

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RADYOLOJİK OLARAK MUHTEMEL BENİGN (BIRADS-3) KARAKTERDE  
ANCAK KLİNİK OLARAK ŞÜPHELİ MEME KİTLELERİNİN  
BENİGN-MALİGN AYRIMINDA DİFÜZYON MRG'NİN ROLÜ**

**THE ROLE OF DIFFUSION MRI IN THE BENIGN-MALİGNANT  
DIFFERENTIATION OF RADIOLOGICALLY PROBABLY  
BENIGN (BIRADS-3) CLINICALLY SUSPICIOUS BREAST MASSES**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Özlem KÖMÜRÇÜOĞLU**

**TRABZON - 2012**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RADYOLOJİK OLARAK MUHTEMEL BENİGN (BIRADS-3) KARAKTERDE  
ANCAK KLİNİK OLARAK ŞÜPHELİ MEME KİTLELERİNİN  
BENİGN-MALİGN AYRIMINDA DİFÜZYON MRG'NİN ROLÜ**

**THE ROLE OF DIFFUSION MRI IN THE BENIGN-MALIGNANT  
DIFFERENTIATION OF RADIOLOGICALLY PROBABLY  
BENIGN (BIRADS-3) CLINICALLY SUSPICIOUS BREAST MASSES**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Özlem KÖMÜRCÜOĞLU**

**Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. Sibel KUL**

**TRABZON - 2012**

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
RESİMLER DİZİNİ .....	iv
KISALTMALAR .....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Anatomisi .....	3
2.2. Meme Fizyolojisi.....	4
2.3. Meme Hastalıkları .....	5
2.3.1. Memenin Benign Lezyonları.....	5
2.3.2. Memenin Malign Lezyonları.....	7
2.3.2.1. Non-İnfiltratif Meme Maligniteleri .....	7
2.3.2.2. İnfiltratif Meme Maligniteleri .....	8
2.4. Memede Görüntüleme Yöntemleri.....	11
2.4.1. Mamografi, Ultrasonografi, Konvansiyonel ve Dinamik Kontrastlı MRG.....	11
2.4.2. Difüzyon Görüntüleme.....	17
3. MATERYAL VE METOD .....	20
3.1. Olgu Seçimi.....	20
3.2. MRG Tekniği .....	20
3.3. Radyolojik Analiz .....	21
3.4. Kesin Tanı .....	21
3.5. İstatistik Analiz .....	21
4. BULGULAR .....	22
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇLAR.....	33
7. ÖZET .....	34
8. SUMMARY .....	35
9. KAYNAKLAR.....	36

**TABLÖLAR DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Klinik Risk Faktörlerine Göre Hasta Gruplarının Dağılımı .....	22
Tablo 2. Biyopsi Yapılan 24 BIRADS Kategori 3 Kitlenin Histopatolojik Tanıları.....	23

**RESİMLER DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
Resim 1. Memede ele gelen kitle şikayeti olan, USG’de düzgün konturlu, yuvarlak, solid-kistik alanlar içeren heterojen hipoekoik kitlesi bulunan 31 yaşında bayan olgu .....	24
Resim 2. Annede meme kanseri öyküsü olan, USG’de düzgün konturlu, yuvarlak, solid-kistik alanlar içeren heterojen hipoekoik kitlesi bulunan 24 yaşında bayan olgu .....	25
Resim 3. Memede ele gelen kitle şikayeti olan, USG’de düzgün konturlu, ovoid, cilde paralel yerleşimli hipoekoik solid kitlesi bulunan 52 yaşında bayan olgu.....	26
Resim 4. Memede ele gelen dev kitle şikayeti olan, USG’de makrolobüle, düzgün konturlu, cilde paralel yerleşimli, heterojen hipoekoik solid kitlesi bulunan 17 yaşında bayan olgu.....	27

**KISALTMALAR**

<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>T1A</b>	: T1 ağırlıklı
<b>T2A</b>	: T2 ağırlıklı
<b>DAG</b>	: Difüzyon ağırlıklı görüntü
<b>ADC</b>	: Apparent diffusion coefficient
<b>BIRADS</b>	: Breast Imaging Reporting and Data System
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteric
<b>EPI</b>	: Ekoplanar görüntüleme

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada gerek gelişmiş, gerekse gelişmekte olan ülkelerde kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Ayrıca meme kanseri kadınlarda ölümün en önemli nedenlerindedir. Kadın kanserlerinin %32'sini ve kansere bağlı ölümlerin %19'unu oluşturur (1).

Meme kanserli hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı, gelişmiş ülkelerde %73, gelişmekte olan ülkelerde %53 tür. Aradaki bu önemli fark gelişmiş olan ülkelerde tarama mamografisi sayesinde erken tanı ve daha iyi tedavi olanakları ile açıklanabilir. Kırk yaşından itibaren mamografi ile meme kanseri taraması kadınlarda meme kanserinden ölüm oranını yaklaşık %30 azaltmakta ve kanser daha küçük boyutta ve erken evrede iken yakalanabilmektedir. Yüksek rezolusyonlu ultrasonografi (USG)'nin pratikte kullanılmaya başlanması ile birlikte, özellikle dens memelerde kanser saptanmasındaki duyarlılık artmıştır (2). Bu önemli teknik ilerlemelere rağmen halen mamografi ve USG'nin duyarlılık ve özgüllükleri istenilen seviyeye ulaşamamıştır. Mamografi ve USG ile şüpheli bulunan lezyonların yaklaşık %70'inde biyopsi sonucu benign çıkmaktadır ve mamografinin %5-15 yanlış negatifliği mevcuttur.

Memenin Manyetik Rezonans Görüntülenmesi (MRG) ise son 20 yılda giderek artan bir hızla gelişmiş ve meme görüntüleme yöntemleri arasında vazgeçilmez bir yer almıştır. Memenin dinamik kontrastlı MRG görüntülenmesi, invaziv meme tümörlerinin tespitinde yüksek duyarlılığa sahiptir. Yapılan çalışmalarda duyarlılığının %85-99' lara ulaştığı bildirilmiştir (3-12). Ancak gadolinium esaslı kontrast ajanın iv uygulama koşulu, çekim zamanının uzunluğu, maliyetin yüksekliği kullanımı sınırlamaktadır. Bu faktörler, birçok kadın için erişilebilirliği kısıtlamaktadır (13). Ayrıca özgüllüğü düşüktür ve bu oran çeşitli çalışmalarda %40-80 arasında bildirilmektedir (4,12,14-21).

MRG'nin meme kanseri tespitindeki özgüllüğünü artırabilmek için yeni teknikler üzerinde çalışılmaktadır. Bunlardan biri de Difüzyon MRG'dir. Difüzyon MRG yakın

zamanda klinik uygulamaya giren, kontrast madde kullanımına gerek olmayan, maliyeti düşük, çekim süresi oldukça kısa (1-2 dakika) fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Temel özelliği doku içindeki su moleküllerinin hareketlerini yansıtması, böylece tümörün hücre yoğunluğu hakkında bilgi sağlamasıdır (13,22,23). Rasyonel olarak malign tümörlerde hücreler, benign tümörler ve normal dokulardan daha sıkı olarak biraraya gelmiştir. Bu durumun sonucu olarak malign tümörlerde, benign tümörler ve normal doku ile karşılaştırıldığında su moleküllerinin hareketi için daha az aralık bulunması, daha düşük difüzyon değerlerine neden olur (24). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, difüzyon miktarının sayısal ölçümü için kullanılan ADC değeri, tümörün hücresel yoğunluğu ile doğrusal negatif korelasyon gösterir (25).

Sıklıkla nöroradyolojide akut enfarktların tespitinde kullanılan Difüzyon MRG gittikçe artan şekilde karaciğer, meme, prostat gibi değişik vücut kesimlerinin tümörlerinde benign ve malign ayrımı için de kullanılmaya başlanmıştır (26). Memeye yönelik yapılan çalışmalarda, yöntemin benign ve malign ayrımında duyarlılığının % 86-97, özgüllüğünün % 86-100 olduğu bildirilmiştir (27,28,29).

Meme tetkiklerinin gerek mammografi ve USG gerekse MRG ile raporlanmasında radyolog ve klinisyen arasındaki iletişimi kolaylaştırması, sonuçların net olarak ifade edilmesi ve bu sayede hastanın doğru olarak yönlendirilmesini sağlaması amacıyla BIRADS (meme görüntüleme, raporlama ve veri sistemi) kategorizasyonu kullanılmaktadır. Bu kategorizasyona göre; Kategori 3, muhtemel benign bulgulara işaret eder. Ovoid-üçten az makrolobülü olan, düzgün sınırlı, cilde paralel seyirli solid kitleler bu kategoriye girer. Yapılan çalışmalarda genel olarak BIRADS 3 lezyonlardaki malignite oranı %2'den az olarak saptanmıştır (30,31). Bu kategorideki hastalar kanser açısından düşük risk taşıdıklarından 6 aylık mamografi ve /veya USG takipleri önerilmektedir. (32). Ancak ileri yaş, ailede meme kanseri öyküsünün varlığı, kitlenin ele gelen boyutta olması gibi klinik risk faktörlerinin varlığı nedeniyle birçok BIRADS 3 kitleye de biyopsi yapılmakta ve bu da meme biyopsilerindeki yanlış negatiflikleri arttırmakta, hastaya fazladan stres yüklemektedir.

Bu çalışmada amacımız, mamografi ve/veya USG ile memelerinde muhtemel benign karakterde (BRADS-3) kitle saptanan ve rutin takip önerilebilecek; ancak klinik risk faktörlerinin varlığı nedeniyle biyopsiye yönlendirilen kadın olgularda Difüzyon MRG'nin malign-benign ayrımındaki etkinliğini saptamaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Anatomisi

Meme, göğüs ön duvarında 2-6. interkostal aralıkta, medialde sternumun lateral kenarıyla, lateralde ön aksiler çizgi arasında, aksillaya doğru uzantısı olan, kendisini çevreleyen deri ile pektoralis major kası ve bu kasın fasiyası arasında yerleşmiş modifiye bir apokrin bezdir. Üst dış kadranın küçük bir uzantısı pektoralis majör kasının alt dış kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır ve derin faysa boyunca aksillanın apeksine kadar uzanım gösterebilir (aksiller kuyruk). Erkeklerde rudimenter olarak bulunur.

Meme dokusu cilt, cilt altı yağ dokusu, meme parankimi ve onu destekleyen stromal dokudan oluşur. Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok dış kadranda yerleşmiştir. Meme dokusu 15–20 tubuloalveolar tipteki lobdan meydana gelir, deriden başlayan septum fibrozum adı verilen fibröz yağ dokusu bölmeleri ile bölümlere ayrılır. Septum fibrozumlar deri altı dokusunu bölümlere ayırdıktan sonra meme bezini önden ve arkadan saran. Memeyi saran bu fibröz lifler meme bezini meydana getiren lifler arasında yayılıp bu lobları birbirinden ayırırlar. Meme derisinden başlayan bir kısım fibröz lifler meme loblarını sardıktan sonra meme altındaki derin fasyaya yapışmaktadır. Bunlar “Cooper ligamanları”dır.

Meme başı genellikle 4. kosta hizasında bulunur. Meme başı sinir uçlarından çok zengindir, yağ ve ter bezleri de bulunur. Kıl follikülü içermez. Areola 15–60 mm çapında olup pigmentedir. Areolada ter, yağ ve aksesuar bezler bulunur. Bu aksesuar bezler areola yüzeyinde küçük kabarcıklar (montgomery tüberkülleri) oluşturur.

Memenin üst dış kadrın ve kuyruk kesimi aksiler arterin dalları olan süperior torasik, torako-akromial arterin pektoral dalları, lateral torasik ve subkapsüler arterler tarafından, anterior ve medial kısımları internal torasik arterin perforan dalları tarafından beslenir.

Torasik aortadan çıkan iki, üç ve dördüncü interkostal arterlerin perforan dalları memenin üst kesimini, meme başı-areolayı ve memeye komşu yapıları besler (33,34).

Memenin venöz dolaşımı, arteryal dolaşıma paralel seyreder. Meme venleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. Yüzeysel venler; sternum kenarı yönünde birbirine yaklaşır, internal mammarial vene açılmak üzere perforan venlere katılırlar. Derin venler üç grupta toplanmıştır: İnternal torasik venin perforan dalları, aksiller ven, interkostal venler. İnterkostal venler, azigoz ven ve oradan vena kava superiora açılır. İnterkostal venler ayrıca vertabral venler ile doğrudan ilişkilidir (35,36).

