

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

**MEME LEZYONLARININ KARAKTERİZASYONUNDA**  
**DİFÜZYON AĞIRLIKLIL MAnyETİK REZONANS**  
**GÖRÜNTÜLEMENİN TANIYA KATKISI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. CANAN ALTAY**

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

**İZMİR - 2006**

## TEŐEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi sırasında, her aşamada destek olan tez danıőmanım Sn. *Prof. Dr. Pınar Balcı*'ya, histopatolojik incelemeleri gerçekleőtiren Sn. *Prof. Dr. Tülay Canda*'ya, klinik olarak bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Sn. *Prof. Dr. Ömer Harmancıoğlu* ve Sn. *Prof. Dr. Serdar Saydam*'a, tez yazım aőamasında özveri ile yardımcı olan Sn. *Doç Dr. Mustafa Seçil*'e, mamografi ve meme MR incelemelerini gerçekleőtiren baőtta Sn. *Sonay Göktaő* ve Sn. *Nergiz Ergül* olmak üzere çalışma arkadaőlarıma őükranlarımı sunarım.

Bu fırsatla, uzmanlık eğitimim boyunca yetiőmem için bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım baőtta Anabilim Dalı baőtkanımız Sn. *Prof. Dr. Oğuz Dicle* olmak üzere tüm DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı ğretim üyelerine, asistan arkadaőlarıma, bana her aşamada destek olan eőtım Sn. *Uzm. Dr. Sedat Altay*'a, sevgili anne ve babama teőtakkr ederim.

**Dr Canan ALTAY**

**İZMİR - 2006**

## İÇİNDEKİLER:

<b>1. Giriş ve Amaç .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Genel Bilgiler .....</b>	<b>2</b>
2.1. Meme (glandula mammae) anatomisi .....	2
2.2. Meme (glandula mammae) embriyolojisi .....	5
<b>3. Meme Lezyonları .....</b>	<b>6</b>
3.1. Benign Lezyonlar .....	6
3.1.1 Papillom .....	6
3.1.2. Adenom .....	7
3.1.3. Fibroadenom .....	8
3.1.4. Filloides Tümörü .....	9
3.1.5. Hamartom (Adenofibrolipom) .....	10
3.1.6. Lipom .....	11
3.1.7. Kistler .....	11
3.1.8. Galaktosel.....	12
3.1.9. Diğer Nadir Benign Meme Lezyonları .....	13
3.1.10. Benign Fibrozisler.....	14
3.1.11. Adenozis.....	14
3.1.12. İntramammarian Lenf Nodları .....	15
3.2. Malign Lezyonlar .....	16
3.2.1 Karsinoma İn Situ .....	16
3.2.1. 1. Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS) .....	16
3.2.1. 2. Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS) .....	17
3.2.2. İnvaziv Karsinoma .....	18
3.2.2.1. Duktal Karsinoma .....	18
3.2.2.2. Lobüler Karsinoma .....	18
3.2.2.3. Medüller Karsinoma .....	19
3.2.2.4. Müsinöz Karsinoma .....	19
3.2.2.5. Papiller Karsinoma .....	19
3.2.2.6. Tubuler Karsinoma .....	20
3.2.2.7. Memenin Paget Hastalığı.....	20
3.2.2.8. İnflamatuvar Karsinoma .....	20
<b>4. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....</b>	<b>21</b>
4.1. Konvansiyel Meme MRG.....	25
4.1.1. Meme MRG Endikasyonları.....	27
4.1.2. Görüntüleme Tekniği.....	31
4.1.3. Değerlendirme Kriterleri.....	34

4.2. Difüzyon Ağırlıklı MRG.....	38
5. Gereç ve Yöntem.....	48
6. Bulgular.....	50
7. Tartışma.....	55
8. Sonuç.....	63
9. Özetler.....	64
9.1. Türkçe Özet.....	64
9.2. İngilizce Özet.....	65
10. Olgü Örnekleri.....	66
11. Kaynaklar.....	76
12. Ek-1 .....	89
13. Ek-2 .....	90

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) memenin incelenmesinde giderek artan sıklıkta kullanılan bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. MRG yüksek kontrast rezolüsyonuna sahip olması, multiplanar görüntü alabilme yeteneği, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak tanınması ve kullanılan kontrast maddelerin iyotlu kontrast maddelere oranla güvenilir olması nedeniyle memenin incelenmesinde, konvansiyonel meme inceleme yöntemlerine (mamografi ve ultrasonografi) ek olarak, özellikle seçilmiş olgularda uygulanabilen tanı koydurucu ve problem çözücü bir yöntem konumuna gelmiştir (1,2). Son yıllarda gerçekleşen teknik gelişmelerle birlikte, güçlü gradientlerin yapılması ve elde edilen verilerin hızla değerlendirilebileceği yeni kuşak bilgisayar programlarının geliştirilmesi sayesinde hızlı sekanslar ile fonksiyonel inceleme ve spektroskopi ile dokularda kimyasal ölçümlerin yapılması olasıdır. Bu sekanslar çekim süresini kısaltan, çoğu kez görüntü kalitesini arttıran, hareket artefaktını azaltan veya yok eden MR teknikleridir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) bu hızlı MRG sekanslarından birisidir.

DAG, ilk kez Le Bihan ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve ardından 1990'ların ortalarında klinik kullanıma girmiştir (3). Görüntünün temeli suyun mikroskobik hareketine bağlıdır (4-7). DAG başta serebral iskemik olayların tanısında olmak üzere bir çok klinikte özellikle nöroradyolojik incelemelerde yaygın olarak kullanılmaktadır (8). Yapılan yeni çalışmalar göstermektedir ki rutin uygulamalara ek olarak vücudun değişik bölgelerinde yer alan çeşitli tümörlerin değerlendirilmesinde tanıya katkıda bulunmakta ve yararlı bilgiler sunmaktadır. Tümörlerin sellüleriteleri ile paralel olacak şekilde DAG'de elde edilen ADC değerleri değişiklik sergilemektedir. Bu sayede lezyonların preoperatuar dönemde karakterizasyonunda ve postoperatuar dönemde ise nüks tümörlerin saptanmasında önemli katkısı bulunduğu gösterilmiştir (9-23).

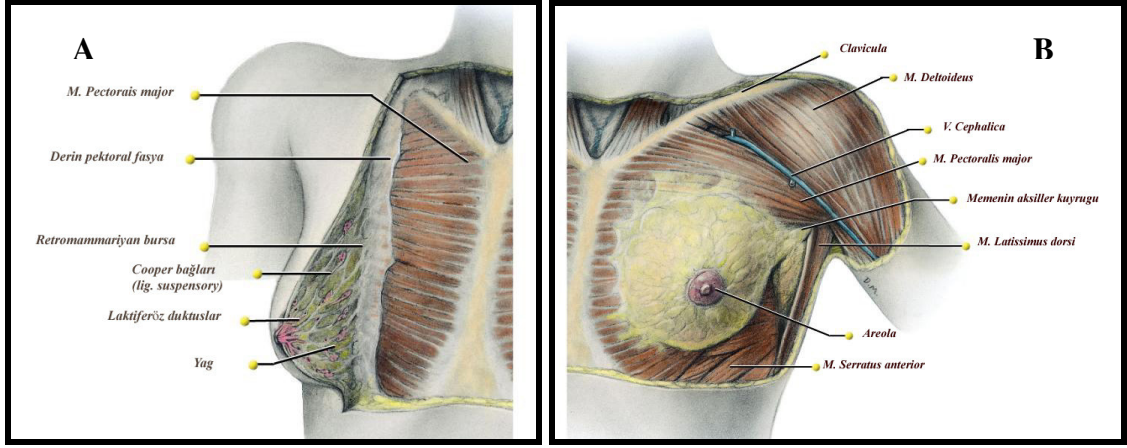
Bu çalışmada farklı nedenlerle meme MRG ve yanısıra DAG planlanan seçilmiş olgularda, DAG'de saptanan sinyal anormalliklerinin tanıya olan katkısının ortaya konması, ölçülen 'apparent diffusion coefficient' (ADC: görünen difüzyon katsayısı) değerlerinin lezyonlar için histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılması ve normal fibroglandüler dokunun ADC değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MEME (GLANDULA MAMMAE) ANATOMİSİ

Temel görevi tüm memelilerde olduğu gibi, insanda da süt salgılamak olan modifiye bir apokrin ter bezidir. Temel olarak aksesuar üreme sistemi organıdır. Erkeklerde rudimenter ve fonksiyonsuz olan bu bez kadınlarda oldukça iyi gelişmiştir. Toraks ön duvarında, pektoral kasların (M. pektoralis major ve minor) üzerinde, subkutan yağlı doku içinde yüzeysel olarak yerleşimlidir. Transvers olarak sternumun lateral sınırı ile orta aksiller hat arasında, vertikal olarak ise 2. ve 6. kostalar arasında yer alır. Glandüler dokunun üzerini örten yağlı doku miktarı meme boyutunu ve şeklini belirler. Memenin şekil, büyüklük ve durumu kadının hayatı boyunca sürekli bir değişim içerisinde. Puberteden sonra her bir menstruel siklusta, gebelik ve laktasyondaki değişiklikler ve son olarak menapozda memelerde involüsyon izlenir. Meme şekli ve boyutu, genetik, çevresel ve diyetle ilgili olarak her bireyde farklıdır. Ortalama bir meme laktasyon dışında 150-400 gr ağırlığında, 10-12 cm çapında, kalınlığı orta kısımda 5-7 cm' dir. Laktasyonda ağırlığı genellikle 500 gramın üzerine çıkar (24).

Küçük miktarda meme dokusu, pektoralis major kasının inferolateral konturu boyunca aksillaya uzanım gösterebilir ve bu oluşum Spence'in aksiller kuyruğu (processus axillaris) olarak adlandırılır. Bu uzantı bazen ele gelen, hatta gözle görülebilen bir kitle oluşturabilir. Meme başı memenin santralinde yer alır ve areola adı verilen sirküler pigmente deri ile çevrelenir. Bu pigmente deride, gebelik ve laktasyon dönemlerinde, renk koyulaşması ve boyutsal artış izlenir. Meme dokusunun 2/3'ü pektoralis major kasının, 1/3'ü ise serratus anterior kasını örten derin pektoral fasya üzerinde oturur. Meme dokusu ile derin pektoral fasya arasında gevşek bağ dokusundan oluşan bir potansiyel boşluk (retromammariyan bursa) bulunur. Bu alan içerdiği az miktarda yağ sayesinde meme dokusunun pektoral kas üzerinde sınırlı oranda hareketine izin verir. Asıcı bağlar (suspensory ligamentler = Cooper bağları) meme dokusunu deriye ve derin süperfisiyal fasyaya tutturur ve her memenin duruşunu belirler. Toraks duvarının konturundan ve memenin aksiller kuyruğu ile birlikte gözyaşı damlası şeklinden dolayı, meme dokusunun olgudan olguya değişmekle birlikte yaklaşık, % 75'i meme başının lateralinde yer alır (25) (Şekil 1).

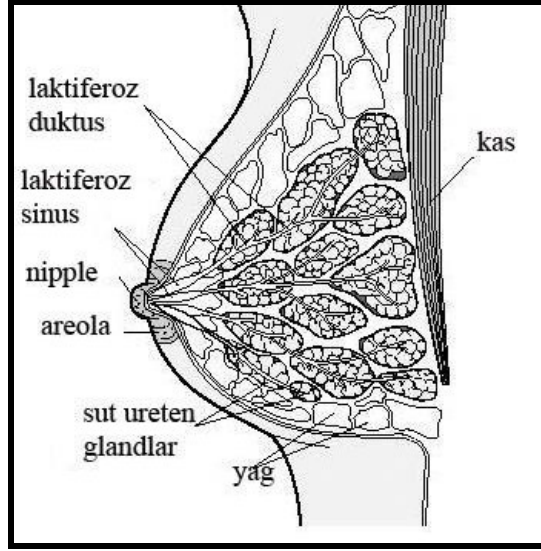


**Şekil 1.(A) Kraniokadal diseksiyonda normal sağ meme anatomisi.**

**(B) Anatomik pozisyonda cilt ve süperfasiyal fasya diseksiyonu sonrasında normal sol meme anatomisi**

Glandüler doku yaklaşık 15-20 adet piramidal lobül içerir ve her lobül laktiferöz duktuslar aracılığı ile meme başına drene olur. Anatomik olarak piramidal loblar fasya süperfisialisin bir parçası olarak devamlılık gösterir. Laktiferöz duktuslar meme başına doğru birbirlerine yaklaşırlar ve her duktus meme başının hemen derininde laktiferöz sinüs adı verilen geniş bir bölüm içerir (Şekil 2). Meme glandı ter bezlerinin modifiye bir formudur ve gerçek bir kılıf ya da kapsül ile çevrelenmez. Özellikle gebelik ve laktasyonda prolaktin ve progesteron etkisi ile mevcut glandların büyümesi ve yeni glandüler dokunun oluşumu nedeni ile memede hacim artışı izlenir. Kadınların bir çoğunda, menstrüel siklus süresince, gonadotropik hormonların (follikül stimulan hormon ve lüteinizan hormon) artışına bağlı olarak, özellikle siklusun üçüncü ve dördüncü haftalarında, meme dokusunda hafifçe büyüme gözlenir. Menstruasyon ile birlikte gonadotropik hormonların normal seviyeye dönmesi ile birlikte bu hacimsel değişiklik normale döner.

Memenin arteriyal beslenmesi temel olarak memenin dış yan bölümleri için lateral torasik arter (aksiller arterin dalı) ve memenin iç yan bölümleri için ise internal torasik arter (subklaviyan arterin dalı) tarafından sağlanır. Ek olarak posterior interkostal arterler (torasik aortanın dalı) ve torakoakromial arterden (aksiller arterin dalı) gelen dallar da meme beslenmesine katılır. Meme venöz drenajı temel olarak ipsilateral aksiller vene olmakla beraber kısmen internal torasik vene de drenaj gerçekleşebilir.



