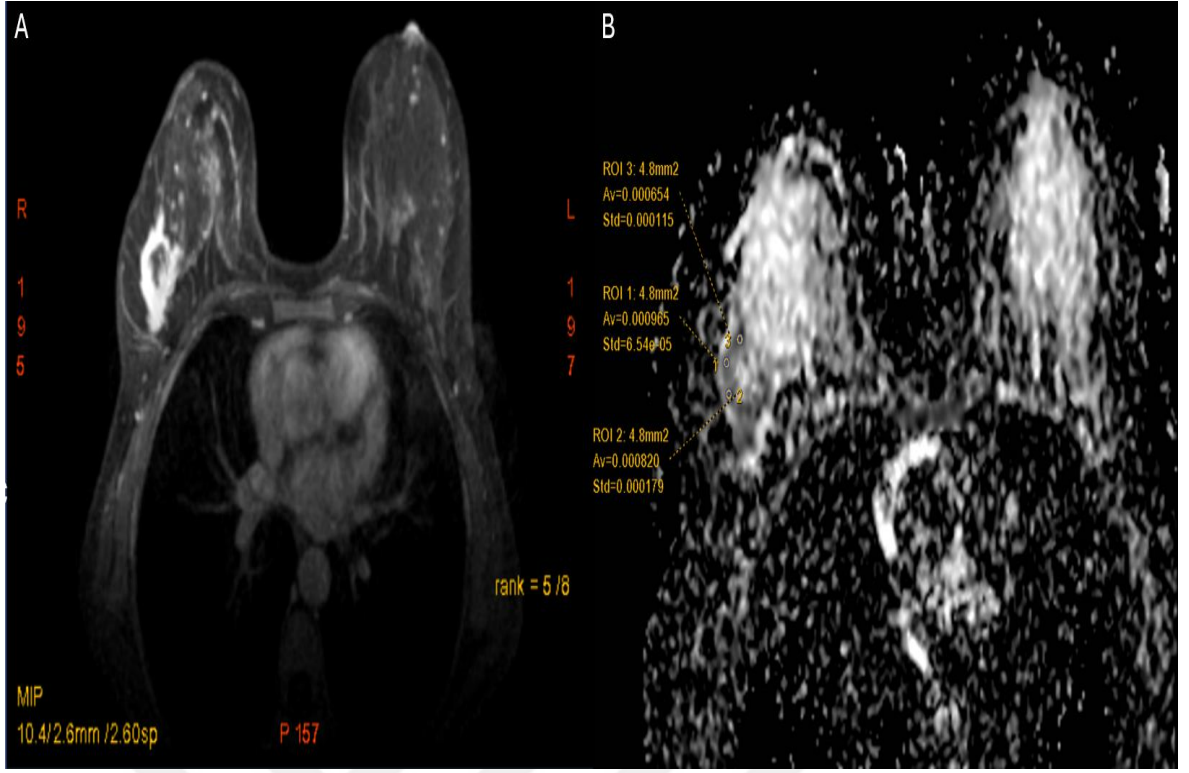
Tablo 4.3: Histolojik alt tiplere göre lezyonların ADC değerlerinin karşılaştırılması

<u>Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi</u>	<u>ADC</u>
<u>İnvaziv duktal NOS/İnvaziv lobüler</u>	0,998
<u>İnvaziv duktal NOS/İn situ</u>	0,048
<u>İnvaziv duktal NOS/Müsinöz</u>	0,014
<u>İnvaziv duktal NOS/Mikropapiller</u>	0,992
<u>İnvaziv duktal NOS/Diğer</u>	0,430
<u>İnvaziv lobüler/İn situ</u>	0,269
<u>İnvaziv lobüler/Müsinöz</u>	0,088
<u>İnvaziv lobüler/Mikropapiller</u>	0,998
<u>İnvaziv lobüler/Diğer</u>	0,756
<u>İn situ/Müsinöz</u>	0,999
<u>İn situ/Mikropapiller</u>	0,470
<u>İn situ/Diğer</u>	0,947
<u>Müsinöz/Mikropapiller</u>	0,216
<u>Müsinöz/Diğer</u>	0,780
<u>Mikropapiller/Diğer</u>	0,919

Moleküler alt tiplerin ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,002). Luminal-A ADC değerleri luminal-B grubunun ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,002), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4.4: Moleküler alt tiplere göre lezyonların ADC değerlerinin karşılaştırılması

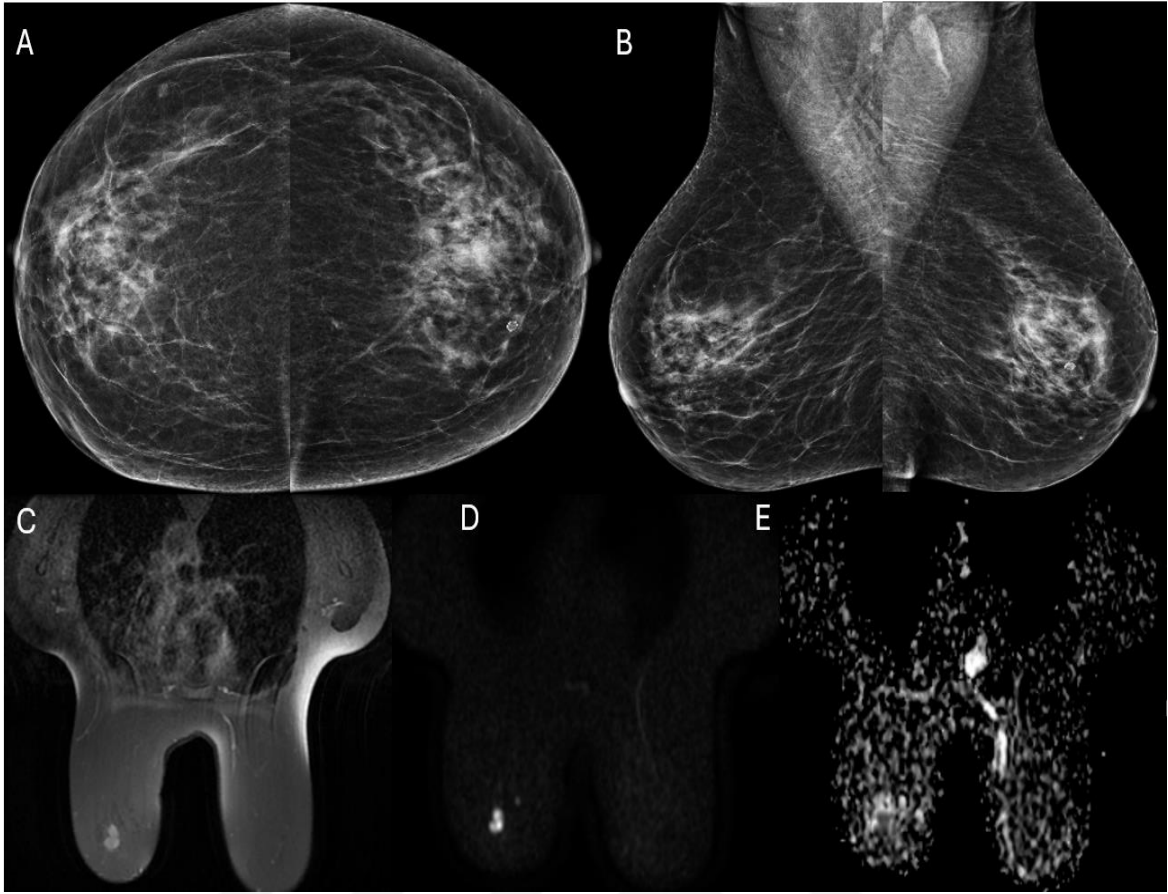
<u>Tukey Çoklu Karşılaştırma testi</u>	<u>ki-67</u>	<u>ADC</u>
<u>Luminal A / Luminal B</u>	0,0001	0,002
<u>Luminal A / Triple negatif</u>	0,0001	0,586
<u>Luminal A / HER2</u>	0,0001	0,840
<u>Luminal B / Triple Negatif</u>	0,0001	0,800
<u>Luminal B / HER2</u>	0,173	0,131
<u>Triple negatif / HER2</u>	0,189	0,465



Şekil 4.1: Aksiyel post-kontrast T1A görüntüde (A) periferik heterojen yoğun kontrast tutulumu gösteren santrali kistik nekrotik kitlenin ADC serilerde (B) ROI ölçümü. Ölçümler kitlenin en fazla difüzyon kısıtlayan periferik komponentinden üç örnek alınarak yapılmış olup ortalaması 813 mm²/s bulunmuştur.

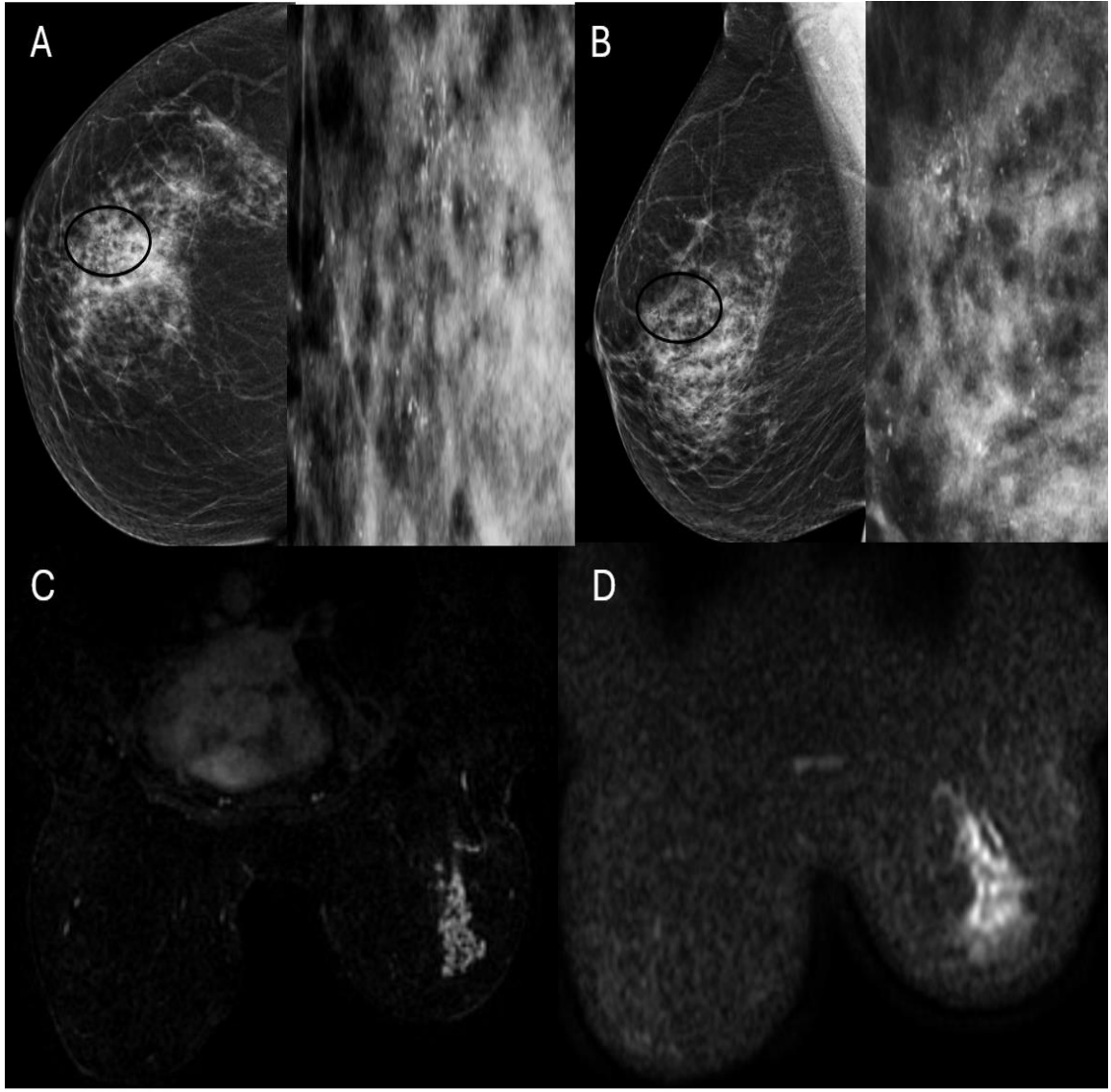
Lezyonların uzun aks boyutları ile ADC değerleri arasında Pearson korelasyon testi ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($r=-0,057$ $p=0,509$).