Meme lenf akımının %75'i aksillaya, %25'i de internal mammaria lenf nodüllerine olur. Lenf damarları, her memede iki büyük pleksus yapar. Bunlar, areola altındaki subareolar pleksus ile meme bezinin arkasında ve pektoralis majör kasının önünde yer alan memenin derin pleksusudur. Subareolar pleksustan çıkan lenf damarları koltuk altı lenf bezlerinin çeşitli seviyelerinde yer alan subpektoral, apikal, santral, lateral ve subskapuler gruplarına dökülürler. Memenin derin pleksusundan çıkan lenf damarları iki pektoral kas arasında yer alan interpektoral gangliyona döküldüğü gibi yukarıya doğru ilerleyerek infraklaviküler bezlere de ulaşır. Bu yol gerek infraklaviküler gerekse doğrudan supraklaviküler bezler üzerinden gangliyonlara gider. Subareolar pleksusun santral ve medial bölgelerinden çıkan bir kısım lenf damarları ile derin pleksustan çıkan lenf damarlarının çoğu mammaria interna lenf bezi grubuna varırlar. Mammaria interna lenf bezi grubu göğüs duvarının arka yüzünde plevranın önünde aynı adı taşıyan arterin yanında birinci, ikinci üçüncü ve dördüncü interkostal aralığın sternuma yakın kısmında yer alır (37).

## **2.2. Meme Fizyolojisi**

Meme gelişimi pubertede başlar. Bu gelişme aylık cinsel siklus sırasında salgılanan östrojenle uyarılır. Östrojen, kanal sisteminin büyüme ve dallanmasını sağlar. Aynı anda, memelerdeki stroma dokusu artar ve stromada büyük miktarda yağ birikir. Kanal sisteminin büyümesinde etkili diğer hormonlar büyüme hormonu, prolaktin, adrenal glikokortikoidler ve insülinidir. Progesteron, tüm diğer hormonlarla ve özellikle östrojenle sinerjistik etki yaparak lobüllerin büyümesini, alveollerin tomurcuklanmasını ve alveol hücrelerinin sekresyon özelliklerinin gelişmesini sağlar. Gebelik süresince memelerin

fiziksel gelişimi için östrojen ve progesteron mutlaka gerekli olmakla birlikte, her iki hormonun da spesifik etkisi süt sekresyonunu inhibe etmektir. Diğer taraftan prolaktin hormonu tam tersi bir etkiyle süt sekresyonunu sağlar. Doğumdan sonra plasentanın östrojen ve progesteron salgısı birden kesilir, hipofiz bezinden salgılanan prolaktinin laktojenik etkisi ile süt oluşumu sağlanır.

Süt meme alveollerinde sürekli olarak sekresyona uğrar; ancak alveollerden kanallara geçişi kolay olmaz. Oksitosin, alveollerin dış duvarındaki myoepitelyal hücrelerin kasılmasını sağlayarak sütün alveollerden kanallara basınçla geçişini sağlar (38).

## **2.3. Meme Hastalıkları**

### **2.3.1. Memenin Benign Lezyonları**

#### **Fibroadenom**

İyi sınırlı, stroma (fibroblast ve kollajen) kitleleridir. İntrakanaliküler ve perikanaliküler distorsiyone kanal epitelinden oluşur (39). Fibroadenomlar, puberteden kısa bir süre sonra görülmeye başlar, reproduktif dönemde pik yapar, menapozdan sonra görülme sıklığı azalır. Lezyonların %10-20'si multipl olmakla birlikte bilateral de görülebilir. Gebelik ve laktasyon sırasında boyutları artarken, menapozdan sonra geriler (40-43). Fibroadenomlarda dejenerasyon sonucu kaba kalsifikasyonlar görülür. Yumuşak doku komponenti kaybolunca geriye dejeneratif fibroadenomlar için tipik olan "pop-corn" tipi amorf ve kaba kalsifikasyonlar kalır (44,45).

#### **Sistosarkoma Filloides**

İntrakanaliküler fibroadenomun dev formudur ve histolojik olarak kistik kaviteler içine uzanan çok sellüler konnektif doku stroması içerir. Filloid tümörler genellikle hızlı büyüyen kitlelerdir. Çoğunlukla benign olmakla birlikte tümör tam çıkarılmadığında nüks olabilir. Olguların %5'inde malign dejenerasyon görülebilir. Bazen tüm memeyi dolduran boyutta iyi sınırlı, oval ya da lobüle konturlu kitle olarak izlenir (46).

Sistosarkom küçük boyutlarda olduğu zaman kliniđi ve radyolojisi fibroadenom gibidir.

Ayırıcı tanıda boyut dışında belirgin bir radyolojik kriter yoktur. Fibroadenoma benzer bir tümörün boyutu 6-8 cm' yi aşıyorsa sistosarkoma filloides düşünölmelidir (40-42,45,47).

### **Galaktosel**

Laktasyon sırasında ya da takip eden aylarda gelişen ve koyu kıvamlı süt içeren kistik yapılardır. Tıkanan bir duktusun genişlemesi sonucu biriken sütün yağ ve sıvı komponentlerine ayrışması sonucu oluşur. İyi sınırlı lezyonlardır. İçerdikleri yağ-sıvı miktarına göre değişik görüntüler oluşturabilir (48).

### **Lipom**

Olgun yağ hücrelerinden oluşur. Düzgün sınırlı yumuşak kitlelerdir. Küçük olduklarında mammografi bulguları normaldir. Büyük lipomlarda ise mammografide çevre meme dokusunda kompresyon ve radyolusent bir alan görülür.

### **İntraduktal Papillom**

Çoğunlukla meme başına yakın laktiferöz duktuslar içerisinde, subareolar bölgede gelişir. Duktal epitelin hiperplastik proliferasyonu olup, duktal sistem içinde her yerde ve çok sayıda görölebilirler. Memenin papiller lezyonları benign veya malign olabilmektedir. En sık görölen benign papiller meme neoplazmı papillomdur. Soliter intraduktal papillom sıklıkla meme başı akıntısıyla ortaya çıkar. Seröz ya da kanlı meme başı akıntısının en sık nedenidir. Malign papiller lezyonlar ise papiller duktal karsinoma in situ ve invaziv papiller karsinomdur. Intraduktal papillom her yaşta görölebilmesine rağmen en sık geç reproduktif ve postmenapozal dönemde görülür (40-42,45,47,49).

## **Adenozis**

Lobüler epitelyal hiperplaziyi tanımlamak için kullanılan adenozis mikroglandüler, nodüler, sklerozan ve blunt dukt adenozis olmak üzere dört histolojik tipte izlenir.

Blunt dukt adenozis en sık görülen tiptir. Lobül ile devam etmeyen aniden kesintiye uğrayan küçük duktusların proliferasyonu gözlenir.

Mikrograndüler adenozis ise fibröz ve adipöz doku içinde lobüler bir dizilim olmaksızın rastgele yerleşen küçük glandların proliferasyonu olup; tübüler karsinomayı taklit edebilir. Ancak stromal reaksiyon oluşturmaları ile ayrılırlar. Benign bir lezyon olmakla birlikte diğer adenozis tiplerine göre malignite gelişme sıklığı daha fazladır.

Sklerozan adenozis stromal proliferasyon ve fibrozis ile çevreleyen nodüler hiperplaziyi tanımlar. Karsinomayla karışabilir. Ancak lobüler konfigürasyon korunmuştur.

## **Fibrokistik Değişiklikler**

Memede çok sık izlenen lezyonlardır. Duktus ve stromanın benign değişikliklerinden meydana gelir. Küçük duktusların proteinöz sıvı ile dilatasyonu sonucu kist oluşumu en sık değişikliktir. Değişik derecelerde stromal fibrozis meydana gelebilir. Kalsifikasyon eklenebilir (39).

Fibrokistik hastalığın tek malignite riski taşıyan komponenti epitelyal hiperplazidir. Epitelyal hiperplazi glandüler yapılar içindeki epitelyal hücrelerin aşırı proliferasyonudur (50,51).

### **2.3.2. Memenin Malign Lezyonları**

#### **2.3.2.1. Non-İnfiltratif Meme Maligniteleri**

##### **Duktal Karsinoma In Situ (DCIS)**

Tüm meme kanserlerinin %5-20'sini oluşturur. İnvaziv kansere dönüşme potansiyeli vardır. Terminal duktusdan kaynaklanır, duktus boyunca yayılır, bazal membranı aşmazlar. Klinik olarak gizli olan non-invaziv karsinomlar, mamografik mikrokalsifikasyonların

tanınmasıyla saptanırlar. Mamografik ve palpabl kitle varlığı invaziv duktal karsinomu işaret eder. Tümöral epitel hücrelerindeki farklılıklara göre komedo ve nonkomedokarsinom olarak sınıflandırılırlar. Komedo tipi daha agresif ve malign özellik gösterir, mikrokalsifikasyon bu grupta daha sık izlenir.

DCIS olgularının en sık mamografik bulgusu olguların %72'sinde izlenen mikrokalsifikasyonlardır. %12'si kalsifikasyon ve yumuşak doku kitlesi ve %10'u sadece yumuşak doku kitlesi şeklinde bulgu verir. %6'sında ise mamografik bulgu saptanmaz. Kalsifikasyonlar sıklıkla ince, lineer, parçalı, dallanan şekilli ve 0.5 mm'den küçüktür. Bu kalsifikasyonlar sıklıkla lineer, segmental ya da duktal yayılıma uyacak şekilde dağılım gösterirler.

### **Lobüler Karsinoma In Situ (LCIS)**

Gerçek bir meme kanserinden daha çok şiddetli lobüler atipi şeklinde tanımlamak daha doğrudur. Tüm kanserlerin %1–6'sını, noninvaziv kanserlerin %30'unu oluşturur.

Genellikle bilateral ve multifokal olan lezyonlardır (46,52). Genellikle mammografik ve klinik bulgu vermez çoğunlukla fibroadenom gibi benign lezyonlar ve mikrokalsifikasyonlara yönelik yapılan biyopsiler sonrası patolojik olarak tanı alırlar. Nadiren asimetrik meme dokusu şeklinde kendini belli ederler (53).

LCIS vakalarında infiltratif lobüler karsinom gelişme riski normal popülasyonun yaklaşık 9 katıdır (54).

### **2.3.2.2. İnfiltratif Meme Maligniteleri**

#### **İnvaziv Duktal Karsinom (IDC)**

Duktal karsinom bazal tabakayı tahrip edip geçtiğinde invaziv karsinom olarak adlandırılır. Meme kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur (55). Prognosu en kötü olan meme kanseridir. Multisentrik veya bilateral olabilir. Epitelyal ve stromal omponentlerden oluşur. Fibröz stromal komponent tümörün karakteristik klinik ve mamografik özelliklerini verir. Mamografide spiküler uzantıları bulunan kitle lezyonu şeklinde izlenir. İnfiltratif duktal karsinomlar klasik olarak USG'de düzensiz ve belirsiz konturludurlar (56,57).

Genellikle heterojen görünümde, hipoekoik, akustik gölgesi olan solid lezyon olarak görülürler.

### **İnvaziv Lobüler Karsinom (ILC)**

Meme malignitelerinin %7-10'unu oluşturur. Bilateral ve multisentrik olma sıklığı infiltratif duktal karsinomdan iki kat fazladır. %20 oranında bilateraldir. Histolojik veya mamografik olarak infiltratif duktal karsinomu taklit edebilir (40-42,43,45).

### **Medüller Karsinom**

Tüm meme kanserlerinin %1-5'ini oluşturur. Duktal tip kanserlere göre daha genç hasta grubunda görülür. 35 yaşından genç kadınlarda görülen meme tümörlerinin %11'i medüller kanserdir. Düşük greydli ve iyi prognozlu tümörlerdir. Mamografik olarak genellikle yuvarlak, oval veya lobüle konturlu, kalsifikasyon içermeyen homojen dansitede kitlelerdir. Ultrasonografik incelemede lobüle konturlu ve yer yer silik sınırlı olup, nisbeten homojen eko patterninde, posterior akustik şiddetlenme gösterirler (53,58).

### **Kolloid (Müsinöz) Karsinom**

Tüm meme kanserlerinin % 1-2'sini oluşturur (59). Tipik olarak ileri yaş grubu hastalarda izlenirler. Müsinöz komponent içeren duktal karsinom gibi düşünülebilir. Düzgün sınırlı, nadiren lobüle konturlu kitlelerdir. Kalsifikasyon nadiren izlenir. Lenf nodu metastazı yapmazlar. Ultrasonografide hipoekoik, posterior akustik güçlenme veren kitlelerdir (53,58).

### **Tübüler Karsinom**

Meme kanserlerinin %2'sini oluşturur. Prognoz oldukça iyidir (60). Tubüler karsinomların %10-56'sı aynı memede multifokal, %9-38'i bilateraldir. Tümör içerisinde tubül formasyonu izlenir. Uzun spikülasyonlar içeren küçük tümörlerdir ve boyut

ortalaması yaklaşık 1 cm'dir. (41-43). Mikrokalsifikasyon olguların sadece %10–15'inde görülür.