Şekil 2. Sagittal kesitte normal memenin glandüler ve duktal anatomisi

Memenin lenfatik drenajı metastatik yayılımda temel bir görev aldığı için oldukça önemlidir. Meme başı, areola ve glandüler dokunun lenfatik drenajı subareolar lenfatik pleksus ile toplanır. Memenin lenf yapımının yaklaşık % 75'inden sorumlu dış yan ve kısmen alt bölümlerinin lenfatik drenajı aksiller lenf nodlarıdır. Bununla birlikte bu bölgenin lenfatik drenajı anterior pektoral, interpektoral, deltopektoral, supraklavikular ya da inferior derin servikal lenf nodlarına da gerçekleşebilir. Memenin geri kalan medial bölgesinin lenf drenajı parasternal lenf nodlarına, karşı meme lenfatik sistemine ya da inferior frenik (abdominal) lenf nodlarına olur. Aksiller lenf nodlarında toplanan meme lenfi, üst ekstremitiyi drene eden subklaviyan lenfatik trunkusa, parasternal lenf nodlarında toplanan lenf ise bronkomediastinal trunkusa drene olur. Klasik olarak bu lenfatik trunkuslar baş ve boyunu drene eden juguler lenfatik trunkusa dökülür. Oldukça kısa bir segment süren juguler lenfatik trunkus, sağda sağ lenfatik duktusa, solda ise torasik duktusa drene olur. Bununla birlikte, bir çok hastada bu duktuslar direkt olarak internal juguler ven ve subklaviyan ven bileşkesine açılarak brakiosefalik vene dökülür. Bazı olgularda ise bu venlerin hepsine ayrı ayrı drenaj gerçekleşebilir.

Memenin innervasyonu dördüncü, beşinci ve altıncı interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları aracılığı ile olur. T1-T11 arasında ventral primer ramuslar interkostal sinir olarak adlandırılır çünkü bu sinirlerin hepsi ilgili interkostal alana yönelir. İnterkostal sinirler, sempatik trunkustan dallar taşır ve pektoralis major kasını örten derin pektoral fasya içinde seyredir. Meme dokusuna ilerleyen ince sinirler meme



derisinin duysal bilgisini, kan damarları ve meme başındaki düz kasları inerve eden sempatik lifleri taşır.

Memenin konjenital olarak varyasyonları bulunabilir. Aksesuar çok sayıda meme dokusu (polimasti) veya meme başı (polithelia) normal meme lokalizasyonunun süperioru ya da inferiorunda bulunabilir. Bu aksesuar yapılar aksilladan inguinal bölgeye dek süt çizgisi boyunca herhangi bir bölgede izlenebilir. İnsanlarda oldukça nadir olarak izlenen bu varyasyon diğer memelilerde normal olarak kabul edilir. Aksesuar meme dokusu rudimenter meme başı ve areola taşır, bu alandaki pigmentasyon klinik olarak nevus ile karıştırılabilir (26). Gebelik ve laktasyonda, aksesuar meme dokularında da hormonal değişikliklerle büyüme olur. Amasti memenin glandüler dokusunun hiç gelişmemesidir. Popülasyonda sıklığı düşük olan bu anomali izole olabileceği gibi sendromların bir parçası olarak da izlenebilir. Nadiren meme başı gelişir ancak glandüler doku gelişmez (24-26). Edinsel diğer bir anomali, erkek memelerinin bilateral anormal hipertrofisi veya hiperplazisidir. Jinekomasti adı verilen bu tablo, genellikle endokrin bozukluklarla, bozulmuş karaciğer fonksiyonu veya belli ilaçların kullanımı ile bağlantılıdır (25).

## **2.2. MEME (GLANDULA MAMMAE) EMBRİYOLOJİSİ**

Embriyoda, meme bezlerinin ilk belirtisi, meme çizgisi veya şişkinliği adı verilen, epidermin bant benzeri kalınlaşmasıdır. Yedi haftalık dişi bir embriyoda bu çizgi, gövdenin her iki yanında üst ekstremiten tabanından alt ekstremiten ve gövde birleşim bölgesine dek uzanır. Oluşumundan kısa bir süre sonra, bu meme çizgisini oluşturan epidermis katlantılarının büyük çoğunluğu kaybolurken, küçük bir kısmı torasik bölgede sebat eder ve altındaki mezenşimal doku içerisine penetre olur. Burada her biri daha sonra küçük solid tomurcuklanmalar oluşturacak olan, 16-24 adet filiz meydana gelir. 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 (27).

## 3. MEME LEZYONLARI

### 3.1. BENİGN LEZYONLAR

#### 3.1.1 Papillom:

Papillomlar, histopatolojik olarak santralde fibrovasküler bir koru çevreleyen benign epitel hücreleri ile örtülü intraduktal tümörlerdir. Sıklıkla retromamiller bölgede yer alan **soliter intraduktal papilloma** ve sıklıkla multipl sayıda izlenen **periferal intraduktal papillomlar** olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar (28,29). Soliter intraduktal papilloma sıklıkla 0,5-3,5 cm boyutlarda izlenir. Atipik hiperplazi veya in situ karsinom odakları ile ilişkili olabileceğinden, bu lezyonlardan bağımsız odaklarda, papiller ya da diğer tip karsinomların gelişme olasılığı düşük de olsa (% 4) mevcuttur. Periferal intraduktal papillomlar, periferal duktuslar içerisinde küçük, multipl lezyonlar olarak izlenir. Bu lezyonlarda yüksek (% 12) rekürrens ve malignite riski bulunur . **Pseudopapiller lezyonlar**, santral fibröz bir kor olmaksızın papiller yapıda intraduktal hiperplazilerdir. Pseudopapiller lezyonlar **papillamatozis** ve **juvenil papillamatozisi** içerir. **Meme başının papiller adenomu** papiller ve tübuler yapılardan oluşur, diğer papillomlardan ayırımı yapılmalıdır. Bu grup papillomlar, eşzamanlı ya da farklı zamanlarda ipsilateral ya da kontrateral karsinom gelişme riski taşır (30).

Papillomlar, tüm benign meme lezyonlarının % 1-2'sinin oluşturur. Hayatın dördüncü ve beşinci dekadlarında daha sık saptanır. Nadiren juvenil papillamatozis püberte ve adolesan dönemde izlenebilir. Klinik olarak spontan ya da provokasyon ile seröz, sarı renkli, kahverengi ya da kanlı meme başı akıntısına neden olur. Nadiren, özellikle büyük retromamiller papillomlar elle palpe edilen kitlelere neden olabilirler. Soliter intraduktal papillom, pseudopapiller lezyonlar ve meme başının papiller adenomu malignite riski taşımaz ancak periferal intraduktal papillomlarda yaklaşık % 8-10 malign dönüşüm riski bulunur.

Mamografide bu lezyonlar sıklıkla gizli lezyonlardır, nadiren iyi sınırlı küçük lezyonlar olarak izlenebilir. İntraduktal sisteme iyotlu kontrast madde verilerek elde edilen galaktografik incelemede intraduktal dolum defekti olarak ya da duktusda ani kesilme görülmesi ile tanı konur. Ancak kan pıhtısı ve debris de benzer görünüme neden olabilir. İntraduktal gerçek papillomlar tekrarlayan incelemelerde aynı yerde ve boyutta

izlenirken, intraduktal pıhtı, debris ve hava kabarcıkları boyut ve lokalizasyon değiştirir. Galaktografi ile lezyon ve lezyonun lokalizasyonu net olarak ortaya konabilir ancak papillom ile intraduktal karsinom ayırıcı tanısı yapılamaz. Ultrasonografide bu lezyonlar sıklıkla gizli kalır ancak nadiren retromamiller bölgede yer alan büyük boyutlu papillomlar saptanabilir. Ultrasonografi ile intrakistik papillomlar güvenilir olarak ortaya konabilir. Bu lezyonlar, anekoik görünümde sıvı ile yarımay şeklinde çevrelenmiş, hipoeoik lezyonlar olarak izlenirler. Kist içi sedimentin aksine pozisyon ile yer değiştirmezler. Papillomların kist içine kanamasına bağlı olarak kist içeriği heterojen ekojenitede izlenebilir ve böyle durumlarda papillomu kist içeriğinden ayırt etmek her zaman mümkün olmaz. Ek olarak papillomu papiller karsinomdan ayırt etmek ultrasonografi sınırlarında mümkün değildir (29). MR mamografide prekontrast T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı incelemelerde genellikle komşu glandüler doku ile izointenstir, intra-venöz (IV) gadolinyum bileşiği enjeksiyonu sonrası T1 ağırlıklı görüntülerde ise erken ve hızlı kontrast tutulumu izlenirken hızlı yıkanma (washout) gerçekleşmez (31).

### **3.1.2. Adenom:**

Memenin oldukça nadir, benign lezyonudur (28). Genç kadınlarda izlenen bu lezyon histolojik olarak nadir stromal komponent içeren benign epitelyal komponentten oluşan lezyonlardır. Bu lezyonlarda fibroadenoma dōnüşüm gözlenebilir. Malign dōnüşüm konusunda henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Sıklıkla iki alt gruba ayrılır: **tubuler adenomlar** ve **laktasyon adenomları**. Tubuler adenomlar genç kadınlarda izlenen iyi sınırlı lezyonlardır. Bu lezyonlar, küçük tubuler lezyonların proliferasyonu sonucu çevre dokudan yalancı bir kapsül ile ayrılırlar. Laktasyon adenomları gebelik sırasında ya da postpartum dönemde gelişir ve hipertrofiye gland ve buna sekonder sekretuar ürünlerden oluşur (32).

Klinik olarak hareketli, ağrısız ve iyi sınırlı olarak ele gelen kitlelere neden olur. Mamografik olarak iyi sınırlı, homojen dansitede, yuvarlak, oval veya lobüle şekilli lezyonlar olarak izlenir. “Halo” bulgusu gözlenebilir. İç yapısında mikrokalsifikasyonlar görülebilir ki bu bulgu fibroadenomlara göre daha nadirdir. Ultrasonografide bu lezyonlar iyi sınırlı, oval şekilli ve homojen internal ekopatendedirler. Orta – güçlü posterior akustik güçlenme gözlenebilir, ancak akustik gölgelenme de izlenebilir (33).

MR mamografik olarak meme parankimine oranla T1 ağırlıklı görüntülerde hafif derecede hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde belirgin hiperintens görünümündedirler. Gadolinyum enjeksiyonu sonrasında sıklıkla homojen kontrast madde tutulumu gözlenir. Olguların büyük çoğunluğunda erken arteriyal fazda hızlı ve yoğun kontrast ile boyanmayı takiben hızlı yıkanma olmaksızın zamanla artış gösteren ya da plato çizen kontrast madde ile boyanma eğrisi izlenir (28).

### 3.1.3. Fibroadenom:

Fibroadenomlar kadınlarda en sık gözlenen benign meme kitleleridir. Tüm kadınların yaklaşık % 10'unda gözlenir. En sık 2. ve 5. dekadlar arasında olmakla birlikte tüm yaş gruplarında izlenebilir. Histolojik olarak miks epitelyal tümör grubuna dahil bu lezyonlar tümör içi stromal ve epitelyal içerik dağılımına göre **intrakanaliküler** ve **perikanaliküler** fibroadenomlar olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Ancak bu ayrımın klinik olarak bir önemi yoktur. Genç yaşlarda fibroadenomların epitelyal komponenti daha yoğun iken; ileri yaşlarda, özellikle postmenapozal dönemde fibrotik komponent ağırlık kazanır. İleri yaşlarda hyalin dejenerasyon ya da kalsifikasyon sık izlenir (34). Malignite olasılığı oldukça düşüktür (Normal popülasyona oranla 1.3-1.9 kat artış izlenir). Olguların % 10-15'inde bu lezyon multifokal olma eğilimindedir (35).

Klinik olarak iyi sınırlı, ağrısız ve hareketli bir lezyon olarak palpe edilirler. Mamografide, homojen dens görünümde olan bu lezyonlarda, halo bulgusu gözlenebilir. Fibroadenomlar özellikle ileri yaş grubunda endotümöral patlamış mısır benzeri kaba kalsifikasyonlar gösterebilir. Ancak özellikle kalsifikasyon sürecinin erken döneminde, endotümöral ya da peritümöral pleomorfik mikrokalsifikasyonlar gözlenebilir, böyle durumlarda ilk aşamada karsinomlar dışlanmalıdır. Bu tümörler ultrasonografik olarak iyi sınırlı, düzgün konturlu, oval şekilli, hareketli ve homojen internal eko paternde izlenirler. Orta derecede ya da güçlü posterior akustik güçlenme gözlenebileceği gibi lezyon arkasında akustik gölgelenmede izlenebilir. Ultrason probu ile kolaylıkla komprese edilebilen bu tümörlerin, diğer benign tümörlerde olduğu gibi genişlik/derinlik oranı 1,5'dan daha düşüktür. MR mamografi incelemede, T1 ağırlıklı görüntülerde komşu meme parankimine oranla izointens ya da hafif derecede hipointens olarak izlenirler. T2 ağırlıklı görüntülerde, tümörün sinyal intensitesi histolojik komponentlerin

yoğunluğuna bağlıdır. Epitelyal dokudan zengin fibroadenomlar (sıklıkla genç yaş grubunda) T2 ağırlıklı görüntülerde oldukça hiperintens olarak izlenirler, bazen bu grup lezyonların T2 sinyalleri meme kistleri ile karıştırılabilir. Nadiren fibrotik tümöral komponente bağlı olarak lezyon içerisinde septasyonlar izlenir. Fibroadenom fibrotik komponentten zengin ise, T2 ağırlıklı görüntülerde komşu parankime oranla hafif derecede hipointens ya da izointens olarak izlenir. IV gadolinyum enjeksiyonu sonrasında elde edilen T1 ağırlıklı görüntülerde, tümör sinyali histolojik kompozisyona bağlı olarak değişiklik gösterir. Epitelyal dokudan zengin olan fibroadenomlar yoğun kontrast tutulumu gösterirken, fibrotik dokudan zengin olanlar hiç kontrast tutmazlar ya da çok az kontrast tutulumu gösterirler. Epitelyal dokudan zengin olan tümörler kontrast maddenin verilmesi sonrasında hızlı ve yoğun kontrast güçlenme gösterir ve hızlı yıkanma oluşmaz. Ancak nadiren kontrast tutulum paterni malign lezyonlara benzerlik gösterebilir (33).

