

**T. C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI**

**MALİGN MEME LEZYONLARININ FARKLI HİSTOPATOLOJİK  
TİPLERİNDE DİFÜZYON AĞIRLIKLILIKLI MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME İLE APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT (ADC)  
DEĞERLERİNDEKİ FARKLILIKIN SAPTANMASI, HÜCRESEL  
ALAN/STROMA ORANI (HA/S) VE HİSTOPATOLOJİK  
SONUÇLARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. NEVİN KÖREMEZLİ**

**İZMİR – 2015**

**T. C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI**

**MALİGN MEME LEZYONLARININ FARKLI HİSTOPATOLOJİK  
TİPLERİNDE DİFÜZYON AĞIRLIKLIL MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME İLE APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT (ADC)  
DEĞERLERİNDEKİ FARKLILIĞIN SAPTANMASI, HÜCRESEL  
ALAN/STROMA ORANI (HA/S) VE HİSTOPATOLOJİK  
SONUÇLARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. NEVİN KÖREMEZLİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. PINAR BALCI**

**İZMİR – 2015**

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi sırasında, her aşamada destek olan tez danışmanım Sn. *Prof. Dr. Pınar BALCI*'ya, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren Sn. *Doç. Dr. Merih GÜRAY*'a, klinik olarak bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Sn. *Doç. Dr. Ali SEVİNÇ*'e, istatistik çalışmalarında verdiği destekler için Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ' a, asistan Dr. Ceyda ŞAHAN' mamografi ve meme MR incelemelerini gerçekleştiren tüm çalışma arkadaşlarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ başta olmak üzere, tüm DEÜTF Radyodiagnostik Anabilim Dalı öğretim üyelerine şükranlarımı sunarım.

**Dr. Nevin KÖREMEZLİ**

## İÇİNDEKİLER:

<b>1. Giriş ve Amaç .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Genel Bilgiler .....</b>	<b>3</b>
2.1. Meme embriyolojisi, fizyolojisi ve anatomisi .....	3
2.2. Malign Meme Lezyonları .....	7
2.2.1. Karsinoma İn Situ .....	7
2.2.1. 1. Duktal Karsinoma İn Situ (DKIS) .....	7
2.2.1. 2. Lobüler Karsinoma İn Situ (LKIS) .....	8
2.2.2. İnvaziv Meme Kanserleri .....	8
2.2.2.1. İnvaziv Duktal Karsinom (IDK) .....	8
2.2.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinoma (ILK).....	8
2.2.2.3. Medüller Karsinom .....	9
2.2.2.4. Müsinöz Karsinom .....	9
2.2.2.5. Papiller Karsinom .....	9
2.2.2.6. Tubuler Karsinom .....	10
2.2.2.7. İnflamatuar Karsinom.....	10
2.2.2.8. Memenin Paget Hastalığı .....	10
2.2.2.9. Lenfoma, Lösemi.....	10
2.2.2.10. Metaplastik karsinom, sarkomlar, metastatik meme Lezyonları.....	11
<b>3. Memede Görüntüleme Yöntemleri .....</b>	<b>11</b>
3.1. Mamografi .....	11
3.2. Ultrasonografi .....	14
3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	14
3.3.1. Meme MRG Endikasyonları .....	18
3.3.2. Görüntüleme Tekniği .....	21
3.3.3. Değerlendirme Kriterleri.....	23
3.4. Difüzyon Ağırlıklı MRG .....	26
<b>4. Gereç ve Yöntem .....</b>	<b>35</b>
<b>5. Bulgular .....</b>	<b>38</b>
<b>6. Tartışma.....</b>	<b>50</b>
<b>7. Sonuç.....</b>	<b>61</b>
<b>8. Özetler.....</b>	<b>62</b>

8.1. Türkçe Özet .....	62
8.2. İngilizce Özet .....	64
<b>9. Olgu Örnekleri .....</b>	<b>66</b>
<b>10. Kaynaklar .....</b>	<b>79</b>

## **KISALTMALAR**

**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme

**T:** Tesla

**TE:** Time of echo

**TR:** Time of repetition

**T1A:** T1 ağırlıklı

**T2A:** T2 ağırlıklı

**ADC:** Apparent Diffusion Coefficient

**DAG:** Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

**SE:** Spin echo

**TSE:** Turbo spin echo

**GRE:** Gradient echo

**FSE:** Fast spin echo

**FFE:** Fast field eko

**STIR:** Short Time Inversion Recovery

**SPIR:** Spectral Saturation Inversion Recovery

**EPI:** Echoplanar Imaging

**RARE:** Rapid acquisition with relaxation enhancement

**DKİS:** Duktal karsinoma in situ

**LKİS:** Lobuler karsinoma in situ

**İDK:** İnvaziv duktal karsinom

**İLK:** İnvaziv lobuler karsinom

**MM:** Mamografi

**kV:** Kilovolt

**mA:** Miliamper

**CC:** Kraniokaudal

**MLO:** Mediolateral oblik

**ACR :** Amerikan Radyoloji Koleji

**BI-RADS:** Breast Imaging Reporting and Data System

**USG:** Ultrasonografi

**f:** Salınım frekansı( $\mu\text{Hz}/\text{sn}$ )

**g:** Gyromanyetik sabit ( $\mu\text{Hz}/\text{Tesla}$ )

**Bo:** Dış manyetik alan gücü (Tesla)

**RF:** Radyofrekans

**FID:** Free induction decay

**FOV:** Field of view

**ROI:** Region of interest

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Süt kristası

**Şekil 2:** Sagital kesitte normal memenin glandüler ve duktal anatomisi

**Şekil 3:** Memenin normal anatomisi

**Şekil 4:** Memenin arter ve venleri

**Şekil 5:** Memenin lenfatik drenajı

**Şekil 6:** Zaman-kontrastlanma eğrileri

**Şekil 7:** İzotropik ve anizotropik difüzyon

**Şekil 8:** Spin eko difüzyon MR diyagramı

**Şekil 9:** Malign, İDK, İLK' de eşik ADC değeri için yüksek duyarlılık gösteren ROC eğrileri

**Şekil 10:** HA/S oranı belirleme programı



## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo 1:** Aksiyel ve sagittal planda elde edilen DAG

**Tablo 2:** Konvansiyonel meme görüntüleme yöntemi ile saptanan lezyonların lokalizasyonu

**Tablo 3:** Meme lezyonlarında BI-RADS sınıflamasının dağılımı

**Tablo 4:** Tanıda kullanılan girişimsel-cerrahi uygulamaları

**Tablo 5:** Meme lezyonlarının farmakokinetik eğri tipleri

**Tablo 6:** Farmakokinetik eğrilerin histopatolojik alt tiplere göre dağılımı ve yüzdesi

**Tablo 7:** Histopatolojik derecenin dağılımı ve yüzdesi

**Tablo 8:** Histopatolojik alt tiplerin derece dağılımı

**Tablo 9:** Difüzyon kısıtlılığı sayısal ve yüzde dağılımı

**Tablo 10:** Histolojik alt tiplerde nekroz varlığı

**Tablo 11:** Histolojik alt tiplerde ortalama ADC değeri

**Tablo 12:** Malign doku ve alt tiplerde eşik ADC değerlerinde duyarlılık-seçicilik

**Tablo 13:** Nekroz ve ADC ilişkisi

**Tablo 14:** Malign lezyon histopatolojik derece-ortalama ADC değeri

**Tablo 15:** BIRADS tiplerinde HA/S oranındaki değişim

**Tablo 16:** Boyut ortalaması ile HA/S oranı arasındaki ilişki

**Tablo 17:** HA/S oranı ve derece arasındaki ilişkiyi gösteren tablo

**Tablo 18:** Malign lezyon alt tiplerinin HA/S ve ortalama ADC değerleri

**Tablo 19:** HA/S oranı düşük-yüksek grupta ortalama ADC değeri

**Tablo 20:** Literatürde ve çalışmamızda malign lezyonların ADC değerleri

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri ülkemizde kadınlarda en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra en çok ölümlü sonuçlanan kanser tipidir. Meme kanseri kadınların önemli sağlık sorunlarından biri olup erken tanısı önemlidir. Tarama yöntemleri ile mortalite azaltılabilmektedir (1). Ülkemizde ve dünyada halen en sık kullanılan tarama yöntemi mamografidir (MM). Meme lezyonlarının taranması ve saptanmasında MM %69–90 duyarlılık ile temel yöntem olma özelliğini korumakta olup yoğun meme parankiminde duyarlılık oranı % 48' e düşmektedir (2,3,4). MM taraması ile %25 - %40 oranında mortalite azaltılmaktadır. Ancak MM ve ultrasonografi (USG) gibi konvansiyonel yöntemler ile meme lezyonları her zaman gösterilemeyebilir. Yoğun meme dokusu olan genç hastaların ya da implant komşuluğundaki meme dokusunun değerlendirilmesi, cerrahi geçirmiş ve radyoterapi görmüş memenin değerlendirilmesi konusunda konvansiyonel yöntemler yetersiz kalabilmekte ve bazı problemler yaşanabilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi bu gibi durumlarda meme lezyonlarını değerlendirmede giderek artan sıklıkta tercih edilen radyolojik yöntem olmaktadır (1,5).

İyonizan radyasyon içermeyen MRG, kontrast rezolüsyonu yüksek bir inceleme yöntemi olmasının yanı sıra multiplanar ve dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak tanınması nedeniyle konvansiyonel meme inceleme yöntemlerine ek olarak uygulanabilen ve tanı koydurucu konuma gelmiş bir incelemedir. Yeni gelişen teknik gelişmeler, daha güçlü gradientlerin yapılması, elde edilen verilerin hızlı bir şekilde değerlendirilebileceği bilgisayar programların geliştirilmesi ile hızlı sekanslar ve fonksiyonel incelemeler gerçekleştirilebilmektedir. Bu teknik gelişmeler sayesinde çekim süresi kısaltılıp, görüntü kalitesi artırılarak hareket artefaktları en aza indirilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) bu hızlı MRG sekanslarından biridir (6).

DAG temeli bir voksel içerisindeki su moleküllerinin mikroskobik hareketi sonucu geliştirilmiş olup ilk defa Le Bihan ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve 1990' lı yılların ortalarında klinik kullanımda yerini almıştır. DAG özellikle nöroradyolojik incelemelerde serebral iskemik olayların tanısında kullanılmıştır. Bunun yanı sıra diğer vücut bölgelerindeki tümörlerin tanısında ve değerlendirilmesinde katkı sağlamaktadır (7). İlk olarak 1997 yılında Engländer ve arkadaşları memede DAG için insan memesini adres göstermiş olup o zamandan beri yapılan birçok klinik çalışmada DAG' nin meme lezyonunu değerlendirmede ve malign-benign ayrımında oldukça yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak meme görüntülemesinde tanısal rolü olan DAG henüz Breast Imaging and Reporting Data

System (BI-RADS) kılavuzuna dahil edilmemiştir (6). Ei Kahouli ve arkadaşları 3.0 Tesla konvansiyonel meme MRG' ye DAG ekleyerek tanısal doğrulukta artış göstermiştir. DAG' de difüzyon katsayısı için 'apparent diffusion coefficient' (ADC: görünen difüzyon katsayısı) terimi kullanılmakta olup herhangi bir lezyondan elde edilen ADC değerleri tümör dokusunun selülaritesi ile paralellik göstermektedir. Bu özelliği ile malign lezyonların preoperatif dönemde karakterizasyonu ve postoperatif dönemde nüks tümör saptanmasına katkı sağlamaktadır (8).

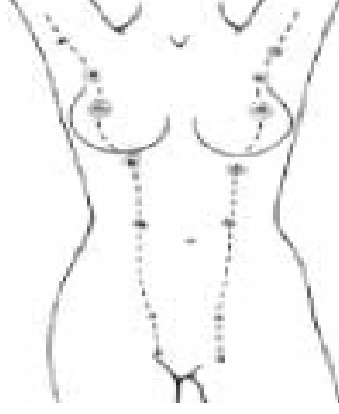
Bu çalışmada malign meme lezyonlarının farklı histopatolojik tiplerinde DAG ile saptanan anormal sinyal değişikliklerinin saptanması, ADC değerlerindeki farklılığın belirlenmesi ve bu değerlerin, hücresel alan/stroma (HA/S) ve histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ, FİZYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

#### 2.1.1. Meme Embriyolojisi

Embriyonal hayatın 6. haftasında gövdenin antero-lateralindeki ektodermden epidermisin altındaki mezenşime penetrasyon ile apokrin bir bez olan meme gelişimi başlar. Meme bezleri epidermisin bant şeklinde kalınlaşması ile meme çizgisi şeklinde gelişir. Bu çizgi yedi haftalık bir embriyoda, gövdenin her iki yanında üst ekstremité tabanından alt ekstremité ve gövde birleşim bölgesine dek süt çizgisi olarak da bilinen ektodermal kantlantı olarak uzanır (9). (Şekil 1). Bu oluşumdan kısa bir süre sonra, meme çizgisini oluşturan epidermis katlantılarının büyük çoğunluğu kaybolur ancak, küçük bir kısmı torasik bölgede sebat eder ve bir alt katman olan mezenşimal doku içerisine invajine olur. Süt çizgisinin yetersiz silinmesi %2-6 oranında aksesuar meme dokusunun gelişimine neden olmaktadır. Aksiller bölge aksesuar meme dokusunun en sık yerleştiği bölgedir. Beşinci aydan itibaren 15-20 adet solid kordon, dermisin bağ dokusunu aralayarak içeriye doğru tomurcuklanarak büyür. Primitif süt kanalları tüm fetal yaşam boyunca büyümeye ve dallanmaya devam eder. Üçüncü trimester döneminde maternal cinsiyet hormonları fetal dolaşıma girer memedeki epitelyum dallanmalarının kanalizasyonuna yol açar. Böylece doğumda sayıları 15-20'yi bulan meme duktusları gelişmiş olur. Prenatal yaşamın sonunda, bu epitelyal filizler kanalize olarak laktiferöz duktusları oluştururken, solid tomurcuklanmalar da bezlerin küçük duktuslarını ve alveolusları meydana getirir. Laktiferöz duktuslar hayatın başlangıcında küçük bir epitelyal çukura açılırlar. Doğumdan hemen sonra, bu çöküntü alttaki mezenkimin proliferasyonu ile meme başını oluşturur (10). Fetus gelişiminin 32-40. haftalarında meme dokusunda lobüloalveolar yapılar, areolar kompleks gelişir ve pigmente olur. Başlangıçta kabarık olan primordium yassılaşır ve keratinleşir ardından duktusların açıldığı çöküntü gelişir. Daha sonra bu çökük bölge kabararak meme başını oluşturur (11,12).



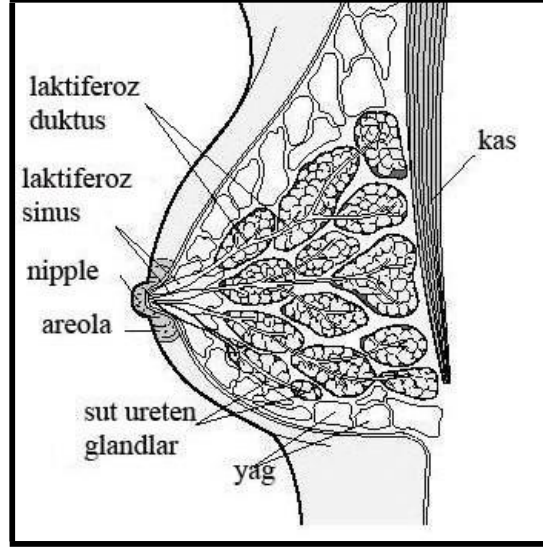
**Şekil 1.** Süt kristası

### **2.1.2. Meme Anatomisi**

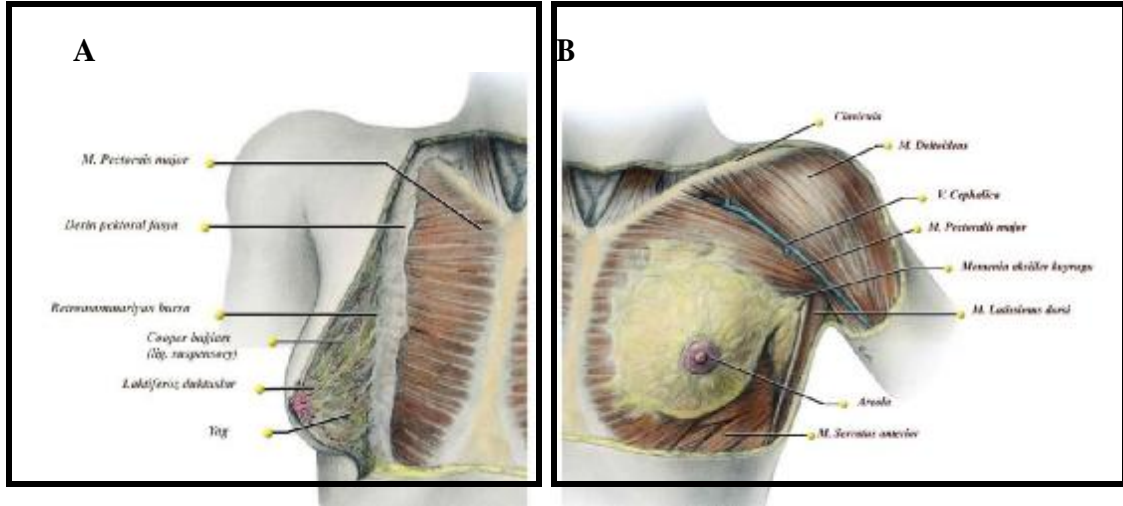
Meme göğüs ön duvarında ikinci ve altıncı interkostal aralıklar arasında medialde sternum, lateralde ön aksiler çizgi arasında yer alan apokrin bir bezdir. Toraks ön duvarında, major ve minor pectoral kas üzerinde, subkutan yağlı doku içinde yüzeysel olarak yerleşimlidir. Meme bezi birleşik tübüloalveolar yapıda yaklaşık 15-25 lobdan oluşur. Loblar arasında sıkı bir bağ dokusu ve yağ dokusu mevcuttur. Her bir meme lobu 20-40 lobülüsden oluşmaktadır. Her bir lobülüsde 10-100 arasında değişen sayıda asinüs bulunmaktadır. Asinüsler birleşerek intralobüler ve ekstralobüler segmentlerden oluşan ve memenin en küçük bölümü olan terminal duktal lobüler üniteleri, terminal duktuslar da birleşerek subsegmental duktusu, bunlarda birleşerek segmental (laktifer) duktusu oluşturmaktadır. Segmentleri drene eden toplayıcı duktuslar 1-2 mm çapında olup 2-5 mm çapındaki subareolar süt sinüslerine ve meme başına açılmaktadır (11,13). (**Şekil 2**). Memenin şekil, büyüklük ve fizyolojisi kadının hayatı boyunca sürekli değişmektedir. Puberteden sonra her bir menstruel siklusta gonadotropik hormon düzeylerindeki artışa bağlı, gebelik ve laktasyonda progesteron ve prolaktin artışına bağlı glandüler doku artışı gözlenmektedir. Menapozda ise memelerde involüsyon izlenmektedir.

Areola meme santralinde yer alan pigmente meme başıdır. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde rengi daha da koyulaşmaktadır. Meme dokusunun 2/3'ü pektoralis major kasının, 1/3'ü ise serratus anterior kasını örten derin pektoral fasya üzerinde oturmaktadır. Meme dokusu ile derin pektoral fasya arasında gevşek bağ dokusundan oluşan bir potansiyel boşluk (retromammarian bursa) bulunmaktadır. Bu alan içerdiği az

miktarda yağ sayesinde meme dokusunun pektoral kas üzerinde sınırlı oranda hareketine izin vermektedir. Asııcı bağlar (ligamentum suspensorium = Cooper bağları) meme dokusunu deriye ve derin süperfisiyal fasyaya tutunmakta ve memenin duruşunu belirlemektedir (14). (Şekil 3)



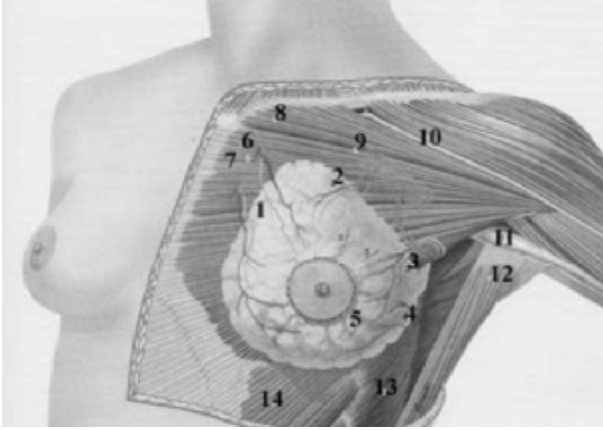
Şekil 2. Sagittal kesitte normal memenin glandüler ve duktal anatomisi



Şekil 3. A: Kraniokaudal diseksiyonda normal sağ meme anatomisi. B: Anatomik pozisyonda cilt ve süperfisiyal fasya diseksiyonu sonrasında normal sol meme anatomisi

Memenin arteriyel beslenmesi başlıca üç arter tarafından sağlanmaktadır. Memenin medial ve orta kısmını subklavian arterin dalı olan thorasika internanın perforan dalları, lateral kesimini ise aksiller arterin dalı olan arteria torasika suprema, torakoakromial arter

ve lateral torasik arter beslemektedir. Ayrıca torasik aortanın dalları olan posterior interkostal arterler de meme beslenmesine katılmaktadır (9) (Şekil 4). Meme venöz drenajı temel olarak ipsilateral aksiller vene olmakla beraber kısmen internal torasik vene de drenaj gerçekleşebilmektedir.



**Şekil 4.** Memenin arter ve venleri

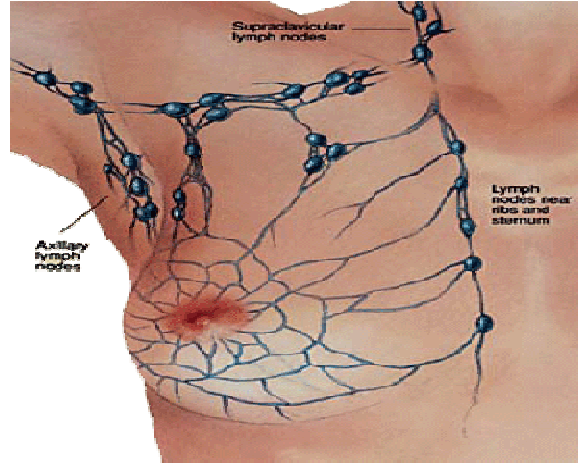
1-2; İnternal mammarian ve Torakoakromial arterlerin perforan dalları

3-4; Lateral Torasik ve torakodorsal damarlar 5; İnterkostal ven

6; İnternal mammarian ven

Memenin lenfatik drenajı metastatik yayılımda temel bir görev almakta olup başlıca aksiller yoldan olmaktadır. Aksiller lenf nodları, memenin lenf yapımının yaklaşık %75'inden sorumlu olup lateral ve alt bölümlerinin lenfatik drenajı aksiler lenf nodlarıdır. Ayrıca bu bölgenin lenfatik drenajı anterior pektoral, interpektoral, deltopektoral, supraklavikular ya da inferior derin servikal lenf nodlarına da gerçekleşebilmektedir. Parasternal (internal mamaryan) lenf nodları memenin toplam lenfatik akımının %3-25'ini almakta ve karşı tümörlerin karşı memeye metastazından sorumludur. Aksiller lenf nodlarında toplanan meme lenfi, üst ekstremitiyi drene eden subklaviyan lenfatik trunkusa, parasternal lenf nodlarında toplanan lenf ise bronkmediastinal trunkusa drene olmaktadır. Klasik olarak bu lenfatik trunkuslar baş ve boynu drene eden juguler lenfatik trunkusa dökülmektedir. Oldukça kısa bir segment süren juguler lenfatik trunkus sağda lenfatik duktusa, solda ise torasik duktusa drene olmaktadır. Bununla birlikte, birçok hastada bu duktuslar direkt olarak internal juguler ven ve subklaviyan ve bileşkesine açılarak brakiosefalik vene dökülmektedir. Bazı olgularda ise bu venlerin hepsine ayrı ayrı drenaj gerçekleşebilmektedir (Şekil 5). Meme derisinin ve areolanın lenfatik drenajının tama yakını koltuk altındadır (15).

Memenin innervasyonu dördüncü, beşinci ve altıncı interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları aracılığı ile olmaktadır. Meme dokusuna ilerleyen ince sinirler meme derisinin duysal bilgisini, kan damarları ve meme başındaki düz kasları inerve eden sempatik lifleri taşımaktadır.



**Şekil 5.** Memenin lenfatik drenajı

## **2.2. MALİGN LEZYONLAR**

### **2.2.1. KARSİNOMA IN SITU:**

#### **2.2.1.1. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS):**

Bazal membrana invazyon olmaksızın duktal epitelyal hücrelerin atipi göstermesiyle ortaya çıkmaktadır. Tüm meme kanserlerinin % 20 kadarını oluşturmaktadır. Lezyonların yaklaşık %30-50 oranında invaziv karsinoma dönüşebileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (16). Genellikle hastalar asemptomatiktir, ancak bazen meme başı çekintisi, palpabl kitle ya da Paget hastalığı da eşlik edebilmektedir. Tarama MM'lerinin artmasıyla birlikte DKİS tanısı sıklığı da artmaktadır. MM'de çoğu hastada mikrokalsifikasyon izlenmektedir. Kalsifikasyonlar duktus boyunca uzanan lineer-dallanan, ince ya da kaba granüler şekildedir. Histolojik olarak DKİS'in iki alt tipi vardır. Bunlar komedo ve non-komedo tiplerdir. Komedo tip daha agresif olan alt tipdir ve invaziv duktal karsinomla daha sık ilişkilidir. Evans ve arkadaşları 'casting' tipi kalsifikasyonların DKİS'in daha agresif alt tipleriyle ilişkili olduğunu öne sürmektedir (17). MRG, DKİS saptanması ve multifokal odak varlığının gösterilmesi bakımından MM'ye göre üstündür. Lineer, duktus boyunca dallanan ya da daha nadir olarak kümelenmiş şekilde kontrastlanma paterni gösterebilmektedir. MRG' nin DKİS saptama oranı önceki çalışmalarda %20-95 oranında belirtilmektedir (18).



### **2.2.1.2. Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS):**

Gerçek bir invaziv kanser öncülü olan DKİS'dan farklı olup karsinom değil lobüler atipi olarak kabul edilmektedir. MM'de mikrokalsifikasyon göstermemekte ve bulgu vermemektedirler. Bu nedenle tanısı güçtür. Herhangi bir nedenle yapılan meme biyopsilerinde rastlantısal olarak tanı alırlar. Toplumdaki sıklığı % 0.8 -6 arasındadır. Multifokal ve bilateral olma oranları yüksektir. Biopsi ile tanı alan olgularda 15-20 yıllık süreç içerisinde %20 oranında invaziv duktal karsinom (İDK) ya da invaziv lobüler karsinom (İLK) gelişebilmektedir (19). LKİS MM ve USG ile sıklıkla bulgu vermez ancak MRG'de özgün olmamakla birlikte proliferatif fazda artmış kontrast tutulumu şeklinde bulgu verebilmektedir (20).

## **2.2.2. İNVAZİV KARSİNOMA:**

### **2.2.2.1. İnvaziv Duktal Karsinoma (İDK):**

Tüm invaziv meme kanserlerinin %90'ından fazlası duktal kökenlidir. Terminal duktalobüler segmentten köken almaktadır. MM'de % 30-40 oranında mikrokalsifikasyon içermektedirler. Büyük çoğunluğu ya spiküle konturlu kitle lezyonu ya da irregüler konturlu lezyon olarak izlenmektedir (21). Daha nadir olarak düzgün sınırlı kitle ya da diffüz büyüme paterni de gösterebilmektedir. MM'de fokal lezyon oluşturmuş olanlar yüksek dansiteli lezyonlar şeklindedir. USG' de ise posterior akustik gölge veren spiküle ya da lobüle konturlu, hipoeoik oluşum şeklinde izlenmektedir. MM'nin saptayamadığı diffüz büyüyen lezyonlarda MRG önemli bir tanı yöntemidir (21,22).

### **2.2.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinoma:**

Meme kanserleri içerisinde % 10 ile ikinci sıklıkta izlenmektedir. Kitle formasyonu oluşturmadan stromal infiltrasyon ile büyür ve bu nedenle fizik muayene ya da klasik görüntüleme yöntemleriyle tanınması güçtür. Bilateral ve multisentrik olma özelliği invaziv duktal karsinomdan iki kat fazladır. MM'de mikrokalsifikasyon içermezler, fokal kitle veya asimetrik dansite artışı şeklinde izlenebilmektedir. Bu nedenle MM'nin duyarlılığı düşüktür. MRG'de ise multiple küçük kontrastlanan odaklar ya da diffüz parankimal kontrastlanma şeklinde bulgu verebilmektedir. MRG tümör uzanımını diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha iyi göstermektedir (23).

### **2.2.2.3. Medüller Karsinoma:**

Yüksek sellülerite gösteren bir invaziv duktal karsinom alt grubudur. Tüm meme tümörlerinin %5-7'sini oluşturmaktadır. Sıklıkla 35 yaş altı kadın hastalarda görülmektedir (24). Mamografik olarak düzgün konturlu ve yüksek dansiteli lezyon olarak izlenmektedir. USG incelemede bu lezyonlar hipoekoik iç yapıda, homojen ve düzgün konturlu olduklarında fibroadenomdan ayırt etmek güçleşir. Fibrotik stromanın az olması nedeniyle yumuşak kitleler şeklinde görülmektedir. USG' de medüller tip karsinomların ekojenitesinin bazı olgularda kistler ile karışacak şekilde olabileceği akılda tutulmalıdır. Lezyon büyük boyutlara ulaştığında santral nekroz ve bu bölgede kalsifikasyon izlenebilmektedir (21,25).

### **2.2.2.4. Müsinöz Karsinoma:**

Tüm invaziv ductal karsinomların % 2' sini oluşturur. Sıklıkla postmenopozal kadın popülasyonunda görülmektedir. Prognozu diğer invaziv karsinoma göre daha iyidir. Mamografik olarak iyi sınırlı, düzgün konturlu kalsifiye alanlar ve desmoplazi içermeyen lezyonlar olarak izlenmektedir. USG'de hipoekoik, düzgün sınırlı lezyonlardır. Bu özellikleri nedeniyle fibroadenomlar ile karışabilmektedir (21,26). Yüksek müsin içeriğinden dolayı MRG' de kendine özgü özelliklere sahip olup T2A imajlarda glandüler dokuya göre hiperintens, T1A görüntülerde ise parankime göre izo veya hipointens olmaktadır. Fibroadenom ve lenf nodu gibi T2A'daki hiperintens sinyal özelliği göstermesi nedeniyle parankim ile izointens olan birçok malign tümörden ayırmak mümkündür ancak T2A'da hiperintens görülen diğer lezyonlar olan lenf nodu ve fibroadenomun ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Müsinöz tümörlerin kontrast tutulum paternleri çeşitlilik gösterebilmektedir (27,28).

### **2.2.2.5. Papiller Karsinoma:**

Meme kanserlerinin % 1-2' sini oluşturmakta ve ileri yaşlarda görülmektedir. İDK'un daha nadir bir alt grubudur. Histopatolojik bulgusu epitelyal komponenti destekleyen fibrovasküler stromanın dallanması şeklindedir. Genellikle nodüler büyüme göstermekte, MM'de düzgün sınırlı, sıklıkla mikrokalsifikasyon içeren yüksek dansiteli, lezyonlar şeklinde izlenmektedir. Kistik özellikler de içerebilmektedir. MRG'de internal septaları olan, düzensiz kenarlı ılımlı kontrast tutan kitleler şeklinde tanımlanmaktadır (29).

#### **2.2.2.6. Tubuler Karsinoma:**

Tüm invaziv kanserlerin %1-2' sini oluşturmaktadır. Radyal skar alanlarından gelişen iyi diferansiye karsinomlardır. Yavaş büyür, prognozu oldukça iyidir. Histolojik olarak iyi diferansiye tubul formasyonlarından oluşmaktadır. MM'de spiküler konturlu, mikrokalsifikasyonu olan lezyonlar olarak izlenmektedir (13,30). MRG'de spiküle kitleler olarak ortaya çıkarlar ve radyal skar ile invaziv duktal karsinomdan ayırt etmek güçtür (27,28).

#### **2.2.2.7. Memenin Paget Hastalığı:**

Meme başı derisi ve areolanın eritem ve ülserasyon ile giden egzama benzeri reaksiyonu sonucu gelişen klinik ve patolojik bir tanıdır. Histolojik olarak meme başında deri epiteli içerisinde Paget hücreleri adı verilen malign hücreler görülmektedir. Eğer altta yatan bir meme karsinomu yoksa MM'de çoğunlukla bulgu izlenmemektedir. Kanser subareolar duktuslarda sınırlı olabilir veya meme başından dilate duktuslarla birlikte meme parankimine uzanım gösterebilmektedir. MRG' nin tumor saptamadaki doğruluk oranı oldukça yüksektir (31).