### **Papiller Karsinom**

İleri yaşlarda daha sıktır. Palpabl, büyük lobule kitle genellikle subareolar alanda izlenir. Periferik yerleşimli olanlar multipl olma eğilimindedir. USG'de büyük kistik lezyon içinde solid komponent şeklinde veya solid kitle şeklinde izlenebilir. Mamografide büyük, iyi sınırlı, santral lezyonlardır (52). Prognozu oldukça iyidir.

### **Paget Hastalığı**

Paget hastalığı meme başının kronik ekzematoid görünümü ile beraber santral duktal karsinomun bulunmasıdır. Tüm meme kanserlerinin %1–5'i oranında izlenir. Genellikle tek taraflıdır. Meme başında yanma, kaşınma ve ağrı ile başlar. Hiperemi ve ülserasyon meydana gelir. Cilt lezyonu genelde derinde bulunan infiltratif veya intraduktal meme kanseri ile ilişkilidir. Meme başı ve areolada kalınlaşma, subareolar kitle, meme başında kalsifikasyonlar izlenir. Meme başının altındaki duktuslar dilatedir. Sıklıkla menapozal veya perimenapozal kadınlarda görülür (40,42,43)

### **İnflamatuvar Meme Karsinomu**

Meme kanserlerinin %1–6'sını oluşturur, kötü prognozludur. Klinik olarak meme derisinin en az üçte birini ilgilendiren kızarıklık, portakal kabuğu görünümü, ele gelen kitle, dokuda sertleşme, ağrı ve meme de büyüme bulguları olabilir. Mamografide kitle, parankimal distorsiyon, diffüz dansite artışı, mikrokalsifikasyon görülebilir. USG'de kitle, aksiller lenfadenopati, lenfatiklerde belirginleşme olabilir. MRG'de karakteristik bir özelliği olmayıp diffüz parankimal kontrastlanma kitleyi saklayabilir. Hatta MRG, diğer görüntüleme yöntemlerine üstün olmasına karşın halen mastit- inflamatuvar tümör ayırıcı tanısında pek az faydalıdır. Kesin tanı için biyopsi gereklidir. Cerrahi olarak değil, radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilirler (53,61).



## **Lenfoma ve Lösemi**

Memenin primer non-hodgkin lenfoması memenin malign lezyonlarının %0,1-0,5'ini oluşturur. Lenfomatöz veya lösemik depozitler genellikle disemine ve multisentrik hastalığın infiltrasyonlarıdır. Lenfomalar, aksiler veya intramammariyan lenfadenopatiler oluşturabilir. İyi veya kötü sınırlı meme nodülleri şeklinde de görülebilirler (42,45,47).

## **Sarkomlar**

Fibrosarkomlar en sık primer meme sarkomlarıdır. Fibroadenoma benzerler. Ancak düzensiz konturlu, lokal infiltrasyon gösteren ve çok hızlı büyüyen kitlelerdir (42,45).

## **Metastatik Meme Lezyonları**

Metastazlar, meme malignitelerinin %1-2'sini oluşturur. En sık karşı memeden, lenfoma, melanom, yumuşak doku sarkomları, granülositik sarkom, akciğer karsinomu, mide, prostat, over ve serviks malignitelerinden olur.

Memeye metastazların %85'i soliter ve unilateraldir. Meme kanserlerinin metastazları ise sık olarak akciğer, karaciğer, kemik, plevra, sürrenal ve böbreklere olmaktadır (42,45).

## **2.4. Memede Görüntüleme Yöntemleri**

### **2.4.1. Mamografi, Ultrasonografi, Konvansiyonel ve Dinamik Kontrastlı MRG**

Meme kanseri kadın popülasyonda akciğer kanseri ile birlikte en sık görülen kanser olması nedeni ile üzerinde en çok çalışılan kanser tiplerinden biri olmuştur.

Mamografi, meme kanseri tanısında hem tanı amaçlı hem de tarama yöntemi olarak en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Memenin farklı dokuları radyolojik olarak birbirine benzer, ancak aynı değildir. Fibroz, duktal ve glandüler yapılar yakın dansiteye sahiptirler, yağ dokusu ise bu dokulardan belirgin olarak düşük dansite gösterir. Lezyonların mammografik görünümleri biçim ve sınır özellikleri ile tanımlanır. Malign

lezyonlar düzensiz ve silik sınırlı, spiküle marjinli; benign lezyonlar iyi sınırlı, lobüle konturlu kitleler şeklindedir. Yüksek dansiteli meme dokularında malign lezyonlar meme dansitesi ile aynıdır ve ayrımları güçtür (62,63).

Mamografi; ucuz olması, kolay ulaşılabilir olması, tarama yöntemi olarak kullanılabilmesi, kısa tarama süresi, yüksek lezyon saptama özelliği ile primer görüntüleme yöntemi olma özelliğini korumaktadır. Yaşlı hastalarda yağlı meme dokusuna bağlı olarak mamografik kontrast oldukça yüksektir ve lezyon saptama oranı artmaktadır. Ancak genç kadınlarda dens meme dokusuna bağlı mamografinin sensitivitesi düşmekte, lezyonlar kolaylıkla atlanabilmektedir. Bu yaş grubunda mamografinin yalancı pozitiflik oranı %75' lere ulaşmaktadır. Birçok benign lezyon gereksiz biyopsiye gitmektedir. Ek olarak memede skar dokusu ve implant olan kadınlarda mamografi yetersiz kalmaktadır (64,65). Bununla birlikte optimal uygulandığında bile duyarlılığı çeşitli yayınlarda %69 ile %90 arasında değişmektedir (62,63,66). Mamografik okült bazı lezyonlar palpe edilebilir olmakla birlikte bazıları gizli kalabilir. Bu özellikle dens meme dokusunda, cerrahi ve radyoterapiyi takiben, implant uygulaması sonrası ve genç popülasyonlarda önemlidir. Ayrıca mamografi yüksek duyarlılığına rağmen düşük özgüllük göstermekte ve lezyon tanımlanmasında biyopsi işlemini gerektirmektedir. Mamografinin özgüllüğü çeşitli yayınlarda %10 ile %40 arasında değişmektedir. Mamografi ile tespit edilen lezyonların %75'den fazlası biyopsiye gitmektedir (65,66).

Meme lezyonlarının doğru ve standart şekilde tanımlanması, malign patoloji olasılığının belirlenmesi, klinisyene net bir mesaj verilmesi gerekmektedir. Bu amaçla, ACS (American Cancer of Society) ve ACR (American Committee of Radiologists) tarafından "Meme Görüntüleme Raporlama Veri Sistemi"(Breast Imaging Reporting and Data System, BIRADS) geliştirilmiştir. Bu sistemle, mamografi ve yapılmış USG ve/veya MRG bulguları raporlanır. Bu raporlama sisteminde ilk aşama tetkikin yapılış amacının belirlenmesidir. Sonraki adımda meme paterni (yağlı meme, dağınık fibroglandüler doku paterni, heterojen dens ve yoğun dens fibroglandüler doku paterni) tanımlanır. Daha sonra önemli bulgular sırasıyla tanımlanır, lokalize edilir, eski radyogramlarla karşılaştırmada değişiklik olup olmadığı belirtilir. Son olarak raporun sonuç kısmına geçilir. Burada bulgular özetlenir ve bu bulgular kategorize edilip uygun öneride bulunulur (67).

BIRADS'a göre mamografik bulgular aşağıdaki gibi kategorize edilmektedir:

**Kategori 0:** Ek mamografik projeksiyonlara veya diğer radyolojik yöntemlere ve/veya karşılaştırma yapmak için önceki mamogramlara gereksinim vardır.

**Kategori 1:** Normal mamogram, yıllık taramaya devam edilir.

**Kategori 2:** Benign bulgular: Lipom, yağ kisti, galaktosel, intramammarian lenf nodu, hamartom, fibroadenom, kist, adenozise ait saçılmış yuvarlak kalsifikasyonlar arteriyel kalsifikasyon, mikrokist içerisinde kalsiyum sütü, sekretuar kalsifikasyon. Yıllık taramaya devam edilir.

**Kategori 3:** Muhtemelen benign bulgular: Birden çok sayıda yuvarlak dansiteler, sınıflanamayan kalsifikasyonlar. Şüpheli memeye 6 ay sonra kontrol; sonuç normalse 6 ay sonra iki memenin kontrolü ve daha sonra yıllık aralarla 2-3 yıl izlem.

**Kategori 4:** %25-35 malignite olasılığı vardır; biyopsi yapılır.

**4A:** Hafif derecede kuşkulu malignite bulguları

**4B:** Orta derecede kuşkulu malignite bulguları

**4C:** İleri dercede kuşkulu malignite bulguları

**Kategori 5:** Yüksek olasılık ile malignite düşündürülen bulgular (%99): Işınsal kenarlı kitleler ve pleomorfik kalsifikasyon kümesi. Biyopsi yapılır veya çıkartılır.

**Kategori 6:** Malign olduğu bilinen (biyopsi ile verifiye) ancak henüz kesin tedavi uygulanmamış olgular (68).

Ultrasonografi; lezyonların kistik-solid ayırımında ve solid lezyonların karakterizasyonunda mükemmel bir yöntemdir. Ayrıca biyopsi işlemi için iyi bir kılavuz rol oynar. Günümüz teknolojileri ile yüksek frekanslı problemlerin geliştirilmesi, artan uzaysal rezolüsyon ile küçük lezyonlar ultrasonografide tespit edilebilir hale gelmiştir. Bununla birlikte ultrason, limitasyonları olan bir görüntüleme yöntemidir. En önemli sınırlılığı mikrokalsifikasyonları tespit edememesidir. Tüm memeyi ayrıntılı inceleme gerektirmesi, zaman alıcı bir yöntem olması ve uygulayıcı bağımlı olması diğer limitasyonlarını oluşturmaktadır. Yalancı pozitiflik oranı oldukça yüksektir ve çeşitli serilerde % 0.3 ile % 47 arasında raporlanmıştır (69).

Mamografi ve/veya USG'de saptanabilecek en önemli dört temel bulgu; 1. kitle, 2. kalsifikasyon, 3. asimetrik yoğunluk, 4. yapısal bozulmadır.

## Kitle

BIRADS'ta "kitle" tanımı iki değişik projeksiyonda yer işgal eden lezyon olarak yapılmaktadır. Kitleler şekil, kenar ve dansite özelliklerine göre eşlik eden bulgularla birlikte değerlendirilir. Kitlenin şekli yuvarlak, oval, lobüle veya düzensiz olabilir.

Bazı kitlelerin mamografideki tipik görünümüleri nedeniyle kesinlikle benign olduklarını söylemek mümkündür (BIRADS kategori 2). Yağ içerikli kitleler ve patlamış mısır tarzında, amorf, kaba kalsifikasyonlar içeren kalsifiye fibroadenomlar bu gruba girerler. (3-4, 5, 6). Bu lezyonların tarama mamografisi aralıklarında izlenmesi yeterlidir; herhangi bir ileri inceleme veya yakın takip gerektirmezler.

Düzgün ve keskin konturlu, yuvarlak, oval veya makrolobüle kitleler muhtemel benign olarak değerlendirilirler. Kitlenin düzgün konturlu olarak tanımlanabilmesi için %75'den fazla bölümünün glandüler süperpozisyon olmaksızın net görülmesi gerekir (70-72). Periferik ince halo veya kapsül varlığı benign lezyonu destekler. Bu kitleler, kistik ya da solid yapıda olduklarının belirlenmesi için USG ile tetkik edilir. Lezyon solid ise BIRADS 3 kabul edilir. BIRADS 3'de takip mamografilerde değişiklik beklenmemekle birlikte, %2 'ye varan malignite olasılığı nedeniyle ilk yıl 6 ay ara ikinci yıl yıllık izlenmeli, değişiklik olmaması halinde yine rutin tarama protokolünde kontrole devam edilmelidir (73).

Silik, düzensiz sınırlı, irregüler şekilli, mikrolobüle kitleler veya USG'de şüpheli bulguları olan lezyonlar malignite açısından kuşkuludur ve biyopsi endikasyonu vardır (BIRADS kategori 4). Bu tür lezyonlarda malignite riski oldukça yüksektir (%20-40) ve biyopsi gerekir (70-72).

Mamografide saptanan kitlelerde, malignite açısından en anlamlı bulgu konturda ışınsal uzanımlar olmasıdır. Bu tür lezyonların ayırıcı tanısında meme kanseri dışında sadece operasyona bağlı skar ve yağ nekrozu vardır. Prankim yoğunsa, olası multifokal lezyonların ve intraduktal yayılımın gösterilmesi için USG ile inceleme gerekir. Spiküle konturlu kitlelerde malignite olasılığı %80'in üzerindedir (BIRADS kategori 5). Bu hastalarda geçirilmiş cerrahi işlem ya da travma öyküsü yok ise biyopsi mutlak endikasyondur.