Fibroadenomların varyasyonları izlenebilir. **Juvenil fibroadenom** adolesan yaş grubunda hızla boyutsal artış gösteren lezyonlardır ve tüm fibroadenomların % 0,5 - % 2'sini oluşturur. **Dev fibroadenomlar** ise çok büyük (5 cm'nin üzerinde) boyutlara ulaşan lezyonlardır. Bu lezyonlar özellikle gebelik ve laktasyon döneminde sık olarak izlenirler. Bu iki alt grup lezyon da T1 ağırlıklı sekanslarda meme parankimine oranla izointens ya da hafif hipointens izlenirler. Tipik olarak T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenen bu lezyonlar, gadolinyum verilmesi sonrasında T1 ağırlıklı görüntülerde içerdikleri yüksek oranda epitelyal doku varlığı nedeni ile yoğun kontrast tutulumu gösterirler (36).

### **3.1.4. Filloides Tümörü (Sistosarkoma Filloides, Periduktal Stromal Tümör):**

Sadece meme dokusunda oluşabilen fibroepitelyal bir tümördür. Periduktal stromadan kaynaklanır ve kistik boşluklar içerisinde yaprağa benzer proliferasyon oluşturur. Tüm meme tümörlerinin % 0,3'ünü oluşturur. Üçüncü ve beşinci dekadlar arasında pik yapar. Hızlı boyutsal progresyon gösterir ve sıklıkla 10 cm boyuta ulaşır. Tüm Filloides tümörlerin yaklaşık % 80'i benign karakterdedir (33-37). Olguların % 5-20'sinde tümör

maligndir ve uzak metastaz oluşturur. Filloides tümörlerde, rezeksiyon sonrası rekürrens riski yüksektir (yaklaşık: % 30).

Olguların en sık klinik başvuru yakınması ele gelen meme kitlesidir. Fizik muayenede düzgün ya da irregüler konturlu, 10 cm'nin üzerinde boyutlara ulaşan kitle lezyonu palpe edilir. Bu kitle hızlı boyutsal progresyon gösterir. Mamografide kenarları düzgün, lobüle konturlu, yuvarlak ya da oval şekilli, homojen ve yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenir. Nadiren mikrokalsifikasyon ya da makrokalsifikasyon gözlenebilir. Bu tümörler ultrasonografide de iyi sınırlı, oval veya yuvarlak şekilli tümörler olarak izlenir. Sıklıkla hipoeoik karakterdedirler ancak izoeoik görünümde olabilir. İ yapısında kistik odakların saptanması önemli bir özelliğidir. MR mamografide, iyi sınırlı bu lezyonlar, T1 ağırlıklı sekanslarda meme parankimi ile izointens karakterdedir ancak tümör içi kistik ya da nekrotik komponentler hipointens olarak izlenir. T2 ağırlıklı görüntülerde ise meme parankimine oranla izointens ya da hiperintens grnmdedirler. IV gadolinyum sonrası T1 ağırlıklı görüntülerde tümörün solid komponentlerinde yoğun sinyal artımı izlenir. Kontrast tutulum paterni ile benign, "borderline" veya malign filloides tümör ayırımını yapmak mümkün değildir (38).

### **3.1.5. Hamartom (Adenofibrolipom):**

Normalde meme glandı içerisinde bulunan tüm dokuların anormal bir şekilde bir araya gelmesi ile oluşan bir tümördür. Boyutu 1,5 - 10 cm arasında değışkenlik gösterir. Tüm meme benign lezyonlarının % 4-8'ini oluşturan bu lezyon pseudokapsl ile çevrelenir ve malign dönüşüm riski taşımaz. Klinik olarak sıklıkla palpe edilemez. Mamografik olarak saptanabilen lezyonlardır ve tanı bu yolla konur. İyi sınırlı olan bu lezyonlarda, mamografik olarak çevresel pseudokapsle sekonder halo gözlenir ve lezyon içerisinde yağ dansitesinde komponentler bulunur. Bu bulguların saptanması ile tanı konur ve ileri incelemeye gerek yoktur. Bununla birlikte yağ komponenti yüksek lezyonlar lipom ile, fibroglandüler komponenti yüksek olan lezyonlar ise fibroadenom ile karıştırılabilir. Ultrasonografi, kuşkulu durumlarda, özellikle yoğun meme dansitesi arasında net olarak değerdendirilemeyen lezyonların demarkasyonunda yardımcı bir yöntemdir. Hipoeoik, iyi sınırlı ve i yapısında yağ lobülleri içeren ve hipoeoik halosu bulunan lezyonlar olarak izlenir. MR mamografinin hamartoma tanısında yeri yoktur (33,39). Ancak başka

bir nedenle MR mamografi inceleme yapılmış olgularda rastlantısal olarak izlendiklerinde, içerisinde yağ komponenti bulunan, oval, düzgün sınırlı ve meme ile eş intensitede ancak heterojen kontrast tutulumu gösteren lezyonlar olarak görülürler (40).

### **3.1.6. Lipom:**

Yağ dokusundan oluşmuş, sıklıkla ince bir kapsül içeren memenin nadir benign lezyonlardır. Klinik olarak ele gelen, düzgün konturlu, yumuşak ve hareketli lezyonlardır. Tanıda en önemli yöntem mamografidir. Yağ dansitesinde, iç yapısında ince septalar içeren bir lezyon gözlenmesi radyolojik tanı için tipiktir. Böyle bir lezyon izlendiğinde ultrasonografi ve MR ile ileri inceleme endike değildir.

### **3.1.7. Kistler:**

Meme kistleri kadın meme dokusunda en sık izlenen lezyondur. Kistler histolojik olarak, periferik duktal segmentlerin lokal genişlemesi ve sıvı ile dolması sonucu gelişir. Genellikle fibrokistik değişiklikler ile terminal duktal lobüller ilişkilidir. Üçüncü ve dördüncü dekadlardaki kadınların yaklaşık yarısında, değişik boyutlarda tek ya da multipl kistlerin varlığı ile karakterize fibrokistik değişiklikler izlenir. Büyük kistler tüm kadınların % 20-25'inde gözlenir. Basit kistler içleri seröz sıvı ile doludur ve iç yüzeyleri lineer epitel ile döşelidir (41). Komplike kist terimi memenin radyolojik incelemesi sırasında saptanan konglomerasyon oluşturan kistleri tanımlar. Bu durum kistin enfeksiyonu, kist içine kanama ya da kist duvar ya da lümeninde gelişmiş neoplastik sürece sekonder olarak gelişir (42).

Klinik olarak sıklıkla asemptomatiktir ve mamografi veya meme ultrasonografisi sırasında insidental olarak saptanır. Nadiren, özellikle premenstrüel dönemde ağrıya neden olabilirler. Klinik muayene sırasında büyük olan kistler palpasyonla hissedilir ve kitle kuşkusu oluşturabilir (41).

Ultrasonografi kist tanısı koymada ilk tercih edilecek yöntem olmalıdır. Basit kistler düzgün konturlu, ince duvarlı, anekoik ve homojen iç yapıda ve posterior akustik güçlenme oluşturan lezyonlar şeklinde izlenirler. Kist duvarında kalsifikasyon varlığına

bağlı posterior akustik gölgelenme de saptanabilir. Saptanan lezyonun iç yapısı pür anekoik karakterde değilse, öncelikle lezyon içinde sedimantasyon, septa, polipoid solid tümöral oluşumların varlığı dikkatle araştırılmalıdır (33). Böyle durumlarda başlıca ayırıcı tanı seçenekleri; yüksek proteinöz materyal içeren, enfekte ya da hemorajik kist, intrakistik neoplazi, oldukça düşük dansiteli hipoekoik benign lezyonlar (örneğin: fibroadenom) ya da öncelikle meduller karsinom olmak üzere belirgin hipoekoik izlenen bazı malign tümörlerdir. Ultrasonografik olarak, yeni teknolojik gelişmeler ile birlikte gelişen aksiyal ve lateral rezolüsyon sayesinde çok küçük boyutlardaki (yaklaşık 1-2 mm) kistler rahatlıkla tanınır. Mamografide kistler yağ dokusu ile çevrelendiklerinde, sferik ya da oval şekilli, iyi sınırlı lezyonlar olarak izlenir. Ancak kısmen ya da tam olarak meme dokusu ile çevrelendiklerinde konturları gizlenebilen lezyonlar olarak karşımıza gelir. Komşu yağlı dokuya oluşan kompresyona sekonder parsiyel ya da komplet halo bulgusu gözlenebilir. Kistlerin duvarında ince semisirküler kalsifikasyon saptanabilir. Bu görünüm kalsifiye yağ kistine, kalsifiye sebace kiste, kalsifiye basit kiste sekonder gelişebileceği gibi nadiren kist duvarından kist içi kanamaya sekonder gelişebilir; ancak düşük bir olasılık da olsa intrakistik tümör ultrasonografi ile ekarte edilmelidir. MR mamografinin kist tanısında herhangi bir yeri yoktur. Bununla birlikte kist duvarında neoplazi kuşkusu bulunana olgularda, gadolinyumlu T1 ağırlıklı görüntülerde kontrast madde tutulumu bulunmaması maligniteyi kolaylıkla dışlar. Tipik olarak basit kistler T1 ağırlıklı serilerde oldukça hipointens iç yapıdadırlar. Ancak kist içerisinde kanama elemanı mevcut ise (özellikle methemoglobin) T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenebileceği gibi kist içi sıvı sıvı seviyelenmesi de oluşabilir. T2 ağırlıklı serilerde basit kistler çevre meme parankimine oranla oldukça hiperintens sinyal özelliği gösterirler. Postkontrast T1 ağırlıklı serilerde basit kistler kontrast madde tutulumu göstermezler (33-42).

### **3.1.8. Galaktosel:**

Galaktosel uni- ya da multi-loküle, süt dolu retansiyon kistleridir. Gebelik ya da laktasyon döneminde ve yenidoğan ve infantlarda anne hormonlarına sekonder gelişebilir. Mamografide dens meme dokusu içerisinde gizlenebileceği gibi, oval veya sferik şekilli basit kist benzeri lezyonlar olarak karşımıza gelebilirler. Tipik bulgu 90° lateral mammogramda yağ-sıvı seviyesinin izlenmesidir. Sıvı yüzeyi transparan yağlı



sıvının altında horizontal olarak izlenir. Ultrasonografide kolayca komprese olabilen tek ya da multi-loküle, komprese edilebilen lezyonlar olarak izlenirler. Galaktoselin süt içeriğine bağlı olarak iç yapısı anekoik ya da hipoekoik olarak gözlenir (33). Lezyonun posteriorunda posterior akustik güçlenme çoğu kez izlenir. Bu lezyonların tanısında MRG'nin yeri ve katkısı yoktur.

### **3.1.9. Diğer Nadir Benign Meme Lezyonları:**

**Leiomyoma, nörofibroma, nörolemmoma, benign içsi hücreli tümör, kondroma ve osteomalar** oldukça nadir meme lezyonlarıdır. Leiomyoma meme içersinde yer alan damarların ya da duktal yapıların duvarında yer alan düz kaslardan, nörofibroma ve nörolemmoma ise meme dokusu içersinde yer alan periferel sinirlerin kılıflarından kaynaklanır (43). İçsi hücreli tümörler, metaplastik kondroma ve osteomalar ise meme dokusunda yer alan mezenşimal hücrelerden kaynaklanır. Bu lezyonlar sıklıkla cilt altı dokuda yer alır. Düzgün konturlu, ovoid karakterde bu lezyonların fibroadenomdan görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanısını yapmak oldukça güçtür. Kondroma ve osteomalar içersinde izlenen matriks kalsifikasyonlarının izlenmesi tanıda yardımcıdır. Spesifik tanı ancak histolojik olarak mümkündür.

İntramammarian **anjyomlar** hemanjiyoma, anjiyolipoma, lenfanjiyoma ve anjiyomatozis şeklinde izlenilir. Bu grup benign tümörler oldukça vasküler karakterdedir. Yavaş büyüyen bu lezyonlar tromboze olduklarında ağrı ve şişliğe yol açar. Mamografide hemanjiyomlar düzgün yüzeyli ve oval ya da lobüle konturlu lezyonlar olarak izlenirler. Lenfanjiyomalar, anjiyolipomalar (bu lezyonlar iç yapısında her zaman lipomatö inklüzyonlar içerir) ve anjiyomatozisler lobüle konturlu ve infiltratif büyüme paterni gösteren, yayılcı lezyonlardır. Mamografide nadiren iç yapısında kalsifikasyon alanları içerebilir. Ultrasonografik görünümleri değişkendir. Vaskülitelerine bağlı olarak ekojeniteleri değişkenlik gösterir (44).