Lezyonların mamografik bulgularına bakıldığında 27 hastada mamografi tetkiki çekilmemiş/ulaşılamamış olup 115 hasta değerlendirilmiştir. 11 hastada mamografide bulgu saptanmamıştır. Bunların histolojik alt tip bazında 8 tanesi invaziv meme karsinomu, 1 tanesi invaziv lobüler karsinom, 1 tanesi müsinöz karsinom ve 1 tanesi mikropapiller karsinomdur. Moleküler alt tip bazında bulgu saptanmayanların 4 tanesi luminal-A, 5 tanesi luminal-B ve 2 tanesi triple negatiftir. Histolojik alt tiplerin mamografi bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$).



Şekil 4.2: Mamografi görüntülerinde CC (A) ve MLO (B) grafilerde belirgin lezyon izlenmemekte olup sol memede asimetrik dansite izlenmektedir. Aksiyel post-kontrast seride (C) sol memede izlenen lezyon difüzyon (D) ve ADC (E) serilerde difüzyon kısıtlanması göstermektedir. Lezyonun patolojisi invaziv meme karsinomu (NOS) olarak gelmiştir.

İnvaziv meme karsinomu (NOS) grubunda “mikrokalsifikasyon+lezyon” varlığı yüksek, in situ duktal karsinom grubunda “mikrokalsifikasyon” varlığı yüksek bulunmuştur. Moleküler alt tiplerin mamografi bulgularının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,323$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da invaziv lobüler karsinomların büyük çoğunluğu (%62) mamografide “lezyon” olarak izlenmektedir.

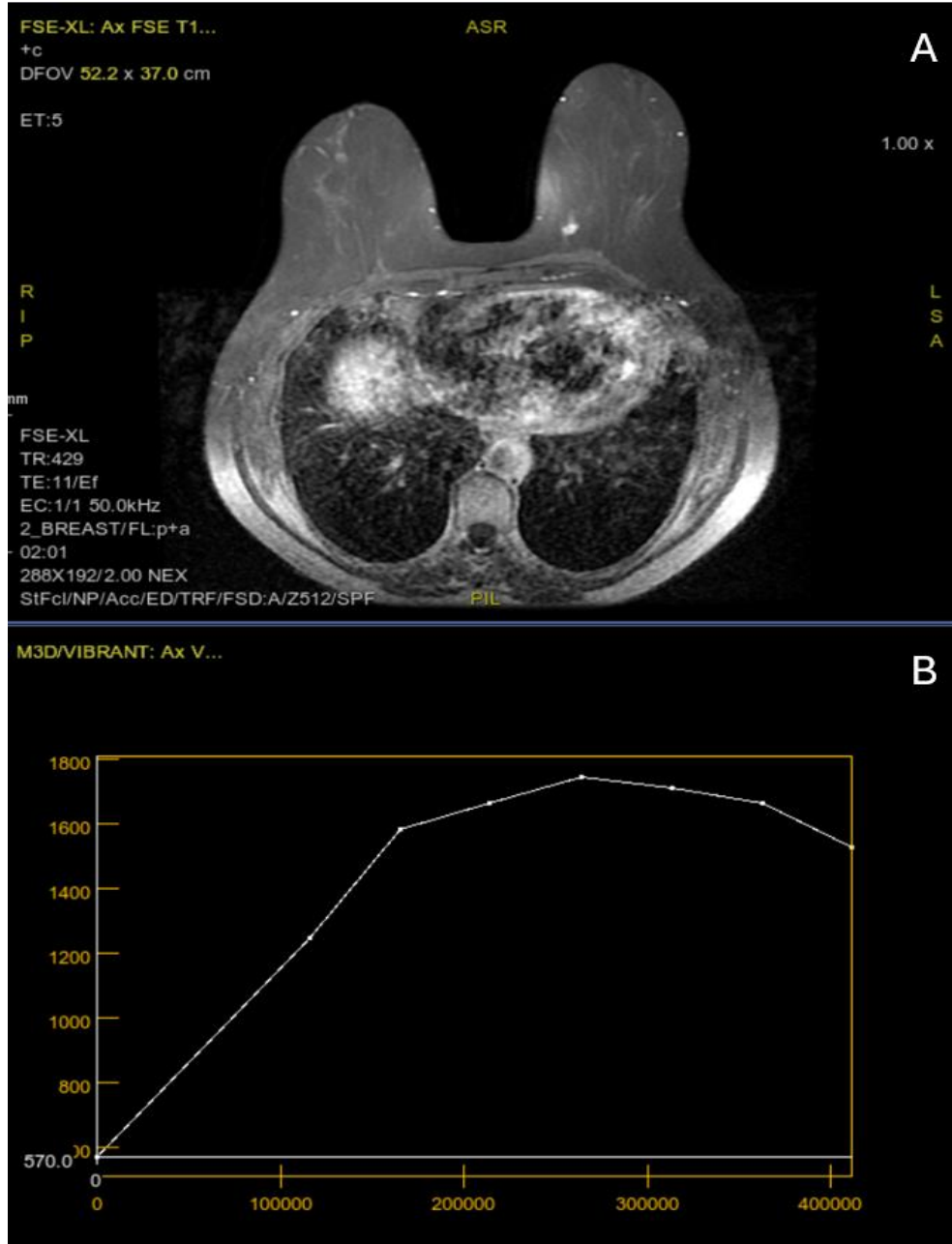


Şekil 4.3: Mamografide sağ memenin CC (A) ve MLO (B) görüntülerinde retroareolar alanda meme başına doğru segmental dağılım gösteren yüksek dansiteli pleomorfik mikrokalsifikasyonlar izlenmektedir. Kontrast sonrası ikinci faz substraksiyon görüntüde (C) segmental heterojen kitlesel olmayan kontrast tutulumu gösteren lezyon difüzyon serilerde (D) difüzyon kısıtlanması göstermekte olup patolojisi in situ duktal karsinom ile uyumlu gelmiştir.

MRG’de izlenen 137 lezyonun 111’i (%81) kitlesel kontrastlanma, 26’sı (%19) kitlesel olmayan kontrastlanma göstermektedir. Histolojik alt tiplerin kontrastlanma paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). İn situ duktal karsinom ve mikropapiller karsinom gruplarında kitlesel olmayan kontrastlanma varlığı yüksek bulunmuştur. Moleküler alt tiplerin kontrastlanma paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,195$). Tüm invaziv meme kansinimleri içerisinde kitlesel olmayan kontrastlanma gösteren 17 hastanın 5’inin mikropapiller karsinom alt tipine ait olduğu görülmüştür.

MRG’de izlenen 137 lezyonun 13 tanesi tip 1 kinetik eğriye (%9,5), 79 tanesi tip 2 kinetik eğriye (%57,6), 45 tanesi tip 3 kinetik eğriye (%33) sahip olup en fazla tip 2 kinetik

eğri gözlenmiştir. Histolojik alt tiplerin kinetik eğri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,805$). Moleküler alt tiplerin kinetik eğri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,437$).



Şekil 4.4: Aksiyel T1A post-kontrast görüntüde (A) sol meme iç kadranda derin planda kontrast tutulumu gösteren hafif spiküle konturlu lezyon izlenmektedir. Lezyon tip 2 kinetik eğriye sahiptir (B).

Bulguların özeti histolojik ve moleküler alt tiplere göre ayrı ayrı tablo 4.5 ve tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.5: Histolojik alt tiplere göre bulguların özeti

		İnvaziv duktal NOS	İnvaziv lobüler	İn situ	Müsinöz	Mikropapiller	Diğer	p
Yaş		56,72±13,77	61,86±15,88	54,86±11,71	60,14±11,91	54,36±12,63	57,11±12,07	0,738*
	<u>Luminal A</u>	31 32,98%	8 57,14%		4 57,14%	2 18,18%	3 33,33%	
	<u>Luminal B</u>	49 52,13%	6 42,86%		3 42,86%	9 81,82%	2 22,22%	
Moleküler alt tip	<u>Triple negatif</u>	12 12,77%	0 0,00%		0 0,00%	0 0,00%	2 22,22%	
	<u>HER2 (+)</u>	2 2,13%	0 0,00%		0 0,00%	0 0,00%	2 22,22%	0,014+
ki-67		30,78±25,5	12,21±11,07	±.	14±9,06	35,64±24,91	31,44±26,71	0,025*
	<u>Mikrokal+Lezyon</u>	11 14,47%	1 7,69%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	
	<u>Mikrokal</u>	5 6,58%	1 7,69%	6 85,71%	0 0,00%	2 22,22%	1 20,00%	
	<u>Lezyon</u>	35 46,05%	8 61,54%	0 0,00%	3 60,00%	3 33,33%	2 40,00%	
	<u>Asimetri</u>	17 22,37%	2 15,38%	1 14,29%	1 20,00%	3 33,33%	2 40,00%	
Mamografi	<u>Bulgu Yok</u>	8 10,53%	1 7,69%	0 0,00%	1 20,00%	1 11,11%	0 0,00%	0,001+
	<u>Kitlesel kontrastlanma</u>	79 84,04%	10 71,43%	1 14,29%	7 100,00%	5 45,45%	9 100%	
	<u>Kitlesel olmayan</u>	12 12,77%	4 28,57%	5 71,43%	0 0,00%	5 45,45%	0 0,00%	
Patern	<u>Bulgu yok</u>	3 3,19%	0 0,00%	1 14,29%	0 0,00%	1 9,09%	0 0,00%	0,0001+
Boyut		25,2±14,35	29,21±15,67	40,71±19,3	28,43±14,93	29,4±21,7	20,89±11,36	0,121*
ADC değerleri		1001,14±230,8	1019,14±195,59	1274,17±99,39	1319,71±292,05	1048,3±307,55	1159,44±361,31	0,003*
	<u>Tip I</u>	10 10,99%	1 7,14%	1 16,67%	1 14,29%	0 0,00%	0 0,00%	
Kinetik eğri	<u>Tip II</u>	48 52,75%	9 64,29%	4 66,67%	5 71,43%	6 60,00%	7 77,78%	
	<u>Tip III</u>	33 36,26%	4 28,57%	1 16,67%	1 14,29%	4 40,00%	2 22,22%	0,805+

*Tek Yönlü Varyans Analizi +Ki Kare testi

Tablo 4.6: Moleküler alt tiplere göre bulguların özeti

		<u>Luminal A</u>	<u>Luminal B</u>	<u>Triple negatif</u>	<u>HER2 (+)</u>	p
Yaş		58,31±13,76	57,48±13,72	52,36±14,74	58,25±5,44	0,551*
ki-67		5,75±2,56	34,9±18,66	67,86±19,39	50,75±13,75	0,0001*
Mamografi	<u>Mikrokal+Lezyon</u>	2 5,26%	8 13,79%	1 11,11%	1 33,33%	
	<u>Mikrokal</u>	2 5,26%	6 10,34%	0 0,00%	1 33,33%	
	<u>Lezyon</u>	17 44,74%	30 51,72%	4 44,44%	0 0%	
	<u>Asimetri</u>	13 34,21%	9 15,52%	2 22,22%	1 33,33%	
	<u>Bulgu Yok</u>	4 10,53%	5 8,62%	2 22,22%	0 0%	0,323+
Patern	<u>Kitlesel kontrastlanma</u>	38 79,17%	57 82,61%	11 78,57%	4 100%	
	<u>Kitlesel olmayan</u>	9 18,75%	11 15,94%	1 7,14%	0 0%	
	<u>Bulgu yok</u>	1 2,08%	1 1,45%	2 14,29%	0 0%	0,195+
MR ile saptanan yeni bulgu	<u>Yeni Bulgu Yok</u>	36 75,00%	58 85,29%	9 75,00%	3 75%	
	<u>Multisentrite veya multifokalite</u>	9 18,75%	10 14,71%	2 16,67%	1 25%	
	<u>Bilateralite</u>	3 6,25%	0 0,00%	1 8,33%	0 0%	0,444+
Boyut		21,98±12,45	27,38±14,68	32,58±22,76	24,25±9,29	0,093*
ADC		1128,43±285,46	959,03±201,78	1028,5±268,71	1234±307,33	0,002*
Kinetik eğri	<u>Tip I</u>	5 10,64%	6 8,82%	1 8,33%	0 0%	
	<u>Tip II</u>	30 63,83%	35 51,47%	6 50,00%	4 100%	
	<u>Tip III</u>	12 25,53%	27 39,71%	5 41,67%	0 0%	0,437+
Yeni lezyon DWI	<u>Diffüzyon Kısıtlama (-)</u>	5 41,67%	1 10,00%	1 33,33%	1 100%	
	<u>Diffüzyon Kısıtlama (+)</u>	7 58,33%	9 90,00%	2 66,67%	0 0%	0,175+

*Tek Yönlü Varyans Analizi +Ki Kare testi

142 meme kanseri hastasının preoperatif evreleme amaçlı MRG ile değerlendirilmesinde bilinen malign lezyona ek olarak 27 hastada ek malign odak bulunmuştur. Bunların 23 tanesi aynı memede, 4 tanesi ise karşı memededir. Hastaların 7’sinin patolojisi invaziv lobüler karsinom iken 19’unun patolojisi invaziv duktal karsinom ve alt tipleridir. 1 hastanın ise patolojisi in situ duktal karsinom gelmiş ve multifokalite

izlenmiştir. Moleküler alt tiplere göre ise hastaların 12'si luminal-A, 10'u luminal-B, 3'ü triple negatif ve 1'i HER-2 (+)'tir. Moleküler alt tiplerin MRG ile saptanan ek malign odak dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,444). Moleküler alt tiplerin MRG ile saptanan ek malign odakların difüzyon kısıtlanma gösterenlerin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,175).