## **Kalsifikasyon**

Kalsifikasyonların büyük çoğunluğu benign natürde olup tipik mamografik görünümleri sayesinde kolaylıkla tanınabilirler (BIRADS kategori 2). Bu tür kalsifikasyonlar arasında vasküler, yağ nekrozu, kist duvarı, meme asinileri içinde biriken kalsiyum sütü, cilt ve sekretuar hastalık kalsifikasyonları belirtilebilir (70, 74, 75).

Eşlik eden kitle bulgusu olmaksızın sadece mikrokalsifikasyon nedeniyle yapılan biyopsilerin %25–35’inde malignite saptanmakta ve bunların büyük çoğunluğunda (%50–75) tümör in situ evrede yakalanmaktadır (71). Meme kanserinin en erken bulgularından biri olarak kabul edilen mikrokalsifikasyonları doğrulukla gösterebilen tek radyolojik modalite mamografidir.

Kalsifikasyonlar şekillerine göre 4 grupta toplanabilir (70, 74): 1. Yuvarlak, üniform, düzgün, punktat kalsifikasyonlar. Genellikle benigndirler ve biyopsi gerektirmezler (BIRADS kategori 3). 2. Amorf, silik, punktat kalsifikasyonlar malignite açısından hafif derecede kuşkuludur ve biyopsi endikasyonu vardır (BIRADS kategori 4A). 3. Heterojen veya pleomorfik kalsifikasyonlar şekil, büyüklük ve yoğunluk açısından üniform değildirler. (BIRADS kategori 4B). İnce ya da kaba granüler olarak da adlandırılırlar. Biyopsi endikasyonu vardır. 4. İnce, lineer, dallanan, irregüler kalsifikasyonlar malignite açısından ileri derecede kuşkuludur (BIRADS kategori 4C- 5). Çoğunlukla grup halinde görülür ancak ilerlemiş hastalıkta segmenter dağılım da gösterebilirler. Yüksek grade’li duktal karsinomlarda görülen bu kalsifikasyonların şekil ve dağılımı tümörün intraduktal yayılımının göstergesidir (74).

## **Asimetrik Yoğunluk**

Asimetrik parankimal yoğunluk sık görülebilmektedir (BIRADS kategori 3). Fokal asimetrik yoğunluklarda dansitenin nonhomojen olması, değişik projeksiyonlarda lezyonun şekil değiştirmesi ya da sadece tek planda izlenmesi, konturların konkav olması, beraberinde parankimal distorsiyon, mikrokalsifikasyon veya palpabl kitle saptanmaması bu görünümün daha çok benign olduğunu düşündürür. Kuşkusu varsa, USG ve gerekirse MRG ile incelenmelidir. İnvaziv lobüler karsinom asimetrik yoğunluk şeklinde bulgu

verebilir. Hematolojik hastalıkların meme tutulumu da bu şekilde bulgu verebilir. Beraberinde kuşkulu palpasyon bulgusu olan olgularda biyopsi düşünülmelidir (70, 71).

### **Yapısal Distorsiyon**

Memede trabeküler yapıların meme başı dışında herhangi bir odağa doğru toplanmaları halinde parankimal distorsiyondan bahsedilir. Mamografide lezyonun belirgin bir gövdesi olmaması, distorsiyonun tek projeksiyonda daha belirgin izlenmesi görünümün daha çok benign karakterde olduğunu düşündüren bulgulardır. (70, 76). Meme kanseri dışında, birçok benign lezyon da mamografide distorsiyon şeklinde bulgu verebilmektedir. Bununla birlikte anamnezde operasyon veya travma gibi bilinen özellikler olmayan hastalarda malignitenin ekarte edilebilmesi için kesin biyopsi endikasyonu vardır (BIRADS kategori 4) ve biyopsinin eksizyon şeklinde olması önerilmektedir (77).

Mamografi ve USG temel görüntüleme yöntemleri olmasına rağmen, değinilen nedenler nedeni ile meme kanseri görüntülemesinde yeni tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Yüksek yumuşak doku kontrastı, kesitsel ve multiplanar görüntülemeye izin vermesi, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı incelemelere olanak sağlaması ile, tüm vücutta olduğu gibi, manyetik rezonans görüntüleme meme kanseri görüntülenmesinde de tamamlayıcı bir tanı aracı haline gelmiştir. Son yayınlarda memenin malign lezyonlarının saptanmasında duyarlılığı en yüksek yöntemin manyetik rezonans görüntüleme olduğu gösterilmiştir. Çeşitli yayınlarda duyarlılığı %90-95, özgüllüğü % 37-97 arasında değişmektedir (65, 66, 78-80). Kontrastlı dinamik çalışmaların eklenmesi ile duyarlılık ve özgüllük değerleri yükselmektedir. Ek olarak son yıllarda hızlı görüntüleme sekanslarının geliştirilmesi, software teknolojisindeki ve postprosesing teknolojisindeki gelişmeler ile uygulamaya giren spektroskopi ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerin kullanılması ile özgüllük değerleri daha da yükselmektedir (78,80).

Manyetik rezonans görüntülemenin meme incelemesindeki endikasyonları arasında; kanserin gerçek boyutunun ve multisentrisitesinin gösterilmesinde mamografi, ultrason ve fizik muayeneden duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması nedeni ile preoperatif değerlendirmede (78,79), postoperatif rezidü tümör dokusunun değerlendirilmesi (79), kuşkulu fizik muayene ardından yapılan negatif konvansiyonel incelemeler sonrası lezyon varlığının saptanması, yüksek riskli genç hasta popülasyonunun değerlendirilmesi, meme

implantlarının değerlendirilmesi, meme kanseri cerrahisi sonrası nüks lezyonların saptanması bulunmaktadır (80). Tüm bunlara ek olarak, son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle neoadjuvant kemoterapi sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntülemenin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (81-83).

Tüm yararlılıklarına rağmen memede manyetik rezonans görüntülemenin bir çok limitasyonu mevcuttur. Tüm manyetik rezonans görüntülemelerde olduğu gibi vücutlarında kardiyak pace-maker olanlar, metalik oküler protez ve fragmanlar, ferromanyetik vasküler klipler, metalik implantları olan hastalarda görüntüleme kontrendikedir. Mutlak kontrendikasyonlar dışında en önemli limitasyonu, meme kanserinin önemli bir göstergesi olan mikrokalsifikasyonları belirlemede yetersizliğidir (84).

Ayrıca menstrüel siklus sırasında meme dokusunda izlenen değişiklikler özellikle premenstrüel dönemdeki hastalarda sorun oluşturmaktadır. Özellikle premenopozal dönemde fibroglandüler doku ve benign meme lezyonları, malign lezyonları taklit edecek şekilde kontrast tutulumu gösterebilmektedir. Siklusun ikinci yarısında stroma gevşer, hormonların uyarısı ile meme dokusunda ödem izlenir. Normal meme dokusu menstrüasyon öncesi haftada kontrast tutulumu gösterebilir. Yalancı negatiflikleri önlemek için en uygun proliferatif faz olan ikinci menstrüel siklus döneminde görüntüleme yapmamak ve siklusun 6 ile 16. günleri arasında görüntüleme yapmaktır. Ancak bu her zaman mümkün olmamaktadır. Bu aşamada da fonksiyonel manyetik rezonans sekansları devreye girebilmektedir (85).

Manyetik rezonansın bir diğer dezavantajı oldukça pahalı ve ulaşılması zor bir yöntem olmasıdır.

#### **2.4.2. Difüzyon Görüntüleme**

Difüzyon MRG; akut serebral infarktı değerlendiren primer inceleme yöntemidir. Difüzyon MRG ayrıca son zamanlarda over, pankreas, prostat, karaciğer ve meme gibi organların değerlendirilmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Serebral ve pankreatik tümörlerde çevre dokuya göre artmış hücre yoğunluğu difüzyon kısıtlanmasına neden olur. Benzer mekanizma meme kanserindeki difüzyon kısıtlanmasını da gösterebilir. ADC' nin benign-malign meme kitleleri ayırımında faydalı olduğu, ADC ve hücre yoğunluğu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (86-88).

Meme MRG günümüzde meme kanserini saptama, tanı ve evrelemede yaygın olarak kullanılmaktadır. T1A ve T2A imajlar, dinamik kontrastlı görüntülerden önce rutin olarak alınır. T1A ve T2A imajlar tümör yapısı ve doku komponentini gösterebilmesine rağmen, meme lezyonlarını saptama ve karakterize etmede yetersiz kalabilmektedir. Difüzyon MRG dokuların biyolojik karakterlerini tanımlar ve meme kanserlerini saptamada daha fazla bilgi verebilir (88).

Difüzyon, Brownian hareket adı verilen moleküllerin hareketleri sonucu oluşur. Çevrede sınırlayıcı bir yapı yoksa bu hareket her yöne doğru rastlantısal olarak devam eder, bu tür difüzyona izotropik difüzyon adı verilir. Hücre zarı gibi sınırlayıcı yapıların varlığında difüzyon yöne bağlı olmak zorundadır. Bu tür difüzyona da anizotropik difüzyon adı verilir. Normal dokulardaki sınırlanmamış difüzyon, enfarkt gibi sitotoksik ödeme yol açan durumlarda hücre şişmesine bağlı olarak yavaşlar, yani difüzyon sınırlanmıştır (68, 88). Difüzyon MRG' nin temel özelliği doku içindeki su moleküllerinin hareketlerini yansıtması, böylece doku integrasyonu hakkında bilgi sağlamasıdır. Konvansiyonel MRG'de su molekülleriyle doku içindeki difüzyon olayının, elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok küçüktür. Difüzyon MRG'de ise çok güçlü manyetik gradiyentler eşliğinde eko-planar sekansı kullanılarak su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır (22).

Dokudaki difüzyonu ölçebilmek için kullanılacak sekansa, biri 180 derece pulsunun önüne, diğeri arkasına olmak üzere güçleri eşit iki adet güçlü gradient (difüzyon gradientleri) eklenir. Eksite edilen protonlar birinci gradientle defaze, ikinci gradientle refaze edilirler. Bu süreçte protonların defaze ve refaze olan miktarı aynı olduğundan güçlü bir sinyal elde edilir. İki gradient arasında, ortamdaki protonlar hareket nedeniyle faz farkları oluşturmuşsa refaze olan miktarda azalma olur ve sinyal azalır. ADC haritaları elde etmek için biri difüzyon gradientli diğeri gradientsiz iki görüntü alınır. ADC değeri bu iki görüntünün sinyal oranlarının negatif logaritmasıdır (68).

Difüzyon MRG'deki kimyasal shift ve suseptibilite artefaktları paralel görüntüleme yöntemleri (eko-planar görüntüleme) ile azaltılabilir ve bu difüzyon MRG'nin nöroradyoloji dışında başka alanlarda da kullanılabilmesine imkân tanımıştır. Paralel görüntüleme ile faz kodlama basamakları azaltılır ve k space doldurulurken zaman kazancı sağlanır (86).



Eko-planar difüzyon MRG'de matematiksel ADC değerleri iki ana yöntemle ölçülmektedir. Birincisi Stejskal-Tanner formülüdür, diğeri ise ADC haritası üzerinden yapılan doğrudan ölçümdür. Her ikisinde de öncelikle istenilen bölge ve bölgelerde ROI (region of interest) ve/veya piksel lens ölçümleri alınır. ROI istenildiği kadar geniş olabilir. Piksel lens ise 1'den 16'ya kadar pikseli kapsayabilir. Bu ölçümler alındıktan sonra ADC değerini bulmak için Stejskal- Tanner formülünden veya ADC haritasında piksel değerlerinden hesaplama yapılır.

Stejskal-Tanner formülü şöyledir:  $ADC = -(1/b) \ln (S/S_0)$ . Burada  $S_0$ ,  $b=0$  veya  $b=50$   $sn/mm^2$  T'deki piksel değeridir (T=trace). S ise  $b=1000$   $sn/mm^2$ 'deki piksel değeridir.  $\ln$  doğal logaritmadır ve  $1/b$ 'deki  $b=1000$ 'dir.

İkinci yöntem olan ADC haritasında piksel değerinden doğrudan hesaplama ise çok daha kolay ve güvenilirdir. Örneğin bir ADC haritasında elde ettiğimiz piksel değeri veya ortalama ROI değeri 84.35 ise, bu 0.84 olarak ifade edilip  $10^{-3} mm^2/sn$  ile çarpılır.