**Granular hücreli tümör** (Myoblastoma), nadir benign karakterde nörojenik bir tümördür. Histolojik olarak eozinofilik granular sitoplazma içeren Schwann hücrelerine benzer hücrelerden oluşur. İyi sınırlı olduklarında diğer benign lezyonlardan ayırım

yapmak güçtür ancak bazen spiküler kontur özellikleri göstererek malign lezyonları taklit edebilir.

### **3.1.10. Benign Fibrozisler:**

**Diyabetik mastopati** ve **fibrozis** rölatif olarak nadir bir durumdur. İnsülin bağımlı diyabetik hastalarda izlenir. Diğer oto-immün hastalıklarda da izlenebilir. Olguların büyük çoğunluğu 40 yaş altındadır. Klinik olarak bilateral ya da unilateral, meme kitlesi ile gelen olguların mamografilerinde asimetrik dansite varlığı izlenir. Bu hali ile neoplazileri taklit edebilir ve ayırıcı tanı yapmak oldukça güçtür. Ultrasonografide yoğun posterior akustik gölge oluşturan düzensiz sınırlı lezyonlar olarak izlenirler. Özellikle akut evrede MR mamografide yoğun ve hızlı kontrast madde ile boyanma gösteren bu lezyonların malign lezyonlardan kesin ayrımı histolojik yol ile yapılır. Ancak yapılan çalışmalar, MR spektroskopide kolin piki yokluğunun tanıya yardımcı olduğunu göstermektedir (45).

**Memenin fokal fibröz hastalığı**, genç kadınlarda izlenen bir durumdur. Meme stromasının fokal, kendini sınırlayan ve çevre meme parankiminde bölgesel atrofinin eşlik ettiği fibröz proliferatif hastalıktır. En büyük boyutlarında 1-3 cm boyutlara ulaşır. İnsidental olarak meme biyopsi materyalinde izlenme olasılığı % 4-8'dir. Mamografide bu hastalık düzgün sınırlı nodüler lezyon ya da irregüler sınırlı dansite şeklinde izlenir. Ultrasonografide yoğun posterior akustik gölgelenmeye yol açan bu lezyonlar MR mamografide kontrast madde güçlenme göstermemesi ile karsinomlardan ayırt edilebilir. Ancak kesin tanı perkutanöz ya da eksizyonel biyopsi ile sağlanır.

### **3.1.11. Adenozis:**

Terminal duktal segmentlerin non-neoplastik proliferasyonu sonucu gelişir. Başlıca dört ana gruba ayrılır:

**Künt ("blunt") duktal adenozis**, duktusların intra-glandüler proksimal kesimlerinin küçük kistik ekspansiyonu sonucu gelişen ve içleri sekresyon dolu genişlemeleridir. Genelde tüm adenozislerde görüldüğü gibi, bu küçük keseciklerin de içi hafif hiperplazi

gösteren yassı epitel ile döşelidir. Bu grup adenozisler intra-glandüler yerleşimli olup duktal segmentler ile ilişkisi bulunmaz. **Sklerozan adenozis** dezmoplazinin eşlik ettiği glandüler lobüllerin epiteli ve myo-epitelinden kaynaklanan proliferatif değişikliklerdir. Fokal, generalize ve tümör benzeri proliferasyon olmak üzere başlıca üç alt gruba ayrılır. Sklerozan adenozis sıklıkla fibroadenom, papilloma veya duktal adenom gibi diğer benign stromal meme lezyonları ile birlikte izlenir. Nadiren de olsa atipik lobüler hiperplazi ya da lobüler karsinoma in situ ile birliktelik gösterebilir. Bu grup adenozisde genel popülasyona oranla malignite riski yaklaşık 1,5–2 kat fazladır. **Mikroglandüler adenozis** küçük boyutlu tubüllerin bağ ve yağ dokusu içerisine doğru büyüme gösterdiği benign bir adenozis grubudur. Mamografik incelemede dansitesi yüksek, tümör benzeri lezyonlar şeklinde gözlenir ancak nadiren generalize formda izlenebilir. **Radiyal skar** tek ya da multipl sayıda, fibröz ve elastoid bir merkez çevresinde non-neoplastik fokal tubuler proliferatif değişiklikleri ifade eder. Santral fibröz merkezden periferde doğru radyal şekilde genişler ve bu alanda sıklıkla bulgulara intraduktal epitelial hiperplazi eşlik eder. Mamografi incelemede sıklıkla spiküler konturlu ve yüksek dansiteli alanlar olarak izlenir ve bu görünümü ile invaziv karsinomları taklit eder. Bu lezyon içerisinde yer alan Atipik hiperplazi alanlarından tubuler, duktal ya da lobüler karsinoma gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

### **3.1.12. İntramammarian Lenf Nodları:**

Meme parankimi ve konnektif dokusu içerisinde izlenen lenf nodlarının mamografide saptanma insidansı oldukça yüksektir. Asemptomatik olgularda, intramammarian lenf nodlarının izlenmesi normal olarak kabul edilir. Olgunun, arşivde bulunan kendisine ait önceki mamografi incelemeleri ile yapılan karşılaştırma gereksiz biyopsileri önler. Altta yatan malignite bulunan durumlarda, intramammarian lenf nodları malign depozitler taşıyabilir. Mamografik olarak intramammarian lenf nodlarının görünüm özelliklerine ait bazı kriterler tanıda yardımcı olabilir;

- Kahve çekirdeği şeklinde, oval, nadiren yuvarlak, düzgün konturlu ve santralinde radyolüsent hilus ile uyumlu fokal alan içeren radyodens lezyonlar şeklinde izlenirler.
- Santral hilus ile uyumlu radyolüseni alanı sıklıkla eksantrik yerleşimli olarak karşımıza gelir.

- Sıklıkla intramammarian lenf nodları memenin üst kadranı yerleşimlidir (tipik lokalizasyon olarak söz edilir).

Malignitesi bulunan olgularda, lenf nodlarının konturlarında silinme, dansitesinde artış ve hilusun izlenememesi makroskopik malign tutulum açısından anlamlı olarak değerlendirilir. Ancak lenf nodlarının mikroskopik tutulumu, herhangi bir görüntüleme yöntemi ile ekarte edilemez. Küçük lenf nodları ultrasonografi ile saptanamaz ancak yeterince büyük boyutlu olanlar hipoekoik, düzgün sınırlı yer kaplayıcı lezyonlar olarak karşımıza gelirler. Tipik olarak hiperekojen hilus içerirler. Makroskopik olarak malign hücrelerce atake lenf nodları, hipoekoik, düzensiz konturlu lezyonlar olarak izlenirler. MR mamografide, lenf nodları oval lezyonlar olarak izlenirler. Mamografide de izlenen lipomatö hilum varlığı MR inceleme için de oldukça diagnostiktir. Malign ve inflamatuvar değişiklikler gelişen lenf nodlarında, MR mamografik incelemede gadolinyum verilmesi sonrasında hızlı ve yoğun kontrast güçlenme izlenir. USPIO (“ultrasmall superparamagnetic iron oxide”) ile yapılan MR çalışmaları, vücudun diğer bölümlerinde olduğu gibi intramammarian lenf nodları için de metastatik tutulumun gösterilebilmesi için umut vermektedir (46). Mikroskopik düzeyde malign lenf nodu tutulumu MR inceleme ile saptanamaz, eksizyonel ya da perkutanöz biyopsi gereklidir.

## **3.2. MALİGN LEZYONLAR**

### **3.2.1. KARSİNOMA IN SITU:**

#### **3.2.1.1. Lobüler Karsinoma İn Situ (LCIS):**

En önemli tanısal özelliği, duktal karsinoma in situ (DCIS)’dan farklı olarak mamografik olarak mikrokalsifikasyon ile birliktelik göstermemesidir. Gerçek bir karsinom olmamakla birlikte ciddi derecede lobüler atipik hücrelerin varlığını ifade eder. Genel toplumda sıklığı % 0,8-6 arası değişkenlik gösterir. Tanısı hem mamografik olarak hem de klinik olarak oldukça güçtür. Normal fibroglandüler parankim ya da benign meme değişikliklerinden ayırım yapabilmek için bir kriter mevcut değildir. Genellikle başka bir nedenle gerçekleştirilmiş meme biyopsilerinde rastlantısal bir bulgu olarak karşımıza gelir. Bu parankimal değişiklik sıklıkla multisentrik (% 50) ve bilateral (% 30) olarak izlenir (47).

Klinik olarak önemi, biyopsiyi takip eden yıllar içerisinde invaziv lobüller ya da duktal karsinom gelişme riskindeki rölatif artıştır. Biyopsi ile LCIS tanısı alan olguların karsinom gelişimindeki kümülatif risk artışı, ilk 5 yıl için % 10, ilk 10 yıl için ise %15 olarak bildirilmiştir. Mamografi ve ultrasonografi ile saptanabilir bir bulgu olmamasına karşın MR mamografi incelemelerde bazı olgularda LCIS sahalarında diffüz kontrast tutulumu varlığı bildirilmiştir (47,48).

### **3.2.1.2. Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS):**

Mamografi taramalarında ve biyopsi materyallerinde izlenme sıklığı % 2 ile 29 arası değişkenlik gösteren bu histolojik durum duktal sistemde bazal membran destrüksiyonu olmaksızın izlenen atipik değişimi ifade eder. Tüm DCIS'ların % 30'u multisentrik yerleşimli ve % 60'dan fazlası geniş alanlara yayılan lezyonlar olarak izlenir. Pik insidansı 40 ve 60 yaşlar arasındadır. Nadiren palpasyon bulgusu verir. Mamografide olguların tama yakınında mikrokalsifikasyon varlığı izlenir (49). Bununla birlikte histolojik biyopsilerde rastlantısal olarak, kalsifikasyon içermeyen DCIS alanları izlenebilir. Histolojik olarak komedo karsinoma, solid karsinoma, kribriform karsinoma, mikropapiller karsinoma ve papiller karsinoma olmak üzere 5 alt tipi bulunur. Komedokarsinoma en malign tiptir ve bu tipinde mikrokalsifikasyon varlığı daha sıktır.

Mamografi incelemede en önemli gösterge, mikrokalsifikasyon varlığıdır. Ancak bazı olgularda mamografi incelemede mikrokalsifikasyon olmaksızın DCIS varlığı da izlenebilir. Nadiren düzgün, irregüler ya da spiküler konturlu lezyonlar saptanabilir. Mamografi incelemelerde saptanan her mikrokalsifikasyon DCIS anlamına gelmez. Vermiküler ve irregüler tip ve "v" veya "y" şeklinde, bir duktus boyunca uzanan ve dallanma gösteren ince lineer mikrokalsifikasyonlar (BI-RADS tip V) ile birliktelik gösterme olasılığı oldukça yüksektir (%50-72). Mikrokalsifikasyonlar intraduktal hücrelerin nekrozuna sekonder oluşmuş kalsifikasyonlardır .

Meme ultrasonografisinde mikrokalsifikasyon varlığı gösterilemez ancak solid lezyon varsa ortaya konabilir. MR mamografi incelemede komedo tip DCIS lezyonlarının çoğunluğu erken arteriyel dönemde paramanyetik kontrast madde tutulumu gösterir ve bu davranış şekli invaziv karsinoma benzerlik gösterir. Non-komedo tip DCIS

lezyonlarının çoğunluğu yavaş ve ılımlı kontrast madde tutulum paterni sergiler ve bu görünümü ile diğer benign patolojilerden ayırt edilemez (49-50).

### **3.2.2. İNVAZİV KARSİNOMA:**

#### **3.2.2.1. Duktal Karsinoma:**

En sık izlenen invaziv meme karsinomu alt grubu olup tüm meme kanseri olgularının yaklaşık %60-80'inini oluşturur. Terminal duktalobüler segmentten kaynaklanır. DCIS sık izlenen bir bulgu olmasına karşın tüm duktal invaziv karsinomların yaklaşık % 30-40'ı mamografi incelemede mikrokalsifikasyon içerir. Görüntüleme yöntemlerinde duktal karsinomların büyük çoğunluğu irregüler konturlu nodüler lezyon ya da spiküler konturlu kitle lezyonu olarak izlenir (51). Mamografik olarak tüm meme karsinomların da olduğu gibi duktal invaziv karsinomlar, fokal lezyon oluşturduklarında yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenir. Nadiren düzgün konturlu yuvarlak şekilli lezyonlar şeklinde inceleme yöntemlerine yansiyabilir. Lezyon varlığı halinde ultrasonografi inceleme ile sıklıkla arkasında akustik gölgelenme gösteren hipoeoik iç yapıda izlenir. Varlığı halinde mikrokalsifikasyonlar, fokal lezyon içinde ya da komşuluğunda multipl hiperekojen noktacıklar olarak izlenebilir. Diffüz büyüme paterni gösteren duktal karsinomlar, görüntüleme yöntemleri ile güçlkle saptanır ve mamografik olarak mikrokalsifikasyonun eşlik etme olasılığı düşüktür. Bu zeminde lokalize kitle lezyonu oluşmadığı sürece mamografi ya da ultrasonografi ile malignite varlığı saptanamaz ve bu olguların tanısında MR inceleme önem taşır (50,51).

#### **3.2.2.2. Lobüler Karsinoma:**

Tüm meme karsinomları arasında ikinci sıklıkta izlenen alt gruptur (% 15). Tipik olarak diffüz büyüme paterni ya da yapısal distorsiyon oluşturarak büyürler. Ancak sık olmayarak lobüle ya da spiküler konturlu kitle lezyonu oluştururlar. Çok nadir olarak düzgün konturlu kitle lezyonu olarak inceleme yöntemlerinde izlenebilir. Sıklıkla histolojik olarak LCIS alanları taşırlar. İnvaziv lobüler karsinoma mamografik olarak mikrokalsifikasyon içermez ancak nadiren LCIS alanları komşuluğunda bulunan DCIS alanlarında mikrokalsifikasyon bulunabilir. Mamografi incelemede genellikle kitle oluşturmadıkları ve fibrozis ile birliktelik göstermedikleri için yansımaz. Bu nedenle de

tarama mamografilerinde saptanamayabilirler. Olguların büyük çoğunluğunda diffüz büyüme paterni gösteren bu grup lezyonlar ultrasonografi inceleme ile de saptanamaz. Lobüler invaziv karsinoma sıklıkla multisentrik ya da bilateral olarak izlenir (47,51,52).