Histolojik alt tiplerin karşılaştırmalı değerlendirilmesinde invaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom grubu karşılaştırılmıştır. Müsinöz, mikropapiller ve diğer grubundaki karsinomlar invaziv meme karsinomu (NOS) grubu ile birlikte invaziv duktal karsinom olarak kabul edilmiştir. Buna göre invaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom arasında MRG ile saptanan multifokalite/multisentrite ve bilateralite açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,019). İnvaziv lobüler karsinom grubunda multisentrite/multifokalite ve bilateralite daha yüksek bulunmuştur. İki grup arasında saptanan yeni lezyonların difüzyon kısıtlılığı göstermesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,883).

Tablo 4.7: Senkron lezyonların histolojik alt tip bazında karşılaştırılması

		İnvaziv duktal karsinom		İnvaziv lobüler karsinom		p+
MR ile saptanan yeni bulgu	Yeni Bulgu Yok	90	82,57%	7	50,00%	0,019
	Multisentrite veya multifokalite	16	14,68%	6	42,86%	
	Bilateralite	3	2,75%	1	7,14%	
Yeni lezyon	Difüzyon Kısıtlama (-)	6	31,58%	2	28,57%	0,883
DWI	Difüzyon Kısıtlama (+)	13	68,42%	5	71,43%	

+Ki Kare testi

142 hastanın 27'sinde dinamik meme MRG ile saptanan yeni malign ek odakların 18'i difüzyon kısıtlanması gösterirken 9'u difüzyon serilerde ayırt edilememektedir.

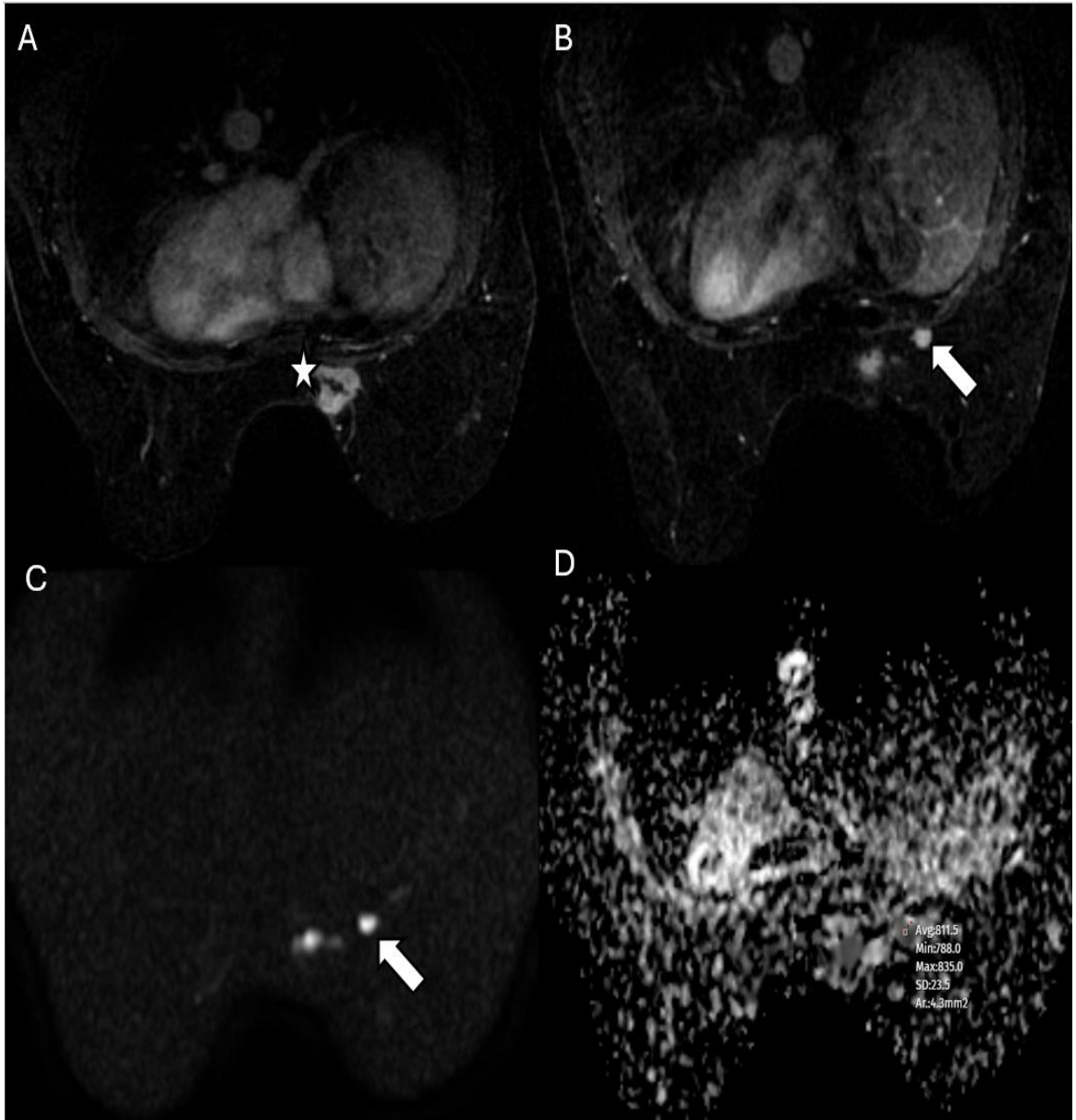
Sonuç olarak dinamik meme MRG, meme kanseri tanısı almış 142 hastanın 137'sinde lezyonu saptayabilirken, 27'sinde başka odaklar da saptayarak tanı ve tedaviyi yönlendirmede ek bilgi saptamıştır. Difüzyon MRG ise bu 27 olgunun 18'ini saptayabilmektedir.

Tablo 4.8: Primer lezyonu ve senkron lezyonları saptamada kontrastlı MRG ile difüzyon MRG'nin karşılaştırılması

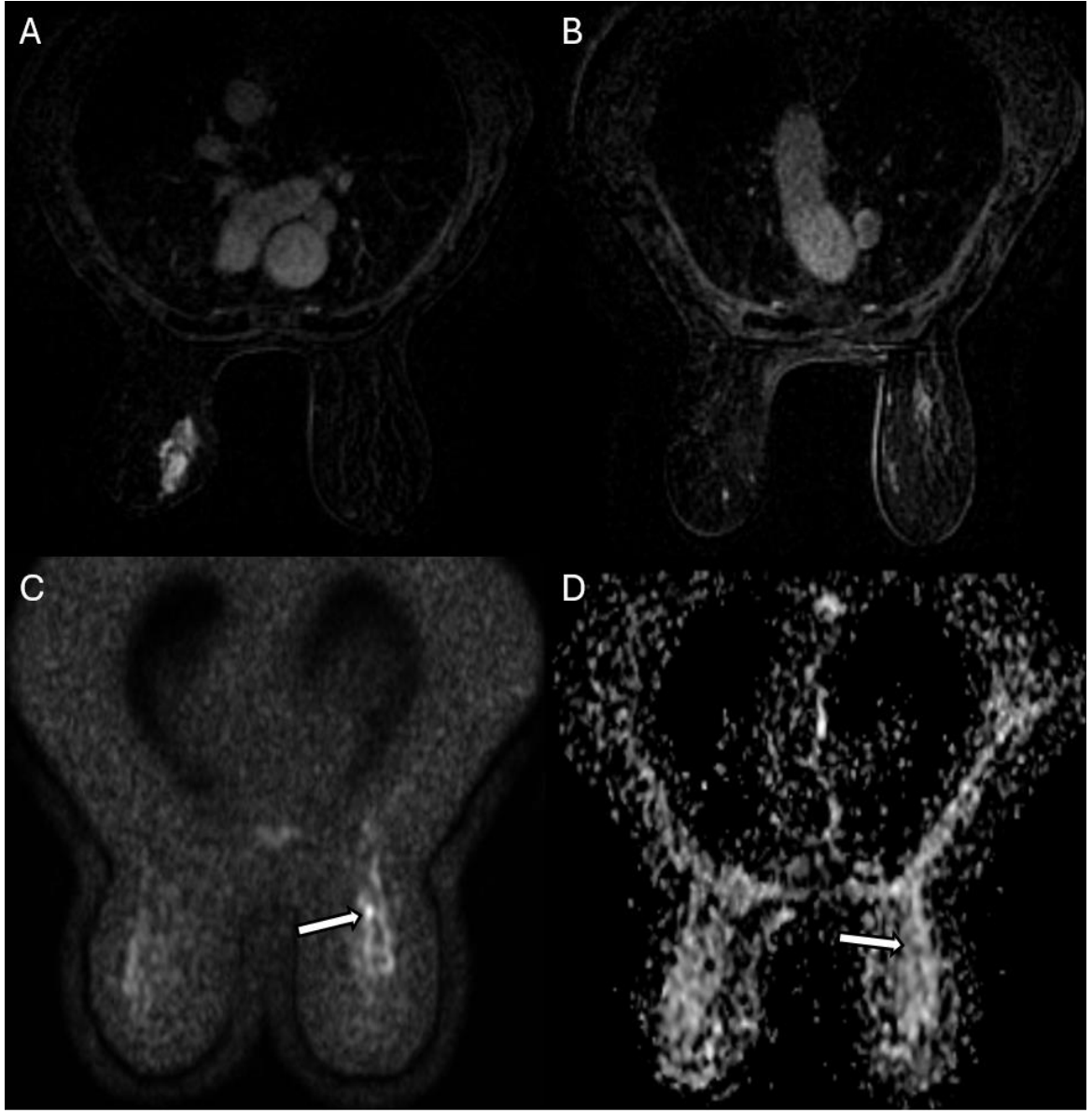
	Kontrastlı MR	Difüzyon MR	p
Bulgu var	137 (%96,48)	18 (%66,67)	
Bulgu yok	5 (%3,52)	9 (%33,33)	0,0001

	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	Doğruluk	LR(+)
Kontrastlı MR/Difüzyon MR	0,96	0,33	0,88	0,64	0,86	1,45