ADC değer ölçümleriyle birlikte difüzyon MRG bir fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak tanı ve ayırıcı tanıda önemli katkılar sağlayabilmektedir. Kontrast madde kullanımına gerek olmaması uygulamanın kolay olup görüntülerin saniyeler içinde elde edilebilmesi önemli avantajlardır (22).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Olgu Seçimi**

Bu çalışmaya Mart 2009-Aralık 2011 tarihleri arasında KTÜ Farabi Hastanesinde mamografi ve/veya ultrasonografi ile memelerinde muhtemel benign karakterde (BIRADS-3) kitle tespit edilen, şüpheli klinik-muayene bulguları ya da pozitif aile öyküsüne sahip kadın olgular dahil edildi. Çalışma ile ilgili yerel etik kurul onayı alındı ve tüm olgular MRG çekimi öncesi tetkik hakkında bilgilendirildi.

Çalışmaya alınan olgulara T2 ağırlıklı görüntüler ve difüzyon ağırlıklı görüntülerin kombine edildiği kontrastsız bilateral meme MRG tetkiki yapıldı. MRG tetkikini kabul etmeyen ve MRG çekimi için kontrendikasyonu olan hastalar ile mamografik ya da ultrasonografik olarak tespit edilen kitlenin MRG görüntülerde karşılığının bulunmadığı hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil kadın olgular kesin tanı için takibe alındı. Meme MRG bulguları, kitlelerin varsa biyopsi sonuçlarıyla, yoksa takip mamografi ve/veya USG bulguları ile korele edildi. En az bir yıllık takipte stabil olan kitleler de benign kabul edildi.

#### **3.2. MRG Tekniği**

Tüm hastaların meme MRG incelemeleri KTÜ Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalında bulunan 1.5-T MR cihazı (Siemens Magnetom Symphony) ile prone pozisyonunda ve çift meme koili kullanılarak yapıldı.

Rutin olarak tüm hastalardan yağ baskısız TSE T2 ağırlıklı aksiyal (TR/TE, 4,500/97; matriks, 384x512; kesit kalınlığı, 3mm, görüntüleme alanı (FOV), 320x320) ve difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edildi. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, 2D spin eko eko-planar görüntüleme (EPI) sekansı (4,000/94; matriks, 192x192; kesit kalınlığı, 3mm)

kullanılarak aksiyal planda yapıldı. Difüzyon ağırlıklı görüntüler ortalama 150 sn'de elde olundu. Her bir kesit için üç farklı b değeri (50, 400 ve 1,000 sn/mm<sup>2</sup>) kullanıldı. Difüzyon gradiyentleri birbirine dik olarak 3 ayrı yönde (x,y,z) uygulandı. 50 ve 1,000 sn/mm<sup>2</sup> b değerleri ile ham görüntülerden sistem tarafından ADC haritaları oluşturuldu ve formüle göre ADC değerleri hesaplandı:  $ADC = -(1/b) \ln (S2/S1)$ . (S2 ve S1, 1,000 ve 50 b değerindeki sinyal intensiteleri).

### **3.3. Radyolojik Analiz**

Olguların MR imajları Siemens Leonardo iş istasyonu üzerinde değerlendirildi. T2 ağırlıklı imajlarda kitleler lokalize edilip kontur, boyut ve sinyal intensiteleri değerlendirildi. Sistemin ham difüzyon ağırlıklı görüntülerden oluşturduğu ADC haritalarında bu kitleler lokalize edilip, manuel ROI kullanılarak kitlelerin ADC değerleri ölçüldü. Ölçümler üç kez tekrarlanarak bu üç değerlerin ortalaması alındı ve kitlenin ortalama ADC değeri olarak kaydedildi.

### **3.4. Kesin Tanı**

Kesin tanıları, biyopsi yapılan 23 olgudaki 24 kitlede histopatolojik inceleme sonuçları ile, 15 olgudaki 24 kitlede ise takip ile konuldu. En az 1 yıllık takipte USG ve/veya mamografi ile stabil olduğu izlenen kitleler benign olarak kabul edildi.

### **3.5. İstatistik Analiz**

Meme kitlelerinin benign-malign ayrımında difüzyon ağırlıklı MRG sekansının etkinliği tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma ve yüzdeler ile ifade edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Mart 2009-Aralık 2011 tarihleri arasında USG ve/veya mamografi ile memesinde muhtemel benign karakterde kitle (düzgün sınırlı, oval, dörtten az sayıda lobülasyonu olan, cilde paralel yerleşimli, solid kitle) saptadığımız, şüpheli klinik-muayene bulguları ya da pozitif aile öyküsüne sahip 38 olguyu çalışmamıza dâhil ettik. Bu olgularda klinik olarak mevcut risk faktörleri tablo 1’de listelenmiştir.

Kitleleri 10mm’den küçük olan iki olgu, bu kitleler ADC haritalarında lokalize edilemediğinden çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Hastaların yaşları 15 ile 69 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $34.16 \pm 0.15$  idi. 38 hastada toplam 48 kitle mevcuttu. 31 hastada tek meme kitlesi, dört hastada iki meme kitlesi ve üç hastada ikiden çok meme kitlesi mevcuttu. Saptanan kitlelerin boyutları 6mm ile 55mm (ortalama  $18 \pm 8$  mm) arasında değişiklik göstermekte idi.

Ultrasonografik ve/veya mamografik incelemede 48 kitlenin tamamı düzgün sınırlı idi. 48 kitlenin 28’i ovoid (%58.3), 20’si ise yuvarlak (%41.7) şekilli idi.

**Tablo 1. Klinik Risk Faktörlerine Göre Hasta Gruplarının Dağılımı**

<b>Risk Faktörü</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>Yüzde</b>
Ele gelen kitle	31	81.6
Postmenapozal dönemde yeni tanı	3	7.9
Ele gelen kitle+ailede meme kanseri öyküsü	2	5.3
Postmenapoz+ele gelen kitle	1	2.6
Ailede meme kanseri öyküsü	1	2.6

T2 ağırlıklı MRG’de 48 kitleden 26’sı fibroglandüler dokuya kıyasla hipointens, 22’si ise hiperintens karakterde idi. ADC haritalarında kitlelerin ADC değerleri  $0.78 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn ile  $2.42 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn arasında değişiklik göstermekteydi.

Daha önce aynı MRG cihazı ve aynı görüntüleme parametrelerini kullanarak yapmış olduğumuz Difüzyon MRG çalışmasında (Contribution of Diffusion –Weighted Imaging to Dynamic Contrast-Enhanced MRI in the Characterization of Breast Tumors, AJR2011; 196:210-217) meme tümörlerinin benign-malign ayrımında ADC eşik değerini  $0.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak belirlemiştik. Bu çalışma içinde bu eşik değeri kullandık. ADC değeri  $0.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  ve üzerinde olan kitleleri benign, ADC değeri  $0.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 'nin altında olan kitleleri ise malign kabul ettik. 38 hastada saptadığımız 48 kitleden 47'sini ADC değerlerine göre benign, bir tanesini malign (Resim 1) olarak değerlendirdik.

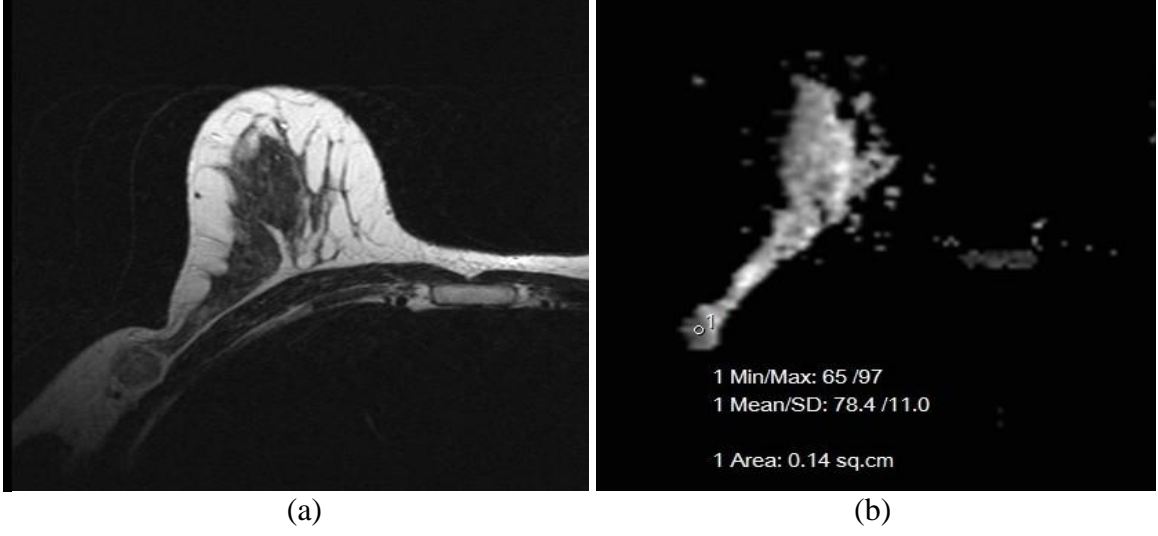
Kesin tanıları 23 olgudaki 24 kitleye tru-cut ya da eksizyonel biyopsi sonrası histopatolojik inceleme ile konuldu. Bu olgulardan bir tanesi malign tanı alırken diğer 23 kitle benign tanı aldı. Histopatolojik tanıları tablo 2'de listelenmiştir.

**Tablo 2. Biyopsi Yapılan 24 BIRADS Kategori 3 Kitlenin Histopatolojik Tanıları**

Kitlelerin histopatolojik tanısı		Sayı	Toplam
<b>Malign</b>	Az diferansiye invaziv duktal karsinom +insitu karsinom	1	<b>1</b>
	Fibroadenom-fibrokistik değişiklikler	19	
	Yağ-bağ doku	1	
<b>Benign</b>	Tübüler adenom	1	<b>23</b>
	Atipik epitelyal hiperplazili fibroadenom	1	
	Atipik duktal epitelyal hiperplazi-kolumnar hücreli değişiklikler-sklerozan adenozis	1	
		1	

15 hasta meme MRG sonuçlarının muhtemel benign olarak yorumlanması üzerine biyopsiden vazgeçti. Klinik ve radyolojik takibe alınan bu olgulardaki 24 kitlenin tümü en az 1 yıllık takipte stabildi ve benign olarak değerlendirildiler.

Benign tanı alan 47 kitlenin ortalama ADC değeri  $1.41 \times 10^{-3} \pm 0.31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  idi. Malign tanı alan bir olgudaki kitlenin ADC değeri ise  $0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  idi. Standart radyolojik tetkikler ile muhtemel benign karakterde olarak değerlendirilen ancak şüpheli klinik-muayene bulguları ya da pozitif aile öyküsünün varlığı nedeniyle biyopsiye yönlendirilen 48 kitlenin tümü Difüzyon MRG ile doğru tanı aldı.

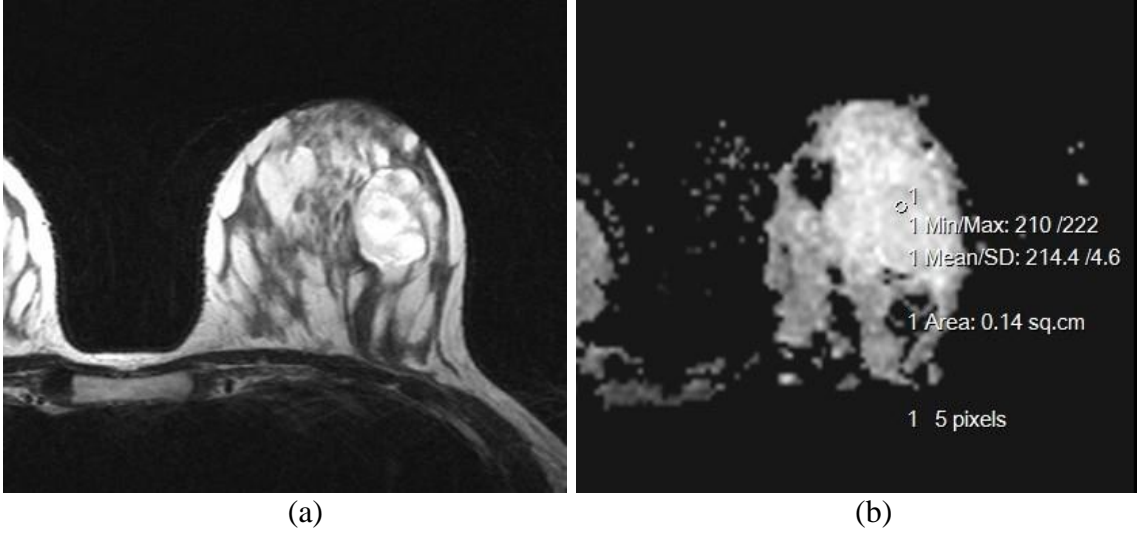


**Resim 1. Memede ele gelen kitle şikayeti olan, USG'de düzgün konturlu, yuvarlak, solid-kistik alanlar içeren heterojen hipoekoik kitlesi bulunan 31 yaşında bayan olgu**