### **3.2.2.3. Medüller Karsinoma:**

İnvaziv duktal karsinomun histolojik olarak yüksek sellülerite gösteren özel bir alt grubudur. Görülme sıklığı yaklaşık % 3-4 olarak rapor edilmektedir. Karakteristik olarak bu tümör, düzgün konturludur ancak kontur özellikleri makro- ya da mikro-lobülasyon gösterebilir. Mamografik olarak düzgün konturlu ve yüksek dansiteli lezyon olarak izlenir. Ultrasonografi incelemede bu lezyonlar hipoekoik iç yapıda, homojen ve düzgün konturlu olduklarında fibroadenomdan ayırt etmek güçleşir. Sonografik olarak özellikle medüller tip karsinomların ekojenitesinin bazı olgularda kistler ile karışacak şekilde oldukça hipoekoik olabileceği akılda tutulmalıdır. Çok büyük boyutlara ulaştığında santralde nekroz ile uyumlu kistik alan ve bu bölgede kalsifikasyon izlenebilir (51,53).

### **3.2.2.4. Müsinöz Karsinoma:**

Tipik olarak ileri yaşlarda izlenen ve müsinöz komponent üreten nadir bir duktal karsinoma alt grubudur. Düzgün konturlu büyüme gösterir. Mamografi incelemede düzgün konturlu ve yüksek dansiteli lezyon şeklinde izlenen bir diğer karsinoma grubudur. Lezyonun kontur özellikleri mikrolobülasyon gösterebilir. Mikrokalsifikasyon gelişimi oldukça nadirdir.

### **3.2.2.5. Papiller Karsinoma:**

İnvaziv duktal karsinomun diğerlerine göre daha nadir bir alt gruptur. Genellikle nodüler büyüme gösterir. Kist duvarından köken alan papiller tümörler, inceleme yöntemlerine kist duvarında kontur düzensizliği ve irregüleritesi olarak yansır. Böyle durumlarda kist içeriği sıklıkla hemorajiktir. Mamografi incelemede medüller ve musinöz tip karsinoma benzer şekilde düzgün sınırlı yüksek dansiteli lezyonlar olarak izlenirler. Ancak belirtilen diğer iki grup karsinoma alt grubundan farklı olarak mamografik

incelemede sıklıkla mikrokalsifikasyon içerir. Ultrasonografik olarak görünür olduklarında, duktus veya kist içerisine doğru büyüme gösteren nodüler lezyonlar olarak izlenirler (54).

### **3.2.2.6. Tubuler Karsinoma:**

İyi diferansiye bu grup karsinomların prognozu oldukça iyidir. Sıklıkla radyal skar alanlarından kaynaklanır. Histolojik olarak iyi diferansiye parankim benzeri tubullerden oluşur. Mamografik olarak büyük fibrotik alanlar ile birliktelik gösteren spiküler konturlu lezyonlar izlenirler. Ayrıca mamografi incelemesinde mikrokalsifikasyonların varlığı izlenebilir.

Diğer daha nadir karsinoma alt grupları; kribriform karsinoma, adenoid kistik karsinoma, skuamöz hücreli karsinoma ve mukoepidermoid karsinoma olarak sayılabilir.

### **3.2.2.7. Memenin Paget Hastalığı:**

Meme başı ya da areoler epidermis hücrelerinden kaynaklanan özel bir malignite alt grubudur. Klinik olarak meme derisinde eritem ve ülserasyonlarla seyirlidir. Mamografik olarak olguların büyük bölümünde meme başında anormallik izlenmez. Meme başı ve areolada bazen fokal değişiklikler izlenebilir ancak mamografi incelemenin Paget Hastalığında temel amacı altta yatan ve tabloyu oluşturan meme karsinomunu dışlamaktır. Meme MR incelemesinde var olan lezyonun kontrast tutulum paterni hiç kontrast tutulumu olmaması ile malign tip yoğun ve hızlı kontrast tutulum paterni arasında değişkenlik göstermektedir. Tanı meme başından sürüntü örneği veya biyopsi ile konur. (55,56)

### **3.2.2.8. İnflamatuvar Karsinoma:**

Prognozu ileri derecede kötü bir meme malignite alt grubudur. Klinik tablo meme derisinde diffüz ödem, eritem ve hipertermidir. Mamografik olarak meme derisinde diffüz kalınlaşma, subkutanöz dokuda ve parankimde yer alan trabeküler yapılarda belirginleşme ve nadiren malign tip mikrokalsifikasyonlar izlenir. Ultrasonografi



incelemede meme cilt kalınlığında belirgin artış, Cooper ligamalarında kalınlaşma ve subkutanöz dokuda ödematöz değişiklikler izlenir. MR incelemede, kalınlaşmış meme cildi ve parankimal yapılarda yoğun kontrast tutulumu gözlenir. Olguların büyük çoğunluğunda fokal bir kitle lezyonu izlenmez. Cerrahi yöntemler uygulanamayan bu grup karsinomlar radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilmeye çalışılır (57,58).

## 4. MANYETİK REZONANAS GÖRÜNTÜLEME

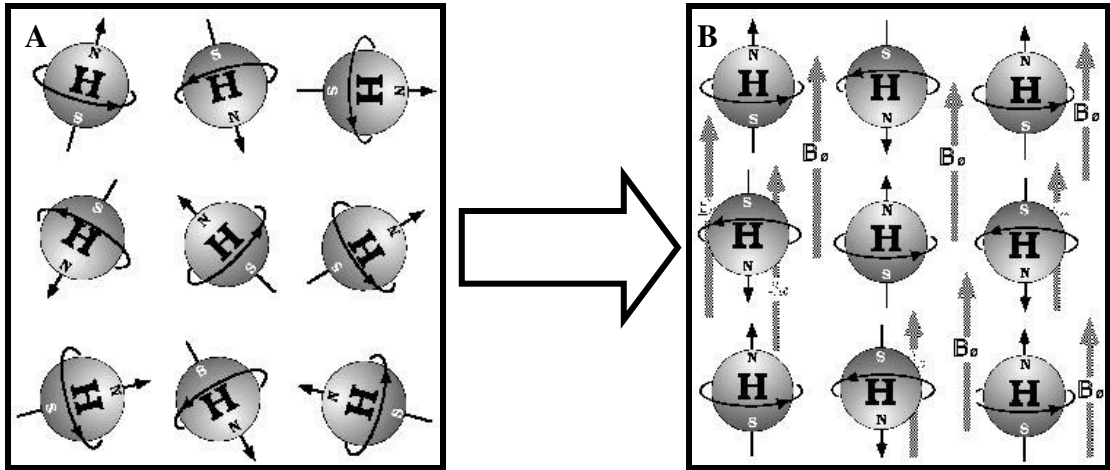
Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), magnet adı verilen cihazlarla oluşturulan ana manyetik alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanır. MRG yumuşak doku kontrastı en yüksek görüntüleme yöntemidir. İyonizan radyasyon içermemesi ve multiplanar kesitlerin elde olunabilmesi, yeni görüntüleme yöntemleri ile insan vücudunda anatomik yapıların yanısıra fizyolojik, fizyopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin de gösterilebilmesi günümüzde MRG'yi en önemli görüntüleme yöntemlerinden birisi yapmaktadır.

MRG ilk kez 1946 yılında birbirinden bağımsız iki fizikçi olan Blach ve Purcell isimli fizikçiler tarafından, aynı yılda, Amerika Birleşik Devletlerinde, periyodik sistemdeki bazı atom çekirdeklerinin manyetik özelliklerinden kaynaklanan bir fiziko-kimyasal olay olarak tanımlanmıştır. Buluşlarından dolayı, bu iki araştırmacıya 1952 yılında Nobel fizik ödülü verilmiştir. MRG' nin insan vücudu üzerinde kullanımı ilk tanımlanmasının ardından, uzun yıllar sonra 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 olmuştur. Ancak bu inceleme tüp içerisindeki meme dokusunun in-vitro görüntülenmesi ile olmuş, in-vivo çalışmalar daha ilerki yıllarda gerçekleştirilmiştir (Ross ve ark, 1982; El Yousef ve ark, 1983; Kaiser ve Zeitler 1985). Ülkemizdeki ilk MRG ünitesi 1989 yılında, fakültemiz Radyoloji AD. bünyesinde açılmıştır.

MRG sinyal oluşum mekanizmasının temelini oluşturan protonlar atom çekirdeğinin temel yapısını nötronlar ile birlikte oluşturmaktadır. Bir atom çekirdeğindeki proton ve

nötron toplamına nükleon denilir. Proton ve nötronlar kendi etraflarında sürekli olarak spin hareketi denilen, dönüş hareketi göstermektedirler. Spin hareketi sonucunda oluşan elektriksel yük ile nükleonların çevrelerinde doğal bir manyetik alan oluşur. Doğal manyetizasyon denilen bu etkinin oluşması için çekirdekdeki nükleon sayısının toplamının veya proton ile nötron sayısının tek olması gerekmektedir. Organizmada tek sayıda nükleon bulunan elementler MRG incelemesinde sinyal kaynağı olarak kullanılır. 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.

Normalde dokular içinde, rastlantısal olarak dağılmış olan ve birbirlerini nötr hale getirmeleri nedeniyle toplam manyetizasyonu sıfır olan  $H^+$  çekirdekleri, magnet gibi güçlü bir manyetik alan içine yerleştirildiğinde manyetik alana paralel ve anti-paralel olarak dizilirler. Güçlü manyetik alana paralel olarak dizilen proton sayısı ana manyetik alana anti-paralel olarak dizilen proton sayısından fazla olduğu için dokunun net manyetik vektörü magnetin oluşturduğu ana manyetik alan vektörüne paralel olur (Şekil 3).



Şekil 3. (A) Manyetik alan içerisinde değil iken Hidrojen (H) protonlarının rastgele davranışları  
(B) Hidrojen (H) protonlarının güçlü bir manyetik alan ( $B_0$ ) içine yerleştirildiklerinde paralel ve anti-paralel dizilim şekilleri.

Güçlü manyetik alana giren protonlar, spin hareketlerini sürdürürler ve aynı zamanda manyetik alan gücü ile orantılı olarak değişen topaç hareketine benzeyen presesyon hareketi (salınım) yapmaya başlarlar. Salınım hareketinin frekansı, yani protonun birim

sürede kendi etrafındaki dönüş sayısı *Larmor frekansı* ile tanımlanmıştır. 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 artar.

Larmor frekansını, *Larmor denklemi* ile hesaplayabiliriz:

$$\omega = g \times B_0$$

**$\omega$** : Larmor frekansı

**$B_0$** : Dış manyetik alan gücü

**$g$** : Gyromanyetik sabit

MRG cihazı, istenmeyen sinyallerin (*noise*,gürültü) oluşumunu önlemek için, dış ortamdan gelebilecek radyo dalgalarından izole edilmelidir. Bu nedenle MRG aygıtı *Faraday kafesi* adı verilen özel bir yalıtım sistemi içersine yerleştirilir. Magnet, MRG cihazının güçlü manyetik alan oluşturmak için kullanılan ana mıknatıs komponentidir. Günümüzde çoğunlukla yüksek tesla üretebilen süperkondüktif magnetler kullanılır. MRG aygıtında, manyetizasyonu sağlayan ana magnet dışında, görüntü oluşturmak için shim sargıları, gradient sargıları, RF koiller ve transmit (iletici) koiller kullanılır.

MRG' de, magnet içindeki homojen manyetik alana yerleştirilen dokunun ana manyetik vektöre paralel olan net manyetizasyonu bir grup işleme uğratarak görüntü elde edilir. Ana manyetik vektöre paralel olan net longitudinal manyetizasyonun yönü radyofrekans (RF) darbesi uygulanarak değiştirilir. Uygulanacak RF darbesi Larmor frekansında olmalıdır. Uygulanan RF darbesi ile dokunun net manyetizasyonunun şiddeti azaltılır veya yönü tamamen tersine çevrilir.  $90^0$  RF darbesi uygulanırsa longitudinal manyetizasyon olarak ifade edilen vektöriyel ok manyetik alana dik düzleme yatırılmış ve oluşan transvers manyetizasyon en büyük boyutuna ulaşmış olacaktır. Bu yöntemle spin eko (SE) ağırlıklı görüntüler elde olunur. RF darbesinin  $0^0$ - $90^0$  arası vuruş açısı adı verilen bir açıda yollanmasıyla longitudinal manyetizasyondaki azalma ve transvers manyetizasyon değeri değiştirilebilir. Bu özellik gradient eko (GRE) ağırlıklı sekansların elde edilmesinde kullanılır.  $180^0$  RF darbe uygulanırsa dokunun net longitudinal manyetizasyonu tam tersi yöne döner. Sonrasında gönderilen  $90^0$  ve  $180^0$  RF darbe

dizileri ile inversion recovery sekanslar ele olunur. RF darbesi kesilir kesilmez, proton hızla ilk, kararlı hallerine dönmeye başlarlar. Bu dönüşün hızı; cihazın tesla değerinde gücüne, manyetik alanın homojenitesine bağlıdır. Protonların longitudinal manyetizasyonlarını tekrar kazanmasına longitudinal relaksasyon, transvers manyetizasyonlarını kaybetmesine ise transvers relaksasyon denilir. Başlangıç longitudinal relaksasyon miktarının % 63'ünün tekrar kazanılması için geçen süreye T1 relaksasyon zamanı denir. Transvers manyetizasyonun en yüksek değerinin % 63'ünü kaybetme süresine T2 relaksasyon zamanı denir.