#### **2.2.2.8. İnflamatuvar Karsinoma:**

Tümör tarafından lenfatik invazyonun olduğu meme kanserleri için kullanılan bir terimdir. Prognozu oldukça kötüdür. Fizik muayenede diffüz meme ödemi, eritem, aksiller lenfadenopati gibi inflamtuvar meme hastalıklarıyla benzer bulgular vermektedir. MM'de lenfatik staz ve ödeme bağlı diffüz meme dansitesi artışı görülmektedir (32,33). MRG'de artmış ödeme bağlı T2 hiperintensitesi ve kontrast verilmesi sonrası mastit durumuna benzer şekilde diffüz kontrastlanma izlenmektedir (24,27,34).

#### **2.2.2.9. Lenfoma, Lösemi**

Memenin primer non-Hodgkin lenfoması memenin malign lezyonlarının % 0,1- 0,5' ini oluşturmaktadır. Lenfomatöz ve lösemik infiltrasyonlar genellikle dissemine hastalığın infiltrasyonları şeklinde izlenmektedir. MM'de diffüz dansite artışı, ciltte kalınlaşma parankimal noduler kitleler ve aksiller lenfadenomegali şeklinde görülebilmektedir. MRG ve bilgisayarlı tomografi eşlik eden sistemik hastalığı göstermesi nedeniyle yararlıdır (35). MRG'de T1A'da güçlü kontrast tutulumu gösteren, hipointens kötü sınırlı lezyonlar şeklindedir ve rim tarzı kontrast tutulumu da gösterebilmektedir (36).

### **2.2.2.10. Metaplastik karsinom, Sarkomlar, Metastatik meme lezyonları**

Fibrosarkomlar en sık primer meme sarkomlarıdır. Fibroadenoma benzerler ancak düzensiz konturlu, lokal infiltrasyon gösteren ve çok hızlı büyüyen kitlelerdir (26). Memenin diğer bir sarkomu da anjiosarkomdur. Meme sarkomları çok yoğun vasküler ağ içermeleri nedeniyle yoğun kontrast tutulumu göstermektedirler. Memeye metastazlar, tüm meme malignitelerinin % 1-2'sini oluşturmaktadır. Memeye en sık karşı memeden, lenfoma, malign melanom, yumuşak doku sarkomları, granülositik sarkom, akciğer karsinomu, mide, prostat, over ve serviks malignitelerinin metastazları görülmektedir. Metastazlar en sık soliter ve düzensiz konturlu kitleler şeklinde görülmektedir. Memeye metastazların % 85'i unilateral ve soliterdir (35).

## **3. MEMEDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

### **3.1. MAMOGRAFİ**

Birçok yüksek teknolojiye sahip görüntüleme yöntemi kullanılmakta olsa da mamaografi kolay ulaşılabilir olması, ucuz olması, kısa tarama süresi ve yüksek lezyon saptama özelliği ile hala primer tarama yöntemidir. MM yoğunlukları ve atom numaraları birbirine yakın olan kas, yağ ve memenin glandüler yapılarını incelemek amacıyla kullanılan radyolojik yöntemdir. MM'de yumuşak doku elamanlarının birbirinden daha iyi ayırt edilebilmesi için, diferansiyel absorpsiyonun daha yüksek olduğu düşük kilovolt (kV) değerleri seçilmektedir. MM cihazlarında 25-50 kV arası voltaj, 25-100 arası miliamper (mA), 0.1-0.2 saniyelik süreler ve genel olarak 0.1 veya 0.6 mm'lik fokal spotlar kullanılmaktadır. X-ışını tüpünde genellikle anot materyali olarak molibden veya molibdenle birlikte rodyum ve MM cihazlarında 0,03 mm'lik molibden filtre, berilyum pencere kullanılmaktadır.

Mamografik incelemede rutin olarak memenin iyi bir şekilde komprese edilmesi gerekmektedir. Böylece çekim sırasındaki doku hareketini önleyerek doku kalınlığını homojen hale getirmekte ve daha az X ışını kullanımı ile görüntü kalitesini arttırmaktadır. Standart pozisyonlar kranikaudal ve mediolateraloblik pozisyonlardır. Bunlara ek olarak medialoblik pozisyon, ekzajere (abartılmış) kraniokaudal pozisyon, spot kompresyon pozisyonu, aksiler pozisyon, tanjansiyel pozisyon gerekli olgularda rutin incelemeye alınabilmektedir. Ayrıca MM'de konla kompresyon veya magnifikasyon gibi tekniklerde kullanılmaktadır (37). Yağlı meme dokusunda MM'nin kontrast çözünürlüğü ve lezyon saptama oranı oldukça yüksektir. Ancak dens meme dokusuna bağlı MM'nin duyarlılığı

düşmekte, lezyonlar kolaylıkla atlanabilmekte ve yalancı pozitiflik oranı %75'lere ulaşmaktadır (38,39). Cerrahi ve radyoterapi sonrası ya da implant uygulaması sonrası bazı lezyonlar mamografik olarak gizli kalabilmektedir. Bununla birlikte optimal uygulandığında bile duyarlılığı çeşitli yayınlarda %69 ile %90 arasında değişmektedir (4,40,41).

MM bulgularını yorumlamak amacıyla Amerikan Radyoloji Koleji – American Collage of Radiology (ACR) tarafından geliştirilen BI-RADS sınıflaması kullanılmaktadır (54). BI-RADS' in önerdiği rapor sisteminde MM filmi yorumlanırken ilk olarak meme tipi tanımlanmaktadır. Tip tanımlamaları aşağıdaki gibidir;

**Tip A(1):** Tama yakın yağ içeriği gösteren meme

**Tip B(2):** Dağınık fibroglandüler doku

**Tip C(3):** Heterojen dens meme

**Tip D(4):** Dens meme

MM'de lezyonları saptamada kalsifikasyon varlığı ve kalsifikasyon boyutu, morfolojisi ve dağılımı önemlidir. Bu nedenle BI-RADS kalsifikasyonları da sınıflamaktadır (42).

#### **Tipik benign kalsifikasyonlar**

Cilt kalsifikasyonları

Vasküler kalsifikasyonlar

Kaba ya da patlamış mısır tarzı kalsifikasyonlar

Büyük, çubuk kalsifikasyonlar

Yumurta kabuğu ya da kenar kalsifikasyonları

Yuvarlak kalsifikasyonlar

Ortası lüsent kalsifikasyonlar

Kalsiyum sütü

Sütür kalsifikasyonları

Distrofik kalsifikasyonlar

Punktat kalsifikasyonlar

#### **Orta derecede süpheli kalsifikasyonlar**

Amorf ya da belirsiz kalsifikasyonlar

Kaba heterojen kalsifikasyonlar

#### **Yüksek olasılıkla malign kalsifikasyonlar**

Pleomorfik kalsifikasyonlar

İnce çizgisel ya da ince dallanan kalsifikasyonlar

BI-RADS sisteminde memede görülen kitle lezyonlarının şekilleri, sınır özellikleri ve dansiteleri de değerlendirilmektedir;

**Kitlesel lezyonun şekli:** Oval, lobüler, şekilsiz

**Kenar özellikleri:** Keskin sınırlı, sınırları belirsiz, çevre doku tarafından gizlenmiş, mikrolobüler, spiküler

**Dansite:** Yüksek dansiteli, izodens, hipodens ya da yağ dansitesinde

**Yapısal bozulma:** Belirgin kitle olmaksızın normal parankim dokusunun distorsiyonu, asimetrik meme dokusu, fokal asimetri

**Eslik eden bulgular:** Deri çekintisi, deri lezyonu, deri ya da trabeküler kalınlaşma, meme başı çekintisi, aksiler lenfadenopati

MM raporlanmasında lezyonların yukarıda belirtildiği şekilde özellikleri tanımlandıktan sonra izlenecek yolun belirlenmesi açısından klinisyenlerle radyologlar arasında ortak dilin kullanımı amacıyla oluşturulmuş BI-RADS kategorisine göre sonuç yazılmalıdır.

**BI-RADS 0:** Ek inceleme (USG, MRG) ya da daha önceki filmler gerekmektedir.

**BI-RADS 1:** Negatif MM. Yıllık MM takibi önerilir. Malignite olasılığı %0 olarak kabul edilmektedir.

**BI-RADS 2:** Benign bulgular (Meme içi lenf nodları, stabil kitleler, implantlar, benign kalsifikasyonlar). Yıllık MM takibi önerilir. Malignite olasılığı %0 olarak kabul edilmektedir.

**BI-RADS 3:** Büyük olasılıkla benign bulgular (Ele gelmeyen keskin sınırlı yuvarlak kitleler, spot kompresyonla büyük oranda kaybolan fokal asimetri, küme yapan punktat kalsifikasyonlar). Altı (6) ay aralarla izlem önerilmektedir. Bu gruba dahil edilen lezyonların malignite riski %2'den azdır.

**BI-RADS 4:** Şüpheli anormallik, sitolojik tanı gerekmektedir. Bu gruba dahil edilen lezyonların malign olma riski %2-3 ile %94 arasında değişmektedir. Verilen risk aralığı oldukça geniş olduğundan, bu kategori alt gruplara ayrılmaktadır.

**4a:** Malignite şüphesi düşük lezyonlar (fibroadenomlar gibi ele gelen kitleler, komplike kistler). Biyopsi benign gelirse beklenen ile uyumlu olarak kabul edilmekte ve 6 ay aralıklarla takip önerilmektedir.

**4b:** Arada kalınan şüpheli lezyonlar (sınırı belirsiz kitleler gibi). Bu gruptaki lezyonların patolojik tanısının benign gelmesi halinde takip ya da eksizyonel biyopsi önerilmektedir.

**4c:** Orta derecede şüpheli lezyonlar (sınırları belirsiz solid kitle, şüpheli kalsifikasyonlar). Biyopsi sonucunda malign gelme olasılığı yüksektir ancak sonuç benign gelirse biyopsi tekrarı ya da eksizyonel biyopsi düşünülmelidir.

**BI-RADS 5:** Büyük olasılıkla (%95 oranında) malign lezyonlar (spiküler kitleler, çizgisel dağılım gösteren pleomorfik kalsifikasyonlar). Cerrahi öncesi perkütan biyopsi ile tanı kesinleştirilmelidir.

**BI-RADS 6:** Biyopsi ile kesin tanı almış malign patoloji (kemoterapi sonrası değerlendirilen malign meme kitlesi).

Yapılan çalışmalarda BI-RADS kriterlerinden malignite için en yüksek duyarlılığı olanların spiküler kenar ve şekilsiz biçim, ince-çizgisel ve segmental kalsifikasyonlar olduğu belirtilmektedir (43).

### **3.2. ULTRASONOGRAFİ**

USG real time görüntülemenin yanın sıra lezyonların kistik-solid ayırımında ve solid lezyonların karakterizasyonunda oldukça iyi bir yöntemdir. Bununla birlikte biyopsi işlemi için de kılavuz rol oynamaktadır. Günümüz teknolojileri ile yüksek frekanslı problemlerin geliştirilmesi, artan uzaysal rezolüsyon ile küçük lezyonlar USG’de tespit edilebilir hale gelmiş olup Doppler ile lezyonların vaskülaritesi ve yeni geliştirilen sonoelastografi ile dokuların farklı basınç uygulamalarındaki gerim cevabını veren elastisite indeksi ile lezyonlar daha rahat karakterize edilmektedir (44). USG’nin mikrokalsifikasyonları saptamada oldukça fazla sınırlılıkları mevcuttur. Bunun yanısıra zaman alan bir inceleme olması, kullanıcı bağımlı olması diğer sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Yalancı pozitiflik oranı oldukça yüksektir ve çeşitli serilerde % 0.3 ile % 47 arasında raporlanmaktadır (45).

### **3.3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME**

MRG, magnet adı verilen cihazlarla oluşturulan ana manyetik alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanmaktadır. MRG yumuşak doku kontrastı en yüksek görüntüleme yöntemidir. İyonizan radyasyon içermemesi ve multiplanar kesitlerin elde olunabilmesi, yeni görüntüleme teknikleri ile anatomik, fizyopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin gösterilmesi MRG’yi en önemli görüntüleme yöntemlerinden birisi yapmaktadır.

MRG ilk kez 1946 yılında Blach ve Purcell isimli fizikçiler tarafından

tanımlanmıştır. MRG' nin insan vücudundaki kullanımı ise ilk kez 1973 yılında Paul Lauterbur tarafından gerçekleştirilmiştir. 1980 yılında Hawkens, MRG'nin multiplanar görüntüleme özelliğini ortaya çıkarmış ve bu yöntemle ilk lezyonu saptamıştır. Meme lezyonları üzerinde ilk kullanımı 1979 yılında Peter Monsfield ve arkadaşlarının çalışmaları ile in-vitro görüntüleme ile yapılmıştır (46). Ülkemizdeki ilk MRG ünitesi 1989 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD. bünyesinde açılmıştır.

### **Fizik Prensipleri**

MRG sinyal oluşum mekanizmasının temelinde atom çekirdeğinin temel yapısından olan proton ve nötronlar rol oynamaktadır. Bir atom çekirdeğindeki proton ve nötron toplamına nükleon denilmektedir. Proton ve nötronların kendi etraflarında sürekli olarak yaptığı spin hareketi sonucunda elektriksel yük ve çevrelerinde doğal bir manyetik alan oluşmaktadır. MRG incelemesinde sinyal nükleon sayısı tek olan yapılardan alınmaktadır. Çekirdekte tek sayıda nükleonu bulunan bu elementlerden (hidrojen, karbon, fosfor, sodyum) dokuda en fazla miktarda bulunan ve en güçlü manyetik dipol hareketlerine sahip olan  $H^+$  (hidrojen) MRG'de sinyal oluşmasında kullanılan temel elementtir. Magnet içerisine yerleştirilmiş dokuda protonlar paralel ve antiparalel olarak dizilmekte olup paralel olarak dizilen vektör sayısı her zaman daha fazladır. Bu nedenle dokunun net manyetik vektörü magnetin oluşturduğu ana manyetik alan vektörüne paralel olmaktadır. Ayrıca manyetik alandaki protonlar, spin hareketlerinin yanısıra manyetik alan gücü ile orantılı olarak değişen topaç hareketine benzeyen presesyon hareketi (salınım) yapmaktadır. Salınım hareketinin frekansı, yani protonun birim sürede kendi etrafındaki dönüş sayısı **Larmor frekansı** ile tanımlanmaktadır. Formülüne edilen bu değer hidrojen atomu için 1,5 T gücünde cihazda 42,6, 0,6 T gücünde cihazda ise 25,54 MHz/T'dir. Atomun Larmor frekansını belirleyen faktör cihazın Tesla gücüdür. Larmor frekansı arttıkça dış ortama verilen sinyal artmaktadır.

Larmor frekansı, **Larmor denklemi** ile hesaplanabilmektedir:

$$\omega = g \times B_0$$

**$\omega$** : Larmor frekansı

**$B_0$** : Dış manyetik alan gücü

**$g$** : Gyromanyetik sabit



MRG cihazında istenmeyen sinyallerin (*noise-gürültü*) oluşumunu önlemek için, dış ortamdaki gelebilecek radyo dalgalarından izole eden ve *Faraday kafesi* adı verilen özel bir yalıtım sistemi mevcuttur. Güçlü manyetik alan oluşturmak için süperkondüktif magnetler kullanılmaktadır. MRG aygıtında, manyetizasyonu sağlayan ana magnet dışında, görüntü oluşturmak için shim sargıları, gradient sargıları, RF koiller ve transmit (iletici) koiller kullanılmaktadır. MRG' de ana manyetik vektöre paralel net longitudinal manyetizasyonun yönü radyofrekans (RF) darbesi uygulanarak değiştirilmektedir. RF darbesi kesilir kesilmez, proton hızla ilk, kararlı hallerine dönmeye başlamakta ve RF darbesi sonrası ana magnete dik düzlemde "in phase" hale gelerek transvers manyetizasyonu oluşturan protonlar (aynı anda presesyon frekansı yapan), inhomojen ortam nedeniyle hızla "out of phase" olarak transvers manyetizasyonun vektörel değerinin azalmasına neden olmaktadır. Transvers manyetizasyonun süresi bu nedenle çok kısadır. Genellikle dokuların T2 süresi, T1 süresinden kısadır.

**Longitudinal Relaksasyon:** Protonların longitudinal manyetizasyonlarını tekrar kazanmasıdır (ana manyetik alanın gücüne, dokuların iç yapı özelliklerine göre değişir).

**Transvers Relaksasyon:** Protonların transvers manyetizasyonlarını kaybetmesidir

**T1 Relaksasyon Zamanı:** Başlangıç longitudinal relaksasyon miktarının % 63'ünün tekrar kazanılması için geçen süredir.

**T2 Relaksasyon Zamanı:** Transvers manyetizasyonun en yüksek değerinin % 63'ünü kaybetme süresidir.

NOT: Transvers manyetizasyon süresi internal ve eksternal manyetik alan inhomojenitelerinden etkilenmektedir.

**Time of Repetition (TR):** RF darbelerinin yeniden uygulanması için geçen süredir.

**Time of Echo (TE):** RF darbesi sonrasında eko toplama zamanına kadarki süredir.

Uygulanan  $90^0$  RF darbesi ile dokunun longitudinal manyetizasyonu yok edilmektedir. Longitudinal manyetizasyonun tekrar kazanılması için geçen süre T1 sinyalini belirlediği için TR kısa tutularak dokuların longitudinal manyetizasyonunu tekrar kazanması önlenmektedir. Sık aralıklarla tekrarlayan RF darbeleri ve TR süresinin kısa tutulması ile T1 ağırlıklı görüntüler oluşturulmaktadır. T2 ağırlıklı görüntü elde edilmesi için longitudinal manyetizasyonun  $90^0$  yatırılmasıyla elde edilen transvers manyetizasyon

kullanılmaktadır. Transvers manyetizasyon vektörünün boyutu arttıkça elde edilen sinyalin şiddeti de artmaktadır. Bu nedenle en büyük değerde transvers manyetizasyon elde edilebilmesi için RF darbesi öncesi dokuda en büyük boyutta longitudinal relaksasyon bulunmalıdır. Longitudinal relaksasyonun ilk başlangıçtaki değerini alması için RF darbeleri arasında uzun bir bekleme yapılmalıdır. Yani TR değeri uzun tutulmalıdır. Uzun TR değerlerinin seçilmesi ile dokudaki longitudinal manyetizasyon farkları yok edilerek görüntünün T2 ağırlıklı olmasını sağlamaktadır.

Spin eko (SE) ağırlıklı görüntülerde  $90^0$  RF darbesi sonrası longitudinal manyetizasyon manyetik alana dik düzleme yatırılmakta ve oluşan transvers manyetizasyon en büyük boyutuna ulaşmaktadır. Gradient eko (GRE) ağırlıklı sekanslarda RF darbesi  $0^0$ - $90^0$  arası vuruş açısında yollanarak longitudinal manyetizasyonda yapılan azalma ve transvers manyetizasyon değeri değiştirilebilmektedir. İnversion recovery sekanslarda ise  $180^0$  RF darbe uygulanarak dokunun net longitudinal manyetizasyonu tam tersi yöne dönmektedir. Sonrasında gönderilen  $90^0$  ve  $180^0$  RF darbe dizileri ile görüntüler elde olunmaktadır. Bunların dışında TR, TE ve RF darbesi zamanlaması, uygulama süresi gibi bazı parametreler değiştirilerek STIR (“Short Time Inversion Recovery”), SPIR (“Spectral Saturation Inversion Recovery”), TSE (FSE, “Turbo Spin Echo”), GRE (“Gradient Echo”), EPI (“Echoplanar Imaging”) gibi birçok yeni görüntüleme teknikleri geliştirilmektedir. TSE tetkik süresini kısaltmak için geliştirilmiş hızlı bir görüntüleme tekniğidir. STIR ve SPIR teknikleri yağ baskılama teknikleri olup yağlı dokuların sinyal vermesini önleyerek sıvılardan ve ödemli dokudan gelen sinyallerin belirginleşmesini sağlamaktadır. STIR’da yağ dokusu ile aynı null pointe sahip gadolinyum bileşikliklerinin baskılanması nedeniyle kontrast madde kullanılmamaktadır. Kontrastlı yağ baskılı incelemeler SPIR sekansı ile yapılmaktadır. Sıklıkla gadolinyum bileşiklerinden oluşan kontrast maddeler kullanılmakta ve dokularının T1 ve T2 sürelerini kısaltarak etki göstermektedir. T1 süresi kısalması dokuda parlama, postkontrast T2 görüntülerde ise T2 kısalmasına bağlı doku parlamasında azalma izlenmektedir (46).

### **Klinik Kullanımı**

Meme lezyonlarının taramasında kullanılan ucuz ve kolay ulaşılabilir bir tarama yöntemi olan MM, USG gibi yardımcı görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanılsa da benign ve malign lezyonların ayırımında sınırlılıkları mevcuttur (47). Meme MRG; memenin malign lezyonlarını saptamada ve evrelemede duyarlılığı oldukça yüksek bir görüntüleme

yöntemidir (48,49). Ancak meme MRG hiçbir zaman MM ve USG' den ayrı düşünülmemelidir. Kontrastlı meme MRG incelemesinin %71-%100 gibi yüksek özgüllüğünden bahseden yayınlar mevcuttur. Ancak bazen benign ve malign lezyonların kontrastlanma paternleri birbirine benzeyebilmektedir. Bu durumda morfolojik özellikler ve kontrastlanma paterni bir arada değerlendirilmelidir. Bununla birlikte spektroskopi ya da difüzyon gibi özel sekanslar eklenerek özgüllük yükseltilebilmektedir (50,51). 1.5 T cihazda eklenen difüzyon görüntüleri ile özgüllüğün arttığı bilinmektedir (52,53). MM ile benzer olarak meme MRG değerlendirmede standardizasyonu sağlamak için ACR' nin önderliğinde toplanan Uluslararası Meme MRG Çalışma Grubu'nun (International Working Group on Breast MRI) 1998 yılından beri yürütülen çalışmaları sonucunda, teknik ve raporlama ile ilgili kullanılacak terminoloji belirleyerek BI-RADS sınıflama sistemini geliştirmektedir (54).

### **3.3.1. Meme MRG Endikasyonları**

- **Mamografi, ultrasonografi ve fizik muayene veya bu üç incelemenin kombinasyonunda şüpheli lezyon bulguları olan olguların değerlendirilmesi:**

MM'de zaman zaman, ek çekimlere ve USG incelemeye rağmen çözümlenemeyen şüpheli bulgular saptanabilmektedir. Bunlar çoğunlukla tek projeksiyonda izlenen şüpheli parankimal distorsiyonlar veya asimetrik fokal yoğunluklardır. Benzer şekilde USG incelemelerde de mamografik karşılığı olmayan şüpheli hipoeoik alanlar izlenebilmektedir. Bulgular bazen belirsiz olabilmekte ve BI-RADS 1 ile BI-RADS 4 arasında geniş bir yelpazede yorumlanabilmektedir (51). Böyle durumlarda gerçekten bir lezyon olup olmadığının ortaya konması amacıyla meme MRG gerçekleştirilebilmektedir. MRG'nin problem çözücü olarak kullanımına diğer örnekler, MM'de sadece tek projeksiyonda izlenebilen lezyonların lokalizasyonlarının belirlenmesi ve geçirilmiş operasyona sekonder oluşan skarların tümörden ayırt edebilmesidir. Ayrıca fizik muayenede kuşkulu bulguları veya hemorajik meme başı akıntısı şikayeti olan ancak konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde herhangi bir lezyon izlenmeyen olgularda MRG yararlıdır (51,55).

- **Operasyon öncesi tümör evrelemesi:**

MRG cerrahi öncesi tumor boyutu, multifokal-multisentrik odak varlığını göstererek uygulanacak cerrahi yöntemin seçiminde MM, USG ve fizik muayeneye üstünlük

sağlamaktadır. Geniş olgu serileri ile yapılan çalışmalarda, MRG ile olguları yaklaşık üçte birinde konvansiyonel yöntemlerde izlenmeyen ek tümör odakları gösterilmektedir. Geniş tümör boyutu ve multisentrik odakların varlığı meme koruyucu cerrahi için kontrendikasyon kabul edilmektedir. Böyle olgularda mastektomi tercih edilmektedir. Bir çalışmada preoperatuar MRG incelemelerin, olguların % 30'unda tedavi planında değişikliğe yol açtığı gösterilmektedir (56,57). MRG incelemenin konvansiyonel yöntemlere diğer bir üstünlüğü pektoral kas ve göğüs duvarı invazyonu gösterebilmesidir. Ayrıca evreleme amaçlı yapılan bilateral meme MRG incelemelerde karşı memede yaklaşık %3-5 oranında rastlantısal senkron tümör saptandığı bildirilmektedir (58). Tüm bu katkı ve üstünlüklerine rağmen meme MRG yöntemin oldukça pahalı ve zor erişilir olması nedeniyle, gerçekten katkı sağlayacağı düşünülen olgularda tercih edilmelidir. MRG özellikle yoğun meme parankimi, silikon implantlar veya daha önce geçirilmiş operasyonlar gibi nedenlerle memenin mamografik olarak değerlendirilmesinin güçleştiği olgularda veya pektoral kas ve göğüs duvarı invazyonu kuşkusu varsa başvurulmalıdır. Bunlara ek olarak biyopside invaziv lobüler karsinom saptanmışsa veya yaygın intraduktal komponent olasılığı varsa preoperatuar meme MRG önerilmektedir. Bu tür tümörlerde konvansiyonel yöntemlerin tümör boyutunu belirlemede özellikle yetersiz kaldığı bildirilmektedir (51,59,60).

- **Erken post-operatif dönemde rezidüel tümörün saptanması:**

Eksizyonel biyopsi sonrası patolojik incelemede cerrahi sınır pozitifliği saptanan olgularda bir üst basamak cerrahi tedaviyi belirlemede rezidüel tümör olup olmadığının gösterilmesi, eğer varsa yerinin ve boyutunun saptanması gerekmektedir. MRG konvansiyonel yöntemlerde rezidü izlenmeyen olgularda, memedeki tümör yükünü göstermede oldukça başarılıdır (61). Postoperatuar erken dönemde gerçekleştirilen MRG' de, operasyon lojunda seroma kavitesi izlenmektedir. Kavitenin çevresel kontrast tutması normaldir. Bu kavitenin duvarı 5 mm'den ince ve düzgün olmalıdır. İrregüler, nodüler veya 5 mm'den kalın çevresel kontrast tutulumu rezidüel tümör düşündürmektedir. Postoperatuar dönemde gerçekleştirilecek MRG postop yalancı pozitif sonuçlara yol açabileceğinden en erken operasyondan 14-28 gün sonra olmalıdır (62).

- **Kitlesi mamografi, ultrasonografi ya da fizik muayene ile saptanamayıp aksiller bölgede malign özellikli lenf nodu olan olgularda primer tümörün araştırılması:**

Meme kanserlerinin % 0.3-0.8'i ilk olarak primeri bilinmeyen aksiler lenf nodu metastazı şeklinde ortaya çıkmaktadır (62). MM ve USG ile primer tümörün gösterilemediği olgularda meme MRG endikasyonu vardır. MRG'nin böyle olgularda %75-86 olguda tümörü gösterebildiği bildirilmektedir (63,64). Olson ve arkadaşları primer tümörün araştırıldığı hastaların yarısında MRG bulgularının tedavi planının değiştirilmesine yol açtığını bildirmektedir (65).

- **Neoadjuvan kemoterapi uygulananlarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi:**

TNM sınıflamasına göre T3-T4 tümörü, çok sayıda lenf nodu metastazı veya her ikisi birden olan evre 3B olgularda, mikrometastazlar olabileceği düşünülerek hem surveyi iyileştirmek hem de tümör yükünü azaltarak meme koruyucu girişimlere olanak sağlamak amacı ile neoadjuvan kemoterapi uygulanmaktadır (62). Yaygın tümörü bulunan olgularda MM'de tümör sınırlarını fibroglandüler dokudan ve tedavi sonrasında canlı tümör dokusunu fibrozisten ayırt etmek oldukça zordur. Seçilmiş olgularda neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında en başarılı sonuçlar MRG ile elde edilmektedir (66,67).

- **Yüksek riskli olgularda tarama:**

BRCA 1 ve BRCA 2 gen mutasyonu olan kişilerde ailesel meme ve over kanseri sıklıdır. BRCA 1 mutasyonlu olguların hayat boyu meme kanserine yakalanma riski %80 olup, kanser normal popülasyona göre daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır (68). Bu nedenle taramanın MRG ile yapılması önerilmektedir. Tarama amaçlı çekilen MRG'lerde sadece MRG ile gösterilebilen kanser saptama oranı %1-4 olarak bildirilmektedir (69). Literatürde yüksek riskli olgularda meme MRG'nin rolünü araştıran çalışmalarda hasta popülasyonları ve inceleme tekniğinde farklılıklar bulunmaktadır. BRCA gen mutasyonlarının yanı sıra özgeçmişinde meme kanseri, biyopsi ile ispatlanmış atipik duktal hiperplazi veya in situ lobüler kanser öyküsü, en az bir yakın akrabada meme kanseri öyküsü veya meme kanseri riskinin arttığı düşünülen Li Fraumani sendromu, Cowden sendromu, Peutz Jeghers sendromu gibi hastalıkları olan kişiler yüksek riskli kabul edilmektedir (51).

- **Meme kanserli olgularda postop skar dokusu nedeniyle mamografi ve ultrasonografi ile saptanamayan lezyonların, nükslerin saptanması:**

Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan hastalarda, parankimal distorsiyon ve ödem nedeniyle MM ve USG ile değerlendirme güçleşmektedir. Tedavi görmüş kişilerde MM'nin duyarlılığı genel popülasyona göre son derece düşüktür. MM'nin ancak nükslerin %25-45'ini gösterebildiği bildirilmektedir (51,70). Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi sonrası skarın nüksten ayırd edilmesi ve nüks tümörün erken dönemde saptanması meme MRG'nin esas endikasyonlarından biridir. Tedavi sonrası erken dönemde, radyoterapi gören meme ve skar dokusu genellikle difüz ve yoğun, bazen yamalı tarzda kontrast tutulumu göstermektedir. Bu durum ilk 12 ay içinde çok belirgindir. Bu süre içinde MRG inceleme önerilmemektedir. 12-18. aylar arasında bazı olgularda meme yine difüz ancak daha yavaş kontrast tutulumu gösterebilmektedir. Bu süreden sonra kontrast tutulumuna ancak olgu bazında rastlanmaktadır. Bu dönemde, radyoterapinin fibrozis etkisine bağlı olarak normal parankimin de kontrast tutulumu baskılandığından MRG incelemenin duyarlılığı normal popülasyona göre artmaktadır. Bu nedenle MRG nükslerin saptanmasında son derece başarılıdır (69,71). Yanlış pozitif sonuçları önlemek için, MRG incelemenin benign cerrahi girişimlerden 6 ay sonra, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapiden sonra ise 18 ay sonraya planlanması önerilmektedir (72).

- **Meme implantlarının değerlendirilmesi:**

Meme MRG endikasyonları içinde kontrast maddeye tek ihtiyaç duyulamayan endikasyondur. MM ve USG implant rüptürlerinin gösterilmesinde oldukça yetersizdir. Su, yağ ve silikonun sinyal özelliklerinin farklı olması, rüptür tanısında MRG'i diğer tüm yöntemlerden daha başarılı kılmaktadır (73).

### **3.3.2. Görüntüleme Tekniği**

Meme MRG' de günümüzde kabul gören temel yaklaşım hem morfolojik hem de kinetik incelemeye olanak tanıyan kombine yaklaşımdır. Schnall ve arkadaşları ortak parametreler ile başarılı sonuçlar bildirmektedir (74). ACR Uluslararası Meme MRG

Çalışma Grubunun verilerine göre meme MRG incelemelerde ortak bir dil kullanmak için teknik gereklilikler şu şekildedir;

- **Meme MRG incelemenin zamanlaması:**

Meme MRG incelemesi hormonal değişikliklerin yanlış pozitif sonuçlara yol açmaması için siklusun 7. ve 17. günleri arasında programlanmalı ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda tedaviye 6 hafta ara verildikten sonra çekimin gerçekleştirilmesi gerekmektedir (51,55).

- **Manyetik alan gücü :**

Meme MRG incelemede yağ baskılama tekniklerinin kullanımına izin vermesi sinyal gürültü oranının yüksek olması ve gereklilik halinde spektroskopi ya da difüzyon gibi özel sekansların kullanımına olanak sağlaması nedeniyle 1,5 Tesla MRG cihazı tercih edilmelidir (70).