(a) T2 ağırlıklı görüntüde düzgün sınırlı, yuvarlak, hiperintens kitle lezyonu

(b) ADC haritasında kitleden ölçülen ADC değeri  $0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olup malignite ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

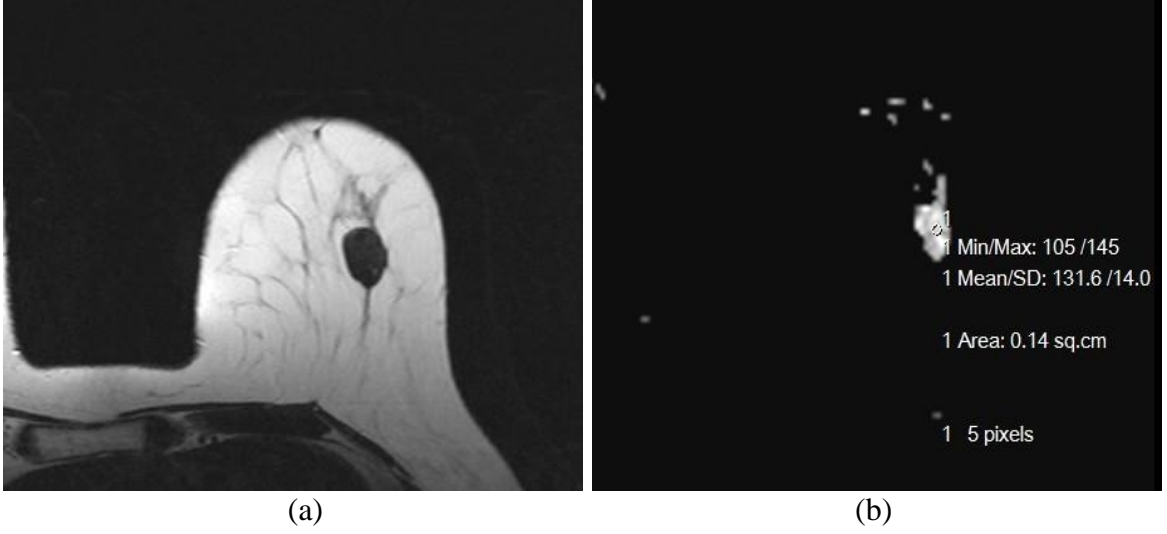
Kitleye histopatolojik olarak insitu odaklar içeren az diferansiye invaziv duktal karsinom+insitu karsinom tanısı kondu.



**Resim 2. Annede meme kanseri öyküsü olan, USG’de düzgün konturlu, yuvarlak, solid-kistik alanlar içeren heterojen hipoekoik kitlesi bulunan 24 yaşında bayan olgu**

(a) T2 ağırlıklı görüntüde lobüle konturlu, düzgün sınırlı, yuvarlak, hiperintens kitle  
 (b) ADC haritasında kitleden ölçülen ADC değeri  $2.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olup benignite lehinedir.

Kitleye histopatolojik olarak fibroadenom tanısı kondu.

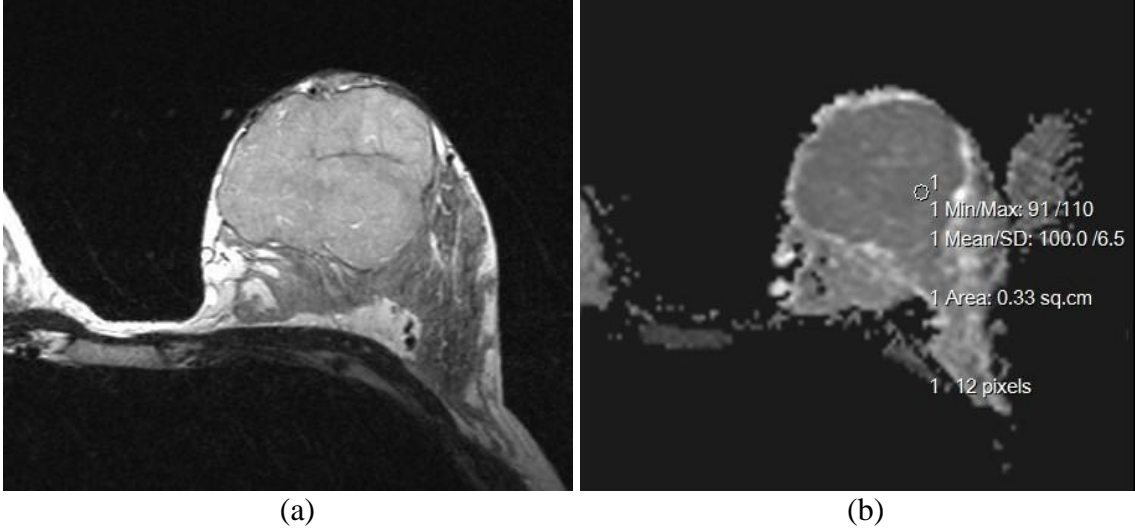


**Resim 3. Memede ele gelen kitle şikayeti olan, USG’de düzgün konturlu, ovoid, cilde paralel yerleşimli hipoeoik solid kitlesi bulunan 52 yaşında bayan olgu**

- (a) T2 ağırlıklı görüntüde düzgün sınırlı, ovoid, hipointens kitle  
 (b) ADC haritasında kitleden ölçülen ADC değeri  $1.31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olup benignite lehinedir.

Kitle ultrasonografik olarak 1 yıllık takipte stabil olarak izlendi.





**Resim 4. Memede ele gelen dev kitle şikayeti olan, USG'de makrolobüle, düzgün konturlu, cilde paralel yerleşimli, heterojen hipoeoik solid kitlesi bulunan 17 yaşında bayan olgu**

(a) T2 ağırlıklı görüntüde makrolobüle konturlu, düzgün sınırlı, yuvarlak, hiperintens kitle

(b) ADC haritasında kitleden ölçülen ADC değeri  $1.00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olup benignite lehinedir.

Kitleye histopatolojik olarak tübüler adenom tanısı kondu.

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser olup her yıl yaklaşık 600.000 yeni olgu tespit edilmektedir. (89). Ülkemizde ise her yıl yaklaşık 30.000 kadın meme kanserine yakalanmaktadır. Meme kanseri kadınlarda kanserden ölüm nedenlerinin de başında gelmektedir. Erken tanı sayesinde tedavi edilme ihtimali ve yaşam beklentisi artmaktadır.

Mamografi, meme kanserinin erken tespitinde kullanılan yöntemlerin en önemlisi ve etkilisidir. Mamografi günümüzde meme kanserine bağlı ölümleri azalttığı randomize konrollü çalışmalarla ortaya konmuş tek tarama testidir. Ancak mamografinin sensitivitesi 50 yaş üzerinde yağlı meme paterninde %98 iken, genç hastalardaki dens meme paterninde %30'lara kadar düşebilmekte, hatta bu oran meme kanseri için yüksek risk taşıyan olgularda daha da düşmektedir. Ultrasonografi, özellikle dens memelerde kitlelerin tespitinde mamografinin tamamlayıcısı pozisyonundadır. Ancak USG mikrokalsifikasyonları ve birçok in situ kanseri saptamada başarısızdır. Yöntemin operatöre olan bağımlılığı, zaman alıcı olması, yalancı pozitifliğinin fazla olması da dezavantajlarıdır.

Mamografi ve ultrasonografinin birlikte kullanımına rağmen meme kanserinin tespitinde istenen duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşılamamıştır. Bu gereksinim yeni arayışlara yol açmış ve MRG memenin incelenmesinde giderek artan sıklıkta kullanılan bir radyolojik görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. MRG; yüksek kontrast rezolüsyonuna sahip, multiplanar görüntü alabilme yeteneği olan, iyonizan radyasyon içermeyen, dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak tanıyan bir radyolojik yöntemdir (3, 90). İnvaziv meme kanserin saptanmasında konvansiyonel tetkiklerle karşılaştırıldığında en yüksek duyarlılığa sahip görüntüleme yöntemi olmakla birlikte yanlış pozitifliklerinin fazla olması nedeniyle sadece seçilmiş olgularda kullanılması önerilmektedir. Preoperatif tümör evrelemesi, erken postoperatif dönemde rezidü tümörün gösterilmesi, aksiller lenf nodu metastazı olan

olgularda primer tümörün araştırılması, yüksek riskli olgularda tarama, meme kanserli olgularda tedavi sonrası gelişen nükslerin saptanması ve implant rüptürlerinin değerlendirilmesi meme MRG'nin en önemli kullanım endikasyonlarıdır.

Dinamik kontrastlı meme MRG, invaziv meme tümörlerinin tespitinde %85-99 duyarlılığa sahiptir (3, 12). Ancak gadolinium esaslı kontrast ajanın iv uygulama koşulu, çekim zamanının uzunluğu, maliyetin yüksekliği kullanımı sınırlamaktadır (13). Ayrıca özgüllüğü düşüktür ve bu oran ortalama %72 olarak bildirilmektedir (91). MRG'nin meme kanseri tespitindeki özgüllüğünü artırabilmek için yeni teknikler üzerinde çalışılmıştır. Bunlardan biri de Difüzyon MRG'dir. Difüzyon MRG yakın zamanda klinik uygulamaya giren, kontrast madde kullanımına gerek olmayan, maliyeti düşük, çekim süresi oldukça kısa (1-2 dakika) fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olup meme tümörlerinin benign ve malign ayrımında % 86-97 duyarlılık ve % 86-100 özgüllüğe sahiptir (27-29).

Meme lezyonlarının benign malign ayrımında difüzyon MRG'nin etkinliği ile ilgili 2010 yılında yapılan bir meta analiz çalışması yapılmıştır. (92). Çalışmaya Haziran 2009 tarihinden önce yapılmış, farklı patolojik tanıları içeren, en az 10 benign ve 10 malign olmak üzere en az 30 lezyonun dahil edildiği, histopatolojik analiz, USG, mamografi ya da MRG ile takipli lezyonları kapsayan toplam 13 çalışma dahil edilmiştir. 615 malign, 349 benign lezyonu kapsayan bu meta analiz çalışmasında DAG' in benign-malign ayrımındaki duyarlılığı %95, özgüllüğü %95 olarak belirlenmiştir. Ayrıca Difüzyon MRG'nin dinamik kontrastlı MRG ile birlikte kullanımının meme MRG'nin özgüllüğünü %13 oranında arttırabildiği bildirilmiştir (93). Difüzyon ağırlıklı görüntülemede, difüzyon miktarının sayısal ölçümü için kullanılan ADC değeri, tümörün hücresel yoğunluğu ile doğrusal negatif korelasyon göstermektedir (25).

Meme kanserinin erken tanısında görüntüleme yöntemlerinde ciddi gelişmeler sağlanmış olmakla birlikte, hiçbir görüntüleme metodu tek başına yeterli değildir. Öte yandan bu hastalıkta hiçbir disiplin tanı ve tedavi sürecini tek başına tamamlama yetisine de sahip değildir. Bu nedenle yaklaşık 20 yıllık bir dönemde radyolojik yöntemlerin yorumlanmasında disiplinler arası standardizasyon sağlanabilmesi için BIRADS (Breast Imaging Reporting And Data System) sınıflandırması kullanılmaya başlanmıştır. Böylece memede tespit edilen değişikliklerin malignite riski açısından değerlendirilmesi yapılarak, düşük risk grubu hastaların gereksiz invaziv girişimlerden kurtarılması sağlanmakta, orta-

yüksek risk grubu hastaların ise malign-benign ayrımının yapılmasına yönelik duyarlılığın oluşması ve malign çıkan olguların da erken evrede tanınması ve tedavi edilmesi mümkün olabilmektedir (94).

Düzgün ve keskin konturlu, yuvarlak, oval veya makrolobüle kitleler muhtemel benign olarak değerlendirilirler ve BIRADS 3 kategorisinde yer alırlar. BIRADS 3 grubunda olan lezyonlarda malignite oranı genel olarak %2'nin altındadır. Takipler sırasında kanser tanısı alan BIRADS 3 kitlelerde prognozun tarama sırasında saptanan kanserlerden farklı olmadığı bildirilmektedir. Bu lezyonlarda biyopsiye gerek olmayıp, kısa aralıklarla (6 ay aralıklarla 2 yıl) takiplerinin uygun ve güvenli olduğu belirtilmektedir (95). Ancak ileri yaş, ailede meme kanseri öyküsünün varlığı, kitlenin ele gelen boyutta olması gibi bazı relatif klinik risk faktörlerinin varlığı nedeniyle birçok BIRADS 3 kitle biyopsiye yönlendirilmektedir. Örneğin meme görüntüleme birliğinin mamografi ile ilgilenen radyologları üzerinde eğilim belirlemek amaçlı yapılan bir çalışmada hekimlerin %82'si 2cm'den büyük BIRADS 3 kitleler için biyopsi önerisinde bulunmanın daha doğru bir yaklaşım olacağını belirtmişler (96). Uygulayıcılar arasında kitleler için uygulanacak boyut, yaş ve ele gelme ile ilgili kriterlerde geniş farklılıklar izlenmektedir. Bu durum ise hem negatif biyopsi oranını artırmakta, hem de hastaya fazladan stres yüklemekte, morbiditeyi ve maliyeti arttırmaktadır.