Longitudinal relaksasyon süresi ana manyetik alanın gücüne ve dokuların iç yapılarının özelliklerine göre değişmektedir. Transvers manyetizasyon süresi internal ve eksternal magnetik alan inhomojenitelerinden etkilenir. 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 olurlar. Transvers manyetizasyonun süresi bu nedenle çok kısadır. Hızla değerini kaybedip ortamdaki kaybolurlar. Genellikle dokuların T2 süresi, T1 süresinden kısadır.

MRG incelemesinde uygulayıcı; TR, TE gibi ana parametreleri kullanarak sekansları dolayısıyla görüntülerin karakteristiğini belirler. TR ("repetition time") ile ifade edilen süre, RF darbelerinin yeniden uygulanması için geçen süredir. 90° RF darbesi ile dokunun longitudinal manyetizasyonunu yok edilir. Longitudinal manyetizasyonun tekrar kazanılması için geçen süre T1 sinyalini belirlediği için TR kısa tutularak dokuların longitudinal manyetizasyonunu tekrar kazanması önlenir. Bu fark, sık aralarla tekrarlayan RF darbeler ile daha belirgin hale getirilir ve TR süresinin kısa tutulması ile T1 ağırlıklı görüntüler oluşturulur.

T2 ağırlıklı görüntü elde edilmesi için longitudinal manyetizasyonun 90° yatırılmasıyla elde edilen transvers manyetizasyon kullanılır. Transvers manyetizasyon vektörünün boyutu arttıkça elde edilen sinyalin şiddeti de artacaktır. 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 sağlar.

RF darbesi uygulanması sonrası TE (“time to echo”) süresi kadar beklenerek sinyal kaydı yapılır.

Teknolojik gelişmeler sayesinde RF darbelerinin zamanlaması, longitudinal manyetizasyona olan etkileri, RF darbesi uygulama sıraları ve TE süreleri değiştirilerek, STIR (“Short Time Inversion Recovery”), SPIR (“Spectral Saturation Inversion Recovery”), TSE (FSE, “Turbo Spin Echo”), GRE (“Gradient Echo”), EPI (“Echo Planar Imaging”) gibi birçok yeni görüntüleme teknikleri geliştirilmiştir. 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 sağlar. STIR tekniğinde incelemeye  $180^0$  RF darbesi ile başlanır. Ana manyetik vektöre ters yöne dönen longitudinal manyetizasyon vektörü, eski konumuna farklı dokularda farklı hızlarda dönecektir. Her dokuda longitudinal manyetizasyon vektörü değerinin sıfır olduğu bir süre (= null point) olacaktır.  $180^0$  RF darbesi uygulanmasından 50-80 msn sonra (yağlı dokular için null point anında)  $90^0$  RF darbesi uygulanırsa yağ dokusundan gelen sinyal silinecek ve yağ baskılı bir sekans elde edilecektir. Ödem, sıvı kolleksiyonu varlığı daha kolay değerlendirilebilir hale gelecektir. Yağ dokusu ile aynı null pointe sahip gadolinyum bileşiklerinin STIR’da baskılanması nedeniyle, STIR’da kontrast madde kullanılamaz. Kontrastlı yağ baskılı incelemeler amacı ile SPIR sekansı tercih edilmelidir.

MRG’ de kullanılan, gadolinyum bileşiklerinden oluşan kontrast maddeler, dokularının T1 ve T2 sürelerini kısaltarak etki göstermektedir. Rutin dozlarda gadolinyum kullanıldığında dokunun T1 süresi oluşan etki T2 süresi üzerine oluşan etkiden daha belirgindir. T1 süresi kısalması dokunun sinyalini (parlaklığını) arttırmaktadır. Kontrast madde tutan patolojik dokular T1 ağırlıklı görüntülerde parlak sinyal intensiteli olarak izlenir. Post-gadolinyum T2 ağırlıklı görüntülerde ise dokunun T2 süresinin kısalmasına bağlı dokunun parlaklığı azalır. Bu etki yüksek doz gadolinyum konsantrasyonunda belirginlik kazanmakta olup MR perfüzyon incelemesi amacıyla özellikle nöro-radyolojide kullanılmaktadır.

## 4.1. KONVANSİYONEL MEME MRG

Semptomatik ya da asemptomatik olgularda, her türlü meme lezyonun araştırılmasında mamografi ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olmalıdır. Ucuz, yaygın ve kolay ulaşılabilir olmasına rağmen benign ve malign lezyonların ayırımında duyarlılık ve özgüllüğünün sınırlı olduğu bildirilmektedir (59). Bununla birlikte klinik olarak ele gelen lezyonların bazıları mamografik olarak gizli kalabilmekte veya kötü mamografik teknik ve kalite nedeniyle özellikle konvansiyonel mamografide gözden kaçabilmektedir. En önemli problem özellikle genç hastalarda dens meme dokusu varlığı, implant komşuluğundaki meme dokusunun değerlendirilmesi ve cerrahi ya da radyoterapi görmüş memenin değerlendirilmesi sırasında yaşanmaktadır. Mamografinin özgüllüğü oldukça düşük (%10-40) olup, saptanan ve malignite kuşkusunu duyulan lezyonların büyük çoğunluğu (yaklaşık %75'i) patolojik olarak benign tanı almaktadır (1). Mamografinin en önemli tamamlayıcı tanı yöntemi olan ultrasonografi, özellikle saptanan lezyonların kistik–solid ayırımında önemlidir. Yüksek frekanslı, uzaysal rezolüsyonu oldukça yüksek transduserlerin geliştirilmesini takiben günümüzde ultrasonografi ile memede boyutu 1 cm'nin altındaki lezyonlar kolayca saptanabilir duruma gelmiştir. Meme ultrasonografisinin en önemli limitasyonu mikrokalsifikasyonları saptayamamasıdır.

Memenin öncelikli ve esas görüntüleme yöntemleri olan mamografi ve ultrasonografinin lezyonları saptamasındaki yüksek başarısına ve birçok yeni teknik gelişmeye rağmen halen duyarlılık ve özgüllük açısından güvenilir seviyeye ulaşamamıştır. Yüksek kontrast rezolüsyonu, kesitsel ve multiplanar görüntülemeye izin vermesi, iyonizan radyasyon içermemesi ve dinamik incelemeye izin vermesi nedeni ile meme MRG uygun endikasyonlarda kullanıldığı takdirde, önemli bir tamamlayıcı tanı aracı konumundadır.

Meme MRG; memenin malign lezyonlarını saptamada duyarlılığı en yüksek (% 90) meme görüntüleme yöntemidir (60,61). İnvaziv meme kanserlerini saptamada duyarlılığı insitu tümörlere oranla daha yüksek olmakla birlikte bu konudaki teknik gelişmeler sayesinde, özellikle duktal karsinoma insitu (DCIS) tümörleri saptamada başarılı

sonuçlar elde edilmiştir (60,62,63). Yapılan çeşitli çalışmalarda meme MR'nin özgüllüğü % 37- 100 gibi geniş bir aralıktadır (64).

Kontrastlı meme MR incelemesinde malign ve benign lezyonların kontrast tutma davranışları ve görünümleri birbirine benzeyebilirken, normal fibroglandüler doku hormonal değişikliklere bağlı kontrast tutabilir (64,65). Morfolojik bulguların ve kontrast tutuluş paterninin bir arada değerlendirilmesi ve seçilmiş olgularda konvansiyonel meme MRG' ye spektroskopi ya da difüzyon gibi özel sekansların eklenmesi yanlış pozitif tanı oranını azaltacak ve özgüllüğü yükseltecektir (9-13,16,60,61,66,67-72).

Meme MR incelemenin standardize edilmesi amacıyla ACR' nin (American Collage of Radiology) nderliğinde toplanan Uluslararası Meme MRG alışma Grubu'nun (International Working Group on Breast MRI) 1998 yılından beri yürütülen çalışmaları sonucunda, teknik ile ilgili minimum gereklilikler ve raporlamada kullanılacak terminoloji belirlenmiş ve mamografideki benzer şekilde BI-RADS (Breast Imaging and Reporting and Data System) sınıflama sistemini geliştirmiştir (73). Bu alışmalar sonucunda ortak hedef meme MR incelemenin gerçekleştirilmesi, yorumlanması ve raporlanmasına yardımcı olmaktır (64).

#### **4.1.1. Meme MRG Endikasyonları:**

##### **4.1.1.1. Operasyon ncesi Dönemde Tümör Evrelemesi:**

Meme kanserlerinin cerrahi tedavi öncesi dönemde, gerçek boyutunun ve multifokal/multisentrik odakların gösterilmesi bu sayede uygulanacak cerrahi yöntemin seçiminde MR inceleme mamografi, US ve fizik muayeneden daha stndir (74-81). Geniş olgu serileri ile yapılan çalışmalarda, MRG ile olguları yaklaşık üçte birinde konvansiyonel yöntemlerde izlenmeyen ek tümör odakları gösterilmiştir (63,77-79). MR incelemenin konvansiyonel yöntemlere diğer bir üstünlüğü pektoral kas ve göğüs duvarı invazyonu gösterebilmesidir. Ayrıca evreleme amaçlı yapılan bilateral meme MR incelemelerde karşı memede yaklaşık %3-5 oranında rastlantısal senkron tümör saptandığı bildirilmiştir (82). Tüm bu katkı ve üstünlüklerine rağmen meme MRG yöntemin olduğa 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 kuşkusuna varsa başvurulmalıdır (60). 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 bildirilmiştir (63,83,84).

#### **4.1.1.2. Erken Postoperatuar Dönemde Rezidüel Tümörün Gösterilmesi:**

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 gerekir. MRG konvansiyonel yöntemlerde rezidü izlenmeyen olgularda, memedeki tümör yükünü göstermede oldukça başarılıdır (85-87).

Postoperatuar erken dönemde gerçekleştirilen MR incelemelerde, operasyon lojunda seroma kavitesi izlenir. 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 düşündürür. Postoperatuar dönemde gerçekleştirilecek MR incelemesi değişik çalışmalara göre en erken operasyondan 14-28 gün sonra olmalıdır (64,87).

#### **4.1.1.3. Problemlili Mamografi, US veya Klinik Muayene Bulgularının Varlığında Tanı Amaçlı:**

Mamografide zaman zaman, ek çekimlere ve US incelemeye rağmen çözümlenemeyen şüpheli bulgular saptanabilmektedir. Bunlar çoğunlukla tek projeksiyonda izlenen şüpheli parankimal distorsiyonlar veya asimetric fokal yoğunluklardır. Benzer şekilde US incelemelerde de mamografik karşılığı olmayan şüpheli hipoeoik alanlar izlenebilir. Bulgular bazen belirsiz olabilir ve BI-RADS I ile BI-RADS IV arasında geniş bir yelpazede yorumlanabilir (60). Böyle durumlarda gerçekten bir lezyon olup olmadığının



ortaya konması amacıyla meme MRG gerçekleştirilebilir (88-89). MRG'nin problem çözücü olarak kullanımına diğer örnekler, mamografide 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 (60,90).

#### **4.1.1.4. Aksiler Lenf Nodu Metastazı Olan Olgularda Primer Tümörün Araştırılması:**

Meme kanserlerinin % 0.3-0.8'i ilk olarak primeri bilinmeyen aksiler lenf nodu metastazı şeklinde ortaya çıkarlar (64). Mamografi ve US ile primer tümörün gösterilemediği olgularda meme MRG endikasyonu vardır (91-93). MRG'nin böyle olgularda %75-86 olguda tümörü gösterebildiği bildirilmiştir (91,92).

#### **4.1.1.5. Neoadjuvan Kemoterapiye 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 (64). Yaygın tümörü bulunan olgularda mamografide 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 edilir (94-98).

#### **4.1.1.6. Yüksek Riskli Olgularda Tarama:**

Literatürde yüksek riskli olgularda meme MRG'nin rolünü araştıran bir çok çalışma mevcuttur (99-102). Ancak bunlarda hasta popülasyonları ve inceleme tekniğinde farklılıklar olduğu dikkati çekmektedir. BRCA gen mutasyonu bulunan olgularda meme kanserine yakalanma riski % 80 olup, kanser normal popülasyona oranla daha erken

yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Genç yaşlarda yoğun meme dokusu varlığı nedeniyle mamografinin yanlış negatif oranı artmakta ve bu olguların meme MRG ile taranması önerilmektedir. BRCA gen mutasyonlarının yanısıra, özgeçmişte 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 Li Fraummani sendromu ve Peutz Jeghers gibi hastalıkları olan kişiler yüksek riskli olarak kabul edilmektedirler. Yüksek riskli olgularda MRG tarama ile ilgili çok merkezli çalışmalar sürmekte olup ön sonuçlar yöntemin son derece başarılı olduğunu göstermiştir (99-102).