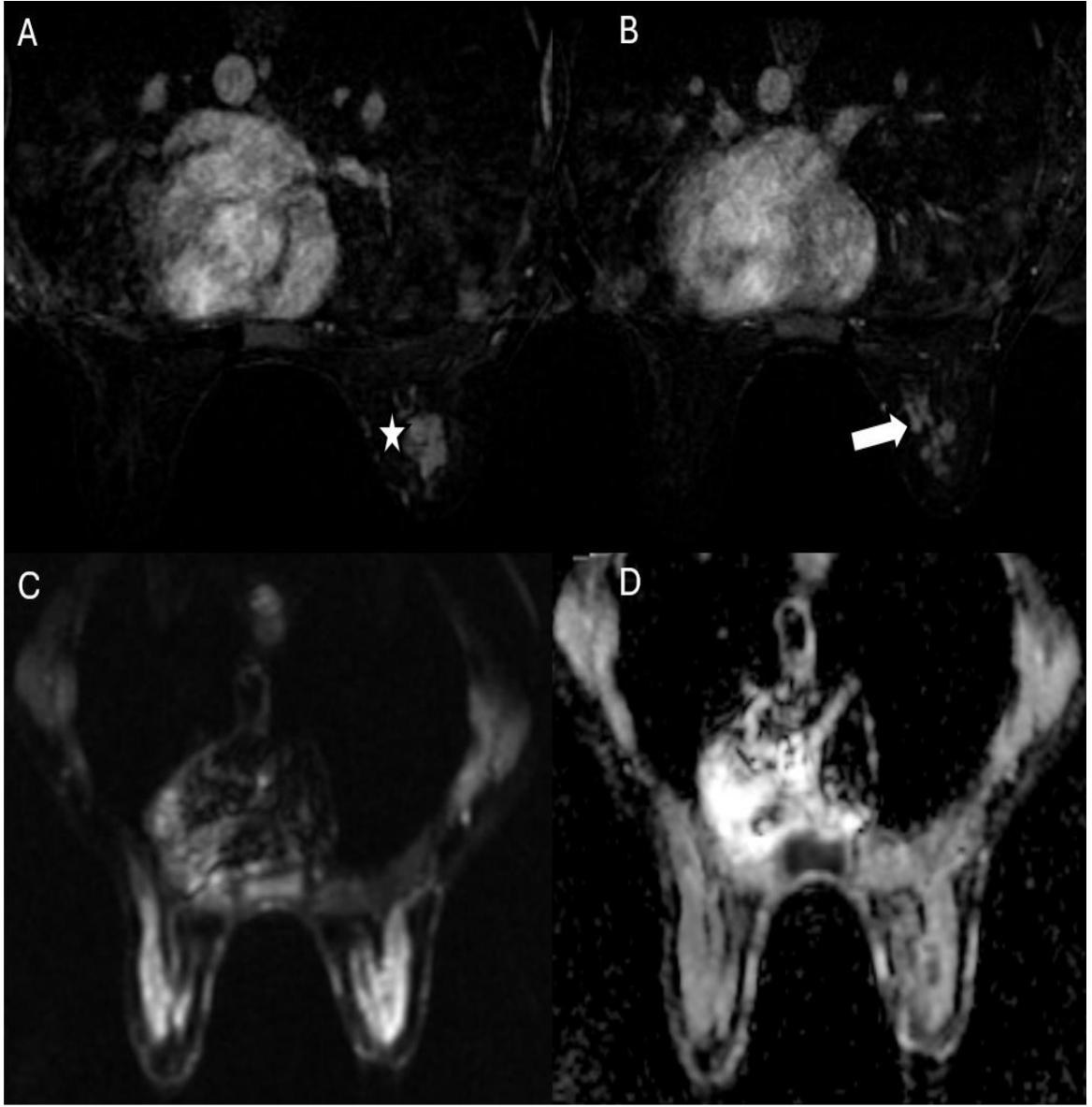
Kontrastlı MRG grubuna göre difüzyon MRG'de bulgu varlığı için duyarlılık 0,96, özgüllük 0,33, pozitif kestirim değeri 0,88, negatif kestirim değeri 0,64, testin doğruluğu 0,86 ve LR (likelihood ratio) değeri 1,45 bulunmuştur. İstatistiksel olarak difüzyon MRG'de malign ek odak pozitifliği kontrastlı MRG'de de pozitif olma olasılığını 1,45 kat arttırmaktadır. Difüzyon MRG'nin özgüllüğü ve negatif kestirim değerinin düşük olması büyük dezavantaj iken duyarlılığının ve pozitif kestirim değerinin yüksek olması zorunlu durumlarda kontrastlı MRG'ye alternatif olabileceğini göstermektedir.



Şekil 4.5: Kontrast sonrası ikinci faz substrakte görüntülerde (A) sağ meme iç kadranda cilde ve pektoral kasa invaze lezyon izlenmektedir. Lezyon süperior lateral komşuluğunda ikinci bir malign lezyon odağı saptanmıştır (B). Saptanan ikinci lezyonda difüzyon (C) ve ADC (D) serilerde belirgin kısıtlanma izlenmektedir. Her iki lezyonun da patolojisi invaziv meme karsinomu (NOS) olarak gelmiştir.



Şekil 4.6: Kontrast sonrası ikinci faz substrakte görüntülerde (A) sol memede kitlesel olmayan heterojen kontrast tutulumu izlenmektedir. Sağ memede ise aynı substrakte görüntülerde (B) kontrast tutulumu gösteren, difüzyon (C) ve ADC (D) serilerde difüzyon kısıtlanması mevcut ikinci bir odak izlenmiştir. Sol memedeki lezyonun patolojisi invaziv lobüler karsinom, MRG ile saptanan sağ memedeki lezyonun patolojisi invaziv meme karsinomu (NOS) olarak gelmiştir.



Şekil 4.7: Kontrast sonrası ikinci faz substrakte görüntülerde (A) sağ memede kitlesel lezyon izlenmektedir. Lezyon komşuluğunda heterojen kitlesel olmayan kontrast tutulumu gösteren multifokalite ile uyumlu lezyon alanı (B) mevcuttur. MRG ile saptanan ikincil malign odak difüzyon (C) ve ADC (D) serilerde difüzyon kısıtlanması göstermemektedir. Multifokal lezyonların patolojisi invaziv lobüler karsinom olarak gelmiştir.

5. TARTIŞMA

Meme kanseri en sık teşhis edilen cilt dışı kanserdir ve kadınlarda kanserden ölümlerin en yaygın ikinci nedenidir (1,2). Meme kanseri cerrahi, onkoloji, radyasyon onkolojisi ve tıbbi onkolojiyi içeren multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmektedir ve bu yaklaşım meme kanseri mortalitesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde meme kanserleri daha erken safhada yakalanmaktadır (6). Ortalama risk grubundaki kadınlarda 40 yaşından itibaren düzenli olarak mamografi çekirmek meme kanserinden ölüm oranını azaltmaktadır (5). Bununla birlikte taramanın yanlış pozitif test sonuçları ve aşırı teşhis nedeniyle olumsuz sonuçları bulunmaktadır. Yarar ve zararların dengelenmesindeki farklılıklar ortalama riskli kadınlarda mamografi taramasına hangi yaşta başlanacağı, hangi yaşta son verileceği ve ne sıklıkta önerileceği konusunda ana kılavuzlar arasında farklılıklara yol açmıştır (87).

Meme MRG yeni tanı konmuş meme kanserli hastaların ameliyat öncesi değerlendirilmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Meme MRG yeni teşhis edilen meme kanseri hastaların değerlendirilmesinde en hassas görüntüleme yöntemidir ve ipsilateral ve kontralateral memedeki ek mamografik ve klinik olarak gizli meme kanserlerini tespit edebilir. Çeşitli çalışmalarda, hastaların %6-27'sinde şüphelenilmeyen ipsilateral ek malignite odaklarını ve %3-9'unda kontralateral şüphelenilmeyen malign lezyonları gösterdiği bulunmuştur (88). Karşılaştırma yapılan çalışmalarda meme MRG'nin mamografi veya USG'ye göre daha fazla malign lezyonu gösterdiği görülmektedir (88).

MRG'nin meme kanseri saptamada en hassas yöntem olmasına karşın özgüllüğü daha düşüktür. Bu nedenle preoperatif meme MRG'nin rutin kullanımı tartışmalıdır. MRG'nin yanlış pozitiflik oranı yüksektir ve çalışmalar arasında belirgin farklılıklar (%9-78) göstermektedir (89,90). Retrospektif çalışmalar da uzun vadeli sonuçlar açısından çelişkili sonuçlar göstermiştir (91-93). Fischer ve arkadaşları (91) preoperatif MRG uygulanan hastalar arasında daha düşük rekürrens ve kontralateral yeni kanser oranları bildirmiştir. Buna karşılık diğer iki çalışmada (92,93) MRG evrelemesi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında lokal başarısızlık, kontralateral meme kanseri veya uzak metastaz oranları açısından fark bulunmamıştır. Bu çelişkili sonuçlara muhtemelen katkıda

bulunan bir faktör bu çalışmalardaki tedavi ve kontrol gruplarının, tümör boyutu ve nodal durum veya sistemik kemoterapi kullanımı dahil olmak üzere tümör özellikleri açısından eşdeğer olmamasıdır.

Meme MRG kontrast maddelerin kullanılmaya başlanmasından sonra yaygın olarak çekilmeye başlanmıştır. Hemen hemen tüm meme kanseri türleri, ekstrasvasküler ve ekstraselüler alana kolayca ekstravaze olabilen kontrast madde ile saptanabilir neovaskülarizasyon paternleri gösterir. Bu nedenle kontrast tutulumu olmadığında meme kanseri olasılığı son derece düşük kabul edilebilir. Pratikte kontrastlı T1A MRG altın standarttır. Birçok malign meme lezyonu kontrast madde enjeksiyonundan sonraki erken evrede maksimum kontrast artışı gösterir ve wash out gösterir. Buna karşılık benign lezyonlar ve normal fibroglandüler doku genellikle geç evrede ve malign lezyonlardan daha düşük amplitüdde maksimal kontrastlanma göstererek bu lezyonların ayırt edilmesini sağlar. Mamografi ve USG gibi diğer modalitelere kıyasla meme kanserini saptamadaki yüksek hassasiyeti göz önüne alındığında, meme MRG ayrıca tedavi planlamasından önce preoperatif değerlendirme ve tümör evrelemesi için, neoadjuvan tedavilere tümör yanıtını izlemek için, nükslerden skarları ayırmak için veya implantların varlığında kullanılır (94).

MRG'nin tanıya katkısı ve birçok durumda faydasına rağmen kullanımındaki ilk problem pahalı olmasıdır. Özellikle kontrastlı protokollerin süresi kısaltılarak MRG süresi azaltılmaya çalışılmaktadır. Ayrıca kontrastlı incelemelerde kullanılan gadolinyum bazlı ajanların yan etkileri konusunda soru işaretleri bulunmaktadır. Nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) ile ilgili birincil endişe en azından böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinden sonra neredeyse ortadan kalkmıştır. NSF sadece böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkmıştır. Kontrast maddenin iki kat veya üç kat doz şeklinde kullanımından kaçınılmasıyla bugüne kadar biyopsi ile doğrulanmış NSF'li 639 hasta vakasının sadece yedisi 2008'den sonra görülmüştür (95). İkinci endişe kontrast maddeye tekrar tekrar maruz kaldıktan sonra özellikle beyinde olmak üzere, dokularda gadolinyum tutulumu ile ilgilidir. Bu risk tarama hastalarında tekrarlanan yıllık enjeksiyonlar düşünüldüğünde özellikle önemlidir. Bu riski azaltmak için kontrast madde dozunun azaltılması gibi çeşitli yeni yaklaşımlar araştırılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada (96) biyopsi ile kanıtlanmış meme kanseri olan 41 kadındaki tüm meme kanserleri 3 Tesla dinamik kontrastlı meme MRG'de yarım doz (0,05 mmol/kg) gadobutrol ile 0,4 cm'ye kadar küçük olsa bile tespit edilebilmiştir. Aynı zamanda kanser tespiti için kontrastsız meme MRG'ye dayanan yeni yaklaşımların kullanımına yönelik artan bir eğilim vardır. Henüz bir fikir birliğine varılmamış olsa da bu yaklaşımlar meme kanseri taramasını orta ve hatta düşük

meme kanseri riski taşıyan kadınlarda da kullanılabilir. Yüksek potansiyeli göz önüne alındığında difüzyon MRG böyle bir yaklaşım için bariz bir aday olacaktır.

Çalışmamızda meme kanseri tanısı alan kadınlarda preoperatif MRG bulgularını ve MRG'nin saptadığı senkron tümörleri inceledik. Saptanan yeni lezyonları difüzyon MRG ile değerlendirdik ve acaba preoperatif evreleme amaçlı çekilen MRG'lerde kontrast olmadan da senkron lezyonları saptayıp saptayamayacağımıza baktık.