G. Oswald ve arkadaşlarının yaptığı, USG ve mamografide benign morfolojik kriterlere (BIRADS 3) sahip ele gelen kitlesi olan 147 hastayı kapsayan çalışmada (97) , 46 hasta biyopsi neticesinde, 101 hasta ise kitleleri en az 2 yıllık takipte stabil izlendiği için benign tanı almışlardır. Çalışma sonuçlarına göre, ele gelen ancak USG ve mamografide benign morfolojik kriterlere sahip kitle lezyonlarında malignite oranı %2' den az olarak bulunmuştur (97). Sickles E. 1403 non-palpable BIRADS 3 kitleyi içeren takip çalışmasında (98) yaş ve tümör boyutu ile kanser olasılığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş. Bu çalışmada takiplerde değişim gösteren 113 kitleye biyopsi yapmış ve 19 (%1.4) kanser saptamış. BIRADS 3 kitlelerde kanser olasılığının ileri yaş ve tümör boyutu ile birlikte minimal bir artış göstermekle birlikte fark çok az olduğu için istatistik anlamlılık ifade etmediğini ve bu kitlelerin yaş ve boyut kriterine bakılmaksızın takip edilmesi gerektiğini belirtmiştir.

Çalışmamızda, BIRADS 3 kitlesi olan ancak klinik risk faktörü bulunan 38 hastadaki 48 kitleden 24'üne biyopsi yapıldı ve bir tanesinin histopatolojisi malign olarak belirlendi.

Klinik ve radyolojik takibe alınan diğer 24 kitle ise en az 1 yıllık takipte stabildi. Kanser prevalansı çalışmamızda % 2 olarak bulundu olup bu sonuç literatür ile uyumlu oldu.

Daha önce aynı MRG cihazı ve aynı görüntüleme parametrelerini kullanarak yapmış olduğumuz, 84 şüpheli meme lezyonunun Difüzyon ve kontrastlı MRG ile incelendiği çalışmamızda (93), malign lezyonların ortalama ADC değerini  $0.75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ , benign lezyonların ortalama ADC değerini  $1.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak bulmuş ve ROC analizi ile ADC sınır değerini  $0.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak belirlemiştik. Yeni çalışmamızda da bu eşik değerini kullandık. USG ve/veya mamografik incelemede memelerinde BIRADS 3 kitle tespit edilen klinik risk faktörü mevcut 38 kadın olgudaki 48 kitleden 47'si difüzyon ağırlıklı görüntülerde ADC değeri  $0.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 'nin üstünde olduğu için benign, bir tanesi ise ADC değeri sınırın altında olduğu için malign olarak değerlendirildi. Malign olarak değerlendirdiğimiz bu kitlenin ADC değeri ise  $0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  idi ve histopatolojik tanısı in situ odaklar da içeren az diferansiye invaziv duktal karsinom geldi. Difüzyon MRG ile benign olarak değerlendirdiğimiz 23 kitlenin tümünün ise biyopsi / izlem ile belirlediğimiz kesin tanıları benign idi. Benign kitlelerin ortalama ADC değeri  $1.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0.31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  idi. Difüzyon MRG ile şüpheli BIRADS 3 kitlelerin tümünün benign-malign ayrımını doğru bir şekilde yapabildik.

Ancak difüzyon MRG'nin bazı sınırlılıkları mevcuttur. Geometrik rezolüsyonu düşük olup 10 mm'den küçük kitlelerin lokalize edilmesi mümkün olmayabilmektedir. Biz de iki hastadaki kitleleri difüzyon görüntülerde lokalize edemediğimizden bu hastaları çalışma kapsamı dışında bırakmıştık. Yine bu tür küçük kitlelerde kitleyi lokalize etseniz bile parsiyel hacim etkisinden dolayı ADC değerinin yanlış ölçülmesi riski doğmaktadır. Ayrıca difüzyon MRG basit bir yöntem olsa bile MRG için kontraendikasyonu olan (kalp pili, metal protez, klostrorofobi) hastalarda kullanılamamaktadır. Yöntemin bir diğer sınırlılığı ise kitlelerin benign malign ayrımında oldukça etkin olmasına rağmen kitlesel olmayan lezyonlarda aynı etkinliğe sahip değildir ve meme kanserlerinin sadece %70'i kitle olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışma sınırlı bir hasta grubunu içerdiği için tek başına bu sonuçlar ile yorum yapılması zor görülmektedir. Ancak %70'lere varan negatif meme biyopsi oranlarını azaltabilmek için ucuz, hızlı, basit ve objektif kriterlere ihtiyaç olduğu aşikardır. Çalışmaya dahil ettiğimiz klinik olarak şüpheli BIRADS 3 kitleler malignite beklentisinin çok düşük olduğu bir grup olup negatif biyopsilerin sadece sınırlı bir kısmından sorumludur. Ancak

difüzyon MRG'nin bu olgularda kullanımı etkin görünmektedir. Zaten asıl olarak biyopsisi değil de radyolojik takibi gereken bu klinik şüpheli kitlelerde difüzyon MRG gibi hızlı, ucuz, basit ve değerlendirmesi sayısal ölçüme dayandığı için objektif olan bir yöntemin kullanım ile benignitenin teyidi klinisyeni rahatlatarak gereksiz biyopsiye yönlendirmeleri azaltabilir. Ayrıca prognozu etkilemediği belirtilse de izlem sürecini beklemeden malignitenin erken aşamada yakalanması mümkün olabilir.

Ancak asıl negatif biyopsi oranlarının kaynağını BIRADS 4 lezyonlar oluşturmaktadır. Malignite beklentisinin %5 ile 95 arasında değişiklik gösterdiği bu lezyonlarda en azından BIRADS 4A (düşük olasılıklı şüpheli) lezyonlarda difüzyon MRG'nin kullanımının değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız. Yöntemin başarısının daha geniş çalışma grupları ile teyidi gerekmektedir. Böylece oldukça yüksek olan negatif biyopsi oranlarının ve buna bağlı maliyetlerin, hasta morbiditesinin ve meme kliniklerindeki iş yükünün düşürülmesi mümkün olabilecektir.

## 6. SONUÇLAR

Difüzyon MRG, meme kitlelerinin karakterizasyonu için ek bilgiler içermesi, çok hızlı ve kolay elde olunabilmesi, değerlendirmesinin objektif olması ve kontrast maddeye gerek duyulmaması nedeniyle, düşük kanser riski olan kitlelerin karakterizasyonunda standart inceleme protokolüne—mamografi ± USG—dahil edilebilir. Yöntem en azından düşük kanser beklentili kitlelerde negatif biyopsi oranlarını azaltabilir. Ancak tek başına ya da yüksek kanser beklentili olgularda tümör karakterizasyonu için kullanımı yeterli bilimsel kanıt olmadıkça uygun değildir.

## 7. ÖZET

### **RADYOLOJİK OLARAK MUHTEMEL BENİGN (BIRADS-3) KARAKTERDE ANCAK KLİNİK OLARAK ŞÜPHELİ MEME KİTLELERİNİN BENİGN-MALİGN AYRIMINDA DİFÜZYON MRG'NİN ROLÜ**

Amaç; mamografi ve/veya USG ile memelerinde muhtemel benign karakterde (BIRADS-3) kitle saptanan ve klinik risk faktörlerinin (ileri yaş, ailede meme kanseri öyküsü, kitlenin ele gelen boyutta olması) varlığı nedeniyle biyopsiye yönlendirilen kadın olgularda, Difüzyon MRG'nin malign-benign ayırımındaki etkinliğini saptamaktır.

Mart 2009-Aralık 2011 tarihleri arasında, mamografi ve/veya ultrasonografi ile memelerinde BIRADS-3 karakterde kitle tespit edilen, şüpheli klinik-muayene bulguları ya da pozitif aile öyküsüne sahip 38 kadın olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışma ile ilgili yerel etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan olgulara 1.5 Tesla MR sistemi kullanılarak T2 ağırlıklı görüntüler ve Difüzyon ağırlıklı görüntülerin kombine edildiği kontrastsız bilateral meme MRG tetkiki yapıldı. Manuel ROI kullanılarak kitlelerin ADC değerleri ölçüldü. ADC eşik değeri olarak daha önce yapmış olduğumuz çalışmada bulduğumuz  $0.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  kullanıldı. Meme MRG bulguları, kitlelerin varsa biyopsi sonuçlarıyla, yoksa takip mamografi ve/veya USG bulguları ile korele edildi. En az bir yıllık takipte stabil olan kitleler benign kabul edildi.

Otuzsekiz kadın olguda saptadığımız 48 kitlenin 47'si benign, bir tanesi malign tanı aldı. Benign kitlelerin ortalama ADC değeri  $1.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0.31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  idi. Malign tanı alan kitlenin ADC değeri ise  $0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  idi. Difüzyon görüntüleme, 48 kitlenin tümünde doğru sonuç verdi.

Difüzyon MRG; düşük kanser riski olan meme kitlelerin karakterizasyonunda standart inceleme protokolüne - mamografi ± USG - dahil edilebilir. Yöntem, düşük kanser beklentili kitlelerde negatif biyopsi oranlarını azaltabilir.



## 8. SUMMARY

### **THE ROLE OF DIFFUSION MRI IN THE BENIGN-MALIGNANT DIFFERENTIATION OF RADIOLOGICALLY PROBABLY BENIGN (BIRADS-3) CLINICALLY SUSPICIOUS BREAST MASSES**

Purpose of this study is to determine the efficacy of Diffusion weighted MRI in differentiation of malignant from benign in patients with mammography or sonographically detected probably benign breast mass (BIRADS-3) but directed to biopsy because of the presence of clinical risk factors (age, family history of breast cancer, mass sized palpable).

Between March 2009 and December 2011, 38 female cases with mammography or sonographically diagnosed probably benign breast masses who had clinically suspicious findings or positive family history were included in this study. Approval for the study obtained from the local ethical committee. Cases were examined with 1.5 Tesla MRI unit. T2 weighted and Diffusion-weighted MRI images were obtained without contrast administration. ADC values were measured from the ADC maps with the use of manuel ROIs. As ADC threshold for the benign-malignant differentiation we used  $0.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  which was obtained from our previous DWI study. Breast MRI findings were correlated with the biopsy results or follow-up mammography or USG findings in the absence of biopsy results. Stable masses on at least one year follow-up were considered as benign.

Fourty seven of the 48 masses in 38 female patients were diagnosed as benign and one as the malignant. Average ADC value of the benign masses was  $1.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0.31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  and of the malignant mass was  $0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ . Diffusion images were correctly characterized all of the 48 breast masses.

Diffusion-weighted MRI can be included into the standard research protocol - mamografi ± USG - for the characterization of the breast masses with low cancer risk. Method can reduce the negative biopsy rates in the masses with a low risk of cancer.

## 9. KAYNAKLAR

1. Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2004;42(5):919-934
2. Mehmet Ali Eryılmaz, Ömer Karahan, Barış Sevinç, Serden Ay, Seher Cıvcık: Meme kanseri taramalarının etkinliği: *The Journal of Breast Health* 2010, Vol: 6 No:4
3. Szabo BK, Aspelin P, Wıberg MK, et al. Dynamic MR imaging of the breast analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. *Acta Radiol.* 2003; 44: 379-386.
4. Macura KJ, Ouwerker R, Jacobs MA, et al. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics* 2006; 26: 1719-1734.
5. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, et al. Diagnostic architecture and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology* 2006; 238: 42-53
6. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *Jama* 2004; 292: 2735-2742.
7. Wiener JI, Schilling KJ, Adami C, et al. Assessment of suspected breast cancer by MRI: a prospective clinical trial using a combined kinetic and morphologic analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 878-886.
8. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003; 98: 468-473.
9. Heywang-Kobrunner SH, Bick U, Bradley WG, et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 2001; 11:531-546 .
10. Kaiser WA. (Magnetic resonance tomography of the breast. The results of 253 examinations.) *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 1351-1357.