#### **4.1.1.7. Meme Kanserli Olgularda Tedavi Sonrası Gelişen Nükslerin Saptanması:**

Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan hastalarda, parankimal distorsiyon ve ödem nedeniyle memenin mamografi ve US ile değerlendirilmesi güçleşir. Tedavi görmüş kişilerde mamografinin duyarlılığı genel popülasyona göre son derece düşüktür. Mamografinin nükslerin ancak % 25-45'ini gösterebildiği bildirilmektedir (60,66,103). Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi sonrası skarın nüksten ayırt edilmesi ve nüks tümörün erken dönemde saptanması meme MRG'nin temel endikasyonlarından biridir. İlk gündeme gelişi de bu klinik uygulama ile olmuştur. Tedavi sonrası erken dönemde, radyoterapi gören meme ve skar dokusu diffüz ve yoğun, bazen yamalı tarzda kontrast tutulumu gösterir. Bu özellik ilk 18 ayda çok belirgindir ve bu süre içerisinde MRG inceleme önerilmez. Bu süreden sonra radyoterapinin fibrozis etkisine bağlı olarak normal parankimin kontrast tutulumu da baskılandığı için, MRG'nin duyarlılığı normal popülasyona göre yüksektir ve nüksleri saptamada son derece başarılıdır (64,104). Yanlış pozitif sonuçları önlemek için meme MRG'nin benign cerrahi girişimlerden 6 ay, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapiden 18 ay sonra planlanması önerilmektedir (105).

#### **4.1.1.8. Meme İmplantlarının Değerlendirilmesi:**

Mamografi ve US memeye yerleştirilen implant rüptürünü değerlendirmede oldukça yetersiz kalmaktadır. Su, yağ ve silikonun sinyal özelliklerinin farklı olması, MRG'yi diğer tüm yöntemlerden daha başarılı kılmaktadır. Ayrıca multiplanar görüntülemeye olanak tanınması nedeni ile MRG tüm implantın gösterilebilmesi ve radyasyon

içermemesi nedeni ile diğer görüntüleme yöntemlerinden üstündür. İmplant rüptürleri MRG ile % 90'nın üzerinde özgüllük ve duyarlılık ile tanınır. Meme MRG endikasyonları arasında tek kontrast madde gerektirmeyen uygulamadır.

#### **4.1.2. Görüntüleme Tekniği:**

Meme MR incelemenin teknik parametreleri dünyanın farklı bölgelerinde oldukça değişkenlik göstermektedir. Bazı araştırmacılar yüksek uzaysal rezolüsyona önem vermekte ve lezyonların morfolojik özellikleri ve kontrast tutan alanın şekline göre ayırıcı tanı yapmaya çalışırken (105-108) özellikle Avrupa kökenli pek çok yayında temporal rezolüsyon ve kontrast tutulum kinetikleri daha ön plandadır (74,109). Günümüzde kabul gören temel yaklaşım hem morfolojik hem de kinetik incelemeye olanak tanıyan kombine yaklaşımdır. Kinkel ve arkadaşları yukarıda adı geçen her iki grup araştırmacının parametrelerini kullanarak başarılı sonuçlar elde etmiştir. Benzer şekilde Schnall ve arkadaşları ortak parametreler ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (110). ACR Uluslararası Meme MR Çalışma Grubunun verilerine göre meme MR incelemelerde sağlanması gereken minimum teknik gereklilikler şu şekilde sıralanmıştır.

##### **4.1.2.1. Manyetik alan gücü :**

Meme MR inceleme sırasında kullanılacak MR cihazının manyetik alan gücünün en az 1 Tesla olması gerekmektedir (60,64). Ancak mümkünse 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 MR cihazı tercih edilmelidir (66).

##### **4.1.2.2. Meme MR incelemenin zamanlaması:**

Meme MR inceleme için en uygun dönem menstrüel siklusun 7.-17. günleri (tercihen 7.-10. günler) olarak bildirilmiştir (60,64,65,90). Bu periyot dışındaki dönemde hormonal etkiler nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar oluşabilmektedir. Özellikle kontrastlı dinamik meme MR incelemelerde, menstrüel fazın proliferatif fazında yanlış pozitif sonuçlara neden olan artmış kontrast tutulumu gösteren alanlar oluşmaktadır. Normal meme

dokusunda artmış kontrastlanma özellikle menstrüel siklusun birinci ve dördüncü haftalarında gözlenmektedir (72). Postmenapozal dönemde hormon replasman tedavisi olan kadınlarda tedaviye 6 hafta ara verildikten sonra çekim yapılması önerilmektedir (64). Bu süreler dikkat edilmeksizin meme MR inceleme yapılmış ve kuşkulu kontrast tutan alanlar mevcutsa incelemenin uygun zaman diliminde tekrarlanması gerekebilir.

#### **4.1.2.3. Hastanın pozisyonu ve koil seçimi:**

İnceleme pron pozisyonunda, tercihen her iki memenin içine girdiği; bazılarında kompresyonun da uygulanabildiği özel meme koilleri ile gerçekleştirilir. Kompresyon, solunuma bağlı hareket artefaktlarının azaltılması ve meme kalınlığının düşürülmesi nedeniyle yararlıdır. Ancak aşırı kompresyon lezyonların kontrast tutulumunu azaltabileceğinden kaçınılmalıdır (82). Her iki memeyi incelemek ve buna uygun koil seçiminde bulunmak karşılaştırmalı değerlendirmeye olanak tanınması ve karşı memeninde % 3-5 oranında malignite riski taşınması nedeniyle önemli bir üstünlük sağlar (82).

#### **4.1.2.4. Görüntüleme Planı:**

Bilateral görüntüleme yapılacaksa aksiyal, unilaterale görüntüleme yapılacaksa sagittal planlar tercih edilmelidir. Kardiyak ve respiratuvar hareket artefaktlarının azaltılması amacı ile "phase encoding" gradient yönü sagittal incelemelerde superoinferior, aksiyal incelemelerde ise soldan sağa olacak şekilde seçilmelidir.

#### **4.1.2.5. Sekanslar:**

Memede yer alan lezyonların sinyal karakteristiklerinin elde edilmesi amacı ile incelemeye T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler ile başlanır. Özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde kist, ödem, intramammarian lenf nodları ve bazı fibroadenomların hiperintens sinyal özellikleri ile ayırt edilmeleri kolaylaşır (90). Kesit kalınlığı tercihen 2 mm, en fazla 3 mm olarak önerilmektedir. Lezyonların saptanmasında ve karakterizasyonunda asıl önemi olan T1 ağırlıklı kontrastlı görüntüler, dinamik fazlı olarak elde olunmalıdır. Paramanyetik kontrast maddenin oluşturduğu T1 süresindeki kısalmaya daha hassas ve

spin eko sekanslara göre daha hızlı olmaları nedeni ile T1 ağırlıklı görüntüler gradient eko sekanslar ile elde edilir. Üç boyutlu volümetrik incelemeye olanak kılan FLASH, SPGR, T1-FFE gibi sekanslar, yüksek rezolüsyonlu olmaları ve multiplanar rekonstrüksiyona izin vermeleri nedeni ile tercih edilmelidir.

Kontrast tutan lezyonun, sinyal intensitesi yüksek olan yağ dokusundan ayırt edilebilmesi için yağa ait sinyalin ortadan kaldırılması gerekir. Bu amaçla ya kontrastlı ve kontrastsız kesitler tek tek birbirinden çıkartılır (postprocessing subtraction) ya da selektif yağ baskılama uygulanır (66,111). Subtraksiyon işleminde fibroglandüler dokunun da sinyali silineceğinden yalnızca kontrast tutan lezyonların sinyali kalır. Bu sayede çok küçük lezyonların saptanabilirliği artar. Ancak hareketli incelemelerde dijital çıkarma işleminde hata olur ve elde edilen görüntülerin değerlendirilebilirliği düşer. Bu nedenle yağ baskılamalı sekansların ve subtraksiyonun birlikte kullanımının daha yararlı olduğu belirtilmektedir (66).

Memenin MR incelemelerinde kontrast madde olarak bolus olarak IV yolla verilen 0,1-0,2 mmol/kg Gd DTPA kullanılır. Heywang ve arkadaşlarının farklı gadolinyum dozlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada en ideal doz miktarının 0,16 mmol/kg olduğu belirlenmiştir (112). Bu konuda yapılan çalışmalar yeni ve daha duyarlı kontrast madde arayışını sürdürmektedir. Rydland ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Clariscan® olarak bilinen demir oksit partikülleri ile yapılan bir çalışma özellikle yüksek dereceli tümörleri tanınabileceğini savunmaktadır (113). Ancak günümüzde hala en güvenilir kontrast madde gadolinyum bileşikler olarak kabul edilmektedir.

#### **4.1.2.6. Yüksek uzaysal ve temporal rezolüsyon:**

Meme incelemelerinde lezyonların morfolojik değerlendirilmesinin yapılabilmesi için uzaysal rezolüsyon, kontrast tutulum paterninin belirlenebilmesi için ise temporal rezolüsyonun yüksek olması gerekmektedir. Yüksek uzaysal rezolüsyon için piksel boyutunun 1 mm'den az, görüntüleme alanının dar ve kesit kalınlığının 3 mm'den az olması gerekir (64,66). Ancak bunlar oldukça yavaş, ortalama 4-5 dk süren sekanslardır. Kontrast tutuluş kinetiklerinin değerlendirilmesi için temporal rezolüsyonun yüksek yani hızlı sekanslar tercih edilmelidir. Önerilen yaklaşım her iki yönden de taviz verilerek

ortak noktada buluşulmasıdır (90,111). Kombine yaklaşımda, kontrast madde enjeksiyonu sonrasında ilk iki dakika içinde yüksek rezolüsyonlu bir görüntü elde edilir. Bu şekilde komşu fibroglandüler doku kontrast tutmadan önce, erken ve hızlı boyanan malign lezyonları saptamak, daha sonra tekrarlanacak hızlı sekanslar ile kontrast tutuluş paternini belirlemek mümkün olacaktır.

#### **4.1.2.7. Kontrendikasyonlar:**

Tüm MR incelemelerde olduğu gibi, vücutlarında kardiyak pacemaker, metalik oküler fragmanlar, ferromanyetik vasküler klipsler, metalik implantlar bulunan kişilere meme MR kontrendikedir. Meme koruyucu operasyonlarda yerleştirilen metalik klipsler kontrendikasyon oluşturmaz. Ancak klipslerin oluşturduğu artefaktlar nedeni ile operasyon bölgesinde kontrast tutan küçük lezyonlar gözden kaçabilir (64).

### **4.1.3. Değerlendirme Kriterleri:**

Saptanan lezyonun MR inceleme ile değerlendirilmesi iki esas kriter yolu ile yapılır:

#### **4.1.3.1. Morfolojik kriterler:**

Meme MR incelemede kontrast tutan lezyona tam olarak uymayan ve boyutu 5 mm'den küçük noktasal odak *foküs* olarak adlandırılır (114,115). Bu odaklara premenopozal dönemde siklusun uygun gününde çekim yapılmış ve postmenopozal HRT alan olgularda daha sık rastlanır. Foküsler genellikle bilateral, dağınık ve çok sayıdadır (64). Kontrast ile boyanma yavaş ve düşük intensitelidir. Bu odaklara MR incelemede rastlanma olasılığı çalışmalarda % 16-19 olarak bildirilmiştir (114,115). Bu odaklar sıklıkla hormonal değişiklikler sonucu oluşur ve eğer eşlik eden başka bir bulgu yoksa takip ve tedavi gerektirmediği savunulmaktadır (64). Ancak bilinen meme kanseri varlığı halinde bu odakların öncelikle DCIS açısından anlamlı olduğu bildirilmektedir (114).

**Kitleler** T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerde şekillenen çevre dokudan net sınır özellikleri ayrılan lezyonları tanımlar. Kitlelerin şekilleri tanımlanırken oval, round, poligonal, lineer, dallanan ve spiküler lezyonlar olarak, konturları tanımlanırken ise iyi sınırlı ve düzensiz sınırlı lezyonlar olarak gruplandırılır (2). Kitlelerin kontur özelliklerinin MR

inceleme ile doğru değerlendirilebilmesi için incelemenin uzaysal rezolüsyonun yüksek olması gereklidir. Kitlenin kontrast madde tutuş paterni homojen, heterojen, halkasal ya da santral tipte veya septasyonlu olabilir (2,73). Kitlenin kontrast madde tutuş kinetiği ise sentrifugal (patlama şeklinde) ya da sentripedal (santrale doğru) olabilir. Kontrast madde verilmesini takiben erken dönemde halkasal kontrast tutarak olarak en son santral kesimin kontrastlandığı davranış şekli malign lezyonlar için en spesifik bulgulardan biridir (1,108). Lezyon içi kontrastla boyanan septaların varlığı neo-anjiogenez ve malignite bulgusudur. Buna karşın kitle içinde kontrast tutmayan septaların varlığı fibroadenom için tipik bir bulgu olarak bildirilmiştir ve varlığında lezyonun kesin benign olarak değerlendirilmesi gerektiği savunulmaktadır (90,108).

***Kitlesel 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. Kitlesel olmayan kontrast tutulumları şekillerine göre yedi başlık altında toplanmaktadırlar (73):

- 1) **Fokal:** Bir kadranın % 25' inden azını kaplayan.
- 2) **Lineer:** Bir duktusa uymayan çizgisel.
- 3) **Duktal:** Bir duktus seyrine uyacak şekilde bazen dallanan çizgisel.
- 4) **Segmental:** Bir duktus ve dallarının kapladığı alana uyan ve tepesi meme başını gösteren üçgen şekilli.
- 5) **Bölgesel:** Duktal dağılıma uymayan ve geniş alanı kaplayan.
- 6) **Multipl bölgesel:** En az iki farklı bölgede geniş bir alanı kaplayan, yamalı.
- 7) **Diffüz:** Tüm memeyi kaplayan.

Bu tür lezyonların değerlendirilmesinde diğer parametreler; bulguların bilateral ve simetrik olup olmadığı ve tarif edilen alan içerisindeki kontrast tutulumunun homojenitesidir. Dallanan bir duktusa uyan şekilde lineer veya segmental bir alanda kaldırım taşına benzeyen nodüler şekilli kontrast tutulumu DCIS için oldukça anlamlı bir bulgudur. Bunun yanısıra fibrokistik hastalıkta da saptanabilir (2,64). Bölgesel kontrast tutulumu hem malign hem de benign lezyonlarda saptanabilen non-spesifik bir bulgudur. Diffüz kontrast tutulumu öncelikle benign olarak değerlendirilir ancak lobüler meme karsinomu ya da inflamatuvar karsinomlarda da görülebileceği akılda tutulmalıdır (66,90).