İnvaziv meme karsinomları geniş morfolojik varyasyonlara sahip olduklarından sitomimari özelliklerine göre sınıflandırılan heterojen bir tümör grubudur. Bazıları özel alt tipler olarak sınıflandırılmak için yeterli ayırt edici özelliklere sahipken yaklaşık %75'ini oluşturan çoğunluk spesifik histolojik tipler olarak sınıflandırılmak için yeterli morfolojik özellikler göstermez ve genellikle invaziv meme karsinomu (NOS) olarak adlandırılır. İnvaziv meme karsinomu (NOS) en sık görülen histolojik alt tiptir ve yayınlanan serilerde tüm meme invaziv karsinomlarının yaklaşık %40-%75'ini oluşturur (97). İnvaziv lobüler karsinom, invaziv meme karsinomu (NOS)'tan sonra en sık görülen ikinci histolojik alt tiptir. İnvaziv meme karsinomunun %5-15'ini oluşturur ve genellikle ileri yaş grubu kadınları etkiler (98). Mikropapiller varyant hastaların %3-6'sında görülür, yaş ortalamaları invaziv meme karsinomuna benzerdir. Müsinöz karsinom iyi prognozludur, genellikle daha yaşlı hastalarda görülür ve toplam meme kanserlerinin %2'sini oluşturur. Diğer alt tipler meme kanserlerinin yaklaşık %10'luk kısmını oluşturmaktadır (99). Bizim çalışmamızda da literatürde olduğu gibi en sık invaziv meme karsinomu (NOS) izlenmiş olup (%66), histolojik alt tiplerin yaş ortalamaları arasında ise anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Literatürde moleküler alt tip sınıflandırmasında meme kanserinde en çok görülen alt tip yaklaşık %50 ile luminal-A'dır. İnvaziv lobuler karsinomlar genelde moleküler olarak luminal-A grubundadır. Luminal-B ise hastaların %20'sinde görülürken grade 2 invaziv meme karsinomuların çoğunluğu bu gruptadır. HER-2 (+) ve triple negatif alt gruplar %15'lik kısmı oluşturur (99). Yine literatürde başka bir çalışmada en sık görülen moleküler alt tip luminal-A olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise %51 ile en sık görülen alt tip luminal-B'dir. Literatürde Cheng ve arkadaşları (100) da en sık görülen alt tip olarak luminal-B'yi bildirmiştir. Çalışmamızda invaziv meme karsinomu her alt tipte izlenirken, invaziv lobüler karsinomlarda luminal A ve B alt tipleri görülmüştür.

Luminal-B lezyonlarda histolojik grade ve ki-67 ekspresyonu luminal-A lezyonlara göre daha yüksektir. Triple negatif lezyonlarda da yüksek ki-67 ekspresyonu ve p53

mutasyonları izlenir (99). Çalışmamızda literatürle paralel şekilde triple negatif ve luminal-B grupta ki-67 proliferasyonu anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Vishnu Prasad Pulappadi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre (101) meme kanseri tanısı almış 479 hasta moleküler olarak üç alt gruba (198 hasta luminal benzeri, 121 hasta bazal benzeri, 160 hasta HER-2 benzeri) ayrılmıştır. Moleküler alt tiplere göre mamografi bulguları incelendiğinde luminal benzeri grubun %33'ünde şüpheli kalsifikasyonlar, %7'sinde asimetri veya yapısal distorsiyon görülmüştür. Bazal benzeri grupta %25 şüpheli kalsifikasyonlar, %6 asimetri veya yapısal distorsiyon, HER-2 benzeri grupta ise %60 şüpheli kalsifikasyonlar, %7 asimetri veya yapısal distorsiyon görülmüştür. Buna göre HER-2 benzeri grupta şüpheli kalsifikasyon görülme olasılığı diğer alt tiplere göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında Sana Shaikh ve Afshan Rasheed'in çalışmasına göre (102) hastaların %2'sinin mamografisi normal olup %2'si fokal asimetri ile gelmektedir. En çok görülen bulgu mikrokalsifikasyon içermeyen lezyon olup (%63), mikrokalsifikasyon ve lezyon birlikteliği (%30) ikinci en sık görülen bulgudur. Kalsifikasyon içermeyen tümörlerin çoğu triple negatif alt tipe sahiptir ve HER-2 (+) lezyonlar en sık mikrokalsifikasyon görülen lezyonlardır. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde en sık görülen mamografik bulgu mikrokalsifikasyon içermeyen lezyon olup (%49), yaklaşık %10 olguda ise lezyon tespit edilememiştir. Literatürün aksine çalışmamızda moleküler alt tipler arasında mamografi bulguları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,323$). Literatürde triple negatif grup diğer alt gruplara göre gösterdiği farklı radyolojik görünüm ve benign lezyonlar ile karışabilmesi nedeni ile en çok çalışılan alt gruptur. Triple negatif alt grupta mamografide mikrokalsifikasyon görülme olasılığı çok düşüktür (103,104). Bizim çalışmamızda da triple negatif alt grup lezyonların hiçbirinde tek başına mikrokalsifikasyon izlenmemiş olup yalnızca 1 olguda mikrokalsifikasyon ve lezyon birlikteliği görülmüştür.

Meme kanseri tanısı almış hastaların MRG bulguları değerlendirilirken lezyonlar kitlesel olan ve kitlesel olmayan kontrastlanma olarak iki gruba ayrılmıştır. Literatürde en sık görülen kitlesel kontrastlanmadır (105). Bizim çalışmamızda da kitlesel kontrastlanma %80 oranda görülmüştür. Tüm moleküler ve histolojik alt tiplerde kitlesel kontrastlanma daha sık olmakla birlikte literatürde HER-2(+) tümörlerin kitlesel olmayan kontrastlanma gösterme olasılığının daha yüksek olduğu tartışılmıştır (106,107). Çalışmamızda moleküler

alt tipler arasında kitlesel olmayan kontrastlanma varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,195$).

Kontrastlı MRG meme lezyonlarını karakterize etmek için yüksek duyarlılık ve değişken özgüllüğe sahip standart bir tanı tekniğidir. Anjiyogenez gadolinyum alımını etkileyen ana faktörlerden biridir ve internal kontrastlanma şekli ile kinetik eğrilere katkıda bulunur. Kontrastlı MRG’de yüksek oranda vaskülarize tümörler erken ve güçlü kontrast artışı ve gecikmiş fazda kontrast kaybı gösterme eğilimindedir. Önceki çalışmalar lezyonların kontrast kinetiği ile tümör alt tipleri arasındaki ilişkiyi araştırmış ancak sonuçlar tutarsız olmuştur. Örneğin Algazzar ve arkadaşları HER2 (+) ve triple negatif alt tiplerinin tip 3 eğri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösterirken (108), diğer çalışmalar her bir alt tipin açıkça baskın kinetik patern tipi olmaksızın heterojen bir kinetik dağılıma sahip olduğunu bildirmiştir (109,110). Bir meta-analizde ise HER-2 (+) kanserlerde HER-2 (-) kanserlere göre anlamlı derecede daha yüksek oranda tip 3 eğri gözlenmiştir (111). Bizim çalışmamıza göre histolojik ve moleküler alt tiplere göre kinetik dağılımlar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir. Kinetik eğri tipinin meme kanseri alt tipini tahmin etmede bir faydası bulunmamaktadır. Meme kanseri lezyonları genellikle tip 2 ve 3 wash-out eğrisi gösterirler. Ancak bu bulguya dayanarak alt tiplerin tahmin edilmesi mümkün değildir.

DAG su protonlarının Brown hareketini tespit eder ve böylece dokunun biyolojik özelliklerini yansıtır. ADC Brown hareketini ölçmek için kullanılır. DAG su moleküllerinin mikroskobik hareketindeki değişiklikleri görüntüleyerek meme kitlelerinin karakterizasyonunda potansiyel bir rol ile tümör hücreliliğine ilişkin nitel ve nicel bilgiler sağlayabilir (112). Malign tümörlerdeki düşük ADC değerleri, artmış hücrelilikleri, daha bol makromoleküler protein içeren daha büyük çekirdekleri ve azalmış ekstraselüler boşluklardan kaynaklanıyor olabilir. Bu doku faktörleri proton difüzyonunu engeller ve sonuç olarak ADC değerlerini düşürür (113).

Daha yüksek ki-67 ekspresyonu genellikle hızlı proliferasyon ve sonuç olarak, ekstraselüler ve ekstraselüler alanlarda su moleküllerinin difüzyonunu kısıtlayan ve ADC değerlerinin düşmesine neden olduğu varsayılan artmış hücrelilik anlamına gelir (114). Tümör hücreliliği ile ADC değerleri arasında zayıf bir ters korelasyon tanımlanmış ve proliferasyon oranı ile tümör agresifliği arasında başka ilişkiler önerilmiştir (113). Bununla birlikte çeşitli çalışmalar, yüksek derecede agresif invaziv meme kanserlerinin belirli bölgelerde hızla büyüyen vasküler kaynaklarının yetersiz kaldığını, bunun da tümör içinde uzun süreli hipoksiye ve ardından nekroza yol açtığını öne sürmüştür. İntratümöral nekrotik

doku alanları ve hücre zarı bütünlüğünün kaybı artmış intratümöral su difüzyonu ile ilişkilidir. Bu eğer tüm lezyonun ADC'si ölçülürse elde edilen daha yüksek ADC değerini açıklayabilir (115). Bu nedenle lezyonun en çok difüzyon kısıtladığı alandan yapılan ölçüm daha doğru bilgi verecektir.

Neoanjiyogenez kanser hücresi proliferasyonunun temelidir. Perfüzyon etkisi nedeniyle yüksek vaskülarite ADC değerlerinde artışa neden olabilir. Ayrıca tümör damarları normal mikrodamarlardan daha büyük çaplara ve damar duvarlarında devamsızlıklara sahip olma eğilimindedir. Bu durum toplam hücre dışı sıvı hacimlerinin artmasına neden olur. Daha yüksek tümör kan akışı ve artan hücre dışı sıvı, yüksek hücresellüğün düşük ADC'sini telafi ediyor gibi görünmektedir. Bu paradoksal durum ortalama ADC'ye dayalı meme kanseri alt tip tahminlerinde karışıklığa neden olabilir. Meyer ve arkadaşları bir meta-analizde ADC değerlerinin immünohistokimyasal moleküler alt tipleri ayırt edemediğini ve hormon reseptör durumunu tahmin edemediğini bildirmiştir (116).

Yayınlanan sonuçlar, ADC değerlerinin meme kanseri immünohistokimyasal özellikleri yansıtmayacağı konusunda çelişkilidir. Bazı tek merkezli çalışmalarda, HER-2 (+) tümörlerin, HER-2 negatif tümörlerden biraz daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir (117). Ancak Choi ve arkadaşları (118) HER-2 durumunun ADC değerleri üzerinde herhangi bir etkisini tespit edememiştir. Montemezzi ve arkadaşları (119) tarafından yapılan bir başka çalışmada luminal-A tipi tüm alt tipler arasında en yüksek ADC değerlerini göstermiştir. Diğer yazarlara göre triple negatif tip en yüksek ADC değerlerini göstermektedir (120,121). Çok merkezli 661 hastayı içeren ilk çalışmada meme kanseri alt tipleri arasında anlamlı bir fark bildirilmemiştir (122).

Muhtemelen önceki araştırmalar tarafından bildirilen farklılıklar değişik hasta örneklemelerinden kaynaklanmaktadır. Örneğin tek başına müsinöz karsinomun immünohistokimyasal alt tipten daha önemli gibi görünen histopatolojik tip nedeniyle belirgin şekilde daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu bilinen bir gerçektir (123). Bunun ötesinde DAG çeşitli teknik faktörlere bağımlıdır. Bu nedenle ROI ölçümü, tek bir kesitin veya tüm lezyonun ölçümü yapılmasına bağlı olarak bir etkiye sahip olabilir. Bir diğer önemli faktör de ADC değerlerine uyacak b değerlerinin seçimidir. Yüksek b değerleri biraz daha düşük ADC değerlerine sebep olur. Kitle dışı lezyonlar farklı ADC değerleri gösterebilir. DAG ve ADC değerlerinin kitle dışı lezyonlarda sınırlı bir tanısal doğruluğa sahiptir (124).

Bizim çalışmamızda da literatürde bildirildiği gibi histolojik alt tipler arasında müsinöz karsinomların ADC değerleri en yüksek bulunmuştur. İnvaziv meme karsinomu (NOS) grubunun ADC değerleri müsinöz karsinoma göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Moleküler alt tiplerin ayrımında ise literatürdeki bazı çalışmalara paralel olarak HER-2 (+) tümörlerin ADC değerleri en yüksek çıkarken luminal-B tümörlerin ADC değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda luminal-B ve invaziv meme karsinomu (NOS) grubu diğer gruplara göre ADC değerleri daha düşük görünse bile sadece ADC değerinin müsinöz karsinom harici diğer alt tipleri tahmin etmede başarılı olmayacağını düşünmekteyiz. Müsinöz karsinomun ADC değerleri belirgin şekilde yüksek çıkmıştır. Chen Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre (125) ADC değerleri invaziv karsinom ile benign lezyon ayrımında kullanılabilir. Bu çalışmaya göre $1.25 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 'den düşük değerler invaziv tümör olasılığı açısından değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamızda müsinöz karsinomun ADC değerlerinin ortalaması literatürde malign lezyonlar için belirtilen cut-off değerinden daha yüksek çıkmıştır ($1.319 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

Difüzyon MRG kavramı 1980'lerin ortalarında ortaya çıkmış olsa da günümüzde modern klinik görüntülemenin temel dayanaklarından biri haline gelmiştir. Difüzyon MRG güçlü bir yöntemdir çünkü difüze olan su molekülleri dokuların mikroskobik mimarisi hakkında benzersiz bilgiler sağlar. Çoğu malign dokuda su difüzyonu önemli ölçüde azalır ve kontrast enjeksiyonu gerektirmeyen difüzyon MRG, özellikle memedeki malign lezyonları tespit etmek, karakterize etmek ve hatta sınıflandırmak için hızla tercih edilen bir yöntem haline gelmektedir.