- **Hastanın pozisyonu ve koil seçimi:**

İnceleme pron pozisyonda, tercihen her iki memenin içine girdiği; bazılarında kompresyonun da uygulanabildiği özel meme koilleri ile gerçekleştirilmektedir. Kompresyon, solunuma bağlı hareket artefaktlarının azaltılması ve meme kalınlığının düşürülmesi nedeniyle yararlıdır. Ancak aşırı kompresyon lezyonların kontrast tutulumunu azaltabileceğinden kaçınılmalıdır. Her iki memeyi incelemek ve buna uygun koil seçiminde bulunmak karşılaştırmalı değerlendirmeye olanak tanınması ve karşı memeninde % 3-5 oranında malignite riski taşıması nedeniyle önemli bir üstünlük sağlamaktadır (58).

- **Görüntüleme Planı:**

MM ile korelasyonun kolay olması açısından aksiyel ya da sagittal planda görüntüler alınmaktadır. Kardiyak ve respiratuar hareketlere bağlı artefaktların görüntüyü engellememesi için faz kodlama yönünün uygun şekilde seçilmesi gerekmektedir (sagittal için superior-inferior yönde, aksiyel için soldan-sağa) (68,51).

- **Sekanslar:**

İlk olarak incelemeye T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler alınarak başlanmaktadır. Kist, ödem, intramammarian lenf nodları ve bazı fibroadenomlar T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde hiperintens sinyal özellikleri göstermektedir (75). T2A incelemede Fast spin echo (FSE), Turbo spin echo (TSE) veya Rapid acquisition with relaxation

enhancement (RARE) gibi hızlı sekanslar tercih edilmektedir. Lezyonların saptanmasında ve karakterizasyonunda asıl önemi olan T1 ağırlıklı (T1A) kontrastlı görüntüler, dinamik fazlı olarak elde olunmalıdır. Üç boyutlu serilerin (FLASH, SPGR, T1-FFE gibi) avantajı ardışık ince kesitlerle yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilebilmesi ve multiplanar rekonstrüksiyon yapılabilmesidir (68,51). Yağ doku ve kontrastlanan lezyon parlar bu nedenle kontrastlı-kontrastsız serilerin birbirinden çıkarıldığı fibroglandüler dokunun da sinyalini silen substraksiyon görüntüler ya da selektif yağ baskılama uygulanmaktadır. Bu sayede çok küçük lezyonların saptanabilirliği artmaktadır. Bu nedenle yağ baskılamalı sekansların ve substraksiyonun birlikte kullanımının daha yararlı olduğu belirtilmektedir. Kesit kalınlığının en fazla 3mm, tercihen 2mm. olması önerilmektedir (70,76).

- **Yüksek uzaysal ve temporal rezolüsyon:**

Meme MRG incelemelerinde hem temporal hem de uzaysal çözünürlüğün yüksek olması gerekmektedir. Yüksek temporal çözünürlük kontrast tutulum paterninin değerlendirilmesine, yüksek uzaysal çözünürlük ise morfolojik özelliklerin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ancak ikisini birden sağlamak oldukça zor olup zaman alan işlemlerdir. Önerilen yaklaşım her iki yönden de biraz taviz verilerek ortak bir noktada buluşulmasıdır (55,76).

### **3.3.3. Kontrendikasyonlar**

Tüm MRG incelemelerinde olduğu gibi, vücutlarında kardiyak pacemaker, metalik oküler fragmanlar, ferromanyetik vasküler klipsler, metalik implant bulunan kişilere meme MRG kontrendikedir. Meme koruyucu operasyonlarda yerleştirilen metalik klipsler kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Ancak klipslerin oluşturduğu sinyal void artefaktlara bağlı operasyon bölgesinde kontrast tutan küçük lezyonlar gözden kaçabilmektedir (62).

### **3.3.4. Değerlendirme Kriterleri**

Saptanan lezyonun MRG inceleme ile değerlendirilmesi iki esas kriter ile yapılmaktadır:



### 3.3.4.1. Morfolojik kriterler:

Meme MRG' de kontrast tutan alan yer kaplayan lezyona uymayan, 5mm.'den küçük noktasal bir odak şeklinde ise fokus olarak adlandırılmaktadır. Bu odaklar sıklıkla hormonal değişikliklere bağlı olarak oluşmakta ve eşlik eden başka bulgu yoksa ileri tetkik ve takip gerekmemektedir (77). Uygun olmayan siklus döneminde ya da hormon replasman tedavisi alan olgularda bu odaklara sıklıkla rastlanmaktadır. Foküsler genellikle düşük intensiteli, bilateral, dağınık ve çok sayıdadır. Ancak bilinen meme kanseri varlığı halinde bu odakların öncelikle DCIS açısından anlamlı olduğubildirilmektedir (62,74). Bununla birlikte meme başı retraksiyonu, ciltte kalınlaşma ya da ödem, lenfadenopati, pektoral kas invazyonu, hematoma ya da kist varlığı da BI-RADS sınıflama sistemine göre morfolojik kriterler arasında raporda belirtilmelidir (76):

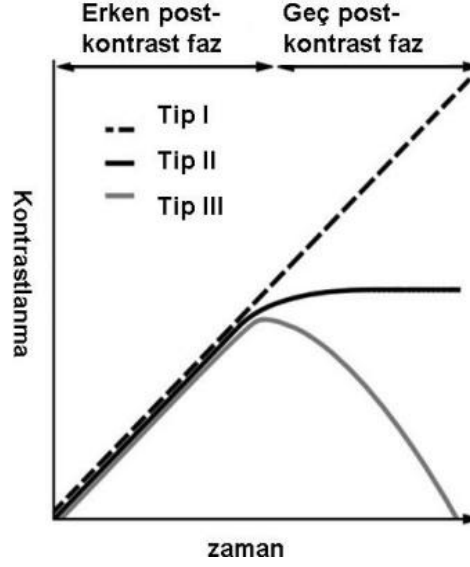
- **Kitle:** MRG incelemede T1A ve T2A kesitlerde sınır özellikleri ile çevre dokudan net olarak ayrılan lezyonlardır. Kitlenin şekli (oval, round, poligonal, lineer, dallanan ve spiküler), konturları (iyi sınırlı, düzensiz sınırlı), kontrast madde tutuş paterni (homojen, heterojen, halkasal, santral) ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Erken dönemde halkasal kontrast tutulumu, lezyon içi kontrastlanan septasyon varlığı malignite bulgusudur. Kitle içinde kontrast tutmayan septaların varlığı ise fibroadenom için tipik bir bulgu olarak bildirilmekte ve varlığında lezyonun kesin benign olarak değerlendirilmesi gerektiği savunulan yayınlar mevcuttur (55,78).
- **Kitlelesel olmayan kontrast tutulumu:** (*non-mass like enhancement*) belirgin sınırları olmayan, kitle etkisi yaratmayan ve kontrastsız serilerde glandüler dokulardan ayırt edilemeyen lezyonlar için kullanılan bir terimdir. Kitlelesel olmayan kontrast tutulumları şekillerine göre fokal, lineer, duktal, segmental, bölgesel, diffüz olarak tanımlanabilmektedir. Dallanan bir duktusa uyan şekilde veya segmental alanda kaldırım taşına benzeyen 5mm'den küçük multipl nodüller şeklinde (clumped) kontrast tutulumu in situ duktal karsinom için oldukça anlamlı bir bulgudur (62,54).

### 3.3.4.2. Kontrast maddenin dinamiği ile ilgili kriterler:

Kontrast madde enjeksiyonu, meme MRG' nin duyarlılık ve özgüllüğünü artırmaktadır (79). Malign lezyonların büyük çoğunluğu yoğun miktarda kontrast ile boyanma göstermektedir. Malign lezyonlardaki anormal tümoral anjiogenez nedeniyle

malign lezyonlar benign lezyonlara kıyasla daha hızlı kontrast ile boyanma göstermektedir. Bu nedenle kontrast madde kinetiğini gösteren zaman-sinyal intensite eğrileri lezyonların karakterizasyonunda kullanılan önemli parametrelerden biridir. Kinetik eğriler (zaman-sinyal intensite eğrileri) kontrast tutulumunun bir yansıması olarak dokuda zaman içinde oluşan sinyal intensite değişikliklerini göstermektedir. Post-processing işlemlere izin veren iş istasyonlarında tanımlanan lezyon üzerinde birden fazla alana standart ölçüm alanı (region of interest: ROI) adı verilen örnekleme penceresi yerleştirilerek örnekleme yapılmaktadır. Kinetik eğriler iki aşamada değerlendirilmektedir: Bolus enjeksiyon sonrası erken dönemde (ilk 2-3 dk) sinyal artış hızı ve geç dönemde sinyal intensitesinde görülen değişiklikler şeklindedir. Erken dönemde sinyal artış hızı yavaş, orta hızda ve hızlı olabilmektedir. Geç dönemde ise sinyal intensitesi artmaya devam edebilmekte (persistan: Tip 1- benign), aynı seviyede kalabilmekte (plato: Tip 2- şüpheli) veya azalabilmektedir (wash-out: Tip 3- malign). Malign lezyonlarda sinyal intensitesi çoğunlukla 90- 120 sn içerisinde başlangıç seviyesinin iki katına (%100) veya daha yukarı çıkmakta ve 3-5 dk sonra kontrast kaybı olmaktadır (79,80,81). Eğriler, **Şekil 6**'da gösterilmektedir.

Dinamik kontrast tutuş eğrilerinin incelenmesi meme MRG'nin seçiciliğini belirgin olarak arttırmaktadır. Ancak yine de malign ve benign lezyonlar benzer özellikler gösterebilmektedir. Yanlış negatif sonuçlar in situ duktal, invaziv lobüler, desmoplastik reaksiyonu yüksek invaziv duktal ve bazı tübüler karsinomlarda ve yakın tarihli veya halen devam eden kemoterapi öyküsü olan olan olgularda görülebilmektedir. Bu lezyonlar benign tipte ve düşük yoğunluklu kontrast tutabileceği gibi hiç kontrast tutulumu da göstermeyebilmektedir. Buna karşın fibroadenom, proliferatif tipte fibrokistik değişiklikler, yakın tarihli operasyon veya radyoterapi öyküsü, yağ nekrozu, hormonal değişiklikler, mastit, duktal atipi, papillom, sklerozan adenozis, radyal skar, lobüler neoplazi ve intramamarian lenf nodu gibi bazı lezyonlar yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir (68,70,55).



Şekil 6. Zaman-kontrastlanma eğrileri

### 3.4. DİFÜZYON MRG

#### 3.4.1. Temel Fizik Prensipler:

Difüzyon, moleküllerin intrinsek kinetik enerjileri sonucu gelişen moleküler hareketleri ile oluşmaktadır. Bu hareket dokunun ısısına bağlı olarak gerçekleşir ve su dolu bir bardağa damlatılan mürekkep damlasının oluşturduğu davranışa benzer şekilde; başlangıçtaki lokal yüksek konsantrasyonlu bölgeden, çevredeki düşük konsantrasyonlu bölgeye doğru gerçekleşmektedir. MRG suyun bu hareketini değerlendirebilmek için ideal bir görüntüleme yöntemidir, çünkü difüzyonel hareketi etkilemeden hidrojen atomu nükleuslarının manyetizasyonu manipule edilebilmektedir. Difüzyon etkilerinin MRG sinyali üzerinde oluşturduğu değişiklik ilk kez spin eko sekanslar aracılığı ile Hahn tarafından tanımlanmıştır (86). Normal şartlarda difüzyon her yöne doğru gerçekleşebilmekte (serbest difüzyon) ancak biyolojik dokularda su moleküllerinin difüzyonu serbest değildir. Dokulardaki hücre içi ve hücreler arası yapılarca (örneğin: makromoleküller, membranlar, organeller, myelinize dokularda myelin liflerin şekilleri, sıklığı) sınırlandırılmaktadır (kısıtlanmış difüzyon). Canlı dokularda hücre membranları arasında taşınan maddenin büyüklüğü difüzyon katsayısı (“diffusion coefficient”) ile ifade edilmektedir. Biyolojik sistemlerdeki difüzyonun sürekliliği, dokuların difüzyon değerlerini karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle biyolojik dokularda difüzyon için görünen (“apparent”) difüzyon, ve difüzyon katsayısı için de ADC terimi kullanılmaktadır (7,82,86). Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı yalnızca su difüzyonuna değil, damar

içi akım, beyin-omurilik sıvısı (BOS) akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere de bağlıdır. Dokular içerisinde difüzyon iki şekilde gerçekleşmektedir: İzotropik difüzyon, moleküllerin hareketlerinin her yöne doğru olduğu difüzyon şeklidir. İzotropik difüzyon mikro yapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketlerine düzenli engeller göstermeyen yapılarda örneğin homojen sıvılar içerisinde (memede basit kist gibi) gerçekleşmektedir. Hücre içinde mikro yapıları belli bir düzende yerleşmiş olan dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olabilmektedir. Bu difüzyona ise anizotropik difüzyon adı verilmektedir (örneğin aksonlar çevresinde) (83). (**Şekil 7**).

Günümüzde difüzyon görüntüleme lezyonların karakterizasyonunda, kistik ve ödematöz değişikliklerin ayrımında, tedaviye yanıtın belirlenmesi amacı ile tümör çalışmalarında, hiperakut dönemde inme tanısını koymada kullanılmaktadır. Beyaz cevherde myelinizasyonun belirlenmesi, dismyelinizan ve demyelinizan hastalıkların değerlendirilmesinde anizotropik difüzyon ve difüzyon tensor incelemenin yeri araştırılmaktadır (86).



**Şekil 7.** İzotropik ve anizotropik difüzyon

#### **3.4.1.1. Randomize Hareket:**

Difüzyon fiziği temelinde moleküllerin randomize hareketi vardır. Randomize termal hareket, su moleküllerinin sıvı ortamda birbirlerine çarpmaları sonucu oluşan defleksiyon ve rotasyon hareketleri ile her çarpışma su molekülünün pozisyon değiştirmesi esasına dayanmaktadır. Bir konsantrasyon gradienti yönünde partikül hareketi ile oluşan difüzyonel hareket Fick's kuralı ile tanımlanmaktadır: Bu kurala göre suyun difüzyonel hareketi kısa mesafelerde daha etkin olup, MRG ile ölçülebilir sinyal değişikliğine yol açmaktadır (86).

**Fick's kuralı:**  $J = (-D) x (\Delta C)$

**J:** Birim alandan her saniyede geçen partikül sayısı (flux, akım)

**$\Delta C$ :** Partikül konsantrasyon gradienti

**D:** Difüzyon katsayısı

Fick's kuralı kullanılarak kompleks matematik işlemler sonucu difüzyon katsayısının bağımlı olduğu parametreler hesaplanmaktadır:

$$D = d^2 / 2\Delta t$$

**D:** Difüzyon katsayısı

**d:** Partiküllerin yol aldığı uzaklık

**$\Delta t$ :** Zaman aralığı

Difüzyonun MRG'de oluşturduğu sinyal değişikliğini anlamada bu fizik prensiplerin bilinmesi önemlidir, bununla birlikte Fick's kuralı konsantrasyon gradienti bulunan ortamlardaki difüzyonel hareket için geçerlidir. Su molekülleri konsantrasyon gradientini aşmaz ve bu nedenle Fick's kuralı geçersiz kalmaktadır. Suyun difüzyonel hareketi kısa mesafelerde daha etkin olup, MRG ile ölçülebilir sinyal değişikliğine yol açmaktadır.

#### **3.4.1.2. Difüzyonun MRG Sinyali Üzerine Etkisi:**

Her spin kendi eksenini etrafında dönerken lokal manyetik alan ve buna bağlı küçük bir sinyal oluşturmaktadır. Net sinyal ise tüm spinlerin toplam etkilerinin ortak sonucudur. Ana manyetik alan homojen değilse, bazı spinlerin presesyon frekansı daha hızlı olmakta ve faz kayması oluşmaktadır. Faz kayması oluşan net sinyali azaltmakta, zamanla faz kayması artarken oluşan sinyal buna bağlı olarak daha da azalmaktadır. Oluşan bu sinyal düşüşü şu şekilde formülize edebilir;

$$S(t) = A(t) x S_0$$

**S(t):** Sinyal düşüşü

**A(t):** Sinyal atenüasyon faktörü [Bu rakamsal bir değerdir ve 1 (sinyal düşüşü yok) ile 0 (sinyalde total kayıp) arası değişmektedir.]

**So:** Azalmamış, başlangıçtaki net sinyal

Difüzyon hareketlerini MRG'de görüntüleyebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler gereklidir. Güçlü manyetik gradientleri belli yönlerde (x,y,z eksenlerinde) harekete geçirerek "su difüzyonu" baskın kontrast mekanizması haline getirilmekte ve bu da direkt olarak görüntülenebilmektedir. Difüzyon

ağırlıklı ilk sekans 1965 yılında Stejkal ve Taner tarafından tanımlanmıştır (84,85,86,83). Bu araştırmacılar T2 ağırlıklı spin eko sekansına ek olarak eşit ve zıt yönde iki gradiyent pulsu kullanmıştır. Moleküller 180° RF pulsuna simetrik yerleştirilmiş bir çift gradient pulsu ile manyetize edilmektedir (**Şekil 8**). Su molekülleri manyetik alan gradiyenti yönünde hareket ettikçe, ne kadar uzağa hareket ettiklerine bağlı olarak sabit moleküllere oranla transvers manyetizasyonda faz kayması oluşturmaktadır. Bu faz kayması, spin eko sinyalinin yoğunluğu ile direkt olarak ilişkilidir. Bu fenomen temelde faz kontrast MR anjiyografi tekniğiyle analogtur. Fakat difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde faz kayması o kadar büyüktür ki, sonuçta sinyal kaybı oluşmaktadır. Kantitatif olarak, sinyal yoğunluğunun birim hacim (voksel) başına düşen miktarı şu formülle hesaplanabilmektedir (6,86).

$$SI = SI_0 \times \exp(-b \times D) \quad SI/SI_0 = \exp^{-bD}$$

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

**SI<sub>0</sub>**: T2A görüntüdeki veya b=0 iken elde edilen görüntüdeki sinyal intensitesi

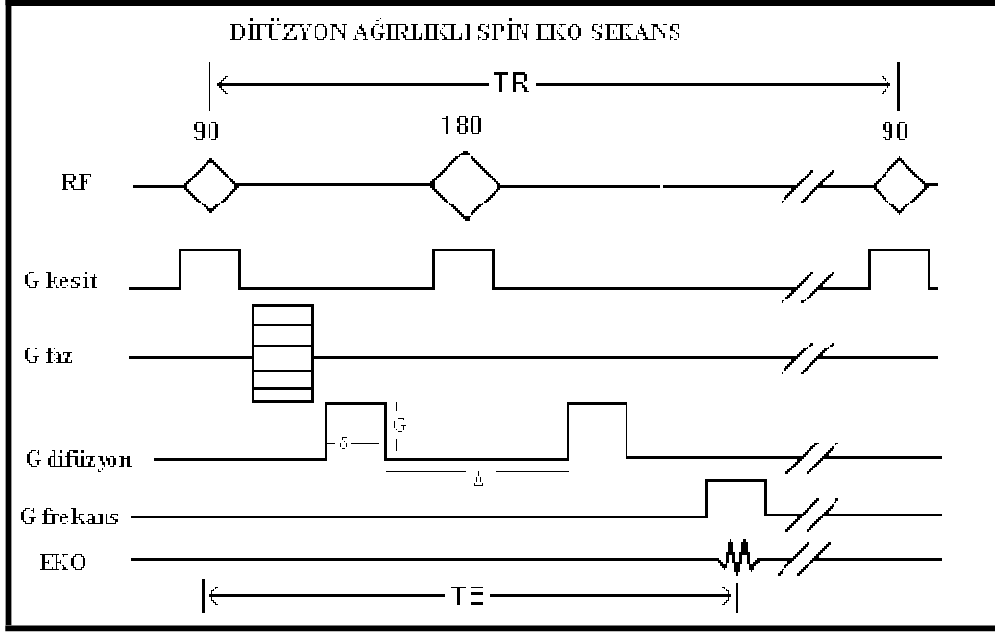
**SI**: İzotropik difüzyon görüntüdeki sinyal intensitesi

**b**: Difüzyon duyarlılık faktörü

**D**: Difüzyon katsayısı

Buradaki formülde D ile ifade edilen difüzyon katsayısı yerine canlı dokularda ADC değerinin kullanıldığı hatırlanacak olursa eşitlik şu hale gelmektedir:

$$SI = SI_0 \times \exp(-b \times ADC)$$



**Şekil 8.** Spin eko difüzyon MR diyagramı. G: gradientin gücü,  $\delta$ : gradientin süresi,  $\Delta$ : iki gradient pulsu arasındaki süre.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) kontrast sinyal yoğunluğunun düşmesiyle oluşmaktadır. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradiyent şiddeti “b” değeri ile ifade edilmektedir. “b” değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artmaktadır. Pratik olarak DAG’de difüzyonun kısıtlandığı alan, çevre normal dokuya göre daha yavaş sinyal kaybına yol açtığı için hiperintens olarak görülecektir. “b” değeri gradiyentin gücü ve süresini yansıtan saniye/mm<sup>2</sup> birimine sahip bir parametredir. Elde edilecek görüntünün difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradiyentin gücü; yani “b” değeri ve süresi belirlediğinden görüntünün difüzyon bilgisi arttırılmak isteniyorsa “b” değeri arttırılmalıdır. Klinik uygulamada genel olarak düşük ( $b=0$  sn/mm<sup>2</sup>) ve maksimum ( $b=800-1200$ , genellikle  $1000$  sn/mm<sup>2</sup>) iki adet “b” değeri kullanılması önerilmektedir. “b=0” değerli difüzyon görüntüsü sadece T2A bilgi sağlarken, “b=1000” x,y,z eksenlerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır. Bir başka şekilde ifade edilirse; yüksek “b” değeri uygulanarak elde edilen kaynak görüntüler difüzyon ağırlıklı görüntüler olarak adlandırılmaktadır. Bu değer seçilerek elde edilen difüzyon görüntüleri tanısal yorumlamalar için çoğunlukla yeterli olmaktadır. “b” değeri şu formülle ifade edilmektedir (86,87):

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

**b:** difüzyon duyarlılık faktörü

$\gamma$  : gyromanyetik sabit **G**:

gradientin magnitudü  $\delta$ :

gradientin süresi

$\Delta$ : iki gradient pulsu arasındaki süre

Difüzyon katsayısının ölçülebilmesi veya doğru olarak isimlendirilirse dokudaki ADC değerinin ölçülebilmesi için en az iki farklı “b” değeri olmalıdır. Her bir “b” değeri ile bu “b” değerine karşılık gelen sinyal intensitesinin doğal logaritması arasında lineer bir grafik elde edilmektedir. Bu grafiğin negatif eğimi ADC değerini vermektedir. ADC ölçümlerinin doğruluğu “b” değerinin hem büyüklüğü hem de sayısı ile ilgilidir. İki farklı “b” değeri için ADC değeri şu şekilde formülize edilebilmektedir (86,87):

$$ADC = \ln (SI_2 / SI_1) / (b_1 - b_2)$$

Beyaz cevher gibi fibrilli yapılar difüzyon difüzyon gradiyentine dik olarak uzanmakta olup normal difüzyonel hareket kısıtlanmış olarak izlenmektedir. Bu durum bazen akut iskemiye taklit edebilmektedir. Bu nedenle üç ya da daha fazla eksenlerdeki anizotropik difüzyon bilgisinin ortalaması “trace” ağırlıklı görüntüleme olarak şekillendirilmekte ve anizotropik etkiden göreceli olarak bağımsız kabul edilmektedir (6,87,88). ADC haritası ise doku difüzyonundaki göreceli farka dayanmaktadır ve ADC değerinin ölçümüne olanak tanımaktadır. ADC haritası sinyali oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür; bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini göstermektedir. ADC haritası sinyal değerlerinin DAG’deki tam tersi sinyal izlenmektedir.

- Kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri = düşük sinyal
- Hızlı difüzyon = yüksek ADC değeri = yüksek sinyal

DAG’deki sinyal yoğunluğu sadece doku içindeki suyun difüzyonuna değil T2 relaksasyon zamanına da bağlıdır. Bu olaya T2 parlama etkisi (“T2 shine-through”) denilmektedir. Yani T2’de hiperintens olan lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG’de yüksek sinyalli görülmekte ve kısıtlanmış difüzyonu taklit etmektedir. T2 parlama etkisinden kurtulmanın en kolay ve güvenilir yolu ADC haritanın değerlendirilmesidir. ADC haritası T2 etkisinden arındırılmıştır, difüzyon kısıtlanması ile T2 parlama etkisini ayırt etmektedir. Bu etki daha yüksek “b” değeri kullanılarak yani



görüntünün difüzyon ağırlığı artırılarak azaltılabilmektedir. Uzun TE değeri kullanıldığında gradiyent kullanım süresini uzamakta ve T2 etkisi belirginleşmektedir. T2 etkisini azaltmak için TE süresi kısaltılmalıdır. Bu da gradiyent gücü artırılarak sağlanabilmektedir. Yine eksponansiyel imajlar da bu artefaktan kurtulmanın bir başka yoludur. Eksponansiyel imajlar difüzyon ağırlıklı imajların “b=0” olan T2 imajlara bölünmesi ile elde edilmektedir (86). DAG, 1,5 Tesla ve daha fazla magnet gücünde “ekoplanar” görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilmektedir. Difüzyon MRG SE, STE, SSFP gibi puls sekansları ile uygulanabilirse de günümüzde en yaygın olarak Single shot EPI sekansı kullanılmaktadır. Güçlü gradiyentler sayesinde inceleme süresi oldukça kısalmaktadır. Ekoplanar görüntüleme, hızlı açılıp kapanan gradiyentlerin neden olduğu spatial distorsiyon ve manyetik duyarlılık (susceptibility) artefaktı görülmektedir. Tüm hareket artefaktları ADC değerlerinde yalancı yüksekliğe neden olabilmektedir. Hasta hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan, hayalet (ghosting) artefaktları oluşturmaktadır. Nedeni faz kodlama basamakları arasında olan hareket nedeni ile faz kontaminasyonu olmasıdır. Bu artefaktan kurtulmanın yolu faz kodlamanın rekonstrüksiyonudur. Navigator ekolar da hareket artefaktlarını düzeltmek için kullanılabilir. Ancak bu teknikte difüzyon gradientleri faz kodlama yönünde uygulanırsa daha etkili bir yarar sağlanabilmektedir (6,86).

#### **3.4.1.3. Difüzyon MRG’ nin Klinik Kullanım Alanları:**

DAG’nin klinikte en önemli ve yaygın kullanım alanı akut serebral iskeminin hiperakut dönemde tanısıdır. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içinde tüm MRG sekansları ve inceleme yöntemleri normal iken ADC değerlerinde belirgin düşme olduğu ve serebral iskeminin başlaması ile en erken 3. dakikada difüzyonel değişikliklerin başladığı gösterilmektedir. Difüzyon MRG’lerle akut stroke semptomlarının başlamasından sonraki ilk 6 saat içinde %94-100 duyarlılık, %100 özgüllük oranları ile infarkt alanının saptanabildiği bildirilmektedir. İskemi başlangıcından 2 saat sonra duyarlılığın %100’e yakın olduğunu bildiren yayınlar da vardır. Serebral kan akımı 100 gr. beyin dokusu için dakikada 15-20 ml’nin altına düştüğünde hücre membranındaki Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPaz pompası durmaktadır. Hücre içine Na<sup>+</sup> ve su geçişi olmakta ve sitotoksik ödem gelişmektedir. İntra-sellüler su molekülünün difüzyonu hücre membranı tarafından kısıtlanmaktadır. Kısıtlanmış difüzyon ADC değerlerinde azalmaya ve difüzyon görüntülerde sinyal artışına neden olmaktadır. Böylece akut infarkt DAG’ de hiperintens görülmektedir. Birinci haftanın sonunda bu parlaklaşma azalmaya ve 7-14

gün sonra ADC değerleri normale dönmeye başlamaktadır. Bu fenomen 'psödonormalizasyon' olarak adlandırılmaktadır. Ondördüncü günden sonra geç subakut-kronik fazda infarkt alanında ansefalomalazi ve gliosis geliştikçe difüzyon görüntülerde hipointens ADC haritada hiperintens sinyal özelliği kazanmaktadır. DAG'nin diğer bir yararlılığı sitotoksik ödem ile vazojenik ödemi birbirinden ayırt edebilmesidir. Bu sayede akut-subakut infarkt ayrımı yapılabilmektedir. DAG perfüzyon görüntüleme ile beraber kullanılırsa henüz hücre ölümü gerçekleşmemiş ama risk altında olan dokuları (penumbra) belirlemek mümkün olmaktadır (89,90).

Konvansiyonel MRG incelemelerinde, T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar kullanılarak, insan gözünün optik dansitesi dahilinde grinin değişik tonları yorumlanarak pediatrik dönemde myelin matürasyon takibi yapılmaktadır. Klasik olarak bilindiği gibi ilk 6 ayda myelinizasyonun değerlendirilmesinde T1 ağırlıklı kesitler yararlı iken sonraki 6 ayda T2 ağırlıklı görüntüler ile myelin matürasyonu değerlendirilmektedir. 1990'ların sonlarında beyin matürasyonun değerlendirilmesinde DAG'nin değerli bilgiler verdiğini bildiren çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (91,92). Bu çalışmalarda beyin matürasyonunun değerlendirilmesinde DAG ile daha hassas ve objektif veriler sağlandığı bildirilmektedir.

DAG özellikle konvansiyonel MRG sekansları ile ayırt edilmesi mümkün olmayan nekrotik tümör-beyin absesinin ayırıcı tanısında yararlıdır. Nekrotik bir tümör artmış difüzyon sinyali ve ADC değerleri verirken abse kısıtlı difüzyon sinyali ve düşük ADC değerleri ile tanınmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki Creutzfeld-Jacob hastalığı ve herpes ensefalitinde DAG konvansiyonel T2 ağırlıklı görüntülerden daha duyarlıdır (93). Bakteriyel menenjitin komplikasyonu olarak subdural efüzyon ya da ampiyem görülebilmektedir. Bu koleksiyonları konvansiyonel MRG inceleme ile ayırt etmek çok zordur. Oysa ki ampiyem difüzyon kısıtlanmasına sekonder DAG'de hiperintens, steril efüzyon ise beyin BOS benzer hipointens izlenmektedir. Böylelikle DAG, menenjitle oluşan ekstra-aksiyal kolleksiyona konservatif tedavi ya da drenaj cerrahisi yapılmasına karar vermede rol oynamaktadır. Ayrıca konvansiyonel MRG ile çoğu zaman epidermoid tümör ve araknoid kist ayırt konvansiyonel MRG ile çoğu zaman epidermoid tümör ve araknoid kist ayırt edilememektedir. Epidermoid tümör DAG'de beyin parankimi ve BOS'a göre belirgin hiperintensite göstermektedir. Tam tersi araknoid kist ise, yüksek ADC değeri nedeni ile BOS'a benzer sinyalde izlenmektedir. Aynı zamanda epidermoid tümör operasyonu sonrası rezidü tümör BOS içerikli rezeksiyon kavitesinden kolaylıkla ayırt edilebilmektedir (6,94,95).

Yeni teknik gelişmeler sayesinde, son zamanlarda yapılan çalışmalarda DAG'nin beyin tümörlerinin sellleritesini göstermede ve gliomları evrelemede yararlı bilgiler sağladığı bildirilmektedir. Histopatolojik alışmalar ile malign tümörlerin benign tümörler ile karşılaştırıldığında daha yüksek sellleriteye sahip oldukları bilinmektedir. Bu sellüler dansite farklılığı DAG'ye yansımaktadır. Yapılan birçok çalışmada tümörlerin karakterizasyonunda difüzyon ağırlıklı MRG' nin tanıya önemli katkılar sağladığı ve tümörlerin sellüleritesi ile ilişkili olarak, malign tümörlerin benign lezyonlara oranla daha fazla difüzyon kısıtlılığı ve düşük ADC değerleri gösterdiği belirtilmektedir (6,96,97).

Malign meme tümörleri yüksek sellülerite ve düşük ADC değerleri göstermektedir. Hücre zarı yapısı, hücre zarındaki aktif transport ve malign hücredeki sıvı akımının patolojiye doğru olması ADC değeri ve tümör sellüleritesi ilişkisinde etkili olmaktadır (97,50,98).