11. Kinkel K, Helbich TH, Esserman LJ, et al. Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic criteria and interobserver variability. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 35-43.
12. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity-time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999;211:101-110.
13. Savannah C. Partridge, PhD, Wendy B. DeMartini, MD, Brenda F. Kurland, PhD, et al. Differential Diagnosis of Mammographically and Clinically Occult Breast Lesions on Diffusion –Weighted MRI: *Journal of magnetic resonance imaging* 31: 562-570 (2010)
14. Fischer U, Kopka L and Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999; 213: 881-888
15. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology* 2001; 219: 484-494.
16. Jacobs MA, Barker PB, Bluemke DA, et al. Benign and malignant breast lesions diagnosis with multiparametric MR imaging. *Radiology* 2003; 229: 225-232.
17. Huang W, Fisher PR, Dulaimy K, et al. Detection of breast malignancy: diagnostic MR protocol for improved specificity. *Radiology* 2004; 232: 585-591.
18. Pediconi F, Catalano C, Occhiato R, et al. Breast lesion detection and characterization at contrast-enhanced MR mammography: gadobenate dimeglumine versus gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 2005; 237: 45-56.
19. Preda A, Novikov V, Moglich M, et al. Magnetic Resonance characterization of tumor microvessels in experimental breast tumors using a slow clearance blood pool contrast agent (carboxymethyldextran-A2-Gd-DOTA) with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2005; 15: 2268-2275.
20. Morakkabati-Spitz N, Leutner C, Schild H, et al. Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI. *Eur Radiol* 2005; 15: 2010-2017.
21. Oshida K, Nagashima T, Ueda T, et al. Pharmacokinetic analysis of ductal carcinoma in situ of the breast using dynamic MR mammography. *Eur Radiol* 2005; 15: 1353-1360.
22. Şener RN: Difüzyon MRG’ de ‘ apperent diffusion coefficient’ (ADC) değerleri. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* (2001) 7: 460-463
23. Demir Öİ, Obuz F, Sagol Ö, Dicle O: Karaciğer kitlelerinin ayırıcı tanısında difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin tanıya katkısı, *Diagn İnterv Radiol* 2007; 13: 81-86

24. Nicky H.G.M. Peters, MD, PhD, Koen L. Vincken, PhD, Maurice A.A.J. van den Bosch, MD, PhD, et al. Quantitative Diffusion Weighted Imaging for Differentiation of Benign and malignant Breast lesions: The Influence of the Choice of b-Values: *Journal of magnetic resonance imaging* 31:1100-1105 (2010)
25. Fernanda Philadelpho Arantes Pereira, Gabriela Martins, Eduardo Figueiredo, et al. Assessment of Breast Lesions with Diffusion-Weighted MRI: Comparing the Use of different b-Values: *AJR* 2009; 193:1030-1035
26. Edwards EMC, De Souza NM. Diffusion weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer. *Cancer Imaging* 2006;6: 135-143
27. Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, et al. Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 319-324.
28. Lalitha Palle, Balaji Reddy: Role of diffusion MRI in characterizing benign and malignant breast lesions: *Indian J Radiol Imaging/November 2009/Vol 19/Issue 4*
29. Gladys G.Lo, MD, Victor Ai, FRCR, John K.F.Chan, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Breast Lesions: First Experiences at 3T: *J Comput Assist Tomogr/Volume 33, Number 1, January/February 2009*
30. Sosthene M, Meye JF, Ngou-Mve JP, Mendome G, Mounanga M. Nonpalpable breast lesions: correlation of the BIRADS classification and histological findings. *Sante* 2006;3: 179-83.
31. Menteş Ö, Öztürk E, Uğurel Ş, et al. Palpe edilemeyen meme lezyonlarında kanser riskini belirlemede BIRADS kategorizasyonu, yaş ve öykünün önemi. *Meme Sağlığı Dergisi* 2008; 4:151-6.
32. Kerlikowske K, Smith Bindman R, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med* 2003;139: 274-84.
33. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. In: *Thorax: Breast*. Moore KL.4th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999; 72–79.
34. April EW. Clinically Anatomy. In: *Introduction to Clinically Anatomy: Breast*. 3rd edition. Williams&Wilkins A Waverly Company, 1996; 12–14.
35. Egan RL. *Breast Imaging Diagnosis and Morphology of the Breast Disease*. Newyork: WB Saunder Company, 1998; 33: 230
36. Üstün E. *Meme Radyolojisi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1992; 143-230.
37. Ünal M. *Genel Cerrahi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1995: 279-296.

38. 38. Arthur C. Guyton, MD, John E. Hall, PhD: Guyton and Hall, Textbook of medical physiology
39. 39. Kopans DB. Breast Imaging. Third edition. Philadelphia: Lippincott, 2007: 48-75.
40. Seyrek İ. Temel Cerrahi, İkinci Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi 2002;835-892.
41. Kuzey GM. Temel Patoloji. 1. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi 2007.
42. Stavros AT. Breast Ultrasound. Philadelphia: Lippincot Williams, Wilkins 2004.
43. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. Çevikbaş U (çev editörü). Temel patoloji. İkinci baskı. İstanbul: Nobel ve Yüce Yayınevleri. 1995:641.
44. Kopans DB. Breast Imaging. Philadelphia: Lippincott, 1989: 220-223.
45. Facius M, Renz DM, Neubauer H et al. Characteristics of ductal carcinoma in situ in magnetic resonance imaging. Clin Imaging. 2007; 31(6): 394-400.
46. Robbins SL, Kumar V. Pathology. Philadelphia: Saunders Company. 1987:855-872.
47. Sutton D. Textbook of Radiology and Imaging In the Breast. Seventh edition. New York: Michael JM, 2002:1451-1488.
48. Tükel S. Meme Görüntüleme Yöntemleri. Ankara: Antıp A.Ş. yayınları. 2001;1-55.
49. Mercado CL, Bena DH, Oken SH, Singer CI, Cangiarella J. Papillary lesions of the Breast at Percutaneous core-needle biopsy. Radiology 2006; 238:801-808.
50. Memiş A. Meme Lezyonlarında Mamografik Değerlendirme. Türkiye Klinikleri Radyoloji Dergisi 1997; 1: 12-25.
51. Yenidünya S., Akyol G., Uluoğlu Ö. Memenin Benign ve Malign Lezyonlarında Patolojik Yaklaşım. Türkiye Klinikleri Radyoloji Dergisi 1997; 1: 26-35.
52. Cardenosa G. Breast Imaging Companion. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001:231-269.
53. Heywang-Köbrunner S.H, Dershaw D.D, Schreer I. Diagnostic Breast Imaging. Mammography, Sonography, Manyetic Resonans Imaging, and Interventionel Procedures. Second edition, 2001; 252-310.
54. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. Curr Opin Obstet Gynecol. 2005; 17(1):55-60

55. Tavassoli FA. Pathology of the breast. Norwalk, Conn: Appleton and Lange: 1992; 294-347.
56. Stavros AT, thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology 1995; 196:123-134.
57. Mendelson EB, Tobin CE, Merritt CRB et al. Marginal analysis of breast masses with high resolution US (abstract). Radiology 1994; 193(P);177.
58. Szabó BK, Apselin P, Wiberg MK, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. Eur Radiol 2003; 13:2425-2435.
59. Cole-Beuglet C, Soriano RZ, Kurtz AB et al. Ultrasound analysis of 104 primary breast carcinomas classified according to histopathologic type. Radiology 1983; 147:191-196.
60. Carol M Rumack, Stephanie R Wilson, J William Charboneau. Diagnostic ultrasound; the breast. 1998:751-789.
61. Belli P, Costantini M, Romani M, Pastore G. Role of magnetic resonance imaging in inflammatory carcinoma of the breast. Rays. 2002; 27(4):299–305.
62. Leung JWT. Screening mammography reduced morbidity of breast cancer treatment, AJR 2005; 184: 1508–1509
63. Mahesh M. Digital Mammography: An Overview, Radiographics 2004; 24: 1747–1760
64. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27, 825 patient evaluations. Radiology 2002; 225: 165–175
65. Davis PL, Staiger MJ, Haris KB, et al. Breast cancer managements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. Breast Cancer Res Treat 1996; 37(1):1–9.
66. Kacel GM. Detection of breast cancer with conventional mammography and contrast enhanced MR imaging. Eur Radiol 1998;8: 194–200.
67. American College of Radiology. ACR breast imaging reporting and data system (BIRADS): breast imaging atlas. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.)
68. Tuncer E. Klinik Radyoloji 2. Baskı. Bursa: Nobel-Güneş Tıp Kitabevi. 2008

69. Jackson VP. The current role of ultrasonography in breast imaging. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 116170.
70. Hashimoto BE, Bauermeister D. Approach to mammographic analysis. In: *Breast Imaging: a correlative atlas*. New York, Stuttgart: Thieme 2003;3-18.
71. Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. Additional diagnostic evaluation of screening findings and solving of problems in symptomatic patients. In: *Diagnostic Breast Imaging 2nd ed*. Stuttgart, New York: Thieme 2001;396-470.
72. Bassett LW. Imaging of breast masses. *Radiol Clin North Am* 2000;38(4):669-692.
73. Sickles EA: Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results of 3,184 consecutive cases. *Radiology* 1991;179:463- 468
74. Tabar L, Dean PB. *Teaching atlas of mammography*. Stuttgart, New York: Thieme; 2001.
75. Lanyi M. differential diagnosis of microcalcifications. In; Friedrich M, Sickles EA, eds. *Radiological diagnosis of breast diseases*. Berlin-heidelberg: Springer, 2000: 89-136.
76. Bun PAM, Muller JW, Dronkers DJ. Mammographic findings and their interpretation. In: Dronkers DJ, Hendriks JHCL, Holland R, Rosenbusch G, eds. *The practice of mammography: pathology, technique, interpretation, adjunct modalities*. Stuttgart, New York: Thieme; 2002;184-219.
77. Reynolds HE. Core needle biopsy of challenging benign breast conditions: a comprehensive literature review. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1245-1250.
78. Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol*. 1997; 24(2):94–108.
79. Sardanelli F, Melani E, Ottonello C et al. Magnetic resonance imaging of the breast in characterizing positive or uncertain mammographic findings. *Cancer Detect Prev*. 1998; 22(1):39–42
80. Yang WT, Lam WW, Cheung H et al. Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. *J Ultrasound Med*. 1997;16(12): 791–7.
81. Wasser K, Sinn HP, Fink C, Klein SK. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*. 2003; 13(6):1213–23.

82. Jacquillat C. Neoadjuvant chemotherapy in the conservative Management of breast cancer: a study of 252 patients. *Recent Results Cancer Res* 1989;115: 36.
83. Beriwal S, Schwartz GF, Komarnicky L. Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: long-term results. *Breast J.* 2006;12(2): 159–64.
84. Goscin CP, Berman CG, Clark RA. Magnetic resonance imaging of the breast. *Cancer Control.* 2001; 8(5):399–406
85. Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology* 1997; 203(1):145–9.
86. Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, et al. Diffusion- weighted Imaging Of Breast Cancer with the Sensitivity Encoding Technique: Analysis of the Apparent Diffusion Coefficient Value. *Magnetic Resonance in Medical Science* 2004;3:79-85.
87. Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H, et al. Apparent Diffusion Coefficients of Breast Tumors: Clinical Application. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* 2008; 7: 23-29.
88. Park MJ, Cha EU, Kang BJ, Ihn YK, Baik JH. The Role of Diffusion- Weighted Imaging and Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Values for Breast Tumors. *Korean J Radiol* 2007; 8: 390-396.
89. American Cancer of Society (ACS). How many women get breast cancer in 2008? [www.cancer.org/cancer reference information](http://www.cancer.org/cancer/reference/information).
90. Rankin SC. MRI of the breast. *Br J Radiol.* 2000; 73: 806-818.
91. Peters NHGM, Borel Rinkes IHM, Zuithoff NPA, et al. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology* 2008; 246:116-124
92. Xin Chen, Wen-ling Li, Yi-li Zhang, et al. Meta-analysis of quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesions: Chen et al. *BMC Cancer* 2010, 10: 693
93. 93. S. Kul, A. Cansu, E. Alhan, et al. Contribution of Diffusion –Weighted Imaging to Dynamic Contrast- Enhanced MRI in the Characterization of Breast Tumors, *AJR*2011; 196:210-217
94. Smith SA, Saslow D, Sawyer D, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 141-69.
95. Oswald Graf, MD, Thomas H.Helbich, MD, Gottfried Hopf, MD, Claudia Graf, PhD, Edward A.Sickles, MD: Probably Benign Breast Masses at US: Is Follow-up an Acceptable Alternative to Biopsy?: *Radiology: Volume 244: Number 1-July 2007*



96. Hall FM. Statistics, opinions, and controversies among expert mammographers. *Breast Dis* 1993; 6: 173-175
97. Oswald Graf, MD, Thomas H.Helbich, MD, Michael H.Fuchsjaeger, MD, et al. Follow-up of Palpable Circumscribed Noncalcified Solid Breast Masses at Mammography and US: Can Biopsy Be Averted? : *Radiology* 2004; 233:850-856
98. Scikles E, Nonpalpable, circumscribed, noncalcified solid breast masses: likelihood of malignancy based. *Radiology* 1994; 192: 439-442