Literatür incelendiğinde tek başına difüzyon MRG'nin genel duyarlılığı çok yüksektir ve meme malignitesinin tespitinde %90'a yaklaşmaktadır. Ayrıca difüzyon MRG yaklaşık %82 özgüllükle, dinamik kontrastlı MR dahil diğer tüm görüntüleme yöntemlerinden üstündür (126). Birçok araştırmacı kontrastsız kanser tespiti için tek başına potansiyelini incelemiştir. Difüzyon MRG'nin kanser tespiti için performansı ortalama %81 duyarlılık (aralık %44-97) ve ortalama %88 özgüllük (aralık %73-96) ile çalışmalar arasında değişkendir (127). Bu farklılık çalışma popülasyonunun çeşitliliğinin yanı sıra görüntü alma protokollerinden kaynaklanıyor olabilir ve standardizasyon ihtiyacını vurgulamaktadır. Bununla birlikte çalışmalarda %80'e karşı %90 ile temel olarak kalitatif değerlendirmeye dayanan difüzyon görüntüleme dinamik kontrastlı MRG'den daha az duyarlıdır (128,129). Bu durum difüzyon MRG'nin dinamik kontrastlı MRG'ye ve multiparametrik MRG'ye kıyasla tek başına bir modalite olarak kullanılmasının zor olacağı fikrini desteklemektedir.

Bununla birlikte literatür incelendiğinde kantitatif ADC'nin tek başına genel duyarlılığının çok yüksek olduğu ve meme malignitesinin tespitinde %90'a yaklaştığı görülmektedir. Kantitatif ADC yaklaşık %82 özgüllük ile kontrastlı MRG dahil diğer tüm görüntüleme yöntemlerinden üstündür (126). Her durumda tarama açısından difüzyon MRG, mamografi veya USG'den çok daha iyi klinik performans sunar (130). Kontrast maddenin tekrar tekrar kullanılmasının tarama için bir sorun olacağı düşünüldüğünde bu önemli bir noktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme çalışmalar arasında mamografiden daha hassas olmakla kalmaz, aynı zamanda mamografi ile okült meme kanserleri difüzyon MRG ile USG'den daha iyi tespit edilir (130).

İyi klinik performansa rağmen difüzyon ağırlık görüntülemenin meme kanseri taraması bir yana meme kanseri değerlendirmesi için tek başına bir yöntem olarak kullanılmasının henüz tavsiye edilmemiş olması şaşırtıcı görünebilir. Difüzyon MRG meme lezyonlarını değerlendirmek için kullanılan BI-RADS sözlüğüne bile dahil edilmemiştir. Bunun ana nedeni özellikle ADC değerleriyle ilgili olarak literatürde bulunan sonuçların yüksek değişkenliğidir.

Mamografiden çok daha yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahip olan ve X-ışınlarına dayanmayan meme MRG'nin olağanüstü klinik performansı göz önüne alındığında, ideal olarak birçok kadın için tercih edilen tarama yöntemi olması gerektiği düşünülebilir. Fakat ne yazık ki meme MRG, 1,5 Tesla ve hatta 3 Teslada çalışan genel amaçlı vücut MRG tarayıcıları kullanılarak gerçekleştirildiğinde pahalı olmaya devam etmektedir. Bu tarayıcıların maliyeti ve sınırlı bulunabilirliği, MRG'nin bir tarama yöntemi olarak kullanılmasını engellemektedir (günümüzde 40 dakikalık bir inceleme için yaklaşık 1000 dolarlık bir maliyet söz konusudur). Bu nedenle MRG ile meme kanseri taraması orta ila yüksek meme kanseri riski taşıyan kadınlar için ayrılmıştır. Bununla birlikte küçük ölçekli, ucuz, özel bir meme MRG tarayıcısı mevcut olsaydı yoğun meme veya ailede meme kanseri öyküsü olan kadınlar gibi daha fazla kadın için mamografi yerine MRG bir tarama görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilirdi (131).

MRG ile meme kanseri taraması düşünüldüğünde akla gelen bir konu da kontrast maddenin kullanımıdır. Çünkü incelemelerin uzun yıllar boyunca tekrarlanması gerekebileceği düşünüldüğünde kontrast maddelerin birden fazla kez enjekte edildiği hastalarda beyinde veya diğer organlarda gadolinyum birikiminin kanıtlandığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle bazı gruplar difüzyon MRG'yi meme kanseri taraması için tek başına bir görüntüleme yöntemi olarak kullanma olasılığını değerlendirmiştir (132).

Daha önce detaylandırıldığı gibi tamamen noninvaziv olan difüzyon MRG, malign ve benign meme lezyonlarını ve tümör uzanımlarını ayırt etmek için başarıyla kullanılmıştır. Difüzyon MRG aynı zamanda memenin birçok okült mamografik ve klinik karsinomunu tespit etme potansiyeline sahiptir ve bu da onu kanser taraması için tercih edilen bir yöntem haline getirmektedir. Kontrast ajanlar gerektiğinde ikinci basamak olarak kullanılmaya devam edilebilir (131).

Kontrastlı MRG yerine difüzyon MRG kullanmanın önemli bir teknik sonucu mamografide olduğu gibi bir seferde yalnızca bir memenin taranabilmesidir; bu da özel bir meme MRG tarayıcısının tasarımını çok daha kolay, daha küçük ve dolayısıyla çok daha düşük maliyetle kullanılabilir hale getirir (131).

Çalışmamızda difüzyon MRG'nin meme kanseri tanısı konmuş fakat preoperatif evreleme amaçlı MRG çekilen olgularda senkron lezyonları tespit etmede etkinliğini araştırdık. Karşılaştırma olarak hastalar zaten meme kanseri tanısı aldıkları için kontrastlı MRG'nin bu lezyonları saptamadaki başarısını kullandık. Kontrastlı dinamik MRG, meme kanseri tanısı almış 142 hastanın 137'sinde primer lezyonu saptayabilmiştir. Bu 137 hastanın 27'sinde ek malign odak bulunurken, difüzyon MRG ile bu senkron lezyonların 18'ini saptayabildik. Sonuç olarak difüzyon MRG literatürde bahsedildiği gibi (130-132) malign lezyonları benign lezyonlardan ayırt etmede ve mevcut lezyon hakkında fikir yürütmede çok başarılı olsa da yeni lezyonları saptamada özgüllüğü oldukça düşük kalmaktadır. Fakat sensitivitesi ve pozitif kestirim değerinin yüksek olması hastaya kontrast verilemeyecek zorunlu durumlarda kullanılabileceğini göstermektedir. Diffüzyon MRG'nin tamamen kontrastlı MRG'nin yerine kullanılabilirliğini değerlendirmek veya hangi spesifik durumlarda kontrastlı MRG'ye alternatif olarak kullanılabileceğini belirlemek için daha kapsamlı ve geniş ölçekli araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda dinamik kontrastlı meme MRG ile meme kanseri tanısı almış olguların görüntüleri değerlendirilerek primer lezyonların kontrastlı MRG bulguları ve MRG ile saptanan senkron lezyonlarda difüzyon MRG'nin etkinliği incelenmiştir.

En sık görülen histolojik alt tip invaziv meme karsinomu (NOS), moleküler alt tip luminal-B'dir.

Triple negatif alt tip daha çok invaziv meme karsinomu (NOS) grubunda görülmektedir.

İn situ duktal karsinom grubu mamografide çoğunlukla mikrokalsifikasyon olarak izlenmekte olup MRG'de kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde bulgu verir.

Müsinöz kanserlerin ADC değerleri ortalaması diğer histolojik alt tiplere göre yüksek izlenmektedir. Luminal-A alt tipinin ADC ortalamaları ki-67 indeksine karşı olarak luminal-B'ye göre yüksek izlenmektedir.

Multifokalite-multisentrisite/bilateralite görülme olasılığı invaziv lobüler kanser grubunda anlamlı olarak daha yüksektir.

Kontrastlı meme MRG meme kanseri tanısı almış 142 hastanın 137'sinde primer lezyonu saptayabilmiştir. 27 hastada MRG ile ek malign odak saptanmıştır. Difüzyon MRG 27 senkron lezyonun 18'inin saptayabilmektedir. Difüzyon MRG'nin kontrastlı MRG'ye karşı etkinliğine bakıldığında pozitif kestirim değeri ve duyarlılığı yüksek, negatif kestirim değeri ve özgüllüğü düşük bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmamıza göre invaziv lobüler karsinom grubu başta olmak üzere tüm hastalara preoperatif MRG çekimi yararlıdır ve hastaya kontrast verilemeyecek zorunlu durumlar haricinde kontrastlı olarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. The Lancet. GLOBOCAN 2018: counting the toll of cancer. Lancet 2018; 392(10152):985.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2016. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2019.
3. Tavassoli F.A. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Hhealth Organization Classification of Tumours; Lyon, France: 2003
4. Sørli T. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001;98:10869–10874. doi: 10.1073/pnas.191367098.
5. Narayan AK, Lehman CD. Mammography screening guideline controversies: opportunities to improve patient engagement in screening. J Am Coll Radiol 2020; 17(5):633–6. Nguyen HT, Pohar KS, Jia G, et al.
6. Arıbal E. Future of Breast Radiology. Eur J Breast Health. 2023 Oct 1;19(4):262-266. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-8-3. PMID: 37795010; PMCID: PMC10546805.
7. Malmartel A, Tron A, Caulliez S. Accuracy of clinical breast examination's abnormalities for breast cancer screening: cross-sectional study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Jun;237:1-6.
8. Gastounioti A, McCarthy AM, Pantalone L, Synnestvedt M, Kontos D, Conant EF. Effect of Mammographic Screening Modality on Breast Density Assessment: Digital Mammography versus Digital Breast Tomosynthesis. Radiology. 2019 May;291(2):320-327.
9. S.G. Orel, M.D. Schnall, MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer, Radiology 220 (1) (2001) 13–30.
10. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol. 2008 Jul;18(7):1307-18. doi: 10.1007/s00330-008-0863-7. Epub 2008 Apr 4. PMID: 18389253; PMCID: PMC2441490.
11. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. 2008. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK75836/>
12. D.M. Koh, D.J. Collins, Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology, AJR Am. J. Roentgenol. 188 (6) (2007) 1622–1635.
13. Russo J, Russo IH. The Mammary Gland, Neville MC, Daniel CW (Eds), Plenum Press, New York 1987. p.67.
14. Russo J, Rivera R, Russo IH. Influence of age and parity on the development of the human breast. Breast Cancer Res Treat. 1992;23(3):211-8. doi: 10.1007/BF01833517. PMID: 1463860.
15. Strange R, Li F, Saurer S, Burkhardt A, Friis RR. Apoptotic cell death and tissue remodelling during mouse mammary gland involution. Development. 1992 May;115(1):49-58. doi: 10.1242/dev.115.1.49. PMID: 1638991. Gray H. Anatomy, descriptive and surgical. Philadelphia, Pennsylvania: Running Press Book Publishers; 1974.
16. Rosen PP. Anatomy and physiological morphology. In: Rosen's Breast Pathology, 3rd ed, Rosen PP (Ed), Lippincott Williams & Wilkins (Wolters Kluwer), 2009.
17. Hultborn KA, Larsson LG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal Au198. Acta radiol. 1955 Jan;43(1):52-64. doi: 10.3109/00016925509172744. PMID: 14349746.
18. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from the breast. Ann Surg. 2004 Feb;239(2):232-7. doi: 10.1097/01.sla.0000109156.26378.90. PMID: 14745331; PMCID: PMC1356216.
19. Rosen PP. Abnormalities of mammary growth and development. In: Rosen's Breast Pathology, 3rd ed, Rosen PP (Ed), Lippincott Williams & Wilkins (Wolters Kluwer), 2009.
20. Biopsy Interpretation of the Breast, 3rd ed, Schnitt SJ, Collins LC (Eds), Wolters Kluwer Health, 2018.

21. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
22. Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi, East Black Sea Journal of Health Sciences Cilt 1, Sayı 2, 2022.
23. Tabár L, Dean PB, Chen TH, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer.* 2019 Feb 15;125(4):515-523. doi: 10.1002/cncr.31840. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30411328; PMCID: PMC6588008.
24. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2021 Jul;71(4):359. PMID: 33433946.
25. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care.* 2016 Jun;22(7 Suppl):s176-85. PMID: 27356115.
26. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2004 Sep 20;111(5):762-71. doi: 10.1002/ijc.20315. PMID: 15252848.
27. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncol.* 2018 Nov 1;4(11):e181771. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1771. Epub 2018 Nov 8. PMID: 29931120; PMCID: PMC6248078.
28. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Jun;15(6):1159-69. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0034. PMID: 16775176.
29. Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1997 Feb 27;336(9):611-7. doi: 10.1056/NEJM199702273360903. PMID: 9032046.
30. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Dec 15;96(24):1856-65. doi: 10.1093/jnci/djh336. PMID: 15601642.
31. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012 Nov;13(11):1141-51. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70425-4. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23084519; PMCID: PMC3488186.
32. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994 Apr 15;139(8):819-35. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117079. PMID: 8178795.
33. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 2010 Apr 6;152(7):444-55; W144-54. doi: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00009. PMID: 20368650; PMCID: PMC2857928.
34. Pizot C, Boniol M, Mullie P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer.* 2016 Jan;52:138-54. doi: 10.1016/j.ejca.2015.10.063. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26687833.
35. Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am J Surg Pathol.* 2003 Jun;27(6):836-41. doi: 10.1097/00000478-200306000-00017. PMID: 12766590.
36. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jul 21;353(3):229-37. doi: 10.1056/NEJMoa044383. PMID: 16034008.
37. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist.* 2006 May;11(5):435-49. doi: 10.1634/theoncologist.11-5-435. PMID: 16720843.
38. Sohn VY, Causey MW, Steele SR, Keylock JB, Brown TA. The treatment of radial scars in the modern era--surgical excision is not required. *Am Surg.* 2010 May;76(5):522-5. PMID: 20506884.
39. Carty NJ, Carter C, Rubin C, Ravichandran D, Royle GT, Taylor I. Management of fibroadenoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl.* 1995 Mar;77(2):127-30. PMID: 7793802; PMCID: PMC2502143.

40. Efared B, Sidibé IS, Abdoulaziz S, Hammas N, Chbani L, El Fatemi H. Tubular Adenoma of the Breast: A Clinicopathologic Study of a Series of 9 Cases. *Clin Med Insights Pathol.* 2018 Feb 5;11:1179555718757499. doi: 10.1177/1179555718757499. PMID: 29449780; PMCID: PMC5808954.
41. Nguyen CV, Albarracin CT, Whitman GJ, Lopez A, Sneige N. Atypical ductal hyperplasia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: considerations for surgical excision. *Ann Surg Oncol.* 2011 Mar;18(3):752-61. doi: 10.1245/s10434-010-1127-8. Epub 2010 Oct 23. PMID: 20972636.
42. Middleton LP, Sneige N, Coyne R, et al. Most lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia diagnosed on core needle biopsy can be managed clinically with radiologic follow-up in a multidisciplinary setting. *Cancer Med.* 2014 Jun;3(3):492-9. doi: 10.1002/cam4.223. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24639339; PMCID: PMC4101740.
43. Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol.* 1991 Dec;22(12):1232-9. doi: 10.1016/0046-8177(91)90105-x. PMID: 1748429.
44. Wahab RA, Lee SJ, Mulligan ME, Zhang B, Mahoney MC. Upgrade Rate of Pure Flat Epithelial Atypia Diagnosed at Core Needle Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiol Imaging Cancer.* 2021 Jan 22;3(1):e200116. doi: 10.1148/rycan.2021200116. PMID: 33778758; PMCID: PMC7983762.
45. Weinstein SP, Conant EF, Orel SG, Lawton TJ, Acs G. Diabetic mastopathy in men: imaging findings in two patients. *Radiology.* 2001 Jun;219(3):797-9. doi: 10.1148/radiology.219.3.r01jn38797. PMID: 11376272.
46. Thorncroft K, Forsyth L, Desmond S, Audisio RA. The diagnosis and management of diabetic mastopathy. *Breast J.* 2007 Nov-Dec;13(6):607-13. doi: 10.1111/j.1524-4741.2007.00489.x. PMID: 17983405.
47. Lower EE, Hawkins HH, Baughman RP. Breast disease in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2001 Oct;18(3):301-6. PMID: 11587103.
48. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005 Oct 31;93(9):1046-52. doi: 10.1038/sj.bjc.6602787. PMID: 16175185; PMCID: PMC2361680.
49. Alfred C. Ductal carcinoma in situ. In: *Diseases of the Breast*, 4th ed, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 2009. p.321.
50. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer.* 1999 Aug 1;86(3):429-38. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3<429::aid-cnrcr11>3.0.co;2-y. PMID: 10430251.
51. Abner AL, Connolly JL, Recht A, et al. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer.* 2000 Mar 1;88(5):1072-7. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1072::aid-cnrcr18>3.0.co;2-d. PMID: 10699897.
52. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2015 Jun;1(3):296-305. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0494. PMID: 26181174; PMCID: PMC6871651.
53. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer.* 2008 Oct 1;113(7):1511-20. doi: 10.1002/cncr.23811. PMID: 18704988.
54. Liu GF, Yang Q, Haffty BG, Moran MS. Clinical-pathologic features and long-term outcomes of tubular carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma treated with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Dec 1;75(5):1304-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.070. Epub 2009 Apr 20. PMID: 19386432.
55. Thurman SA, Schnitt SJ, Connolly JL, et al. Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 May 1;59(1):152-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.029. PMID: 15093911.
56. Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology.* 2002 Aug;34(4):309-14. doi: 10.1080/00313020220147113. PMID: 12190286.
57. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol.* 2001 Jun;32(6):583-9. doi: 10.1053/hupa.2001.24988. PMID: 11431712.

58. Behranwala KA, Nasiri N, Abdullah N, Trott PA, Gui GP. Squamous cell carcinoma of the breast: clinico-pathologic implications and outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2003 May;29(4):386-9. doi: 10.1053/ejso.2002.1422. PMID: 12711295.
59. Tsutsumi Y. Apocrine carcinoma as triple-negative breast cancer: novel definition of apocrine-type carcinoma as estrogen/progesterone receptor-negative and androgen receptor-positive invasive ductal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 May;42(5):375-86. doi: 10.1093/jjco/hys034. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22450930.
60. Miah S, Bagu E, Goel R, et al. Estrogen receptor signaling regulates the expression of the breast tumor kinase in breast cancer cells. *BMC Cancer.* 2019 Jan 16;19(1):78. doi: 10.1186/s12885-018-5186-8. PMID: 30651078; PMCID: PMC6335685.
61. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer.* 2014 Feb 4;110(3):565-72. doi: 10.1038/bjc.2013.756. Epub 2013 Dec 3. PMID: 24300977; PMCID: PMC3915123.
62. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int.* 2014;2014:852748. doi: 10.1155/2014/852748. Epub 2014 Sep 7. PMID: 25276427; PMCID: PMC4170925.
63. Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1991 Jun;17(3):240-4. PMID: 2044777.
64. Gabriel N, Hortobagyi, James L, Connolly, Carl J, D'Orsi, et al. Breast Cancer Staging System: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition
65. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011 Feb 9;305(6):569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90. PMID: 21304082; PMCID: PMC5389857.
66. Yaffe MJ. Physics of mammography: image recording process. *Radiographics.* 1990 Mar;10(2):341-63. doi: 10.1148/radiographics.10.2.2183301. PMID: 2183301.
67. Miglioretti DL, Lange J, van den Broek JJ, et al. Radiation-Induced Breast Cancer Incidence and Mortality From Digital Mammography Screening: A Modeling Study. *Ann Intern Med.* 2016 Feb 16;164(4):205-14. doi: 10.7326/M15-1241. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26756460; PMCID: PMC4878445.
68. Haus AG, Yaffe MJ. Screen-film and digital mammography. Image quality and radiation dose considerations. *Radiol Clin North Am.* 2000 Jul;38(4):871-98. doi: 10.1016/s0033-8389(05)70207-4. PMID: 10943284.
69. Stomper PC. Breast imaging. In: Atlas of Breast Cancer, Hayes DF (Ed), Mosby, Philadelphia 2000. p.54.
70. Mammographic detection and staging of ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation Stomper PC, Winston PS, Proulx GM, et al *Semin Breast Dis.* 2000;3:1.
71. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459169/>
72. Sickles EA. Probably benign breast lesions: when should follow-up be recommended and what is the optimal follow-up protocol? *Radiology.* 1999 Oct;213(1):11-4. doi: 10.1148/radiology.213.1.r99oc4611. PMID: 10540635.
73. Soo MS, Rosen EL, Baker JA, Vo TT, Boyd BA. Negative predictive value of sonography with mammography in patients with palpable breast lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Nov;177(5):1167-70. doi: 10.2214/ajr.177.5.1771167. PMID: 11641195.
74. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, Beets GL, et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med.* 2003 May 26;163(10):1194-9. doi: 10.1001/archinte.163.10.1194. PMID: 12767956.
75. DeMartini WB, Ichikawa L, Yankaskas BC, et al. Breast MRI in community practice: equipment and imaging techniques at facilities in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *J Am Coll Radiol.* 2010 Nov;7(11):878-84. doi: 10.1016/j.jacr.2010.06.019. PMID: 21040870; PMCID: PMC2994070.

76. American College of Radiology. American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System BI-RADS, 5th ed, D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. (Eds), American College of Radiology, Reston, VA 2013.
77. Arasu VA, Miglioretti DL, Sprague BL, et al. Population-Based Assessment of the Association Between Magnetic Resonance Imaging Background Parenchymal Enhancement and Future Primary Breast Cancer Risk. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 20;37(12):954-963. doi: 10.1200/JCO.18.00378. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30625040; PMCID: PMC6494266.
78. DeMartini W, Lehman C. A review of current evidence-based clinical applications for breast magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging*. 2008 Jun;19(3):143-50. doi: 10.1097/RMR.0b013e31818a40a5. PMID: 18941394.
79. Scaranelo AM, de Fátima Ribeiro Maia M. Sonographic and mammographic findings of breast liquid silicone injection. *J Clin Ultrasound*. 2006 Jul-Aug;34(6):273-7. doi: 10.1002/jcu.20235. PMID: 16788958.
80. Stomper PC, Waddell BE, Edge SB, Klippenstein DL. Breast MRI in the Evaluation of Patients with Occult Primary Breast Carcinoma. *Breast J*. 1999 Jul;5(4):230-234. doi: 10.1046/j.1524-4741.1999.99004.x. PMID: 11348292.
81. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Apr;180(4):901-10. doi: 10.2214/ajr.180.4.1800901. PMID: 12646427.
82. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8469-76. doi: 10.1200/JCO.2004.00.4960. PMID: 16293877.
83. Palle L, Reddy B. Role of diffusion MRI in characterizing benign and malignant breast lesions. *Indian J Radiol Imaging*. 2009 Oct-Dec;19(4):287-90. doi: 10.4103/0971-3026.57209. PMID: 19881104; PMCID: PMC2797740.
84. Tozaki M, Fukuma E. 1H MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging of the breast: are they useful tools for characterizing breast lesions before biopsy? *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Sep;193(3):840-9. doi: 10.2214/AJR.08.2128. PMID: 19696300.
85. Sharma U, Danishad KK, Seenu V, Jagannathan NR. Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *NMR Biomed*. 2009 Jan;22(1):104-13. doi: 10.1002/nbm.1245. PMID: 18384182.
86. Spick C, Pinker-Domenig K, Rudas M, Helbich TH, Baltzer PA. MRI-only lesions: application of diffusion-weighted imaging obviates unnecessary MR-guided breast biopsies. *Eur Radiol*. 2014 Jun;24(6):1204-10. doi: 10.1007/s00330-014-3153-6. Epub 2014 Apr 5. PMID: 24706105.
87. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis . Version 1.2016.
88. Wiener JI, Schilling KJ, Adami C, Obuchowski NA. Assessment of suspected breast cancer by MRI: a prospective clinical trial using a combined kinetic and morphologic analysis. *AJR* 2005; 184:878-886
89. Del Frate C, Borghese L, Cedolini C, et al. Role of pre-surgical breast MRI in the management of invasive breast carcinoma. *Breast* 2007; 16:469-481
90. Bilimoria KY, Cambic A, Hansen NM, Bethke KP. Evaluating the impact of preoperative breast magnetic resonance imaging on the surgical management of newly diagnosed breast cancers. *Arch Surg* 2007; 142:441-445
91. Fischer U, Zachariae O, Baum F, von Heyden D, Funke M, Liersch T. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004; 14:1725–1731
92. Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, Harris EE, Schnall MD. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2008; 26:386–391
93. Hwang N, Schiller DE, Crystal P, Maki E, Mc-Cready DR. Magnetic resonance imaging in the planning of initial lumpectomy for invasive breast carcinoma: its effect on ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:3000–3009
94. Leithner D, Wengert GJ, Helbich TH, et al. Clinical role of breast MRI now and going forward. *Clin Radiol* (2018) 73:700–14. doi: 10.1016/j.crad.2017.10.021
95. Attari H, Cao Y, Elmholdt TR, Zhao Y, Prince MR. A systematic review of 639 patients with biopsy-confirmed nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* (2019) 292:376–86. doi: 10.1148/radiol.2019182916

96. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers R-D, Bieling HB. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol* (2014) 32:2304–10. doi: 10.1200/JCO.2013.52.5386
97. Farid M. *Essentials of Diagnostic Breast Pathology, Practical Approach*. 1st ed. Berlin: Springer; 2007
98. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. Fourth ed. IARC; Lyon: 2012. ISBN.13.
99. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015 Dec 21;8:23-31. doi: 10.4137/CPath.S31563. PMID: 26740749; PMCID: PMC4689326.
100. Cheng SA, Liang LZ, Liang QL, et al. Breast cancer laterality and molecular subtype likely share a common risk factor. *Cancer Manag Res*. 2018;10:6549-54.
101. Pulappadi VP, Dhamija E, Baby A, et al. Imaging Features of Breast Cancer Subtypes on Mammography and Ultrasonography: an Analysis of 479 Patients. *Indian J Surg Oncol*. 2022 Dec;13(4):931-938. doi: 10.1007/s13193-022-01606-7. Epub 2022 Aug 1. PMID: 36687228; PMCID: PMC9845486.
102. Shaikh S, Rasheed A. Predicting Molecular Subtypes of Breast Cancer with Mammography and Ultrasound Findings: Introduction of Sono-Mammometry Score. *Radiol Res Pract*. 2021 Feb 9;2021:6691958. doi: 10.1155/2021/6691958. PMID: 33628504; PMCID: PMC7886512.
103. Lin J., Zhang K., Ting Shi Z., et al. Triple-negative invasive breast carcinoma: the association between the sonographic appearances with clinicopathological feature. *Scientific Reports*. 2018;8:p. 9040. doi: 10.1038/s41598-018-27222-6.
104. Yang Q. I., Liu H. Y., Liu D., Song Y. Q. Ultrasonographic features of triple-negative breast cancer: a comparison with other breast cancer subtypes. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2015;16(8):3229–3232. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.8.3229.
105. Grimm LJ, Zhang J, Baker JA, et al. Relationships Between MRI Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) Lexicon Descriptors and Breast Cancer Molecular Subtypes: Internal Enhancement is Associated with Luminal B Subtype. *Breast J*. 2017 Sep;23(5):579-582. doi: 10.1111/tbj.12799. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28295860.
106. Song SE, Bae MS, Chang JM, Cho N, Ryu HS, Moon WK. MR and mammographic imaging features of HER2-positive breast cancers according to hormone receptor status: a retrospective comparative study. *Acta Radiol*. 2017 Jul;58(7):792-799. doi: 10.1177/0284185116673119. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27754920.
107. Park M-J, Park M-Y, Kwon J-O, et al. Clinical Significance of Non-Mass-Like Enhancement of Preoperative Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Considering Breast-Conserving Surgery. *Journal of Breast Disease*
108. Algazzar MAA, Elsayed EE, Alhanafy AM, Mousa WA (2020) Breast cancer imaging features as a predictor of the hormonal receptor status, HER2neu expression and molecular subtype. *Egypt J Radiol Nucl Med* 51:1–10
109. Yamaguchi K, Abe H, Newstead GM, et al (2015) Intratumoral heterogeneity of the distribution of kinetic parameters in breast cancer: comparison based on the molecular subtypes of invasive breast cancer. *Breast Cancer* 22:496–502
110. Leong LCH, Gombos EC, Jagadeesan J, Fook-Chong SMC (2015) MRI kinetics with volumetric analysis in correlation with hormonal receptor subtypes and histologic grade of invasive breast cancers. *AJR Am J Roentgenol* 204:W348–W356
111. Kazama T, Takahara T, Hashimoto J. Breast Cancer Subtypes and Quantitative Magnetic Resonance Imaging: A Systemic Review. *Life (Basel)*. 2022 Mar 28;12(4):490. doi: 10.3390/life12040490. PMID: 35454981; PMCID: PMC9028183.
112. Padhani A.R., Liu G., Koh D.M., et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: Consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009;11:102–125. doi: 10.1593/neo.81328.
113. Tsushima Y., Takahashi-Taketomi A., Endo K. Magnetic resonance (MR) differential diagnosis of breast tumors using apparent diffusion coefficient (ADC) on 1.5-T. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2009;30:249–255. doi: 10.1002/jmri.21854.
114. Onishi N., Kanao S., Kataoka M., et al. Apparent diffusion coefficient as a potential surrogate marker for Ki-67 index in mucinous breast carcinoma. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2015;41:610–615. doi: 10.1002/jmri.24615.

115. Jimenez R.E., Wallis T., Visscher D.W. Centrally necrotizing carcinomas of the breast: A distinct histologic subtype with aggressive clinical behavior. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001;25:331–337. doi: 10.1097/00000478-200103000-00007.
116. Meyer H.-J., Wienke A., Surov A. Diffusion-Weighted Imaging of Different Breast Cancer Molecular Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Care.* 2021;17:1–8. doi: 10.1159/000514407.
117. Horvat JV, Iyer A, Morris EA, et al. Histogram Analysis and Visual Heterogeneity of Diffusion-Weighted Imaging with Apparent Diffusion Coefficient Mapping in the Prediction of Molecular Subtypes of Invasive Breast Cancers. *Contrast Media Mol Imaging.* 2019 Nov;2019:2972189.
118. Choi BB, Kim SH, Kang BJ, et al. Diffusion-weighted imaging and FDG PET/CT: predicting the prognoses with apparent diffusion coefficient values and maximum standardized uptake values in patients with invasive ductal carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2012 Jun;10((1)):126.
119. Montemezzi S, Camera L, Giri MG, et al. Is there a correlation between 3T multiparametric MRI and molecular subtypes of breast cancer? *Eur J Radiol.* 2018 Nov;108:120–127.
120. Kato F, Kudo K, Yamashita H, et al. Differences in morphological features and minimum apparent diffusion coefficient values among breast cancer subtypes using 3-tesla MRI. *Eur J Radiol.* 2016 Jan;85((1)):96–102.
121. Sharma U, Sah RG, Agarwal K, et al. Potential of Diffusion-Weighted Imaging in the Characterization of Malignant, Benign, and Healthy Breast Tissues and Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Front Oncol.* 2016 May;6:126.
122. Surov A, Chang YW, Li L, et al. Apparent diffusion coefficient cannot predict molecular subtype and lymph node metastases in invasive breast cancer: a multicenter analysis. *BMC Cancer.* 2019 Nov;19((1)):1043.
123. Guo Y, Kong QC, Zhu YQ, et al. Whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient: evaluation of the correlation with subtypes of mucinous breast carcinoma. *J Magn Reson Imaging.* 2018 Feb;47((2)):391–400.
124. Avendano D, Marino MA, Leithner D, et al. Limited role of DWI with apparent diffusion coefficient mapping in breast lesions presenting as non-mass enhancement on dynamic contrast-enhanced MRI. *Breast Cancer Res.* 2019 Dec;21((1)):136.
125. Chen Y, Wang J, Zhang X, et al. Correlation between apparent diffusion coefficient and pathological characteristics of patients with invasive breast cancer. *Ann Transl Med.* 2021 Jan;9(2):143. doi: 10.21037/atm-20-7746. PMID: 33569445; PMCID: PMC7867890.
126. Baxter GC, Graves MJ, Gilbert FJ, Patterson AJ. A meta-analysis of the diagnostic performance of diffusion MRI for breast lesion characterization. *Radiology* (2019) 291:632–41. doi: 10.1148/radiol.2019182510
127. Shin HJ, Moon WK, Amornsiripanitch N, Partridge SC. Diffusion MRI of the breast. In: Iima M, Partridge S, Le Bihan D, editors. *Diffusion MRI as a stand-alone unenhanced approach for breast imaging and screening.* Philadelphia: Elsevier Health Sciences; (2022). p. 260.
128. Yabuuchi H, Matsuo Y, Sunami S, et al. Detection of non-palpable breast cancer in asymptomatic women by using unenhanced diffusion-weighted and T2-weighted MR imaging: Comparison with mammography and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* (2011) 21:11–7. doi: 10.1007/s00330-010-1890-8
129. Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G, Moschetta M. Unenhanced breast MRI (STIR, T2-weighted TSE, DWIBS): An accurate and alternative strategy for detecting and differentiating breast lesions. *Magn Reson Imaging* (2015) 33:951–5. doi: 10.1016/j.mri.2015.06.002
130. Amornsiripanitch N, Rahbar H, Kitsch AE, Lam DL, Weitzel B, Partridge SC. Visibility of mammographically occult breast cancer on diffusion-weighted MRI versus ultrasound. *Clin Imaging* (2018) 49:37–43. doi: 10.1016/j.clinimag.2017.10.017
131. Iima M, Le Bihan D. The road to breast cancer screening with diffusion MRI. *Front Oncol.* 2023 Feb 21;13:993540. doi: 10.3389/fonc.2023.993540. PMID: 36895474; PMCID: PMC9989267.
132. McDonald ES, Hammersley JA, Chou SHS, et al. Performance of DWI as a rapid unenhanced technique for detecting mammographically occult breast cancer in elevated-risk women with dense breasts. *AJR Am J Roentgenol* (2016) 207(1):205–16. doi: 10.2214/AJR.15.15873

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 13.12.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme kanserinde operasyon veya neoadjuvan kemoterapi öncesi tümör subtiplerine göre meme MRG endikasyonları, MRG'nin ultrason ve mamografiye kıyasla tanı ve tedaviye katkısının değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
ETİK KURULU BİLGİLERİ	AÇIK ADRESİ: Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi TELEFON: _____ FAKS: _____ E-POSTA: _____

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Gülnur Erdem – Dr. Canberk Orundaş-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	FAZ 2	☐
		FAZ 3	☐	FAZ 4	☐
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	İlaç dışı klinik araştırma	☐	
	Retrospektif	☒			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0914	Tarih: 13.12.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurulu Başkanı
Dr. Şükrü Sadık ÖNER

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

Tarih: 13.12.2023

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme kanserinde operasyon veya neoadjuvan kemoterapi öncesi tümör subtiplerine göre meme MRG endikasyonları, MRG'nin ultrason ve mamografiye kıyasla tanı ve tedaviye katkısının değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Prof. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Doç. Dr. Haacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Saliha Şahin	İşçi		☐	☒	☐	☒	☐	☒	

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

IER

EK 2: TEZ BAŞLIĞI DÜZENLEME OLURU

20.12.2023

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

Etik kurulunuzdan 13.12.2023 tarihinde aldığımız “Meme kanserinde operasyon veya neoadjuvan kemoterapi öncesi tümör subtiplerine göre meme MRG endikasyonları, MRG’nin ultrason ve mamografiye kıyasla tanı ve tedaviye katkısı” başlıklı ve 2023/0914 karar nolu çalışmamızın protokolünde ve metodunda hiçbir değişiklik yapmadan, elde edilmiş olan MR görüntülerinden difüzyon tetkikinin de çalışmada kullanılması nedeni ile çalışma başlığımız buna uygun olarak “Meme Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Preoperatif MRG Bulguları ve Senkron Lezyonların Tespitinde Difüzyon MRG’nin Etkinliği” şeklinde düzenlenmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr.Gülnur Erdem

T.C.
Gö.
Pro. Dr.
Radyoloji AB Başkanı

Dr.Canberk Orundaş

Uygun dur
M

23.12.2023