## **4. GEREÇ ve YÖNTEM**

### **4.1. Olgu Seçimi**

Ağustos 2011 – Kasım 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Radyoloji ünitesinde, difüzyon ağırlıklı sekansların da bulunduğu, rutin meme MRG incelemesi yapılan hastaların görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi ve T1A sekanslarda memede mevcut kitle boyutu 1.5x1.5 cm ve üzerinde olan 59 erişkin kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri meme görüntülemeye saptanan BI-RADS 4 ve 5 ve 6 lezyonlar olarak belirlendi. Premenopozal dönemdeki hastaların MRG incelemeleri menstrüel siklusun ADC değerleri üzerindeki olası etkilerinden kaçınmak için siklusun 2. haftasında gerçekleştirildi. Bu çalışma öncesinde anabilim dalı akademik kurulundan ve fakülte etik kurulundan izin alındı. Hastalara hastane kayıt sisteminden telefon ile ulaşılarak, verilerinden yararlanmak üzere katılım onayları alındı. Her hasta MRG öncesinde bilgilendirildi, MRG için kontrendikasyon oluşturan kardiyak pacemaker, MRG uyumluluğu bulunmayan cerrahi klips materyali ve protez açısından tarandı. MRG'nin hasta grubumuza yönelik bilinen zararlı etkisi bulunmamaktaydı. Çapı 1.5 cm' nin altındaki lezyonlar, MRG öncesi eksizyonel ya da insizyonel biopsi yapılmış hastalar, MRG öncesi kemoterapi ya da radyoterapi yapılmış hastalar ve MRG' de artefakt nedeniyle değerlendirilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### **4.2. MRG Değerlendirmesi**

Tüm hastaların meme MRG incelemeleri, bölümümüzde bulunan 1,5 Tesla MRG cihazı (Gyrosan Achieva, Philips, ACS-NT) ile gerçekleştirildi. Rutin meme inceleme sekansları olarak TSE T1 ve T2 ağırlıklı yağ baskılamalı aksiyal, gradient eko T1 ağırlıklı aksiyal, kontrastlı gradient eko T1 ağırlıklı dinamik ve geç fazlı aksiyal sekanslar ile prone pozisyonda standart meme koili kullanılarak 40 cm görüntüleme alanı (FOV) ile elde edildi. Kontrast öncesi TSE T1 SPIR ağırlıklı görüntüler için TR: 515 msn, TE: 8 msn, matriks: 512x512, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0,3 mm olan imajlar elde edildi. MRG cihazı içine alınmadan önce kontrast madde enjeksiyonu için olgulara antekubital venden kateter yerleştirildi.

Dinamik çalışma için TR: 15 msn, TE: 5 msn, yatış açısı: 20°, matriks: 256x256, kesit kalınlığı: 4 mm ve kesit aralığı: 0,4 mm olacak şekilde T1 ağırlıklı FFE sekansında 30 sn aralarla tekrarlamalı, aksiyal düzlemde her kesit için 8 görüntü elde edildi.

Gadolinium içeren kontrast madde IV olarak 0,1-0,2 mmol/kg dozda manuel olarak 20 sn içinde verildi. Elde olunan dinamik görüntüler Philips MRG konsolunda standart olarak bulunan subtraksiyon programı kullanılarak, piksel bazında kontrast öncesi görüntüler, karşılığı olan kontrast sonrası görüntülerden çıkarılarak kontrastlanma profilinin ortaya konmasında yardımcı olan subtrakte seriler elde olundu. İşlenmemiş başlangıç dinamik seri görüntüleri bölümümüzde bulunan iş istasyonuna (Easyvision-M, Philips, ACS-NT) dijital ortamda aktarılarak lezyonların zaman sinyal intensite eğrileri çizildi.

DAG, aksiyal planda, kontrast madde enjeksiyonundan önce olgulara nefes tutma komutu verilerek, single-shot ekoplanar spin eko sekans ile aşağıdaki parametreler kullanılarak elde edildi: TR/TE: 5250/90 ms; matriks: 128x128; görüntüleme alanı (FOV): 35 cm; kesit kalınlığı: 3 mm; kesitler arası gap: 1,5 mm. Her iki meme yaklaşık 200 kesitte incelendi. Her bir kesit için  $b=100$ ,  $b=500$  ve  $b=1000$  s/mm<sup>2</sup> olan üç farklı  $b$  değeri kullanıldı. Difüzyon gradientleri birbirine dik olarak 3 ayrı yönde (x,y,z) uygulandı. DAG yaklaşık 4 dk.'da elde olundu. Elde edilen her kesite ait 5 görüntüden oluşan difüzyon grubu sırasıyla  $b=0$ , x, y, z yönlerinde anizotropik ve izotropik (trace) difüzyon kesitlerinden oluşturuldu. MRG cihazı konsolunda, özel bir program aracılığı ile ADC değerleri otomatik olarak ölçülerek ADC harita görüntüleri hazırlandı ve bölümümüzde bulunan dijital arşivleme sistemine (PACS: Picture archiving and communication system) tüm görüntüler gönderildi. Tüm konvansiyonel ve difüzyon MR görüntüleri 4 ve 5 yıllık deneyime sahip aynı kurumda çalışan iki radyolog tarafından değerlendirildi. Bu değerlendirmede anormal kontrast tutulumu gösteren meme lezyonlarının varlığı ve yaygınlığı, lezyonlara karşılık gelen meme dokusunda difüzyon ağırlıklı görüntülerde ( $b=1000$  s/mm<sup>2</sup>), yüksek sinyalli alanlar tespit edilerek difüzyon kısıtlılığı olup olmadığı ve ADC haritasında yapılan ölçüm değerleri dikkate alındı. Kontrol grubu için hastaların karşı taraftaki normal meme dokusundan ölçülen ADC değerleri dikkate alındı. ADC ölçümleri, alanı 0.2 cm<sup>2</sup> olan ROI kullanılarak yapıldı. ADC ölçümü sırasında lezyonların nekrotik ve kistik komponentleri ve normal memede ise yağlı doku ölçümleme alanı dışında bırakıldı. ADC değerleri lezyonların nekrotik ve kistik olmayan düzeyinden olmak üzere üçer kez ölçülüp aritmetik ortalaması alındı. ADC değeri standart ROI içinde standart deviasyonu ile beraber ölçüldü. Sonrasında elde edilen ölçümler, lezyonun patoloji sonucu ile karşılaştırıldı. Altın standart olarak histopatolojik sonuçlar kabul edildi.

### **4.3. Histopatolojik Değerlendirme**

ADC ve hücresele alan/stroma oranını karşılaştırmak için meme geniş eksizyon ya da mastektomi materyallerine ait Hematoksilen ve Eosin (H&E) boyalı tümör kesitleri tekrar gözden geçirilip en sellüleli alandan 2 adet, en periferdeki ve en az sellüleli alandan 2 adet, bu iki alanın geçiş bölgesinden (orta sellüleli alandan) 1 adet fotoğraf olmak üzere 20x büyütmede toplam 5 adet fotoğraf çekildi. (Olympus DP70, Olympus Optical Co. Ltd., Tokyo, Japan). Hücresele alanın stromal alana oranını hesaplamak için Histopathological Image Atlas Editor (HIAE) isimli yazılım kullanıldı. Bu program yardımı ile hücresele olan ve hücresele olmayan alanlar farklı renklerde işaretlenerek kutucuklar içine alındı. Her bir kutucuğun çapı çalışmanın tasarım aşamasında, en az bir hücreyi almasını sağlayacak boyutta; 80 µm<sup>2</sup> olarak belirlendi. Üçüncü bir renk ile de dokunun artifisiyel boşluk alanları işaretlenerek bu alanlar hesaplama dışı bırakıldı. Seçilen alanların birbirine oranı (hücresele alanlar/hücresele olmayan alanlar) HIAE programı yardımı ile otomatik olarak hesaplandı. Aynı işlem her bir fotoğraf için yapıldı. Aynı vakaya ait 5 fotoğrafın sonuçlarının aritmetik ortalaması alınarak nihai değerler elde edildi. Bu işlem her bir vaka için yaklaşık 20 dakika sürdü. Bu yöntemin uygulanmasını; yani 20x büyütme alanından 5 fotoğraf çekilmesini sağlayacak tümör alanına sahip olmadığı için tru-cut biyopsili olgular çalışmaya dahil edilmedi.

### **4.4. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel incelemeler çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15 paket programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkenler grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi, farklı ADC değerlerinin değişiminin analizinde tekrarlayan ölçümlerde Varyans analizi uygulandı. Sayımla belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasında Spearman Korelasyon testi, Kappa uyum testi kullanıldı. Görülme sıklığı nedeniyle duktal ve lobüler meme lezyonlarında ortalama ADC değeri geçerlik-güvenilirliği için ROC eğrisi yapıldı. Her iki lezyonu birbirinden ayırmada ortalama ADC değerinin anlamlılık düzeyi için T-testi yapıldı. İki gözlemcinin ADC ölçüm değerleri korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistik anlamlılık düzeyi p<0.05 kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Hastaların yaşı 25-76 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 48.69 ( $\pm$ 11.6) olarak saptandı. Çalışmaya katılan grubun tamamı kadın hastalardan oluşmaktaydı. MRG incelemede T1A postkontrast sekanslarda ölçülen lezyonların iki ekseninde boyutları ölçülüp aritmetik ortalaması alındı. Buna göre saptanan en küçük lezyonun boyut ortalaması 15 mm, en büyük lezyonun ise 72.5 mm olup tüm lezyonların ortalama boyutu 32.01( $\pm$ )14.57 mm saptandı. Malign meme kanserli 59 hastanın MRG incelemelerinin DAG sekansları 19 (%67.8) hastada sagittal planda, 40 (%32.2) hastada aksiyel planda elde olundu (**Tablo 1**). Hastaların meme paterni dağılımı tip 1 meme için 4 (%6.8), tip 2 meme için 26 (%44.1), tip 3 meme için 20 (%33.9) ve tip 4 meme için 9 (%15) tane şeklinde idi. Lezyonlar 29 hastada (%49.2) sağ memede, 26 hastada (%44.1) sol memede ve 4 hastada (%6.8) bilateral yerleşim göstermekteydi (**Tablo 2**). BI-RADS-4 lezyon sayısı 16 (%27.1), BI-RADS-5 lezyon sayısı 40 (%67.8), BI-RADS-6 lezyon sayısı 3 (%5.1) olarak saptandı (**Tablo 3**). Soliter lezyon sayısı 41 (%69.5) olup 2 tane lezyonu olan 1 (%1.7) hasta ve multifokal olan 17 (%28.8) hasta vardı. Kontrastlanma paterni homojen olan 10 (%16.9) lezyon, heterojen olan 37 (%62.7) lezyon ve halkasal özellik gösteren 12 (%20.3) lezyon mevcuttu. Dinamik MRG incelemesinde İDK' in (26) 6 tanesi (%23.1) homojen, 15 tanesi (%57.7) heterojen ve 5 tanesi (%19.2) halkasal kontrastlanma göstermekteydi. İLK' de (17) 2 tanesi (%11.8) homojen, 11 tanesi (%64.7) heterojen, 4 tanesi (%23.5) halkasal kontrastlanmaktaydı. İDK + İLK komponenti bulunan miks tipte (7) 1 tanesi (%14.3) homojen, 6 tanesi (%85.7) heterojen kontrastlanma göstermekteydi. İDK + invaziv kribriiform komponenti bulunan miks tipli 1 (%100) lezyonda homojen kontrastlanma, invaziv kribriiformlu 2 (%100) lezyonda heterojen kontrastlanma, medüller kanserli 1 (%100) ve invaziv tübüler kanserli 1 (%100) lezyonda halkasal, müsinöz kanserli 1 lezyonda (%50) heterojen, 1 lezyonda (%50) halkasal kontrastlanma izlenmekteydi. Langerhans hücreli histiyositozlu 1 (%100) ve lenfomalı 1 (%100) lezyon ise heterojen kontrastlanmaktaydı.

**Tablo 1.** Aksiyel ve sagittal planda elde edilen DAG

Aksiyel-Sagittal	Sayı	Yüzde
Aksiyel	40	%67.8
Sagittal	19	%32.2
Toplam	59	%100

**Tablo 2.** Konvansiyonel meme görüntüleme yöntemi ile saptanan lezyonların lokalizasyonu

Lezyon yeri	Sayı	Yüzde
Sağ	29	%49.2
Sol	26	%44.1
Bilateral	4	%6.8
Toplam	59	%100

**Tablo 3.** Meme lezyonlarında BI-RADS sınıflamasının dağılımı

Lezyon tipi	Sayı	Yüzde
BI-RADS 4	16	%27.1
BI-RADS 5	40	%67.8
BI-RADS 6	3	%5.1
Toplam	59	%100

*\*BI-RADS: Breast Imaging and Reporting Data System*

Lezyonların 27 (%45.8) tanesi geniş eksizyonel biyopsi ile, 19 (%32.2) tanesi tru-cut biyopsi ile, 9 (%15.3) tanesi insizyonel biyopsi ile, 4 (%6.8) tanesi mastektomi ile tanı aldı (**Tablo 4**). Histopatolojik tanıları; 26 hastada İDK, 17 hastada İLK, 7 hastada İDK + İLK komponenti bulunan mikstip, 1 hastada İDK + invaziv kribriiform komponenti bulunan mikstip, 2 hastada invaziv kribriiform, 1 hastada medüller kanser, 2 hastada müsinöz kanser, 1 hastada invaziv tübüler, 1 hastada langerhans hücreli histiyositoz, 1 hastada histopatoloji sonucu ise lenfoma olarak raporlandı. Konvansiyonel meme MRG’de elde edilen dinamik kontrastlı görüntülerden yapılan sinyal/zaman örneklemesinin gruplanmasında, lezyonların 8’ inde (%13.6) benign paternde tip 1 zaman sinyal intensite eğrisi, 34’ ünde (%57.6) hem malign hem de benign lezyonlarda saptanabilen tip 2 zaman sinyal intensite eğrisi, 17’ sinde (%28.8) malign paternde tip 3 zaman sinyal intensite eğrisi varlığı saptandı. Tip 1 eğride 5 İDK, 2 İLK ve 1 müsinöz; tip 2 eğride 12 İDK, 10 İLK, 7 İDK+İLK, 1 İDK+invaziv kribriiform, 1 invaziv kribriiform, 1 invaziv tübüler, 1 langerhans hücreli histiyositoz, 1 lenfoma; tip 3 eğride 9 İDK, 5 İLK, 1 invaziv kribriiform, 1 medüller ve 1 müsinöz tip yer almaktaydı (**Tablo 5-6**).



**Tablo 4.** Tanıda kullanılan girişimsel-cerrahi uygulamaları

Tanı Tipi	Sayı	Yüzde
Geniş eksizyon	27	%45.8
Tru-cut	19	%32.2
İnsizyonel biopsi	9	%15.3
Mastektomi	4	%6.8
Toplam	59	%100

**Tablo 5.** Meme lezyonlarının farmakokinetik eğri tipleri

Eğri Tipi	Sayı	Yüzde
Tip 1	8	%13.6
Tip 2	34	%57.6
Tip 3	17	%28.8
Toplam	59	%100

**Tablo 6.** Farmakokinetik eğrilerin histopatolojik alt tiplere göre dağılımı ve yüzdesi

Histopatolojik tanı	Eğri			Toplam	Yüzde
	Tip 1	Tip 2	Tip 3		
İDK	5	12	9	26	% 44.1
İLK	2	10	5	17	% 28.8
İDK+İLK	0	7	0	7	% 11.9
İDK+İnvaziv kribriform	0	1	0	1	% 1.7
İnvaziv kribriform	0	1	1	1	% 3.4
Medüller	0	0	1	2	% 1.7
Müsinöz	1	0	1	1	% 3.4
İnvaziv tübüler	0	1	0	2	% 1.7
Langerhans hücreli histiyositoz	0	1	0	1	% 1.7
Lenfoma	0	1	0	1	% 1.7
Toplam	8	34	17	59	% 100

\*İDK: İnvaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom

Lezyonların patoloji raporlarındaki histopatolojik derece 8' inde (%13.6) derece 1, 27' sinde (%45.8) derece 2, 22' sinde (%37.3) derece 3 olarak belirtildi. Lenfoma ve langerhans hücreli histiyositoz tanısı alan 2 (%3.4) hasta için histopatolojik derece belirtilmedi (**Tablo 7**). Derecenin alt tiplerdeki dağılımına bakıldığında İDK' de derece lezyon yoktu, 11 lezyon derece 2, 15 lezyon derece 3 idi. İLK' da 3 lezyon derece 1, 10 tanesi derece 2, 4 tanesi derece 4 idi. İDK + İLK' da derece 1 lezyon yoktu, 5 tane derece 2, 2 tane derece 3 lezyon mevcuttu. İDK + invaziv kribriform olan 1 lezyon derece 1, saf invaziv kribriform olan 1 lezyon derece 1, 1 tanesi derece 2 idi. Medüller lezyon 1 tane olup derece 3, müsinöz olan 2 lezyon da derece 1 olarak izlendi. Son olarak 1 tane olan invaziv tübüler lezyon derece 1 olarak değerlendirildi (**Tablo 8**).

**Tablo 7.** Histopatolojik derecenin dağılımı ve yüzdesi

Histopatolojik Derece	Sayı	Yüzde
Derece 1	8	% 13.6
Derece 2	27	% 45.8
Derece 3	22	% 37.2
Toplam	57	% 96.6

**Tablo 8.** Histopatolojik alt tiplerin derece dağılımı

Histolojik Subtip	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Toplam
İDK	0	11(%42.3)	15(%57.7)	26
İLK	3(%17.6)	10(%58.8)	4(%23.5)	17
İDK+İLK	0	5(%71.4)	2(%28.6)	7
İDK+İnvaziv kribriform	1(%100)	0	0	1
İnvaziv kribriform	1(%50)	1(%50)	0	2
Medüller	0	0	1(%100)	1
Müsinöz	2(%100)	0	0	2
İnvaziv tübüler	1(%100)	0	0	1
Toplam	8	27	22	57

\*İDK: İnvaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom

DAG' lerde bu lezyonların 57 (%96.6) tanesinde görsel olarak difüzyon kısıtlılığı varlığı mevcut olup 2 (%3.4) tanesinde difüzyon kısıtlılığı yoktu. Histopatolojik alt tiplerin difüzyon kısıtlılığı değerlendirildiğinde İDK ve İLK olan toplam 2 lezyon dışında diğer tüm lezyonlarda difüzyon kısıtlılığı mevcuttu (%96.6) (**Tablo 9**).

**Tablo 9.** Difüzyon kısıtlılığı sayısal ve yüzde dağılımı

Difüzyon Kısıtlılığı	Sayı	Yüzde
Var	57	%96.6
Yok	2	%3.4
Toplam	59	%100

Nekroz varlığı T2A ve postkontrast seriler ile değerlendirildi; 24 (%40.7) hastada var, 35 (%59.3) hastada yoktu. Sayısal dağılımdaki orantısızlıktan ve sıklığı daha fazla olması nedeniyle nekroz varlığı İDK, İLK ve diğerleri şeklinde gruplandı. Yapılan değerlendirmede İDK' li (26) 11 lezyonda (%42.3) nekroz var, 15 tanesinde (%57.7) nekroz yoktu. İLK' li (17) 6 lezyonda (%35.3) nekroz var, 11 lezyonda (%64.7) nekroz yoktu. Diğer grupta ise (16) 7 lezyonda (%43.8) nekroz var, 9 lezyonda (%56.3) nekroz mevcut değildi (**Tablo 10**).

**Tablo 10.** Histopatolojik alt tiplerde nekroz varlığı

Histolojik tip	Nekroz		Toplam
	Var	Yok	
İDK	11 (%42.3)	15 (%57.7)	26
İLK	6 (%43.8)	11 (%64.7)	17
Diğer malign lezyonlar	7 (%43.8)	9 (%56.3)	16
Toplam	24	35	59

\*İDK: İnvaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom

Birbirinden bağımsız iki gözlemci tarafından, histopatolojik sonuçlara kör olarak otomatik bilgisayar programı ile elde olunan ADC harita üzerinde ADC ölçümleri yapıldı. MRG'de postkontrast T1A sekansda lokalizasyonu ve boyutları belirlenen lezyonda, b=100, 500 ve 1000 s/mm<sup>2</sup> değerleri ile yapılan ADC haritalarında manuel olarak çizilen 0,2 cm<sup>2</sup>'lik ROI kullanarak 3 ayrı lokalizasyondan ölçümler yapıp ortalaması alındı. İki gözlemci arasındaki uyum Korelasyon Testi ile değerlendirilip p<0.001 ile uyumlu bulundu.

Otomatik bilgisayar programı ile elde olunan ADC harita üzerinde, 59 hastanın malign meme lezyonundan ve normal meme dokusundan yapılan ölçümlerde b=1000 s/mm<sup>2</sup> için normal meme dokusunda ortalama ADC değeri  $1.725 \pm 0.508 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  idi. Malign meme lezyonlarında ise en yüksek değer  $2,68 \times 10^{-3} \text{cm}^2/\text{sn}$ , en düşük değer  $0,32 \times 10^{-3} \text{cm}^2/\text{sn}$ , median değer  $1,03 \times 10^{-3} \text{cm}^2/\text{sn}$  ve ortalama ADC değeri  $1.098 \pm 0.410 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  olarak saptandı. Bunlardan 26 İDK lezyonunda ortalama ADC değeri  $1.078 \pm 0.294 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , 17 İLK lezyonunda ortalama ADC değeri  $1.151 \pm 0.340 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , 7 İDK + İLK lezyonunda ortalama ADC değeri  $0.783 \pm 0.188 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , 1 İDK + invaziv kribriform kanser lezyonunda ortalama ADC değeri  $1.241 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , 2 invaziv kribriform kanser lezyonunda ortalama ADC değeri  $1.075 \pm 0.154 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , 1 medüller kanser lezyonunda ortalama ADC değeri  $0.845 \pm \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , 2 müsinöz kanser lezyonunda ortalama ADC değeri  $2.568 \pm 0.165 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , 1 tübüler kanser lezyonunda ortalama ADC değeri  $0.927 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , 1 langerhans hücreli histiyositoz lezyonunda ortalama ADC değeri  $0.754 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  ve 1 lenfoma lezyonunda ortalama ADC değeri  $0.650 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  olarak ölçüldü (**Tablo 11**). Malign lezyonlar, İDK ve İLK lezyonları için ayrı ayrı ROC analizi yapıldı. Buna göre normal meme dokusundan malign dokuyu ayırdetmede malign dokularda eşik ADC değeri için  $1.260 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ' de duyarlılık %79.7, seçicilik %81.4 bulundu [eğri altında kalan alan (EAA) = %85.7]. Benzer şekilde İDK için  $1.260 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  eşik ADC değerinde duyarlılık %80.8, seçicilik %81.4, İLK için ise eşik ADC  $1.391 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ' de duyarlılık %88.2, seçicilik %79.5 idi (sırasıyla EAA=%87.2, %84.3) (**Tablo 12**) (**Şekil 9**). EAA ve duyarlılık-seçiciliğin yüksek olması nedeniyle eşik ADC değerinin patolojik olanı ayırdetmede gücü yüksektir. İDK ve İLK arasındaki farklılık için yapılan T-test sonuçlarında ortalama ADC değeri açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ )( $p=0.45$ ).

**Tablo 11.** Histolojik alt tiplerde ortalama ADC değeri

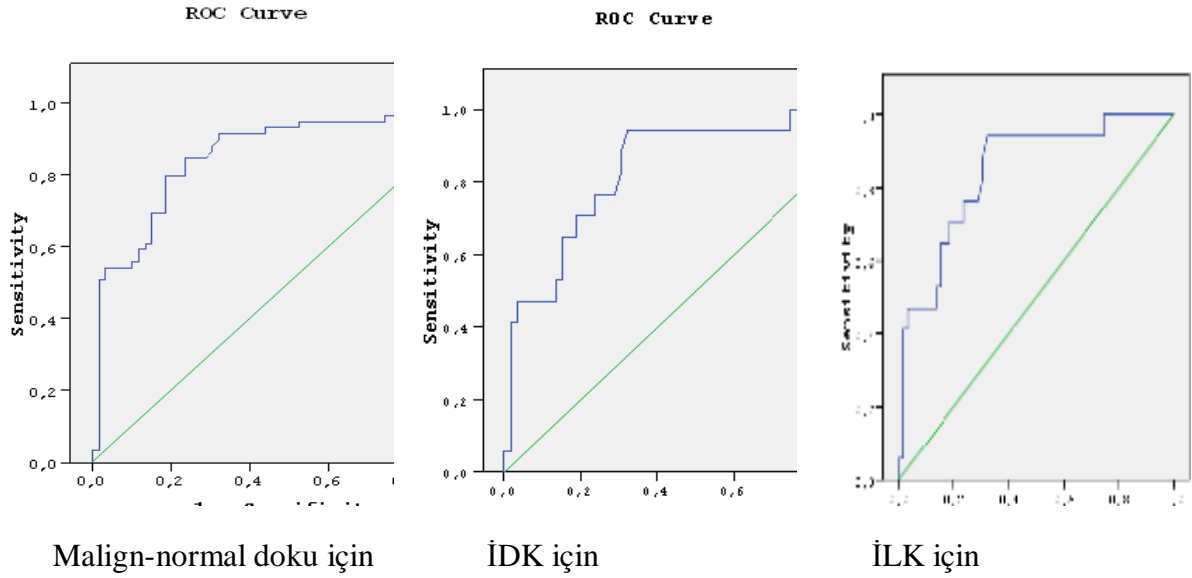
Histoloji	Sayı	Ortalama ADC $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$
İDK	26	1.078 $\pm$ 0.294
İLK	17	1.151 $\pm$ 0.340
İDK + İLK	7	0.783 $\pm$ 0.188
İDK + kribriform	1	1.241
İnvaziv kribriform	2	1.075 $\pm$ 0.154
Medüller	1	0.845
Müsinöz	2	2.568 $\pm$ 0.165
İnvaziv tübüler	1	0.927
Langerhans hücreli histiyositoz	1	0.754
Lenfoma	1	0.650
Toplam	59	1.098 $\pm$ 0.410
Normal meme dokusu	59	1.725 $\pm$ 0.508

\*İDK: İnvaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, ADC: Apperent coefficient diffusion

**Tablo 12.** Malign doku ve alt tiplerde eşik ADC değerlerinde duyarlılık-seçicilik

Histolojik tip	ADC 1000			
	Eşik ADC değeri $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	EAA (%)
Malign lezyon	1.260	%79.7	%81.4	%85.7
İDK	1.260	%80.8	%81.4	%87.2
İLK	1.391	%88.2	%79.5	%84.3

\*İDK: İnvaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, ADC: Apperent coefficient diffusion, EAA: Eğri altındaki alan



**Şekil 9.** Malign, İDK, İLK' de eşik ADC değeri için yüksek duyarlılık gösteren ROC eğrileri

Nekroz varlığı ve ADC değerlerinin karşılaştırmasında nekrozu olan toplam 24 lezyonda ortalama ADC değeri  $1.095 \pm 0.418 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , nekrozu olmayan 35 lezyonda ise ortalama ADC değeri  $1.100 \pm 0.412 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  idi (**Tablo 13**).

**Tablo 13.** Nekroz ve ADC ilişkisi

Nekroz	Sayı	Ortalama ADC $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$
Var	24	$1.095 \pm 0.418$
Yok	35	$1.100 \pm 0.412$
Toplam	59	$1.098 \pm 0.410$

\*ADC: Apperent coefficient diffusion

Lezyonların patoloji derecelerine göre yapılan değerlendirmede derece 1 lezyonlarda (8) ortalama ADC değeri  $1.462 \pm 0.699 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , derece 2 lezyonlarda (27) ortalama ADC değeri  $1.014 \pm 0.280 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  ve derece 3 (22) lezyonlarda ortalama ADC değeri  $1.104 \pm 0.362 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  olarak ölçüldü. Lezyondan 1 tanesi langerhans hücreli histiyositoz, 1 tanesi lenfoma tanısı aldığı için patoloji derecesi belirtilmedi. Histopatolojik

dereceye göre ortalama ADC ölçümlerinde anlamlı fark olup olmadığı Kruskal Wallis Testi kullanılarak değerlendirilip derece 1-2-3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ )( $p=0.263$ ). Derece ve difüzyon kısıtlılığı karşılaştırmasında derece 1 ve derece 2 lezyonlardan toplam 2 lezyon dışında 55 lezyonda (%96.5) difüzyon kısıtlılığı mevcuttu (**Tablo 14**).

**Tablo 14.** Malign lezyon histopatolojik derece-ortalama ADC değeri

Histopatolojik derece	Difüzyon kısıtlılığı		Ortalama ADC $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$	p değeri
	Var	Yok		
1	7	1	$1.462 \pm 0.699$	p=0.263
2	26	1	$1.014 \pm 0.280$	
3	22	0	$1.104 \pm 0.362$	
Toplam	55	2		

\*ADC: Apperent coefficient diffusion

Yapılan hesaplamalarda HA/S oranı için en yüksek değer 13.79, en düşük değer 0.11, ortalaması 1.46, median değeri 0.46 olarak bulundu. HA/S oranının median değerinin üstü ve altı olmak üzere düşük ve yüksek şeklinde iki grupta sınıflandı. Lezyonların BI-RADS tipi ve HA/S oranı nonparametrik test ile karşılaştırıldı. Buna göre HA/S oranı düşük olan BI-RADS-4 lezyon 6 tane, BI-RADS-5 lezyon 14 tane, BI-RADS-6 lezyon ise 1 tane saptanmıştı. HA/S oranı yüksek olan BIRADS-4 lezyon 4 tane, BI-RADS-5 lezyon 12 tane, BI-RADS-6 lezyon ise 2 tane saptanmıştı. Buna göre lezyonun BIRADS sınıflaması ile HA/S oranı arasında ilişki anlamlı değildi, ancak BI-RADS arttıkça HA/S oranında artış izlendi ( $p>0.05$ ) (**Tablo 15**). HA/S oranı düşük olanlarda ortalama boyut 19.6 cm, yüksek olanlarda 20.42 cm idi. Boyut ve HA/S değerlendirmesi Mann-Whitney testi kullanılarak karşılaştırıldı ve HA/S yüksek olanlarda boyut fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (**Tablo 16**).

**Tablo 15.** BIRADS tiplerinde HA/S oranındaki değişim

Lezyon Tipi	Sayı	HA/S		p değeri
		Düşük	Yüksek	
BI-RADS 4	10	6 (%60)	4 (%40)	p=0.719
BI-RADS 5	26	14 (%53.8)	12 (%46.2)	
BI-RADS 6	3	1 (%33.3)	2 (%66.7)	
Toplam	39	21 (%53.8)	18 (%46.2)	

\*BI-RADS: Breast Imaging and Reporting Data System, HA/S: Hücresel alan/stroma

**Tablo 16.** Boyut ortalaması ile HA/S oranı arasındaki ilişki

HA/S	Sayı	Boyut ortalaması (mm)	p değeri
Düşük	21	19.6	p=0.832
Yüksek	18	20.4	

\*HA/S: Hücresel alan/stroma

Histopatolojik derece ile HA/S oranı arasında ilişkiyi değerlendirmede nonparametrik bir test olan Spearman Korelasyon testi ile değişkenler arasında pozitif korelasyon izlendi ( $r=+0.583$ ). Yani histopatolojik derece arttıkça HA/S oranında artış izlendi ( $p<0.0001$ ) (**Tablo 17**).

**Tablo 17.** HA/S oranı ve derece arasındaki ilişkiyi gösteren tablo

Derece	Düşük		Yüksek		Toplam
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
1	7	%87.5	1	%12.5	8 (%100)
2	12	%66.7	6	%33.3	18 (%100)
3	2	%15.4	11	%84.6	13 (%100)
Toplam	21	%53.8	18	%46.2	39 (%100)

\*HA/S: Hücresel alan/stroma

HA/S oranı İDK' de (19)  $2.11 \pm 3.32$ , İLK' de (10)  $0.55 \pm 0.76$ , İDK + İLK komponenti bulunan miks tipte (4)  $1.53 \pm 1.62$ , İDK + invaziv kribriiform komponenti



bulunan mikstürde (1) 0.15, invaziv kribriiformda (2) 0.30, medüller kanserde (1) 3.56, invaziv tübüler kanserde (1) 0.44, müsinöz kanserde (1) 0.38 idi. Sayısal dağılımdaki orantısızlıktan ve görülme sıklığından dolayı İDK, İLK ve diğerleri şeklindeki histolojik alt grupların HA/S oranı için Chi-Square testinde subtipleri ayırdetmede HA/S oranı açısından anlamlı ilişki izlenmedi ( $p>0.05$ )( $p=0.48$ ) (**Tablo 18**). Ortalama ADC değerleri ile HA/S arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi; HA/S oranı düşük olanlarda (21) ortalama ADC değeri  $1.135 \pm 0.429 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , HA/S oranı yüksek olanlarda (18) ortalama ADC değeri  $1.155 \pm 0.429 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  olarak hesaplandı ( $p>0.05$ ) ( $p=0.62$ ). Anlamlı sonuç izlenmemekle birlikte ortalama ADC ve HA/S arasında pozitif korelasyon izlendi ( $r= +0.08$ ) (**Tablo 19**).

**Tablo 18.** Malign lezyon alt tiplerinin HA/S ve ortalama ADC değerleri

Histoloji	HA/S	Ortalama ADC $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$	Toplam
<b>İDK</b>	$2.11 \pm 3.32$	$1.123 \pm 0.309$	19
<b>İLK</b>	$0.55 \pm 0.76$	$1.073 \pm 0.184$	10
<b>İDK + İLK</b>	$1.53 \pm 1.62$	$0.862 \pm 0.219$	4
<b>İDK + kribriiform</b>	0.15	1.241	1
<b>İnvaziv kribriiform</b>	0.30	0.966	1
<b>Medüller</b>	3.56	0.845	1
<b>Müsinöz</b>	0.38	$2.568 \pm 0.165$	2
<b>İnvaziv tübüler</b>	0.44	0.927	1
<b>Toplam</b>			39

\*İDK: İnvaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, ADC: Apperent coefficient diffusion, HA/S: Hücresel alan/stroma

**Tablo 19.** HA/S oranı düşük-yüksek grupta ortalama ADC değeri (p=0.62) (Pearson korelasyon testi, r = + 0.08)

HA/S oranı	Sayı	Ortalama ADC x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /sn
Düşük	21 (%51.2)	1.135 ± 0.428
Yüksek	18 (%48.8)	1.155 ± 0.428
Toplam	39 (%100)	

\*ADC: Apperent coefficient diffusion, HA/S: Hücresel alan/stroma

## 6. TARTIŞMA

Meme kanseri yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi prognozu belirlemektedir. Taramada kullanılan MM ve USG her zaman tek başına yeterli olmamaktadır. MM, USG ve MRG'ye eklenen DAG ile lezyon saptama oranı yükselmektedir (99,100). Meme MRG'de uzaysal ve zamansal çözünürlüğün geliştirilmesiyle tanı yöntemlerinin duyarlılığı artmaktadır (101,102). MM ve USG'nin yetersiz kaldığı durumlarda; özellikle dens meme parankimine sahip olguların, silikon implantı olan olguların değerlendirilmesinde, okkült meme karsinomunda primerin saptanmasında, MM ve USG'ye yansımayan multifokal-multisentrik meme karsinomlarının preoperatif dönemde değerlendirilmesinde, meme kanserinin intraduktal komponentinin gösterilmesinde meme MRG'nin problem çözücü teknik olduğu bildirilmektedir (103). Meme MGR'nin tetkik süresinin uzun olması gibi dezavantajları vardır. Bununla birlikte saptanan lezyonların karakterizasyonunda bazen zorluklar yaşanmaktadır. Konvansiyonel meme MRG'nin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca kriterler; lezyonun morfolojisi, lezyonun kontrast tutma dinamiği ve T2 sinyal özellikleridir. Bazen hem malign hem de benign lezyonlarda benzer bulgular gösterebileceğinden konvansiyonel meme MRG'de seçiciliğin %40-80'lere düştüğü bildirilmektedir (50,104). MRG raporlama sisteminde ortak bir terminoloji sağlamak ve klinisyenlerle radyologlar arasındaki iletişimi geliştirmek amacıyla ACR tarafından 1993 yılında BI-RADS adı altında standart bir raporlama sistemi geliştirildi (105). Bu sistem aralıklı olarak geliştirilerek değişikliğe uğramakta ve yorum birliğini sağlama açısından etkinliğini araştıran çalışmalarla test edilmektedir. Konvansiyonel meme MRG ve bu incelemenin bir parçası olan dinamik fazlı kontrastlı MRG günümüzde memenin değerlendirilmesinde bir çok merkezde yaygın olarak kullanılmaktadır. Dinamik inceleme dokunun vaskülaritesini, vasküler permeabiliteyi, interstisyel basınç değişiklikleri ve ekstrasellüler boşluk içeriğinin değişikliklerini yansıtmaktadır. Bu teknik, lezyonların vaskülaritesi ile direkt ilişkilidir ancak tümör sellüleritesi ile kontrast tutulum paterni arasında direkt bir ilişki bulunmamaktadır (106). Günümüz koşullarında hücre sel sellüleriteyi yansıtan tek görüntüleme yöntemi difüzyon ağırlıklı MRG'dir (107).

Literatür verilerinde malign lezyonların bazılarında, meme MRG'de tipik olan erken ve hızlı kontrast tutulumu izlenmezken fibrozis ağırlıklı küçük hücreli karsinomlar, papiller karsinom, medüller karsinom ve bazı intraduktal karsinomlarda, memenin metastatik lezyonları ve lenfomasında diğer malign meme tümörlerine oranla daha az ve daha geç

dönemde kontrastlanma görülebildiği bildirilmektedir (106,108). Benzer şekilde bazı benign meme lezyonları hiperplastik parankimal hücrelerin proliferatif aktiviteleri nedeni ile MRG'de kontrastlanma özellikleriyle malign lezyonları taklit edebilmektedir (109). Özellikle akut dönemde yağ nekrozu, proliferatif displaziler, operasyon (ilk 6 ay) ve radyoterapi (ilk 18 ay) sonrası oluşan skar dokusu ve miksoid fibroadenomlarda erken dönemde çok hızlı ve yoğun kontrast tutulumu görülebilmektedir (106,110). Belirtilen nedenlerle benign lezyonları malign lezyonlardan ve malign lezyonları subtiplerinden kontrast tutulum paterni ile ayırt etmek mümkün olmamaktadır. Bir çok araştırmacı meme lezyonlarının kontrast tutulum paterni ile birlikte morfolojik özelliklerinin de değerlendirilmesinin tanıya yardımcı olduğunu bildirmektedir (111). Fobben ve arkadaşları meme lezyonlarının kontrast tutulumuyla beraber morfolojilerinin de değerlendirilmesinin "yanlış malignensi tanısı" olasılığını azaltacağını bildirmektedir. Ancak müsinöz karsinom, lenfoma ve memeye metastaz gibi bazı malign lezyonların morfolojilerinin benign lezyonlarla benzer olduğu akılda tutulmalıdır (112). Çalışmamızda rutin meme MRG incelemenin bir parçası olarak gerçekleştirilen dinamik incelemelerde, histopatolojisi malign olan 8 lezyonda (5 invaziv duktal kanser, 2 invaziv lobüler, 1 müsinöz kanser) benign lezyonların gösterebildiği tip 1 paternde, 34 malign lezyonda ise hem malign hem de benign lezyonların gösterebildiği tip 2 paternde ve 17 malign lezyonda ise tip 3 paternde kontrast tutulumu görülmektedir (**Tablo 6**). Histopatolojisi malign olmasına rağmen 8 hastanın lezyonlarında tip 1 paternde kontrastlanma gösteren eğri izlenmesi, sadece eğri paterninin malignite ve subtipleri ayırtedemeyeceğini göstermekte ve literatür verileri ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda lezyonlar morfolojik özelliklerine göre değerlendirilmemiştir.

Reiko ve arkadaşlarının İDK ve non-İDK olgularını ayırtetmede ortalama ADC değerini değerlendirdiği bir çalışmada tüm malign lezyonlarda ortalama ADC değeri  $1.12 \pm 0.24 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , non-İDK' da ortalama ADC değeri  $1.42 \pm 0.42 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , İLK için ortalama ADC değeri  $1.07 \pm 0.56 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , İDK için ortalama ADC değeri  $1.09 \pm 0.23 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  olup İDK için ADC değeri non-İDK' dan daha düşük ve p değeri belirgin anlamlıydı (134). Çalışmamız ile benzer sekans (EPI) ve "b" değeri (100, 500 ve 1000) kullanılarak Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malign meme lezyonunda ortalama ADC değeri  $0.97 \pm 0.20 \times 10^{-3} \text{cm}^2/\text{sn}$  olup malign-benign lezyonlarda % 93 duyarlılık % 88 seçicilik gösteren eşik ADC değeri  $1.30 \times 10^{-3} \text{cm}^2/\text{sn}$  bulundu. Luo ve arkadaşlarının çalışmasında malign lezyonlar için ortalama ADC değeri  $0.87 \pm 0.23 \times 10^{-3} \text{cm}^2/\text{sn}$  ve % 88.9 duyarlılık % 87.9 seçicilik ile eşik ADC değeri  $1.22 \times 10^{-3} \text{cm}^2/\text{sn}$  idi. Klinik

uygulamada DAG daha yaygın olarak serebral iskemeyi değerlendirmede kullanılmakta olup DAG'nin santral sinir sistemi dışındaki dokularda klinik uygulaması kısıtlılık göstermektedir. Klinik uygulamada en yaygın kullanılan difüzyon sekansı olan eko planar görüntüleme (EPI) tekniği ile elde olunan görüntülerde, manyetik duyarlılık (susceptibility) ve kimyasal kayma (chemical shift) artefaktı belirginlik kazanmaktadır (82, 113). Özellikle meme görüntülemesinde EPI sekansının belirtilen artefaktlara karşı duyarlılığı artmaktadır çünkü meme dokusu çok yoğun yağ dokusu ile çevrelenmektedir ve hava-doku ara yüzü memenin anatomik lokalizasyonu nedeni ile fazladır. Oluşan artefaktlar hem görüntü distorsiyonu oluşturmakta hem de izotropik difüzyon görüntülerde lezyonun kenarlarının silikleşmesine yol açmaktadır. Günümüz teknolojik koşullarında özellikle meme görüntülemesinde, DAG'nin uzaysal rezolüsyonu düşük olup incelenecek lezyonun 2 x 2 piksel boyuttan büyük olması önerilmektedir. Oluşan görüntü distorsiyonu, belli bir sınıra kadar difüzyonun fonksiyonel duyarlılığını fazla değiştirmemektedir çünkü ölçümlerin yapıldığı ADC haritası piksel başına ölçümler yaparak oluşturulmaktadır (107). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki HASTE ("Half Fourier Single Shot Turbo Spin Echo") sekansı ile elde olunan difüzyon ağırlıklı meme görüntüleme tekniği ile bu artefaktlar ve EPI sekansının dezavantajları elimine olmaktadır (97,50). DAG meme görüntülemeler çoğunlukla 1.5 T ve geniş b değerlerinde yapılmış olup 3T ve 850 mm/sn üstündeki b değerlerinde ortalama ADC ölçümünde doğruluğun arttığı izlenmektedir (128,130). Beyin tümörlerinde yüksek b değeri seçilerek yapılan çalışmalarda düşük ADC değerli lezyonlarda daha iyi kontrast izlenmektedir. Bu durum DCIS prevalansı artmış genç ve yüksek dansiteli memelerde MRG ve DAG'nin MM'e göre daha iyi olduğunu göstermektedir (131). Habib Rahbar ve arkadaşlarının DCIS derece değerlendirmesinde kontrastlı dinamik MRG ve DAG' nin birlikteliğine yönelik yaptığı model çalışmada b=0 ve 600 mm/sn için yapılan çalışmada yüksek b değerlerinde kontrast gürültü oranının daha iyi olduğu görülmektedir (132). Son dönemlerde bir çok araştırmacı değişik lokalizasyonlarda yer alan tümörleri değerlendirmek için DAG'yi kullanmaktadır (97,50,123). Kinoshita ve arkadaşlarının "b" değeri 0 ve 700 mm<sup>2</sup>/sn olarak yaptığı çalışmada, HASTE sekansı ile elde olunan DAG'de İDK tanılı 10 kitlede ortalama ADC değeri  $1.22 \pm 0.19 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ , olarak bildirilmektedir (97). Sinha ve arkadaşlarının "b" değerini 0 ve 400 mm<sup>2</sup>/sn olarak aldıkları, EPI sekansı ile gerçekleştirdikleri çalışmada 17 malign lezyonun ortalama ADC değeri  $1.60 \pm 0.36 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  (106). Diğer birçok çalışmanın sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde Sönmez ve arkadaşlarının çalışmasında malign meme tümörlerinin

ADC değerinin benign meme tümörlerine kıyasla daha düşük olduğu izlenmektedir (50,129). Çalışmamızda DAG'lerde "b" değeri 1000 olarak seçilmiş malign lezyonlarda ölçülen ( $1.098 \pm 0.410 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ) ortalama ADC değeri histopatolojik tanısı İDK ( $1.078 \pm 0.294 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ) gelen olgularda, İLK ( $1.151 \pm 0.340 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ) olgularına göre düşük değerde olmasına ragmen ortalama ADC değerleri arasında alt tipleri ayırmada anlamlı farklılık mevcut değildi ( $p > 0.05$ ). Müsinöz kanser lezyonunda ortalama ADC değerindeki ( $2.568 \pm 0.165 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ) yüksekliğin müsin materyalinin T2A MRG incelemesinde parlamasına bağlı olduğu dşnlmektedir. Çalışmamızda ( $1.260 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ; %79.7 duyarlılık, %81.4 seçicilik) ve literatürde Luo ve arkadaşlarının elde ettiği ( $1.22 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ; %88.9 duyarlılık, %87.9 seçicilik) malign lezyon için eşik ADC değerleri "b" değeri 1000 için benzerlik göstermekle birlikte bazı çalışmalarla kıyaslandığında eşik ADC değerlerinde sayısal farklılıklar izlenmekteydi. Literatür ile çalışmamız verileri tabloda değerlendirilmektedir (**Tablo 20**). Bu farklılığın cihazın markası, Tesla gücü ve özellikle de "b" değerindeki farklılıklardan kaynaklandığı dşnlmektedir.

**Tablo 20.** Literatürde ve çalışmamızda malign lezyonların ADC değerleri

Literatür Verileri	Çalışma Metodu		Ortalama ADC değeri 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /sn	Eşik ADC 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /sn	Normal doku ADC 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /sn
	DAG Sekansı	'b'' değeri			
<b>Kinoshita ve ark Malign</b>	HAS TE	0-700	1.21 ± 0.18	-	-
<b>Sinha ve ark Malign</b>	EPİ	0-400	1.60 ± 0.36	-	-
<b>Sönmez ve ark Malign</b>	EPİ	0-1000	0.82 ± 0.07	1.0	1.65
<b>Guo ve ark Malign</b>	EPİ	0-1000	0.97 ± 0.27	-	-
<b>Zhang Yili ve ark Malign</b>	EPİ	0-1000	1.01 ± 0.20	-	-
<b>Palle ve ark Malign</b>	EPİ	0-1000	0.95 ± 0.18	-	-
<b>Luo JD ve ark Malign</b>	EPİ	0-1000	0.87 ± 0.23	1.22	-
<b>Reiko ve ark Malign</b>	EPİ	0-750	1.12±0.24	1.6	-
<b>Reiko ve ark İDK</b>	EPİ	0-750	1.09±0.23	-	-
<b>Reiko ve ark İLK</b>	EPİ	0-750	1.07±0.56	-	2.05±0.27
<b>Çalışmamız Malign</b>	EPİ	0-1000	1.098±0.41	1.260	-
<b>Çalışmamız İDK</b>	EPİ	0-1000	1.078±0.294	1.260	1.725±0.508
<b>Çalışmamız İLK</b>	EPİ	0-1000	1.151±0.340	1.391	-

*DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, İDK: İnvaziv ductal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, EPİ: Ekoplanar görüntüleme, ADC: Apperent coefficient diffusion*

DAG'de sinyal oluşumunu etkileyen faktörler; selülerite, nekroz ve perfüzyon olarak kabaca değerlendirilmektedir. Selülerite, difüzyonda kısıtlanmaya sebep olan en önemli ve en baskın patofizyolojik sebeptir. Malign dokularda artmış hücre sayısı, artmış nukleostoplazmik oran, azalmış ekstraselüller boşluk nedeniyle su hareketinde dolayısıyla difüzyonda

kısıtlanma meydana gelmektedir. Nekroz, DAG'de sinyal oluşumu üzerine etkili diğer önemli parametredir. Nekrotik alanlarda, kistlerde de olduğu gibi yüksek ADC değerleri izlenmektedir. Bu nedenle ADC ölçümü sırasında bu alanlar ölçüm dışında tutulmalıdır. Perfüzyon, ADC değerleri üzerine etkili bir diğer faktördür. b değeri < 100 alınan DAG'lerde doku perfüzyonu olası difüzyon kısıtlılığını gizleyebilir. Bu nedenle b değeri > 100 üzerinde alınarak perfüzyonun difüzyon üzerine etkisi elimine edilebilmektedir. Ayrıca düşük b değerlerinde (<100) intraselüler sıvı hareketleri de ADC haritasına yansımaktadır. Bu da perfüzyonla benzer şekilde, b değeri arttırılarak elimine edilmektedir. Özellikle malign-benign meme lezyonu ayrımı ya da malign-benign lenf nodu ayrımında evreleme açısından DAG'nin sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Özellikle yüksek b değerlikli DAG, lenf nodlarını tanımlama ve kategorize etmede umut vaatmektedir (115,116). Santral nekrozlu malign lezyonların, nekroz lokalizasyonunda ADC değerinde artış tanımlanmaktadır (117,118). Bu tür lezyonlarda bazen periferik kontrastlanan canlı tümör dokusu ince olup, ROI yerleştirilmesine ve doğru ADC değeri elde edilmesine izin vermemektedir. DKİS gibi fokal kitle şeklinde izlenmeyen meme lezyonlarında da ROI'ye parsiyel olarak normal meme dokusu da gireceğinden doğru veri elde edilememektedir. Ayrıca çalışma grubumuzda da yer alan, müsinöz karsinom gibi T2 sinyali yüksek, tip 1 kontrastlanma paterni olan ve diğer invaziv gruplarla kıyaslamada farklı hücre yapısına sahip lezyonlara da DAG yanlış tanı konulabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (119,120). Çalışmamızda her lezyondan ortalama üç ölçüm yapıp nekrozu olmayan lezyonlarda ortalama ADC değeri  $1.110 \pm 0.41 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  ve nekrozu olan lezyonlarda ortalama ADC değeri  $1.095 \pm 0.41 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  hesaplanmıştır. Nekrozu olmayan hastalarda ölçülen ortalama ADC değerleri nekrozu olan olgulara göre daha yüksek ölçülmüş olup bu sonuçlar nekroz varlığını ölçüm dışı bırakmış olduğumuzu desteklemektedir. Çalışmamızda nekrotik alanı olan 24 lezyonda lezyonlara ait ortalama ADC ölçümü nekrotik alandan değil, nekroz olmayan ve vizüel olarak da kısıtlama izlenen alandan yapılmıştır.

Malign tümörlerde lezyonun derecesi arttıkça ortalama ADC değerinde azalma beklenmektedir. Mami ve arkadaşlarının düşük dereceli DKİS'li hastalarda yaptığı çalışmada düşük dereceli olanların orta ve yüksek dereceli olanlara göre daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu görülmektedir (133) Literatürde Rizek AA ve arkadaşları İDK olgularında lezyon derecesi arttıkça ortalama ADC değerinde anlamlı düşüş olduğunu göstermektedir (1) Malign tümörlerin ortalama ADC değerlerinde saptanan düşüklük tümörlerin histopatolojik paternini yansıtmaktadır. Malign tümörler rastgele organize



olmuş ve yoğun bir grup oluşturmuş tümör hücrelerinden oluşmaktadır. Bu etki su moleküllerinin serbest hareketini engellemekte ve difüzyon kısıtlılığı oluşturmaktadır. Beyin tümörleri üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada düşük dereceli gliomların ortalama ADC değerleri yüksek dereceli gliomların ortalama ADC değerlerine oranla yüksek olduğu izlenmektedir (121). Aynı çalışmada histopatolojik olarak ortalama ADC değerleri ile tümör sellüleritesi arasında direkt bir ilişki mevcuttur. Yüksek dereceli tümörlerde artmış sellüler dansite, tümörün ekstrasellüler volüm içeriğinde azalmaya ve ortalama ADC değerlerinin düşmesine neden olmaktadır (107). Ekstrasellüler volüm içeriği ve mikrovasküler permeabilite parametreleri esas alınarak, kontrastlı dinamik MRG ile gerçekleştirilen çalışmada benign meme tümörlerinde malign tümörler ile karşılaştırıldığında ekstrasellüler volüm içeriği daha yüksektir. Bu nedenle malign tümörlerde izlenen ADC değerindeki düşüklüğün ekstrasellüler volüm içeriğindeki düşüklüğe bağlı olduğu bildirilmektedir (122). Bu sonuçlar açıkça göstermektedir ki sellülerite ve ADC değerleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bununla birlikte hücre membranı bütünlüğü, aktif transport ve akımda oluşan değişiklikler ADC değişikliklerine yol açabilmektedir. Dinamik kontrastlı MRG başta olmak üzere diğer meme görüntüleme yöntemleri (örneğin: Doppler USG) dokuların ve lezyonların vaskülaritelerini değerlendirebilmektedir. Ancak sellüler organizasyon yalnızca DAG ile değerlendirilebilmekte olup sellüleritenin günümüzde tek belirteci konumundadır (107). DAG'nin tümörler üzerinde, son yıllarda artarak araştırılan potansiyel kullanım alanı tedaviye yanıtın erken dönemde gösterilmesidir. Birçok merkezde meme tümörlerinin, neoadjuvan kemoterapiye olan yanıtını araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar tümörlerin ADC değerlerinin tedaviye başlangıcı takiben erken dönemde (ilk birkaç gün) artış gösterdiğini ortaya koymaktadır (107,123). ADC değerlerindeki bu artış uygulanan tedavi sonucu tümör hücrelerinin zarar gördüğünü ve öldüğünü, bunun sonucu olarak hücre membranı bütünlüğünün bozulduğunu, ekstrasellüler volüm içeriğinin, hücre kaybı ve apoptotik hücresel değişiklikler sonucu artış gösterdiğini yansıtmaktadır. Bu değişiklikler suyun serbest hareketine izin vermekte ve difüzyon artışına yol açmaktadır. Hayvan deneyleri göstermektedir ki DAG meme tümörlerinin tedaviye yanıtını non-invaziv ve güvenilir olarak monitörize etmede umut vermektedir (107,123). Özellikle Paran ve arkadaşlarının fareler üzerinde 4,7 Tesla MRG cihazı ile gerçekleştirdikleri yüksek uzaysal rezolüsyona sahip DAG'de; tamoksifen methiodide tedavisi sonrasında tümörlerin ADC değerlerinin artış gösterdiğini ortaya koymaktadırlar (123). Bir diğer çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli kadın hastaların

tümörlerinden ölçülen ADC değerlerinde erken dönemde ortalama %10- %20 artış olduğu gösterilmektedir (124). Bu çalışmalara benzer olarak, prostat, serviks, ve beyin tümörü, metastatik karaciğer lezyonları ve lenfomayı içeren değişik hasta gruplarında, erken dönemde kemoterapi ve/veya radyoterapiye oluşan yanıtı değerlendirme amacı ile bir çok çalışma mevcuttur (125,126,127). Bu endikasyonda DAG'nin MRG cihazlarındaki gelişmelerle birlikte yaygın kullanım alanı bulacağı öngörülmektedir. Çalışmamızda lezyonların patoloji derecelerine göre yapılan değerlendirmede derece 1 lezyonlarda (8) ortalama ADC değeri  $1.462 \pm 0.699 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , derece 2 lezyonlarda (27) ortalama ADC değeri  $1.014 \pm 0.280 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  ve derece 3 (22) lezyonlarda ortalama ADC değeri  $1.104 \pm 0.362 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  olarak ölçülmüş olup histopatolojik dereceye göre ortalama ADC değerlerinde derece 1-2-3 arasında literatürden farklı olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Bu durumun heterojen ve farklı alt tiplerden oluşan lezyonlardan kaynaklandığı tek bir alt tipin dereceleri arasında bu sonuçların literatür ile uyumlu olarak anlamlı çıkacağı düşünülmektedir.

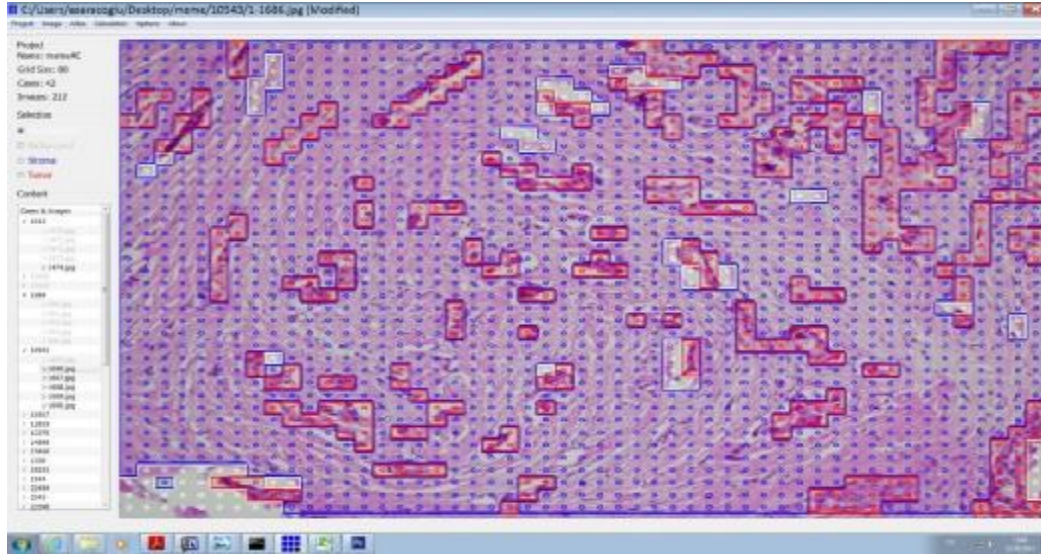
Patolojik tümör boyutu meme kanserinde değerli bir prognostik faktördür. Tümör boyutu arttıkça sağ kalım azalmakta ve daha büyük boyutlu tümörler yüksek metastatik kapasite ve kötü prognoz ile ilişki göstermektedir. Razek AA ve arkadaşları İDK olgularında lezyon boyutu arttıkça ortalama ADC değerinde anlamlı düşüş göstermektedir (1) Boyut dışında kitlesel olan ve olmayan kontrastlanma için Savannah ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada malign lezyonlarda kitlesel kontrastlanmanın kitlesel olmayan kontrastlanmaya göre ADC değerinin daha düşük olduğu gösterilmektedir (kitlesel olmayan malign lezyon ortalama ADC:  $1,41 \pm 0,22 \times 10^{-3} \text{cm}^2/\text{sn}$ , kitle lezyonu ortalama ADC:  $1,25 \times 10^{-3} \text{cm}^2/\text{sn}$ ;  $p=0.07$ ) ve ADC arasındaki bu farklılık kitlesel olan ve kitlesel olmayan kontrastlanmanın boyutları arasındaki farklılıkla açıklanmaktadır. Jansen ve arkadaşlarının kitlesel olan ve kitlesel olmayan lezyonlarda kinetik analizin etkililiğini değerlendirdiği bir çalışmada dinamik kontrastlı MRG' de kinetik bilginin benign kitleleri malign olanlardan ayırtetmede etkili olduğunu ancak kitlesel kontrastlanma göstermeyen lezyonlarda benign-malign ayrımı yapmada etkili olmadığını göstermektedir (128). Çalışmamızda HA/S oranı düşük olan BI-RADS-4 lezyon 6 tane, BI-RADS-5 lezyon 14 tane, BI-RADS-6 lezyon ise 1 tane saptanmıştır. HA/S oranı yüksek olan BI-RADS-4 lezyon 4 tane, BI-RADS-5 lezyon 12 tane, BI-RADS-6 lezyon ise 2 tane saptanmıştır. Lezyonların BI-RADS sınıflaması ile HA/S oranı arasında anlamlı oranda değişiklik izlenmemekte ancak BI-RADS arttıkça HA/S oranında artış gözlenmektedir ( $p>0.05$ ). HA/S oranı düşük olanlarda ortalama boyut 19.6 cm, yüksek olanlarda 20.42 cm ölçülmüş olup HA/S oranı yüksek olanlarda boyut fazla

olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).

Malign meme lezyonlarının prognozunu belirleyen başlıca faktörlerden biri de lezyonun histopatolojik özellikleridir. Bu özellikler tümörün boyutu, derecesi şeklinde sınıflandırılmaktadır. American Joint Committee on Cancer (AJCC/UICC)'ın TNM evreleme sistemi 7. edisyonuna göre; Nottingham Histolojik Skorlama Sistemi (Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sisteminin Elston-Ellis modifikasyonu) kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemine göre nihai derece glandüler/tübüler differansiasyon, nükleer pleomorfizm, ve mitotik aktiviteye göre belirlenmektedir (137). Farklı organ maligniteleri için lezyon derecelendirmesinde farklı parametreler değerlendirilmektedir. Malign meme lezyonlarında tümör hücrelerini çevreleyen stromal doku tümörün gelişmesinde ve davranışında oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Kruijff ve arkadaşlarının triple negatif meme kanserlerinde HA/S oranının relaps ile ilişkisini araştırdığı bir çalışmada stromal içeriği % 50' den fazla olan tümörlerde yaşam süresi boyunca stromal içeriği düşük olan tümörlere göre 2.92 kat daha yüksek relaps riski olduğunu göstermektedirler. Literatürde stromal içerik miktarının kolorektal kanserlerde primer tümörün prognostik faktörleri içerisinde olduğu tanımlanmaktadır (135). Ünlü ve arkadaşlarının laringeal kanserde tümör stroma oranının prognostik değerini araştırdığı bir makalede bu oranın prognostik bir belirleyici olamayacağı ancak perinodal invazyonu olan olgularda bu oranın beklendiği gibi düşük çıktığı görülmektedir (136). Çalışmamızda HA/S oranı hesaplama programı kullanarak yaptığımız analizde derece ve selülarite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0.0001$ ). Derece yüksek olanlarda HA/S oranı da yüksek izlenmekte olup pozitif korelasyon mevcuttur (**Şekil 10**). Literatürde yapılan çalışmalarda nöroektodermel kökenli tümörlerde özellikle selülarite ile doğru orantılı olan histopatolojik derece ve prognoz, çoğu epitelyal kökenli tümörlerde geçerli değildir. Meme lezyonları da epitelyal kökenli tümörler sınıfında yer almakta ve selülarite dışında özellikle stromal bileşenin de tümör davranışında belirgin etkisi bulunmaktadır (135). Bu nedenle çalışmamızda elimizde bulunan kısıtlı ve heterojen dağılımlı olgu grubunda derece ve HA/S oranında malign alt tipler için birebir ilişki kurulması yanıltıcı olabilmektedir. Bir başka neden de patologların derece tayininde hücre sayısını görsel olarak nükleer pleomorfizm-atipi gibi kriterleri de göz önünde bulundurması düşünülebilir. Sonuçta HA/S oranı malign potansiyeli olan lezyonları ayırtmede oldukça işe yarar görünse de malign meme kanseri alt tiplerini ayırtmede şu an için etkili bir marker değildir.

Literatürde selülarite ve ADC arasındaki ilişkiyi gösteren oldukça kısıtlı sayıda

çalışma mevcuttur. Selüler içerik arttıkça ekstraselüler alanda difüzyon kısıtlılığı izlenmekte ve bu da ADC değerlerine yansımaktadır. Koray ve arkadaşları pediatrik serebellar tümörlerinde ADC değerleri ve selülariteyi değerlendirdiği ve yöntem olarak otomatik program yerine patoloji prepartalarında hücre çekirdeğini manuel olarak sayarak yaptığı çalışmada ADC ve selülarite arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmektedir (96). Ancak nöroektodermal orijinli beyin tümörlerinde ekstraselüler alanın difüzyon özelliğini belirleyen tek parametre selülarite gibi gösterilse de epitelyal kökenli meme tümörlerinde difüzyonu belirleyen selülarite dışında stromal komponent miktarı gibi parametrelerin varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır (138). Çalışmamızda HA/S oranı arttıkça ADC değerlerinde artış ile pozitif korelasyon izlendi ( $p>0.05$ ,  $r = +0.08$ ). Bu veriler ortalama ADC değerinin selülarite ile olan ilişkisinin tersi gibi görünse de literatürde malign meme lezyonlarının HA/S oranının ADC ile ilişkilendirildiği bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda tekrarlanabilir ve güvenilir olması nedeniyle HA/S oranını belirleyici otomatik bir yazılım programı kullanılmıştır. Koray ve arkadaşları ise pediatrik serebellar tümörler üzerine patoloji prepartalarında manuel yöntemlerle hücre çekirdeği sayarak hücresel yoğunluğu değerlendirmektedir. Santral sinir sistemi tümörlerinde hücresellik tümörün malignite potansiyeli ile doğru orantılıdır. Ancak meme tümörleri epitelyal tümörlerdir ve hücresellik her zaman biyolojik davranışı olumsuz etkilememektedir. Bu çalışmaya göre meme karsinomları özelinde; ADC değerleri yüksek saptandığında tümörün hücreselliklerinin yüksek olabileceği, tümörün hücreselliklerinin yüksek olması durumunda da derecenin yüksek olabileceği öngörülebilse dahi, bu sonuçlar tümörün biyolojik davranışı konusunda kesin bir öngörü sağlamamaktadır. Çünkü sayılan parametrelerden hiçbiri literatüre göre tek başına bağımsız prognostik parametre değildir. Aslında hücresellik arttıkça, ekstraselüler alanda suyun difüzyonunda kısıtlanma ve sonuç olarak da ADC oranında azalma olması beklenirdi. Ancak meme karsinomlarında ekstraselüler alandaki stromanın difüzyon kısıtlılığında ayrıca rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 10. HA/S oranı belirleme programı

## 7. SONUÇ

Meme lezyonlarının saptanması ve özelliklerinin belirlenmesinde, MRG'nin problem çözücü yönü ile kullanım sıklığı gün geçtikçe artış göstermektedir. Meme incelemesinde, konvansiyonel MRG sekanslarıyla birlikte DAG kullanıldığında normal meme dokusundan malign lezyonların ayrımının yapılmasında tanısal yararlılığı arttırmaktadır. DAG görüntüleri değerlendirilirken ADC haritası ile birlikte değerlendirme yapılmalıdır. ADC'nin avantajı üzerinde ölçüm yapılarak sayısal veriler elde edilebilmesidir. Yapılan ADC ölçümleri ile malign lezyon histopatolojik alt tiplerini normal dokudan ayırabilecek yüksek duyarlılık ve seçicilikte öngörü yapılabilen ancak alt tipleri kendi içerisinde ayırmak için ADC ölçümleri altın standart histopatolojiye alternatif bir yöntem gibi görünmemektedir. Bununla birlikte ADC'nin HA/S oranı ile olan pozitif korelasyonu lezyonların stromal içeriğini değerlendirmek için güçlü bir marker olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir. Sonuç olarak, DAG meme lezyonlarının değerlendirilmesinde, konvansiyonel MRG sekanslarını tamamlayıcı bilgiler vermektedir. DAG'nin, yakın gelecekte görüntü kalitesini arttıracak teknik gelişmeler sayesinde rutin meme MRG'de malign lezyonların histopatolojik özelliklerine yönelik öngörü sunabileceği ve prognostik faktörler ve selülarite için bir marker olabileceği düşünülmektedir.

## 8. ÖZETLER

### 8.1.TÜRKÇE ÖZET

#### AMAÇ:

Malign meme lezyonlarının farklı histopatolojik tiplerinde Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ile Apparent Diffusion Coefficient (ADC) değerlerindeki farklılığın saptanması, hüresel alan/stroma (HA/S) oranı ve histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılması.

#### GEREÇ- YÖNTEM:

Ağustos 2011 – Kasım 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Radyoloji ünitesinde, difüzyon ağırlıklı sekansların da bulunduğu, rutin meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılan 59 erişkin kadın hastanın görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi ve kitle boyutu 1.5x1.5 cm ve üzerinde olan BI-RADS 4 ve 5 ve 6 lezyonlar olarak belirlendi. Öncesinde memeye yönelik girişimsel işlem ya da tedavi almış olanlar dahil edilmedi.

Meme MRG 1,5 Tesla MR cihazı ( Gyroscan Achieva Intera, Philips ) ile elde edilmiştir. ADC ve HA/S karşılaştırmada meme geniş eksizyon ya da mastektomi materyallerine ait Hematosilen ve Eosin boyalı tümör kesitlerinde HA/S oranını hesaplamak için Histopathological Image Atlas Editor isimli yazılım kullanıldı. İstatistiksel analizler için Statical Package for Social Sciences for Windows 15 paket programı kullanıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  kabul edildi.

#### BULGULAR:

İncelemeye dahil edilen 59 hastanın malign meme lezyonundan ve normal meme dokusundan yapılan ölçümlerde  $b=1000$  s/mm<sup>2</sup> için normal meme dokusunda ortalama ADC değeri  $1.725 \pm 0.508 \times 10^{-3}$ mm<sup>2</sup>/sn, malign meme lezyonlarında ortalama ADC değeri  $1.098 \pm 0.410 \times 10^{-3}$ mm<sup>2</sup>/sn olarak saptandı. Bunlardan 26 İDK lezyonunda ortalama ADC değeri  $1.078 \pm 0.294 \times 10^{-3}$ mm<sup>2</sup>/sn, 17 İLK lezyonunda ortalama ADC değeri  $1.151 \pm 0.340 \times 10^{-3}$ mm<sup>2</sup>/sn olarak ölçüldü. Malign lezyonlar, İDK ve İLK lezyonları için ayrı ayrı ROC analizi yapıldı. Buna göre normal meme dokusundan malign dokuyu ayırdetmede malign dokularda eşik ADC değeri için  $1.260 \times 10^{-3}$ mm<sup>2</sup>/sn' de duyarlılık %79.7, seçicilik %81.4 bulundu [eğri altında kalan alan (EAA) = %85.7]. Benzer şekilde İDK için  $1.260 \times 10^{-3}$ mm<sup>2</sup>/sn eşik ADC değerinde duyarlılık %80.8, seçicilik %81.4, İLK için ise eşik ADC  $1.391 \times 10^{-3}$ mm<sup>2</sup>/sn' de duyarlılık %88.2, seçicilik %79.5 idi (sırasıyla EAA=%87.2, %84.3). EAA ve duyarlılık-seçiciliğin yüksek olması nedeniyle eşik ADC değerinin patolojik olanı ayırdetmede gücü yüksektir. İDK ve İLK arasındaki farklılık için yapılan T-test sonuçlarında ortalama ADC değeri açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ )( $p=0.45$ ).

HA/S oranı için median değeri 0.46 olarak bulunmuş olup median değerın üstü ve altı olmak üzere düşük ve yüksek şeklinde iki grupta sınıflandı. Histopatolojik derece ile HA/S oranı arasında Spearman Korelasyon testinde değişkenler arasında anlamlı ilişki ve pozitif korelasyon izlendi ( $p < 0.0001$ ) ( $r = +0.583$ ). Ortalama ADC değerleri ile HA/S arasındaki ilişki Pearson korelasyon testinde; HA/S oranı düşük olanlarda (21) ortalama ADC değeri  $1.135 \pm 0.429 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ , HA/S oranı yüksek olanlarda (18) ortalama ADC değeri  $1.155 \pm 0.429 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  olarak hesaplandı ( $p > 0.05$ ) ( $p = 0.62$ ). Anlamlı sonuç izlenmemekle birlikte ortalama ADC ve HA/S arasında pozitif korelasyon izlendi ( $r = +0.08$ ).

### **SONUÇ:**

Meme konvansiyonel görüntülemeye eklenen DAG ve ADC ölçümleri ile malign lezyon histopatolojik alt tiplerini normal dokudan ayırabilecek yüksek duyarlılık ve seçicilikte öngörü yapılabilirmekte ancak alt tipleri kendi içerisinde ayırmak için ADC ölçümleri altınstandart histopatolojiye alternatif bir yöntem gibi görünmemektedir. Bununla birlikte ADC' nin HA/S oranı ile olan pozitif korelasyonu lezyonların stromal içeriğini değerlendirmek için güçlü bir marker olarak kullanılabileceği düşünölmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, hücrel alan/stroma oranı, meme manyetik rezonans görüntüleme



## 8.2.İNGİLİZCE ÖZET

### **Purpose:**

To compare Apparent Diffusion Coefficient (ADC) values of malign breast lesions with different histopathological types on diffusion weighted imaging (DWI) and cellular region/stroma (CR/S) ratio and histopathological results.

### **Materials and methods:**

Between August 2011 -October 2013, breast magnetic resonance imaging (MRI) and DWI findings of 59 patients were evaluated retrospectively at Dokuz Eylul University Hospital radiology Department. The largest size of breast mass identified as BI-RADS 4,5 and 6 was 7.5 cm. Patients who had prior treatment or intervention regarding their breast masses were not included to the study.

Breast MRI were performed by 1.5 Tesla MRI device (Gyrosan Active Intera Philips). In order to calculate CR/S ratio, breast wide excisional biopsy or mastectomy specimen slices were stained with Haematoxylin and Eosin and evaluated by histopathological image atlas editor software. For statistical analysis, Statistical Package for Social Sciences for windows 15 package was used. Statistical significance level was accepted as  $p<0.05$ .

### **Results:**

Fifty nine lesions including malign breast lesions and normal breast tissue ADC values were calculated using "b" factor  $1000 \text{ s/mm}^2$ . Mean ADC values were  $1.725 \pm 0.508 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  for normal breast tissues and  $1.098 \pm 0.410 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  for malign breast lesions. Mean ADC values for intraductal carcinoma (IDC) (n=25) and intralobular carcinoma (ILC) (n=17) were calculated as  $1.078 \pm 0.294 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  and  $1.151 \pm 0.340 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  respectively. Receiver operating characteristic (ROC) analyses was performed for malign lesions, IDC lesions, and ILC lesions separately. The threshold ADC value to differentiate malignant and benign masses was  $1.391 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  with 79.7% sensitivity and 81.4% specificity (AUC=85.7%). Likewise, threshold ADC value for IDC was  $1.260 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  with 80.8% sensitivity and 81.4% specificity; threshold ADC value for ILC was  $1.391 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  with 8.2% sensitivity and 79.5% specificity (AUC= 87.2% and 84.3% respectively). There was no significance in the ADC values of IDC and ILC ( $p=0.45$ ).

The median value for CR/S ratio was 0.46. It was divided into two groups; values above the median value was classified as high and below the median value as low CR/S ratio. There was significant relationship and positive correlation between histopathological grade

and CR/S ratio according to Spearman Correlation Test ( $p < 0.0001$ ) ( $r = +0.583$ ). ADC value in lesions with low CR/S ratio ( $n = 21$ ) was  $1.135 \pm 0.429 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  while ADC value in high CR/S ratio group ( $n = 18$ ) was  $1.155 \pm 0.429 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ . Although it is not statistically significant, there was positive correlation between ADC values and CR/S ratio ( $p = 0.62$ ;  $r = +0.08$ ).

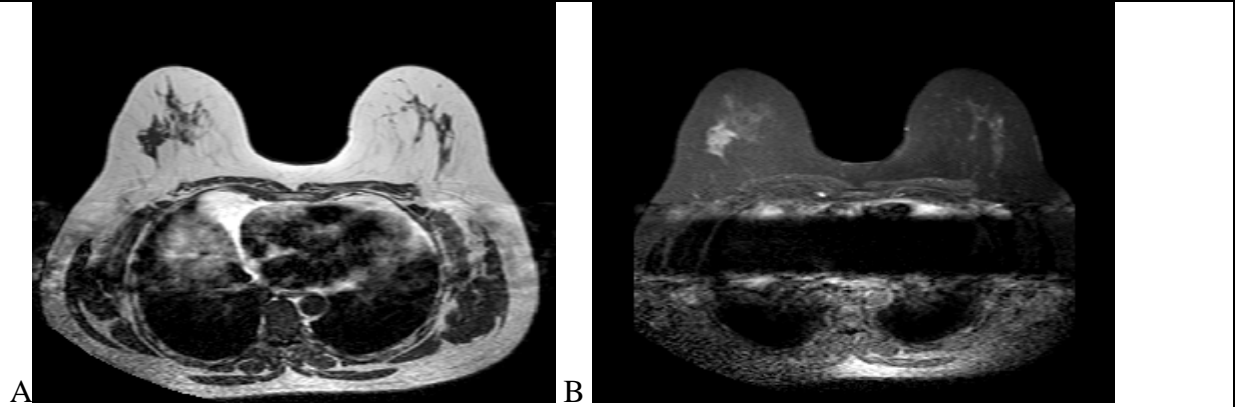
**Conclusion:**

Adding ADC and DWI to conventional breast MRI demonstrates high sensitivity and specificity in order to differentiate normal breast tissue from histopathological subtypes of malign lesions; nonetheless, ADC value calculation does not seem to be used as an alternative for histopathology detection which is the gold standard for differentiation of subtypes of malign breast cancer. In addition, as there is a positive correlation between CR/S ratio and ADC values, it might be a strong marker to use in order to evaluate the stromal component of the lesions.

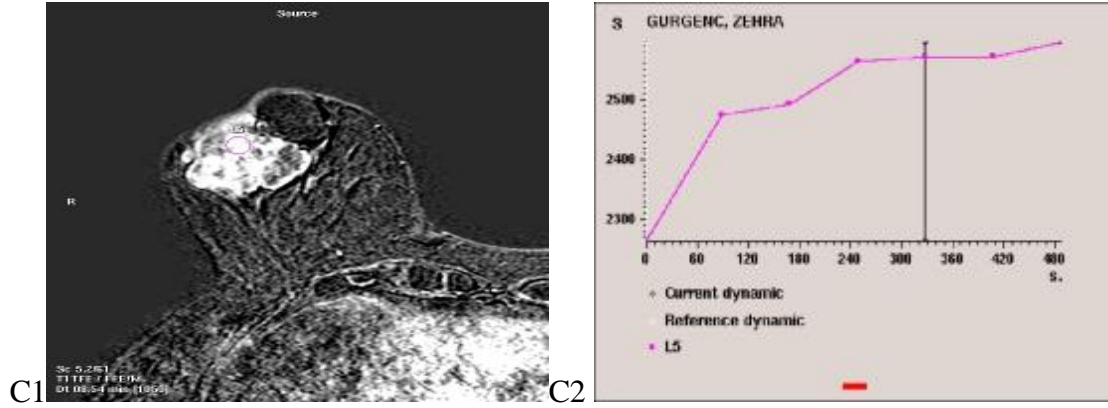
**Key words:** Diffusion weighted imaging, cell/stroma ratio, magnetic resonance imaging.

## 9. OLGU ÖRNEKLERİ:

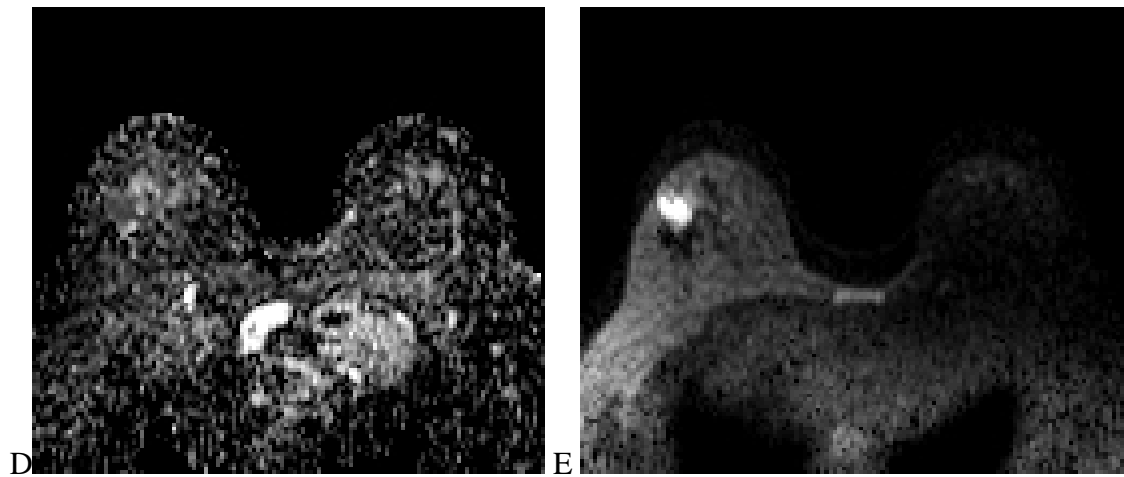
**OLGU 1:** Sağ memede kitle yakınması olan 59 yaşında kadın hasta



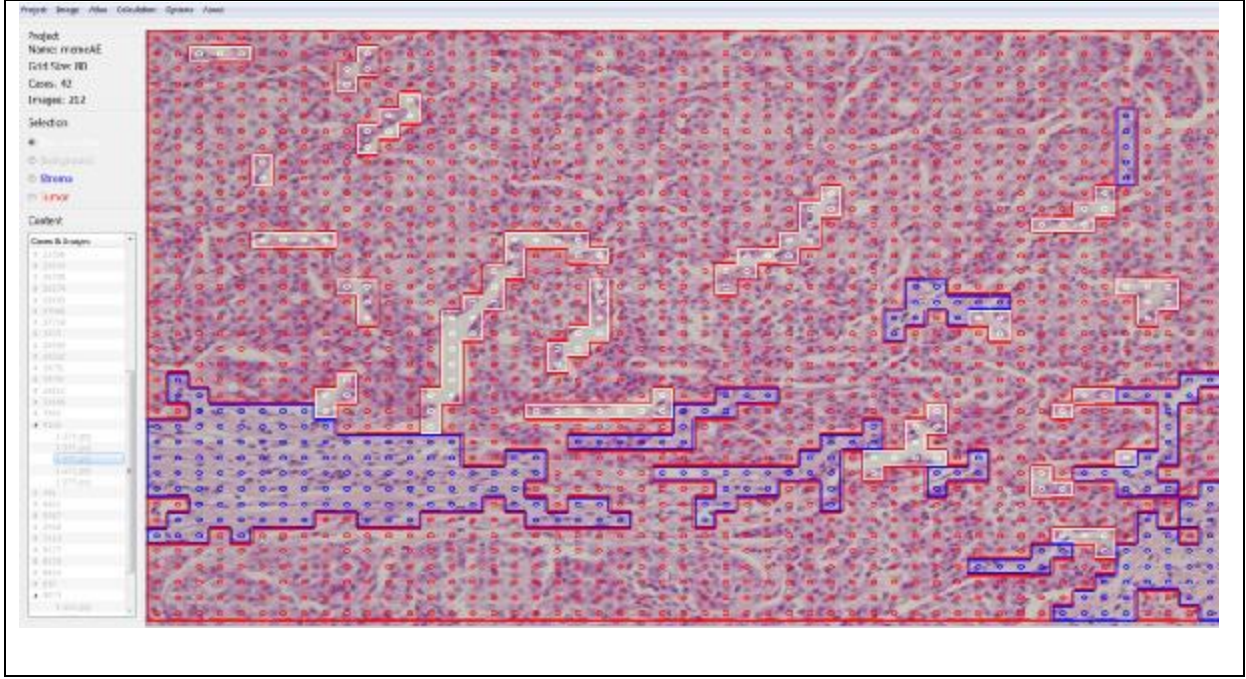
A: T1A, B:T1A kontrastlı meme MRG; sağ üst dış kadranda 25x20 mm boyutunda, düzensiz sınırlı, yer yer lobüle konturlu BI-RADS 5 lezyon.



C1-C2: FARMAKOKİNETİK EĞRİLER; farmokokinetik eğrisi tip 2 eğri' ye uymaktadır.

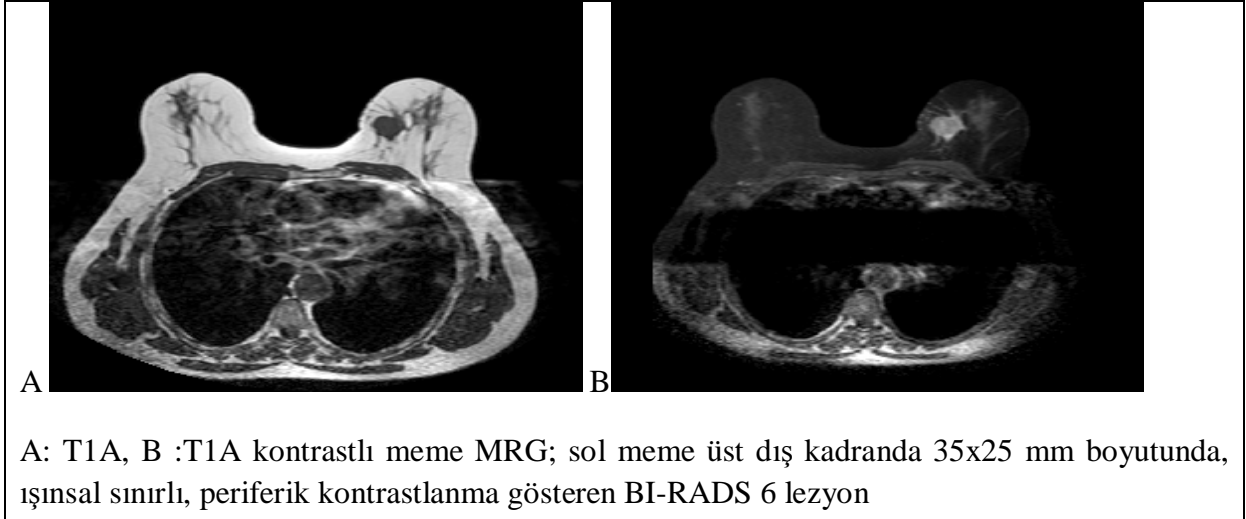


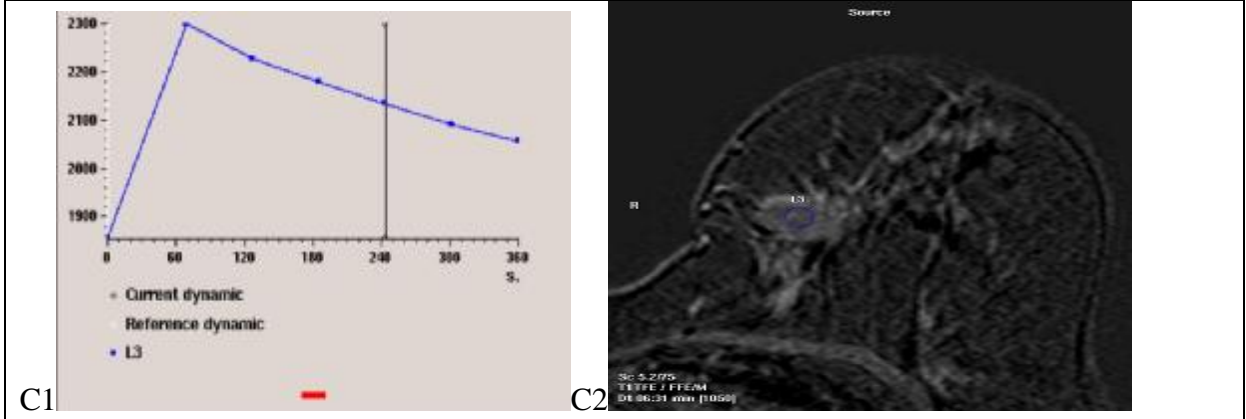
D: ADC, E:DAG; lezyon DAG' de difüzyon kısıtlılığı göstermektedir. (ADC:  $1.051 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ )



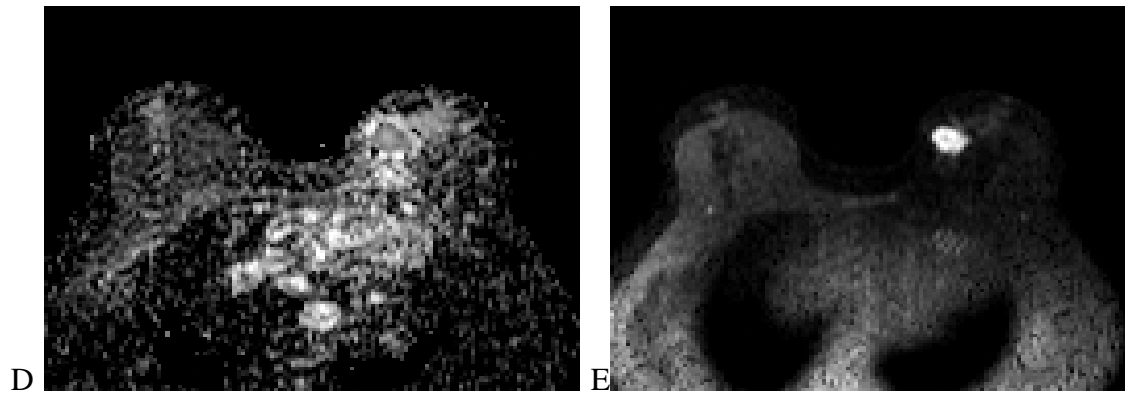
Sağ memedeki kitleden geniş eksizyon ile alınan lezyon histopatolojik tanısı İDK + İLK, derece 2 ile uyumlu saptanmıştır. HA/S: 3.93

**OLGU 2:** Sol memede kitlesi olan 52 yaşında kadın hasta.

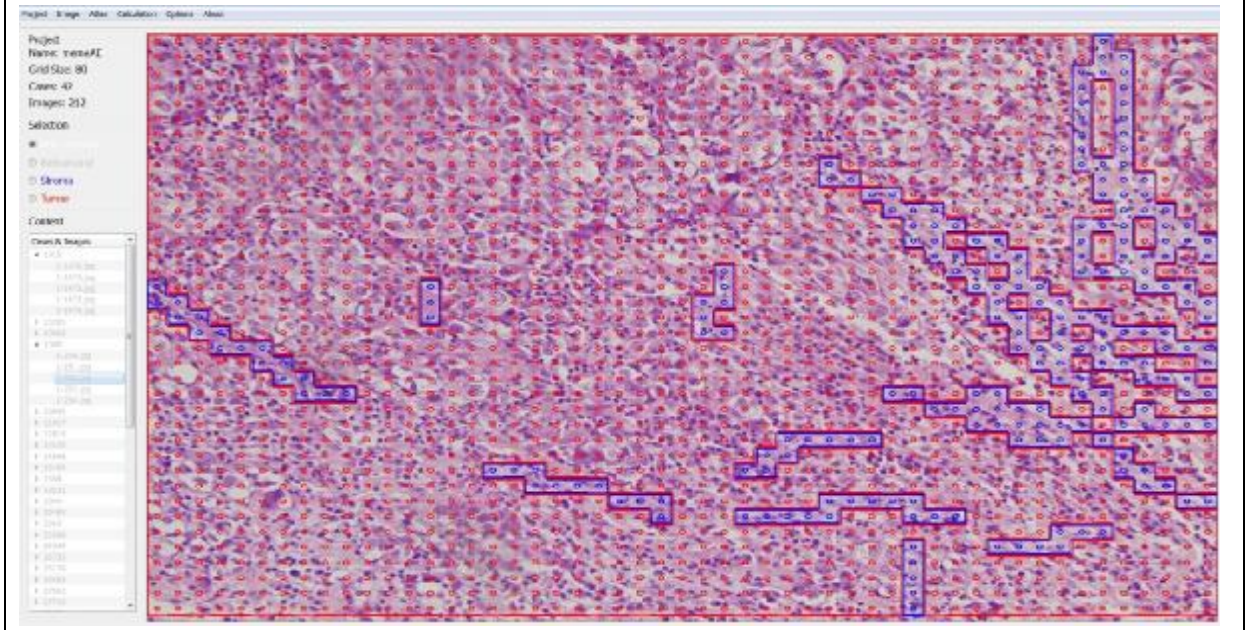




C1-C2:FARMAKOKİNETİK EĞRİLER; farmokinetik eğrisi tip 3 eğri' ye uymaktadır.

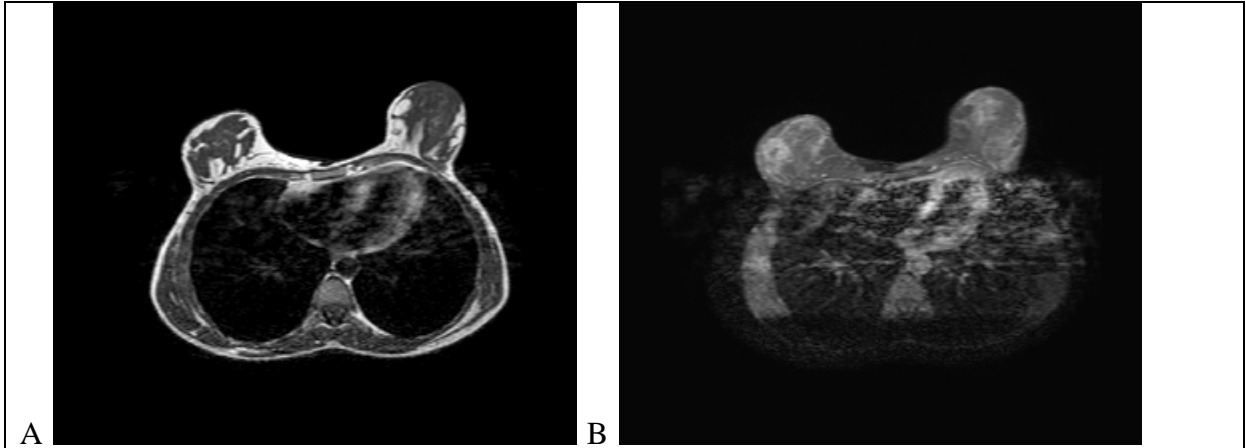


D: ADC, E: DAG; lezyon difüzyon kısıtlılığı göstermektedir (ADC:  $1.707 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ )

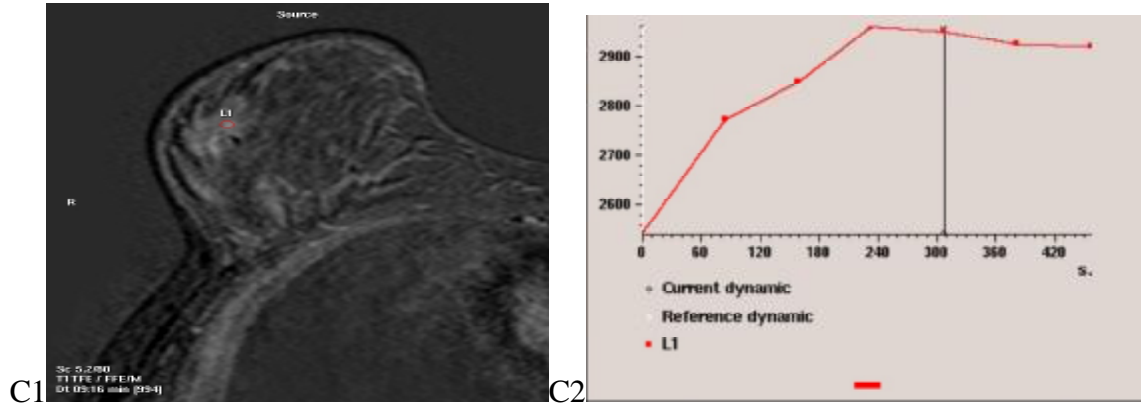


Sol memedeki kitleden geniş eksizyon ile alınan lezyon histopatolojik tanısı İDK, derece 3 ile uyumlu saptanmıştır. HA/S:7.34

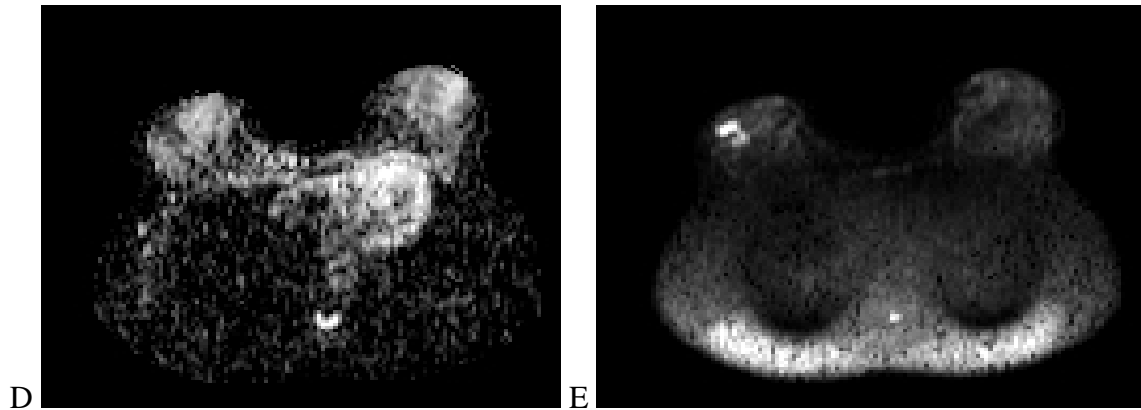
**OLGU 3:** Sağ memede kitlesi olan 42 yaşında kadın hasta



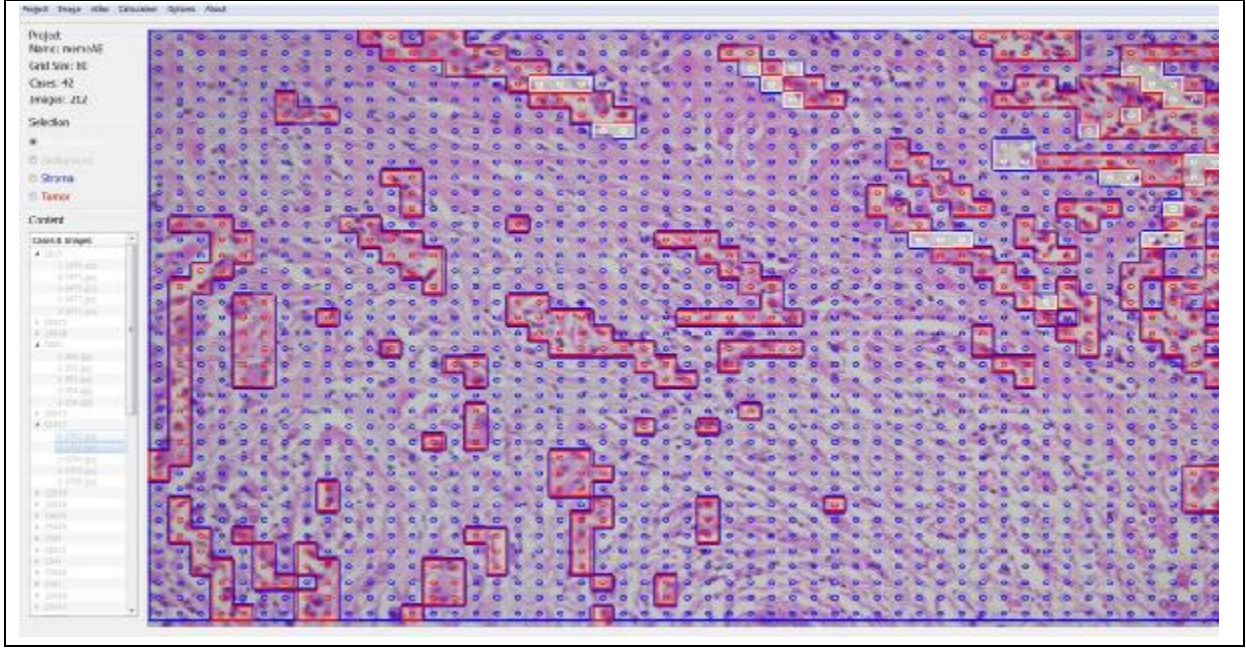
A: T1A, B :T1A kontrastlı meme MRG; sağ meme üst dış kadran 30x20 mm boyutunda ,orta derecede kontrastlanan düzensiz sınırlı BI-RADS 4 lezyon.



C1-C2:FARMAKOKİNETİK EĞRİLER; Farmokokinetik eğrisi tip 2 eğri' ye uymaktadır.

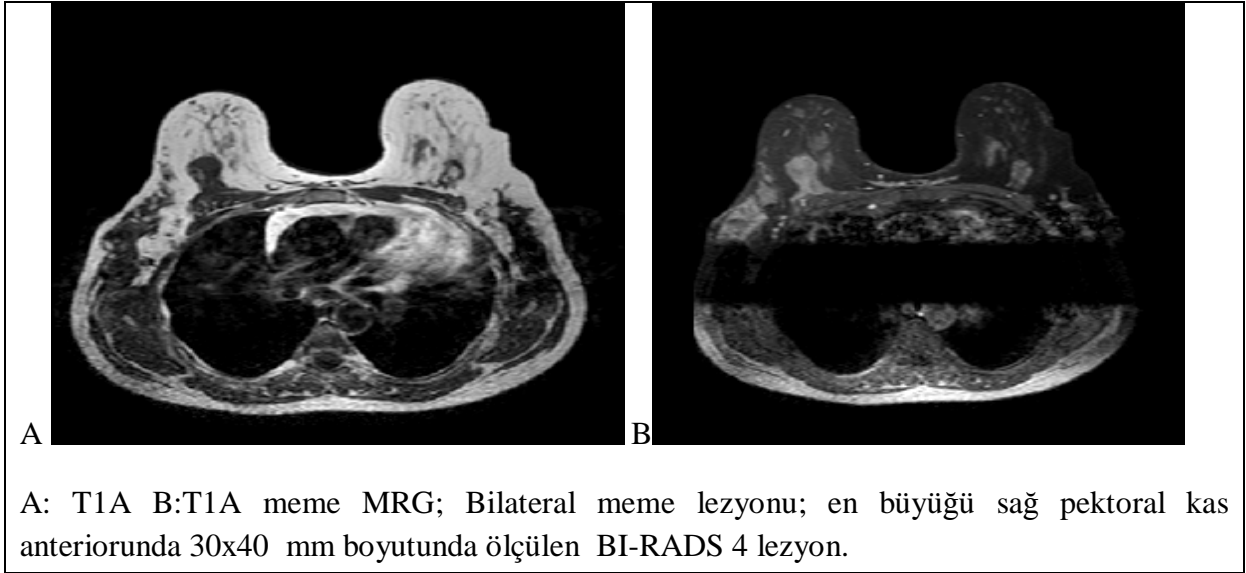


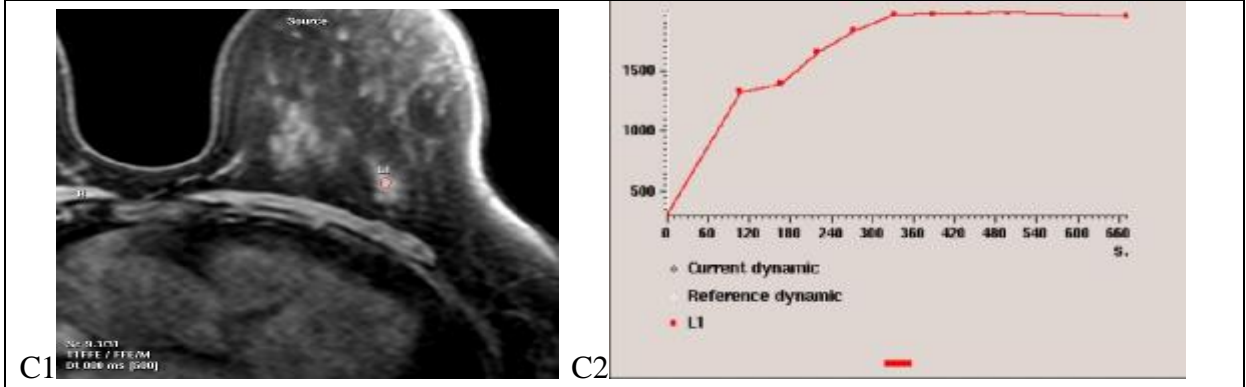
D: ADC, E: DAG; Sağ memedeki lezyonda difüzyon kısıtlılığı. (ADC:  $0.925 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  )



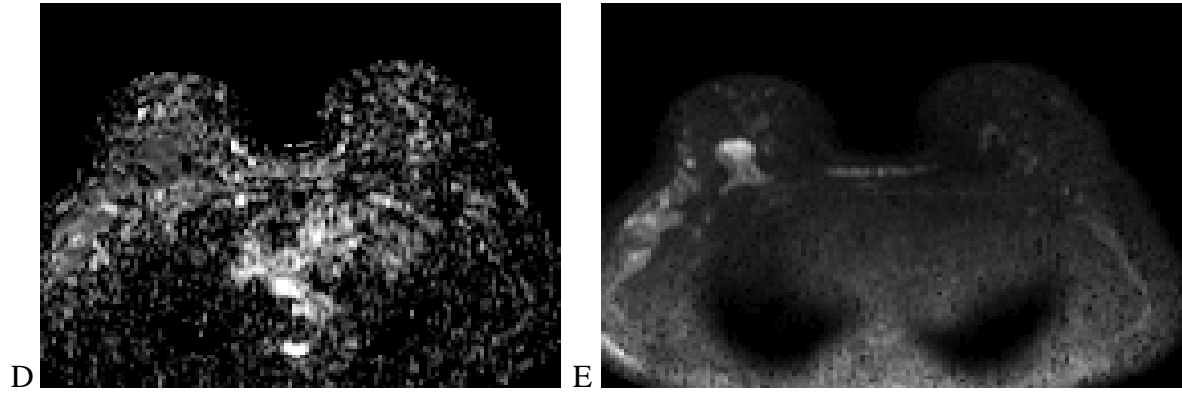
Sağ memedeki kitleden geniş eksizyon ile alınan lezyon histopatolojik tanısı İLK, derece 2 ile uyumlu saptanmıştır. HA/S: 0.63

**OLGU 4:** Sağ meme kitlesi olan 67 yaşında kadın hasta





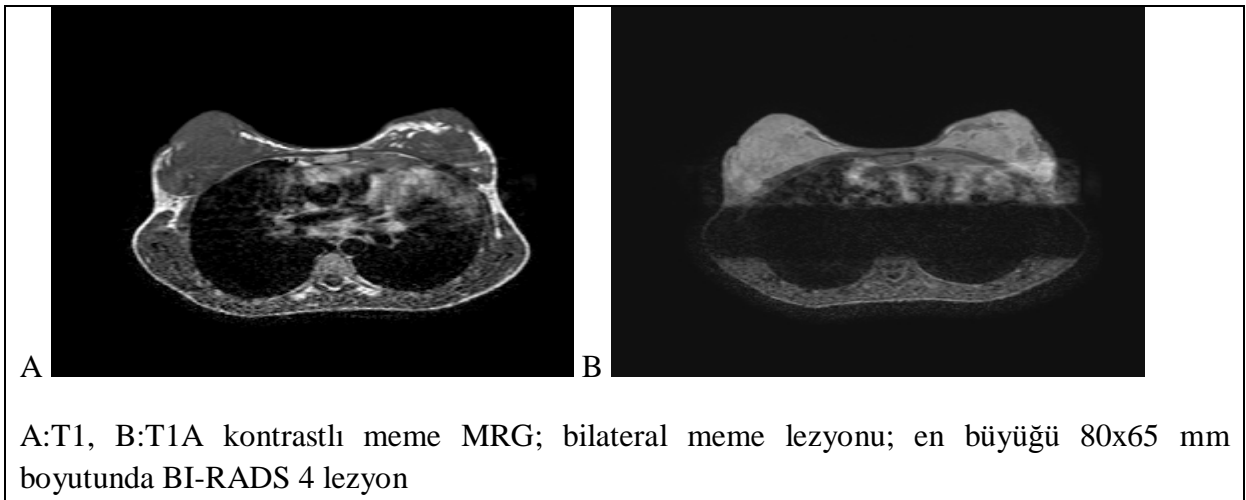
C1-C2:FARMAKOKİNETİK EĞRİLER; Farmokinetik eğrisi tip 2 eğri' ye uymaktadır.



D: ADC, E: DAG; (ADC:  $0.754 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ )

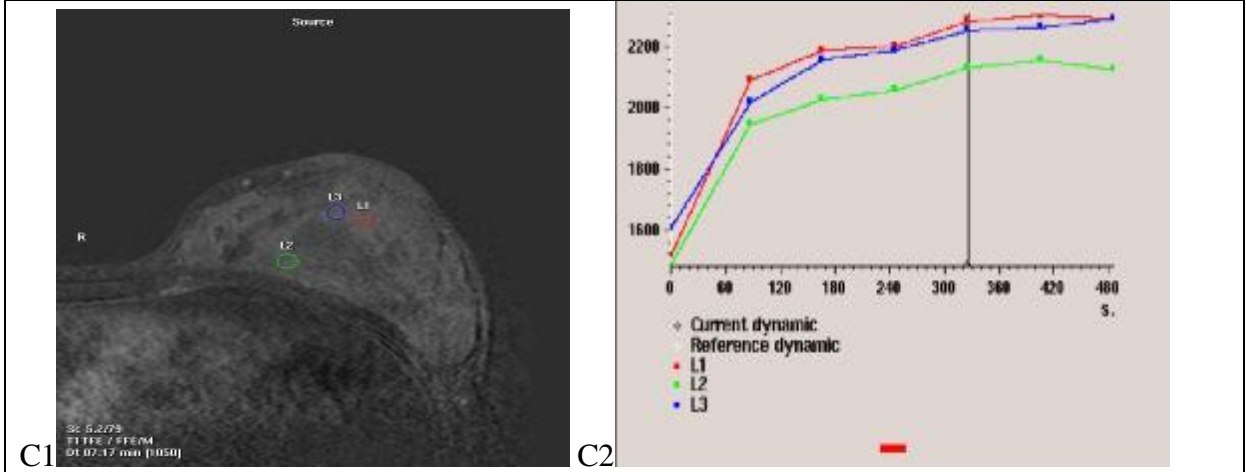
Sağ memedeki kitleden insizyonel biyopsi ile alınan lezyon histopatolojik tanısı langerhans hücreli histiyositozis ile uyumlu saptanmıştır. Derece yok. HA/S: değerlendirilemedi.

**OLGU 5:** Bilateral memede kitlesi olan 25 yaşında kadın hasta

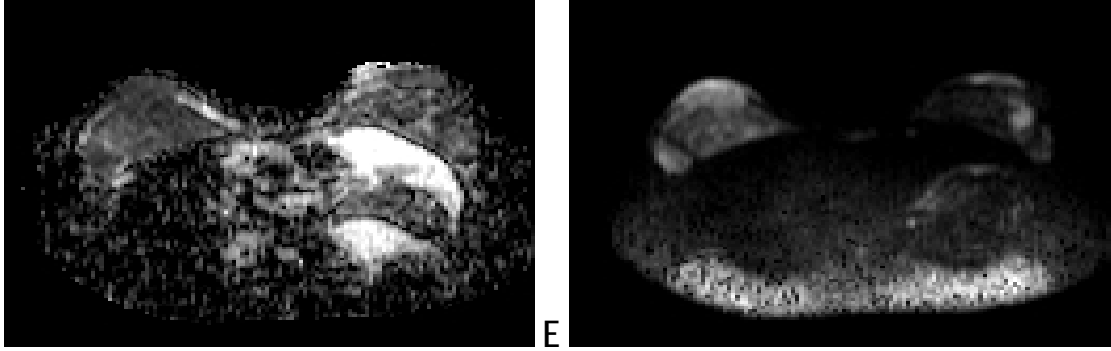


A:T1, B:T1A kontrastlı meme MRG; bilateral meme lezyonu; en büyüğü 80x65 mm boyutunda BI-RADS 4 lezyon





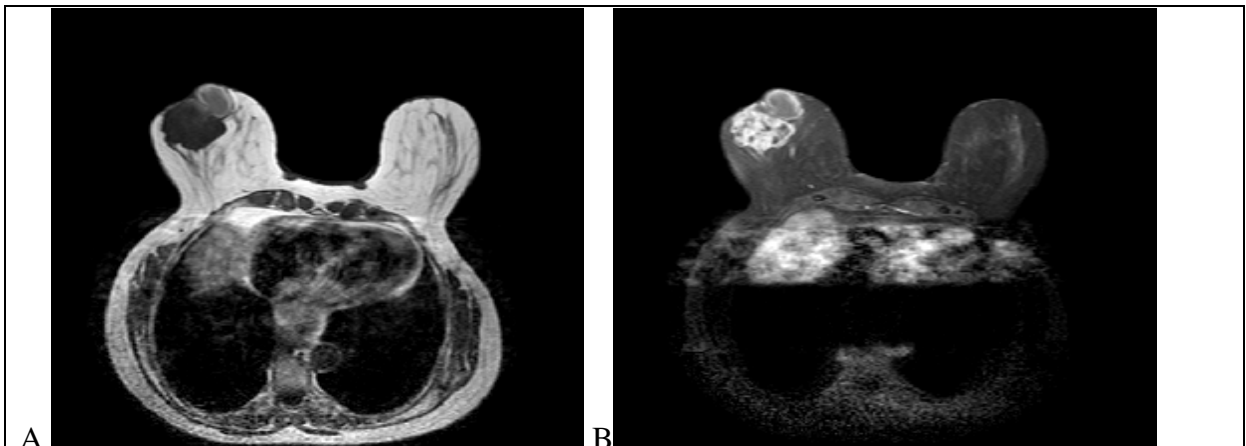
C1-C2:FARMAKOKİNETİK EĞRİLER; Farmokokinetik eğrisi tip 2 eğri' ye uymaktadır.



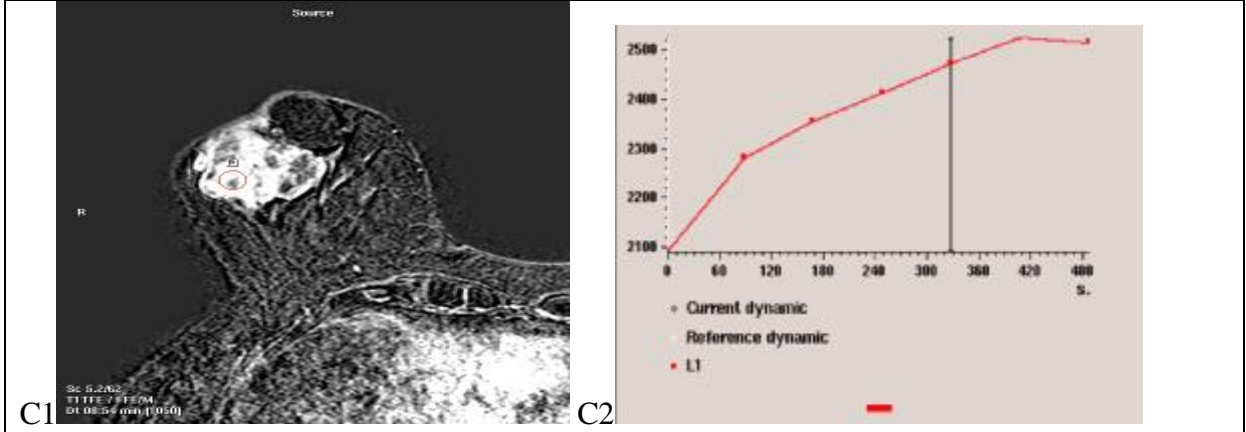
D: ADC, E: DAG; lezyon difüzyon kısıtlılığı göstermektedir ( ADC:  $0.650 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  )

Tru-cut biyopsi ile örneklenen lezyonun histopatolojik tanısı lenfoma ile uyumlu saptanmıştır. HA/S: değerlendirilemedi

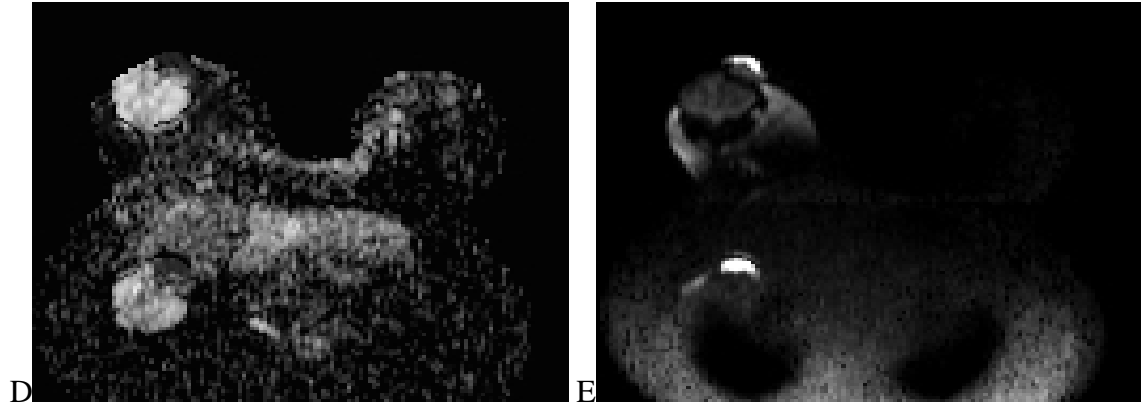
**OLGU 6:** Sağ meme kitlesi olan 76 yaşında kadın hasta



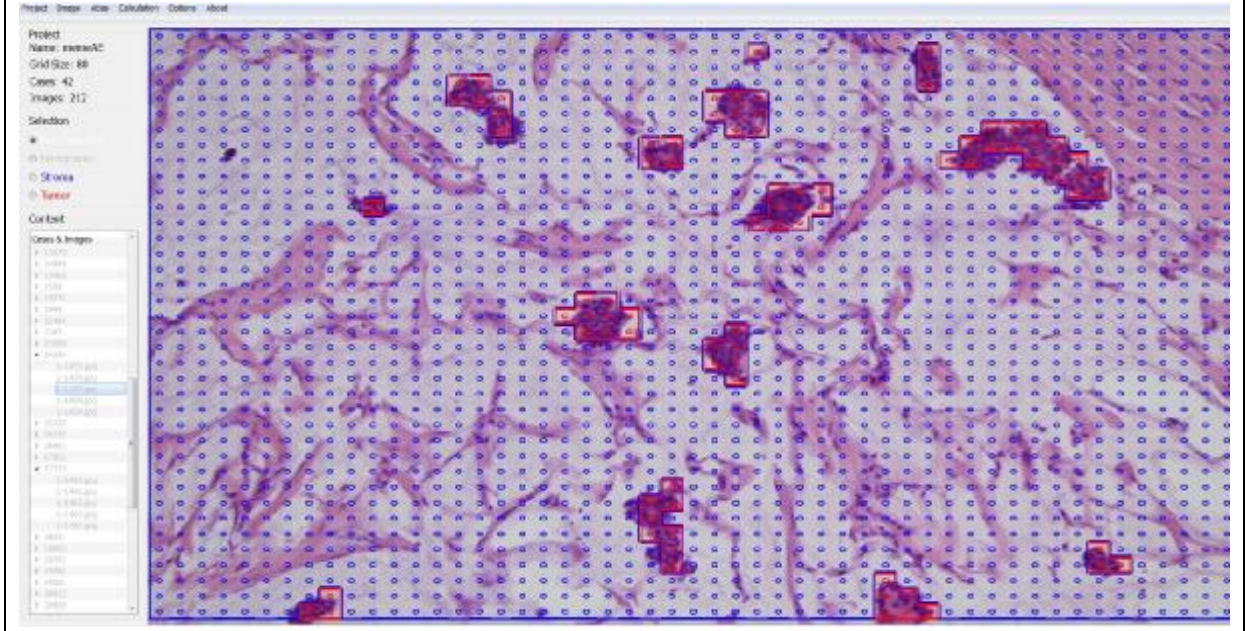
A: T1 B:T1A kontrastlı meme MRG; sağ memede 60X45 mm boyutunda BI-RADS 5 lezyon.



C1-C2:FARMAKOKİNETİK EĞRİLER; farmokokinetik eğrisi tip 1 eğri' ye uymaktadır)

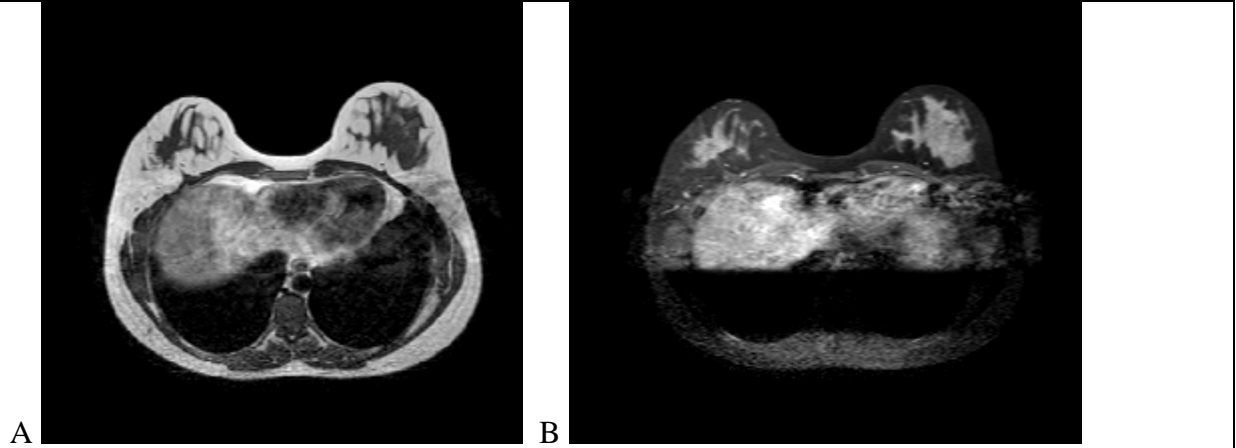


D: ADC, E: DAG; lezyon difüzyon kısıtlılığı göstermektedir. (ADC: $2.685 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  )

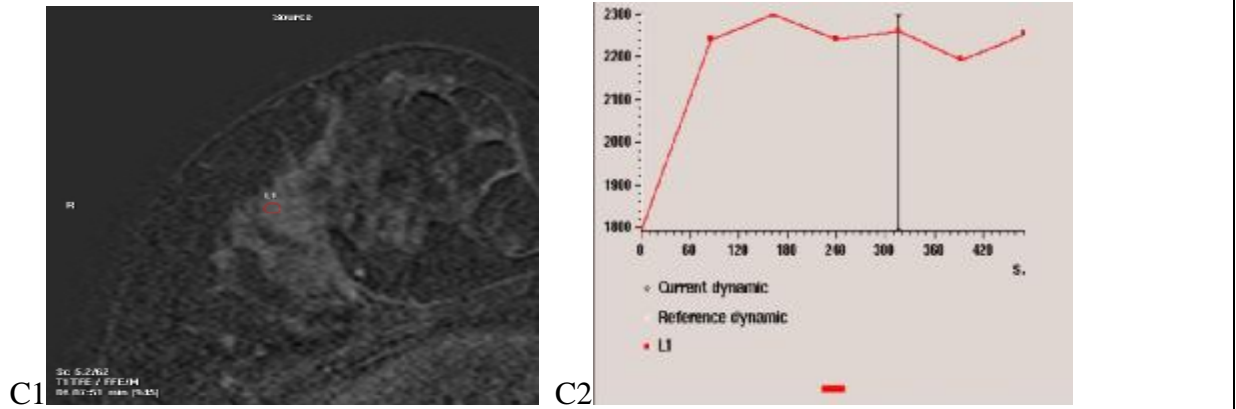


Tru cut biyopsi ile alınan lezyon histopatolojik tanısı müsinöz karsinom derece 1 ile uyumlu saptanmıştır. HA/S: 0.11

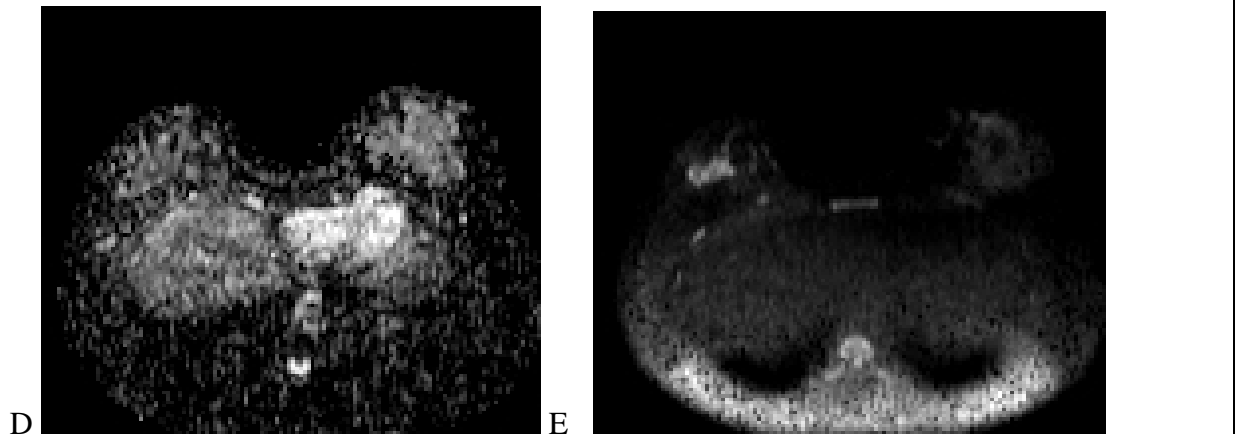
**OLGU 7:** Sağ memede kitlesi olan 34 yaşında kadın hasta



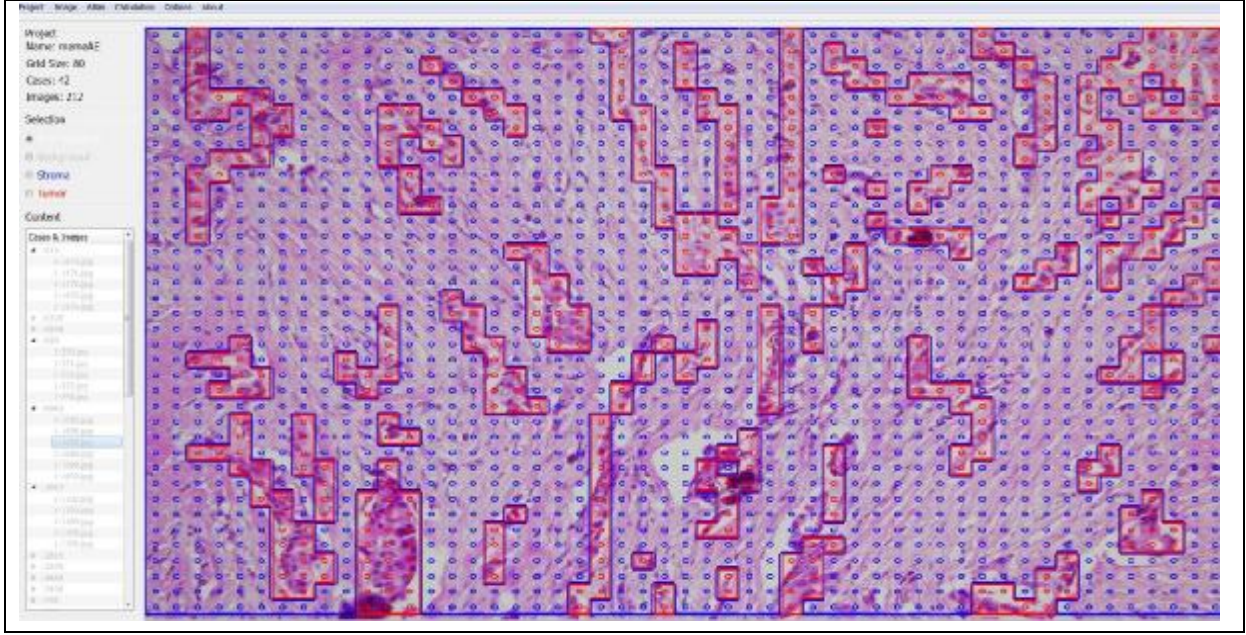
A: T1A B:T1A kontrastlı meme MRG; sağ memede 50X30 mm boyutunda BI-RADS 5 lezyon



C1-C2:FARMAKOKİNETİK EĞRİLER; farmokokinetik eğrisi tip 2 eğri' ye uymaktadır.

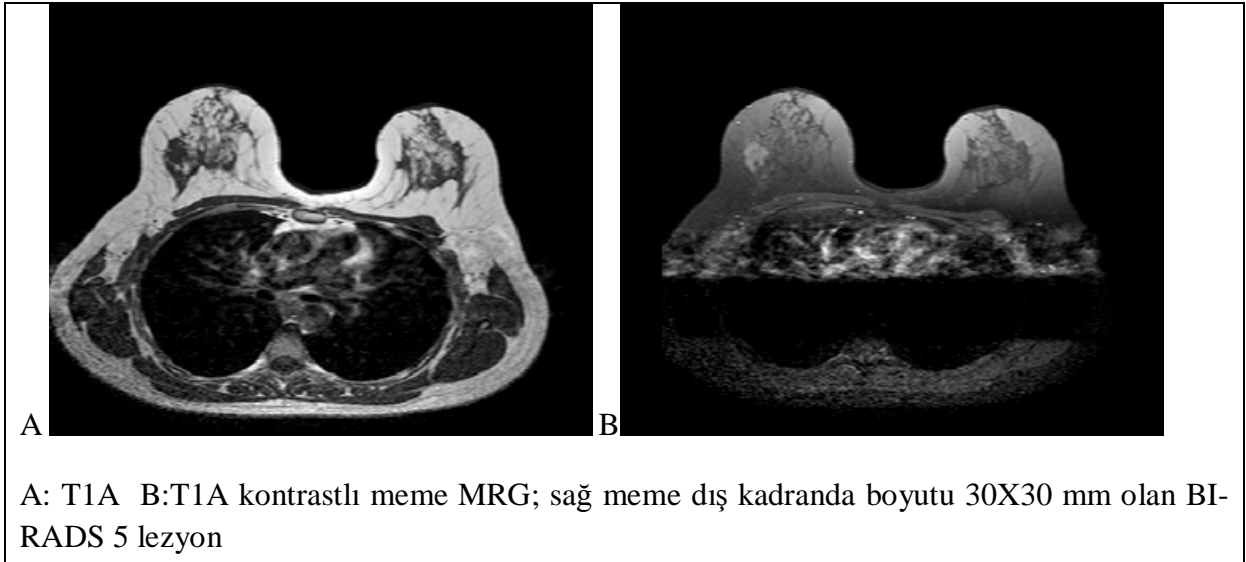


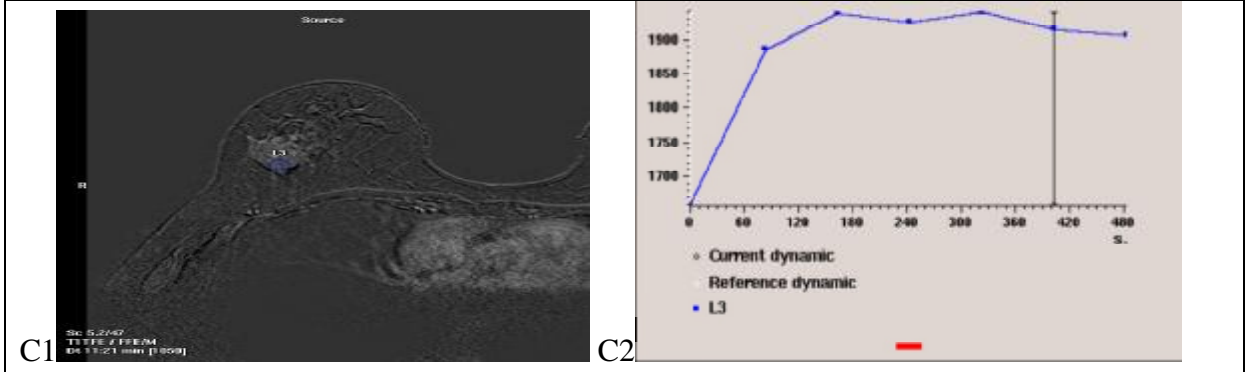
D: ADC, E: DAG; lezyon difüzyon kısıtlılığı göstermektedir. (ADC:0.993 x10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/sn )



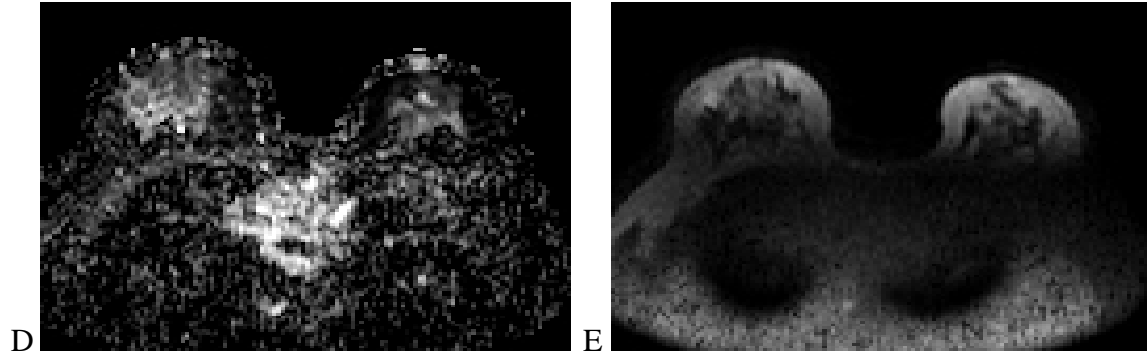
Sağ memeden geniş eksizyon ile alınan lezyon histopatolojik tanısı İLK, derece 3 ile uyumlu saptanmıştır. HA/S: 0.34

**OLGU 8** : Sağ memede kitlesi olan 56 yaşında kadın hasta

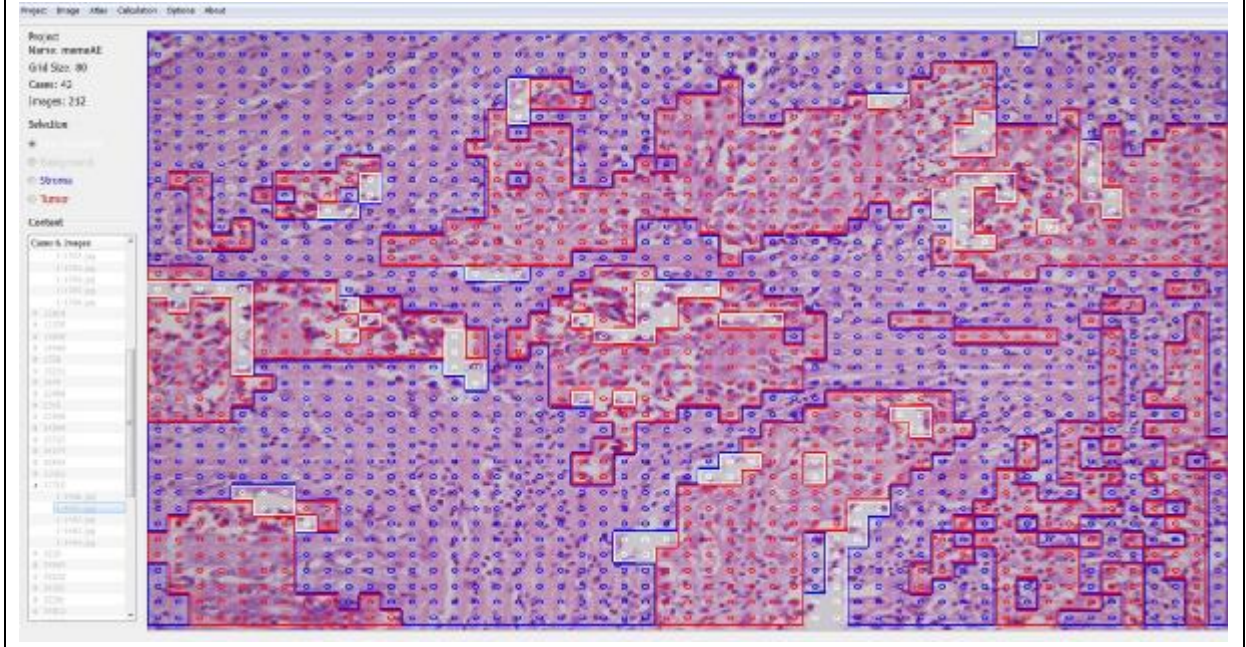




C1-C2:FARMAKOKİNETİK EĞRİLER; farmokokinetik eğrisi tip 2 eğri' ye uymaktadır.

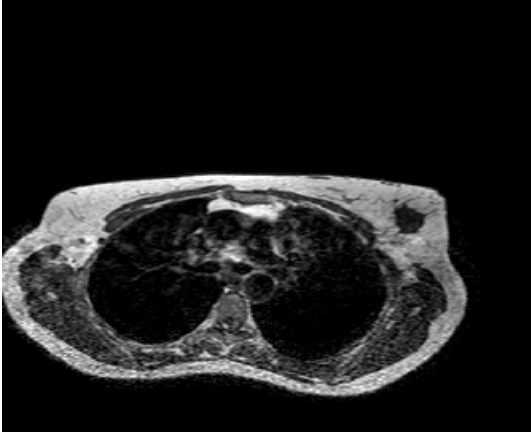


D: ADC, E: DAG; lezyon hafif difüzyon kısıtlılığı göstermektedir. (ADC:  $1.012 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ )

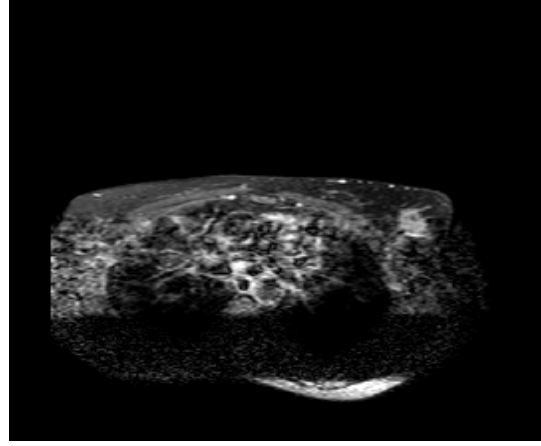


Mastektomi ile alınan lezyon histopatolojik tanısı İDK, derece 2 ile uyumlu saptanmıştır. HA/S: 0.89

**OLGU 9:** Sol memede kitle nedeniyle tetkik edilen 50 yaşında kadın hasta

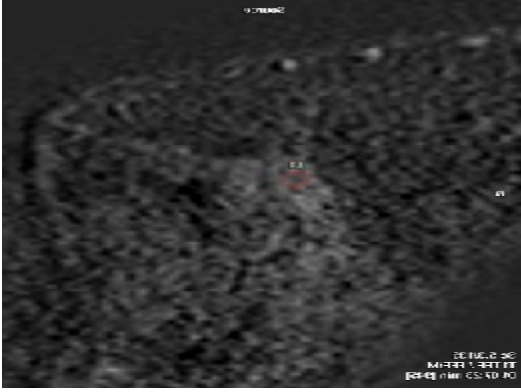


A

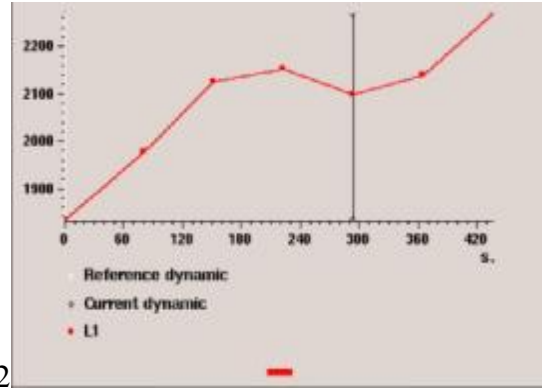


B

A: T1A B :T1A kontrastlı meme MRG; sol meme üst dış kadranda 30x 20 mm boyutunda BI-RADS 5 lezyon

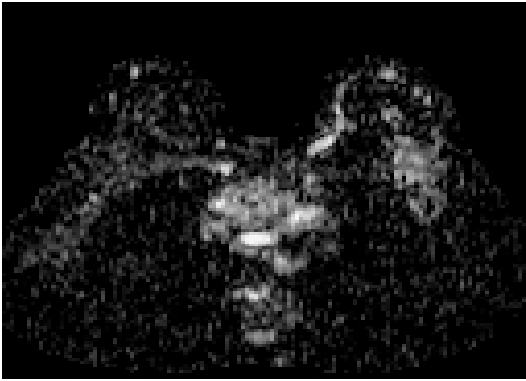


C1

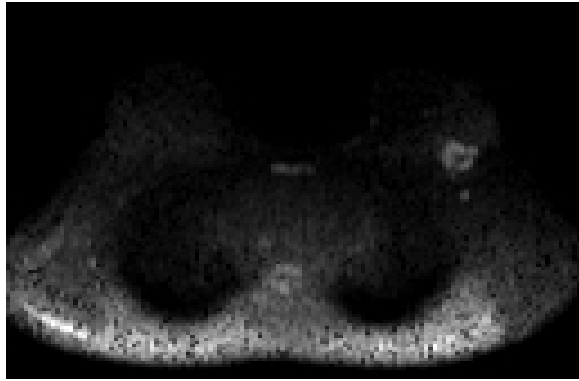


C2

C1-C2:FARMAKOKİNETİK EĞRİLER; farmokinetik eğrisi tip 1 eğri' ye uymaktadır.

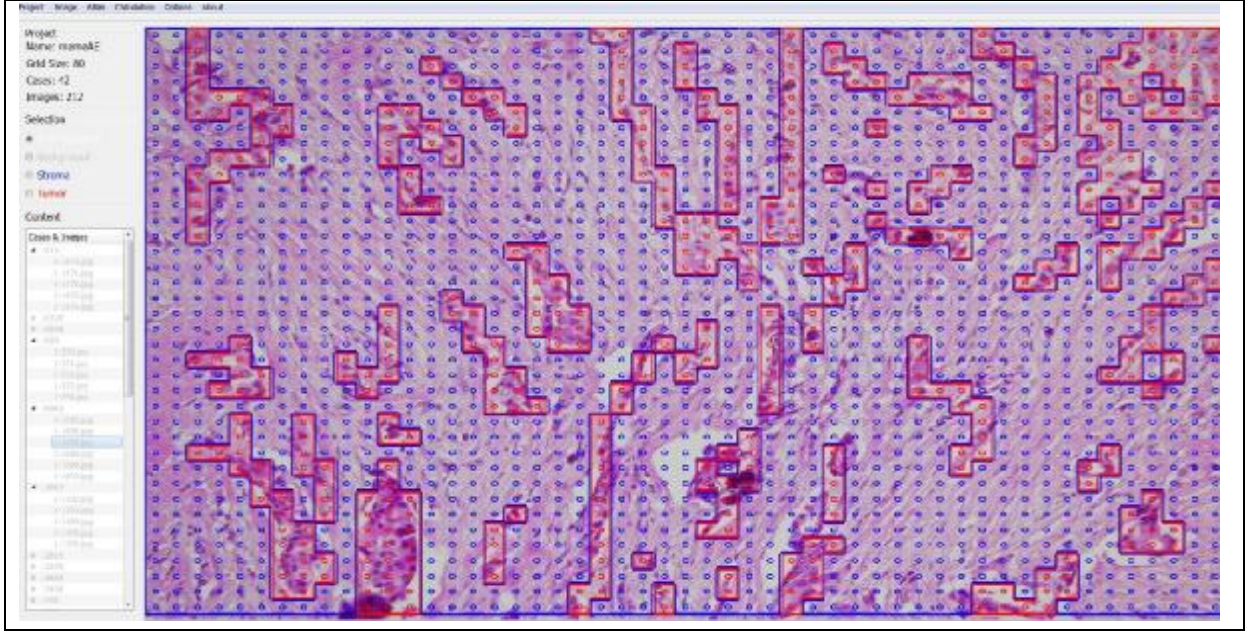


D



E

D: ADC, E: DAG; lezyon difüzyon kısıtlılığı göstermektedir ( ADC:  $1.328 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$  )



Sol memeden geniş eksizyon ile alınan kitlenin histopatolojik tanısı İDK, derece 2 ile uyumlu saptanmıştır. HA/S: 13.79

## 10. KAYNAKLAR:

1. Razek AA, Gaballa G, Denewer A, Nada N. Invasive ductal carcinoma: correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors. *NMR Biomed.* 2010;23:619–623.
2. Szabo BK, Aspelin P, Wiberg MK, Bone´ B. Dynamic MR imaging of the breast analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. *Acta Radiol.* 2003 Jul;44(4):379-86.
3. Denise R. A. Caroline C. Bruce J. H. et al. Imaging and cancer: Research strategy of the American College of Radiology Imaging Network. *Radiology* 2005; 235:741–751
4. Leung JWT. Screening mammography reduced morbidity of breast cancer treatment, *AJR* 2005; 184: 1508–1509
5. Choi SY, Chang YW, Park HJ, Kim HJ, Hong SS, et al. (2012) Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. *Br J Radiol* 85: 474–479.
6. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, Kan S, Inoue Y. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. *Radiographics.*2011;31(4):1059–1084.
7. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161(2):401-407.
8. Ei Khouli RH, Jacobs MA, Mezban SD, et al. Diffusion-weighted imaging improves the diagnostic accuracy of conventional 3.0-T breast MR imaging. *Radiology* 2010;256(1):64-73.
9. Martin D. Pickles, Martin Lowry, David J. Manton, Peter Gibbs, and Lindsay W. Turnbull. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* (2005) 91: 1–1.
10. Sadler TW. Langman’s Medical Embryology. In: *Skin: Breast.* pp 332-334. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1990, 6th edition.
11. Moore KL, Persanal TVN, Yıldırım M, Okar I, Dalcık H Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi, Türkçe Birinci Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2002;520-522.
12. Seyrek İ. Temel Cerrahi, İkinci Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi 2002; 835-892  
Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel S, McCarty KS. The correlation of



histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981;104:23-34.

13. Stavros AT. *Breast Ultrasound*. Philadelphia:Lippincott Williams, Wilkins 2004.

14. April EW. *Clinically Anatomy*. In: *Introduction to Clinically Anatomy: Breast*. pp 12-14. Williams&Wilkins A Waverly Company, 1996, 3rd edition.

15. Sadove AM, Aalst JA. *Congenital and Acquired Pediatric Breast Anomalies: A Review of 20 Years' Experience*. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005;115:1039.

16. Topuz E, Aydiner A. *Meme kanseri. Biyoloji, tanı, evreleme, tedavi*. 1. Basım. İstanbul:Nobel kitabevi;2000. 136-138.

17. Evans A, Pinder S, Wilson R, et al. *Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic and pathologic findings*. *Am J Roentgenol* 1994; 162:1307-11.

18. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, et al. *Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mamographic and pathologic features*. *Radiology* 1995;197:387-395.

19. Robins SL, Kumar V. *Pathology*. Philadelphia:Saunders Company. 1987:855-872.

20. Coguylt V, Van Belle S. *Lobuler carcinoma in situ and invasive lobuler cancer of the breast*. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005 Feb;17(1):55-60.

21. 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.

22. Liberman L, Morris EA, Dershaw D, Abramson AF, Tan LT. *Ductal enhancement on MR Imaging of the breast*. *Am J Roentgenol* 2003;181:519-525.

23. Weinstein SP, Orel SG, Pruneda JM, et al. *MR imaging of the breast in patients with invasive lobuler carsinoma*. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:399-406.

24. Kuhl CK, *MRI of breast tumors*. *Eur Radiol* 2000;10:46-58.

25. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. *Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance*. *Radiology* 1989 Jan;170(1 Pt 1):79-82.

26. Cardenosa G. *Breast Imaging Companion*. Second edition. Philadelphia: Lippincott Wiliams and Wilkins. 2001:231-269.

27. Sigelman ES, Rosen MA. *Body MRG . Çeviri: Deniz Çebi Olgun. Tüm Vücut MRG. Meme MR Görüntüleme*. İstanbul Tıp Kitabevi 2008;425-473.

28. Nunes LW. Architectueal-based interpretations of breast MR imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 2001;9:303-320.
29. Yenidünya S, Akyol G, Uluoglu O. Memenin Benign ve Malign Lezyonlarında Patolojik Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 1997;1:26-3.
30. Kuzey GM. *Temel Patoloji*. 1. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi 2007.
31. Daniel B. Kopans. *Breast Imaging, Third Edition*, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2007;29-614.
32. Lee KW, Chung SY, Yang I, Kim HD, Shin SJ, Kim JE, Chung BW, Choi JA. Inflammatory breast cancer: imaging findings. *Clin Imaging*. 2005 Jan-Feb;29(1):22-5.
33. Belli P, Costantini M, Romani M, Pastore G. Role of magnetic resonance imaging in inflammatory carcinoma of the breast. *Rays*. 2002 Oct-Dec;27(4):299-305.
34. Günhan BI, Ustun E, Mems A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical and pathological findings in 142 cases. *Radiology* 2002;223:829-838.
35. 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.
36. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001; (30):96-102.
37. Has AG, Recent Advances in screen mammography. *Radiol Clin North Am* 1987;25:913-28.
38. 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.
39. Davis PL, Staiger MJ, Haris KB, Ganott MA, Klementavicenne J, Mc Carty KS. Breast cancer managements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37(1):1–9.
40. Mahesh M. Digital Mammography: An Overview, *Radiographics* 2004; 24: 1747–1760.
41. Kacl GM. Detection of breast cancer with conventional mammography and contrast enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 1998; 8: 194–200.

42. Obanauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol* 2005;15:1027-1036.
43. Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiol Clin North Am* 2002;40:409-430.
44. Wojcinski, S., et al., Real-time ultrasound elastography in 180 axillary lymph nodes: elasticity distribution in healthy lymph nodes and prediction of breast cancer metastases. *BMC Med Imaging*, 2012. 12: p. 35.
45. Jackson VP. The current role of ultrasonography in breast imaging. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 1161–70.
46. Oyar O, Güsoy UK. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği* 2003;281-366.
47. Yankaskas BC, Gill KS. Diagnostic mammography performance and race. *Cancer*. 2005 Nov 15.
48. Kuhl CK, Current status of breast MR imaging. II. Clinical applications *Radiology* 2007; 224:672-691.
49. Riedl CC, Ponhold L, Flory D, et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:6144-6152.
50. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, Mahankali S, Gao JH. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Aug;16(2):172-178.
51. Lee CH. Problem Solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(5): 919-934.
52. Wenkel E, Geppert C, Schulz-Wendtland R, et al. Diffusion weighted imaging in breast MRI: comparison of two different pulse sequences. *Acad Radiol* 2007;14: 1077-1083.
53. Hatakenaka M, Sodea H, Yabuuchi H, et al. Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci* 2008;7:23-29.
54. American Collage of Radiology Breast imaging reporting And data system (BI- RADS). 4th edition. Reston (VA): American Collage of radiology; 2003.
55. Daniel BL, Ikeda DM. Magnetic resonance imaging of breast cancer and MRI guided biopsy. IN: Ikeda DM ed. *The requisites: Breast Imaging*. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2004; 189-224.
56. Fihel U, Kopka L, Grabbe E Breast carcinoma: efekt of preoperative contrast-enhanced MRI on the therapeutic approach. *Radiology* 1999; 213:881-888.
57. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, et al. Staging of suspected breast cancer:

effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995;196:115-122.

58. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *Am J Roentgenol.* 2003 Apr;180(4):901-10.

59. Rodenko GN, Harms SE, Pruneda JM, Farrell RS Jr, Evans WP, Copit DS, Krakos PA, Flamig DP. MR imaging in the management before surgery of lobular carcinoma of the breast: correlation with pathology. *Am J Roentgenol.* 1996 Dec;167(6):1415-9.

60. Quan ML, Sclafani L, Heerdt AS, Fey JV, Morris EA, Borgen PI. Magnetic resonance imaging detects unsuspected disease in patients with invasive lobular cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003 Nov;10(9):1048-53.

61. Orel SG, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Fraker DL, Sullivan DC. Breast carcinoma: MR imaging before re-excisional biopsy. *Radiology* 1997 Nov;205(2):429- 36.

62. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, Schild HH. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1997 Apr;203(1):137-44.

63. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology* 1997 Nov;205(2):437-40.

64. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, Solin LJ. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology* 1999 Aug;212(2):543-9.

65. Olson JA, morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilities breast consevation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:411-415.

66. Gilles R, Guinebretiere JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, Contesso G, Masselot J, Vanel D. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1994 Jun;191(3):633-8.

67. Thibault F, Nos C, Meunier M, El Khoury C, Ollivier L, Sigal-Zafrani B, Clough K; Institut Curie Breast Cancer Group. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *Am J Roentgenol.* 2004 Oct;183(4):1159-68.

68. DeBruhl ND, Michael D, Basset LW. Magnetic resonance imaging of breast

tumors. In: Basset LW, Jackson VP, Fu KL, Fu YS, eds. *Diagnosis of Diseases of the Breast* 2nd ed. Elsevier Saunders: Philadelphia, 2005; 225-250.

69. Mumtaz H, Davidson T, Hall-Craggs MA, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 117-1151.

70. Morris EA. Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am* 2002; 40(3): 443-446.

71. Newstead GM. Clinical role of breast MR imaging. In: Karellas A, Giger ML, eds. *RSNA 2004 Syllabus: Advances in breast imaging: physics, technology, and clinical applications*. RSNA: Oak Brook, 2004; 279- 289.

72. Heywang SH, Hilbertz T, Beck R, et al. Gd-DTPA enhanced MR imaging of the breast in patients with postoperative scarring and silicone implants. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14:348-356.

73. Brown J, Smith RC, Lee CH. Incidental enhancing lesions found on MR imaging of the breast. *ajr* 2001; 176:1249-125.

74. Schnall MD, Rosten S, Englander S, Orel SG, Nunes LW. A combined architectural and kinetic interpretation model for breast MR images. *Acad Radiol*. 2001 Jul;8(7):591- 7.

75. Yeung DK, Cheung HS, Tse GM. Human breast lesions: characterization with contrast-enhanced in vivo proton MR spectroscopy-initial results. *Radiology* 2001;220:40-46.

76. Orel SG. MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(4):899-913.

77. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, et al. MR imaging of the breast using Gd-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:615-620.

78. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology* 2001 May;219(2):484-94.

79. Rankin SC. MRI of the breast. *Br J Radiol*. 2000 Aug;73(872):806-18.

80. American College of Radiology. *ACR BIRADS—Magnetic Resonance Imaging*. In: *ACR Breast Imaging Reporting & Data System, breast imaging atlas*. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.

81. 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.

82. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin M-L, Vignaud J, Laval-Jeantet M.

Separation of diffusion and perfusion in intra-voxel incoherent motion imaging. *Radiology* 1988; 168:497-505.

83. Gray L., MacFall J.R. Overview of diffusion imaging. *MRI Clin N Am.* 1998;6:125-138.

84. Bydder G.M, Rutherford M.A, Hajnal J.V. How to perform diffusion-weighted imaging. *Child's Nerv Syst* 2001 (17):195-201.

85. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiology* 2003 (45):169-184.

86. Edelman R., Z.M.B., Hesseluk J.R, *Clinic Magnetic Resonance Imaging*. 2nd edition ed. Principles of Diffusion and Perfusion MRI, ed. L.R.F. Buxton R.B., Pottumarthi V.P.1996, Philadelphia: WB Saunders Company. 233-249.

87. Schaefer, P.W., P.E. Grant, and R.G. Gonzalez, *Diffusion-weighted MR imaging of the brain*. *Radiology*, 2000. 217(2): p. 331-45.

88. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *Am J Roentgenol.* 1992 Sep;159(3):591-9.

89. Moseley M.E, Cohen Y, Mintorovitch J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990 (14):330-346.

90. Sorensen G.A., Copen W.A., Dawis T.L. Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. *Radiology* 1999;212:785-792.

91. Engelbrecht V, Scherer A, Rassek M, Witsack J.H, Mödler U. Diffusion-weighted MR Imaging in the Brain in Children: Findings in the Normal Brain and in the Brain with White Matter Disease. *Radiology* 2002 (222):410-418.

92. Barkovich A.J. Concepts of Myelin and Myelination in NeuroRadiology 2000;21:1099-1109.

93. Demaerel P., Heiner L., Rabberecht W., Sciot R., Wilms G. Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology* 1999;52:205-208.

94. Shinn S, Peng F, Tseng I, Liu H.M, Li Y.W, Huang K.M. Diffusion-weighted images in children with meningoencephalitis. *Journal of Clinical Imaging* 2003 (27):5- 10.

95. Gauvain K.M., McKinstry R.C., Mukherjee P., Perry A., Neil J.J., Kaufman B.A., Hayashi R.J. Evaluating Pediatric Brain Tumour Cellularity with Diffusion-Tensor Imaging. *Am J Roentgenol.* 2001; 177:449-454.

96. Koral K. et al. Common pediatric cerebellar tumors: correlation between cell densities and diffusion coefficient metrics. *Radiology*. 2013 Aug;268(2):532-7.
97. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. Diffusion-weighted half-Fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2002 Nov- Dec;26(6):1042-6.
98. Pronin IN, Kornienko VN, Fadeeva LM, Rodionov PV, Golanov AV. Diffusion-weighted image in the study of brain tumors and peritumoral edema *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2000 Jul-Sep;(3):14-6.
99. Thibault F, Nos C, Meunier M, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *AJR Am Roentgenol* 2004; 183: 1159-1168.
100. Esserman L, Hylton NM, Yassa L, et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 1999; 17: 110-119.
101. Schulz- Wendland R, Bock K, Aichinger U et al. [Ultrasound examination of breast with 7,5 MHz and 13 MHz- transducers: scope for improving diagnostic accuracy in complementary breast diagnostics?] *Ultraschall Med* 2005; 26: 209-215.
102. 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: 24-43.
103. Fischer U, Kopka L and Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast enhanced MR imaging on therapeutic approach. *Radiology* 1999; 213: 881-888.
104. Kuhl CK, Klaschick S, Mielcareck P, et al. Do T2-weighted puls sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 187-196.
105. American College of Radiology (ACR). Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADStm). Third Edition. Reston [VA]: American College of Radiology; 1998.
106. Ducatman BS, Emery ST, Wang HH. Correlation of histologic grade of breast carcinoma with cytologic features on fine-needle aspiration of the breast. *Mod Pathol* 1993;6:539-543.
107. Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, DeBruhl N, Bassett LW. In Vivo Diffusion- Weighted MRI of the Breast: Potential for Lesion Characterization. *J Magn*

Reson Imaging. 2002 15:693–704.

108. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, Meunier M, Lucidarme O, Tardivon AA, Rochard F, Vanel D, Neuenschwander S, Arriagada R. Ductal carcinoma in situ: MR imaging-histopathologic correlation. *Radiology* 1995 Aug;196(2):415-9.

109. Bone B, Wiberg MK, Parrado C, Falkmer U, Aspelin P, Gad A. Mechanism of contrast enhancement in breast lesions at MR imaging. *Acta Radiol* 1998;39:494–500.

110. Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W, Permanetter W. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology* 1989 Apr;171(1):95-103.

111. Fobben ES, Rubin CZ, Kalisher L, Dembner AG, Seltzer MH, Santoro EJ. Breast MR imaging with commercially available techniques: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1995 Jul;196(1):143-52.

112. Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA. A practical approach clinical MR imaging. IN: Khul C, ed. *Magnetic resonanace of breast*. 1 st ed. Berlin: Springer, 1999; 397-414.

113. Yamashita Y, Tang Y, Takahashi M. Ultrafast MR imaging of the abdomen: echo planar imaging and diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:367–74.

114. Savannah C, McKinnon GC, Henry RG, Hylton NM. Menstrual Cycle Variation of Apparent Diffusion Coefficients Measured in the Normal Breast Using MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Oct;14(4):433-8.

115. Razek, A.A.K.A., et al., Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *European Radiology*, 2006. **16**(7): p. 1468-1477.

116. Perrone, A., et al., Diffusion-weighted MRI in cervical lymph nodes: differentiation between benign and malignant lesions. *Eur J Radiol*, 2011. **77**(2): p. 281-6.

117. Chang SC, Lai PH, Chen WL et al. Diffusion-weight-ed MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors: comparison with convertional MRI. *Clin Imaging* 2002; 26:227-236.

118. Dorenbeck U, Butz B, Schlaier J et al. Diffusion-weighted echo-planar MRI of the brain with calculated ADCs: a useful tool in the differential diagnosis of tumor necrosis from abscess? *JNeuro-imaging*2003; 13:330-338.

119. Hatakenaka M, Soeda H; Yabuuchi H, et al. of apparent diffusion coefficient of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci* 2008; 1: 23-29.

120. Kawashima M, Tamaki Y, Nonaka T, et al. MR imaging of mucinous



carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 179-183.

121. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, Okuda T, Liang L, Ge Y, Komohara Y, Ushio Y, Takahashi M. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:53–60.

122. Furman-Haran E, Degani H, Kirshenbaum, Kelcz F. A two-center clinical testing of the 3TP method for contrast enhanced breast MRI. In: Proceedings of the 9th Annual Meeting of ISMRM, Glasgow, Scotland, 2001. p 566.

123. Paran Y, Bendel P, Margalit R, Degani H. Water diffusion in the different microenvironments of breast cancer. *NMR Biomed.* 2004; 17: 170-180.

124. Partridge SC, Esserman LJ, Newitt DC, Hylton NM. Assessing the value of early MR measurements for predicting response to neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer [abstract]. In: Proceedings of the 9th Annual Meeting of ISMRM, Glasgow, Scotland, 2001. p 2320.

125. Naganawa S, Sato C, Kumada H, Ishigaki T, Miura S, Takizawa O. Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus: comparison with the normal uterine cervix. *Eur Radiol* (2005) 15:71–78.

126. Jennings D, Hatton BN, Guo J, Galons JP, Trouard tp, Raghunand N, Marshall J, Gilles RJ. Early Response of prostate carcinoma xenografts to docetaxel chemotherapy monitored with diffusion MRI. *Neoplasia* vol: 4, no: 3, 2002; 255-262.

127. Chenevert TL, Stegman LD, Taylor JMG, Robertson PL, Greenberg HS, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion MRI: an early surrogate marker of efficiency in brain tumors. *J Natl Cancer* (2000) Inst 92, 2029-2036.

128. Partridge SC, Mullins CD, Kurland BF, Allain MD, DeMartini WB, Eby PR, Lehman CD. Apparent diffusion coefficient values for discriminating benign and malignant breast MRI lesions: effects of lesion type and size. *Am J Roentgenol.* 2010;194(6):1664–1673.

129. Sonmez G, Cuce F, Mutlu H, Incedayi M, Ozturk E, Sildiroglu O, et al. Value of diffusion-weighted MRI in the differentiation of benign and malignant breast lesions. *Wien Klin Wochenschr.* 2011;123:655–61.

130. Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, et al. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(5):1157-1165.

131. Gill JK, Maskarinec G, Pagano I, Kolonel LN, The association of

mammographic density with ductal carcinoma in situ of the breast: the Multiethnic Cohort. *Breast Cancer Res* 2006;8(3):R30.

132. Rahbar H, Partridge SC, Demartini WB, Gutierrez RL, Allison KH, et al. (2012) In vivo assessment of ductal carcinoma in situ grade: a model incorporating dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted breast MR imaging parameters. *Radiology* 263: 374–382

133. Lima M, Le Bihan D, Okumura R, et al. Apparent diffusion coefficient as an MR imaging biomarker of low-risk ductal carcinoma in situ: a pilot study. *Radiology*. 2011;260(2):364–72.

134. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, et al. Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr*. 2005 Sep-Oct; 29(5):644-9.

135. Esther M. De Kruijf, Johanna G. H. Van Nes et al. Tumor-stroma ratio in the primary tumor is a prognostic factor in early breast cancer patients, especially in triple-negative carcinoma patients. *Breast Cancer Res Treat* (2011);125:687-696.

136. Unlü M, Cetinayak HO, Onder D et al. The prognostic Value of Tumor-Stroma Proportion in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Turk Patoloji Derg*. 2013;29(1):27-35.

137. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition.

138. Rakha et al. Breast cancer prognostic classification the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research* 2010, 12:207.