BI-RADS sınıflama sistemine göre morfolojik kriterler arasında yer alan ve varsa raporda belirtilmesi gereken diğer bulgular şunlardır (73,111):

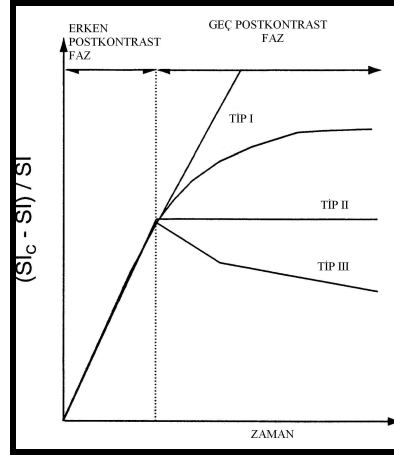
- 1) Meme başında retraksiyon
- 2) Meme başı invazyonu
- 3) Ciltte fokal veya diffüz kalınlaşma
- 4) Cilt invazyonu
- 5) Ödem
- 6) Lenfadenomegali
- 7) Pektoral kas invazyonu
- 8) Göğüs duvarı invazyonu
- 9) Hematom, kist ya da anormal sinyalsiz alanlar
- 10) T1 ağırlıklı sekanslarda hiperintens duktuslar

#### **4.1.3.2. Kontrast maddenin dinamiği ile ilgili kriterler:**

İntra-venöz gadolinyum enjeksiyonu, meme MR incelemenin duyarlılık ve özgüllüğünü artırmaktadır (1). Malign lezyonların büyük çoğunluğu yoğun miktarda kontrast ile boyanma göstermektedir. Üç mm boyutun üzerindeki karsinomlar anjiogenetik faktörler salgılamaktadırlar ki bu faktörler yeni damar yapımı arterio-venöz şant ve perivasküler kılıf oluşumu için gereklidir. Ekstrasellüler aralığın hacimsel artışı, interstisyel basınç artımı, sitokinlerin etkileri sonucu kapiller permeabilitede artış anjiogeneze varlığı ile birlikte malign lezyonların benign lezyonlara kıyasla daha hızlı kontrast ile boyanmasına neden olur (1,116). Bir diğer ifadeyle kontrast madde kinetiği ya da zaman sinyal intensite eğrileri lezyonların karakterizasyonunda kullanılan en önemli parametrelerden biridir. Bu incelemenin yapılabilmesi için memenin kısa sürede birkaç defa ard arda görüntülenmesi gerekir (60,66). Zaman sinyal intensite eğrisi elde edilen dinamik serilerde, post-processing işleme izin veren iş istasyonları ya da MR cihaz monitörü üzerinde, lezyon üzerinde standart ölçüm alanı (region of interest:ROI) adı verilen örnekleme penceresi yerleştirilerek yapılır. Standart ölçüm alanı (ROI) lezyonun en fazla kontrast tutan bölümlerine yerleştirilir ve birden fazla bölgeden örnekleme yapılır. En kuşkulu olan eğri temel alınır. Standart ölçüm alan (ROI) büyüklüğü en az 3 piksel boyutta olmalıdır (73).



Elde olunan kinetik eğriler iki aşamada değerlendirilir. Bolus enjeksiyon sonrası erken dönemde (ilk 2-3 dakika) sinyal artış hızı ve geç dönemde sinyal intensitesinde görülen değişiklikler (64). Erken evrede sinyal intensite artış hızı yavaş, orta veya hızlı olabilir. Geç evrede ise sinyal intensitesi artmaya devam edebilir (persistan = tip1), aynı seviyede kalabilir (plato = tip2) veya azalabilir (washout = tip3) (109) (Şekil 4). Tip 1 paternin benign, tip 3 paternin malign, tip 2 paternin ise hem benign hem de malign lezyonlarda görülebileceği bildiren çalışmalarda duyarlılık %81, özgüllük ise % 83 olarak belirlenmiştir (64). Malign lezyonlarda çoğunlukla sinyal intensitesi 90-120 saniye içerisinde başlangıç seviyesinin iki katına (%100) veya daha fazlasına çıkar ve 3-5 dakika sonra hızlı yıkanma (washout) olur (64,109).



Şekil 4. Meme lezyonlarının dinamik MR incelemede, kontrast tutulum paternleri

Dinamik kontrast tutuş eğrilerinin incelenmesi meme MR özgüllüğünü belirgin olarak arttırmıştır ancak yine de malign ve benign lezyonların kontrast tutuş paternleri benzerlik gösterebilmekte ve bu nedenle dinamik incelemeler ile lezyonların karakterizasyonu sınırlı kalmaktadır (109). Yanlış negatif sonuçlar DCIS, invaziv duktal ve bazı tubuler karsinomlarda, yakın tarihli kemoterapi öyküsü bulunan olgularda görülebilmektedir. Bu lezyonlar benign tipte ve düşük yoğunlukta kontrast tutabileceği gibi hiç kontrast tutulumu göstermeyebilir (111,117). Buna karşılık fibroadenom, proliferatif tip fibrokistik değişiklikler, yakın tarihli operasyon veya radyoterapi öyküsü, yağ nekrozu, hormonal değişiklikler, mastit, duktal atipi, papillom, sklerozan adenozis, radyal skar, lobüler neoplazi ve intramammarian lenf nodu gibi bazı lezyonlar yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (64,66,90,111,117). Sonuç olarak zaman sinyal intensite eğrilerinde malign ve benign meme lezyonlarının davranış biçimleri çakışmaktadır. Bu

eğriler kullanılarak benign ve malign lezyonları ayırt etmek henüz mümkün değildir (1,118).

## **4.2. DİFÜZYON AĞIRLIKLIL MRG:**

### **4.2.1. Temel Fizik Prensipler:**

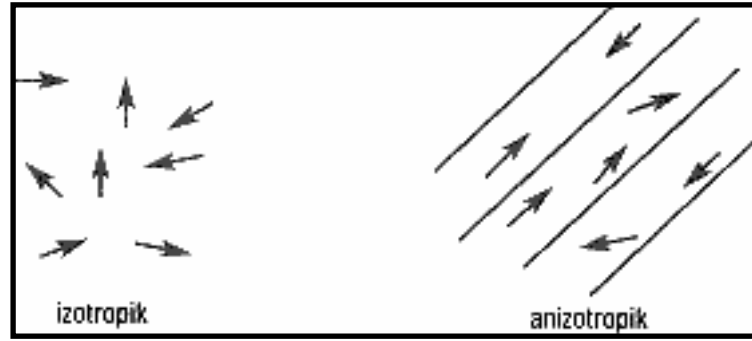
Difüzyon, moleküllerin termal enerjileri ile oluşan gelişigüzel hareketidir. Basit bir fizik prensip olmasına rağmen fizyolojik fonksiyonlar açısından oldukça önemlidir. Hücre içine glukoz ve oksijen gibi önemli metabolitlerin girişi, kapillerlerden hücreye doğru sıvı ortamda gerçekleşen difüzyonel harekete bağlıdır. Difüzyonel hareket moleküllerin intrinsek kinetik enerjileri sonucu gelişen randomize moleküler hareket sonucu oluşur. 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 gerçekleşir. Net difüzyon yönü suda çözünen moleküller için konsantrasyon gradienti yönünde; konsantrasyon gradienti bulunmayan su molekülleri için randomize olarak gerçekleşir. Su moleküllerinin başlangıç noktasından uzağa yönelen bu serbest hareketini ifade eden bu etki “suyun self difüzyonu” olarak tanımlanır. MRG suyun bu hareketini değerlendirebilmek için ideal bir görüntüleme yöntemidir çünkü difüzyonel hareketi etkilemeden hidrojen atomu nükleuslarının manyetizasyonu manipüle edilebilmektedir (119). Difüzyon etkilerinin MRG sinyali üzerinde oluşturduğu değişiklik ilk kez spin eko sekanslar aracılığı ile Hahn tarafından tanımlanmıştır (119). Sonraki yıllarda MRG ile difüzyonu değerlendirmek amacı ile çalışmalar sürdürülmüştür (119). Le Bihan ve arkadaşlarının hücresel düzeyde vücut sıvılarının hareketi hakkındaki yaptıkları öncü çalışmalarından sonra bu konu yoğun olarak araştırılmıştır. Bu tür hareket “intravoksel coherent motion” (IVCM) ve “intravoksel incoherent motion” (IVIM) olarak sınıflanmış olup difüzyonel hareket IVIM grubu içinde değerlendirilmektedir (5,6). Normal şartlarda difüzyon her yöne doğru gerçekleşebilir (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) sınırlandırılmıştır (kısıtlanmış difüzyon) (120-123).

Canlı dokularda hücre membranları arasında taşınan maddenin büyüklüğü difüzyon katsayısı (“diffusion coefficient”) ile ifade edilir. Biyolojik sistemlerdeki difüzyonun

sürekliliği, dokuların difüzyon değerlerini karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle biyolojik dokularda difüzyon için görünen (“apparent”) difüzyon, ve difüzyon katsayısı için de görünen difüzyon katsayısı (ADC: “apparent diffusion coefficient”) terimi kullanılır (5,6,119). Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere de bağlıdır.

Dokular içerisinde difüzyon iki şekilde gerçekleşir: 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) gerçekleşir. Hücre içinde mikro yapıları belli bir düzende yerleşmiş olan dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olabilir. Bu difüzyona ise anizotropik difüzyon adı verilir (örneğin aksonlar çevresinde) (124) (Şekil 5).

Günümüzde difüzyon görüntüleme lezyonların karakterizasyonunda, kistik ve ödematöz değişikliklerin ayırımında, tedaviye yanıtın belirlenmesi amacı ile tümör çalışmalarında, hiperakut dönemde inme tanısını koymada kullanılmaktadır (119). Beyaz cevherde myelinizasyonun belirlenmesi, dismyelinizan ve demyelinizan hastalıkların değerlendirilmesinde anizotropik difüzyon ve difüzyon tensor incelemenin yeri araştırılmaktadır (119).



Şekil 5. İzotropik ve anizotropik difüzyon

#### **4.2.1.1. Randomize Hareket:**

Difüzyon fiziğinin kalbini moleküllerin randomize hareketi oluşturur (119). Randomize termal hareket, su moleküllerinin sıvı ortamda birbirlerine çarpmaları sonucu oluşan

defleksiyon ve rotasyon hareketleri ile her çarpan su molekülünün pozisyon değiştirmesi esasına dayanır (119). Bir konsantrasyon gradienti yönünde partikül hareketi ile oluşan difüzyonel hareket Fick's kuralı ile tanımlanmıştır:

$$\mathbf{Fick's\ kuralı: } J = (-D) \times (\Delta C)$$

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

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

**D:** Difüzyon katsayısı

Randomize harekette partiküllerin net akım yönü yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğrudur ki, bu basit bir fizik kuralı ile açıklanır; başlangıçtaki yüksek konsantrasyonlu başlama bölgesinde birim alanda daha çok partikül bulunur. Fick's kuralı kullanılarak kompleks matematik işlemler sonucu difüzyon katsayısının bağımlı olduğu parametreler hesaplanmıştır (119):

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

**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 kalır. Bu durumda tek bir su molekülünün randomize hareketi öngörülemez. Ancak "n" sayıda step sonrasında bir grup (çok sayıda) su molekülünün bir düzlemde oluşturacağı hareket öngörülebilir. Elde olunan grafik; step sayısının karekökü ile orantılı olarak artan parabolik bir eğridir. Moleküller başlangıç noktasından başlayarak her yöne eşit birimde uzaklaşır. Step sayısı arttıkça daha az molekül başlangıç noktasının yakınında kalır elde edilen eğri yatay eksene yaklaşır. Sonuç olarak kısa mesafede difüzyonel hareket oldukça etkin, uzun mesafede bir o kadar inefektiftir. Bunu bir örnek yardımıyla rakamlarla ortaya koyacak olursak; kapiller düzeyde kan akımı 1 mm/sn'dir ve moleküller 20 msn'de 20µm yol alırlar. Difüzyon katsayısı (D)  $10^{-5}$  cm<sup>2</sup>/sn (bu değer, beyin için tipik bir değerdir) olan bir ortamda aynı mesafeyi kat etmek için 200 msn süreye ihtiyaç vardır. Sonuçta suyun

difüzyonel hareketi kısa mesafelerde daha etkin olup, MRG ile ölçülebilir sinyal değişikliğine yol açmaktadır.

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

Bilindiği gibi RF puls uygulanan spinler, longitudinal manyetizasyonlarını kaybederler ve transvers manyetizasyonları oluşur, presesyon frekansı da an manyetik alana bağımlı olarak değişir. Her spin kendi eksenini etrafında dönerken lokal manyetik alan ve buna bağlı küçük bir sinyal oluşturur. Net sinyal ise tüm spinlerin toplam etkilerinin ortak sonucudur. Ana manyetik alan homojen değilse, bazı spinlerin presesyon frekansı daha hızlı olur ve faz kayması oluşur. Faz kayması oluşan net sinyali azaltır, zamanla faz kayması artarken oluşan sinyal buna bağlı olarak daha da azalır. Oluşan bu sinyalin düşüşünü şu şekilde formüle edebiliriz;

$$S(t) = A(t) \times S_0$$

**S(t):** Sinyal düşüşü

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

**S<sub>0</sub>:** Azalmamış, başlangıçtaki net sinyal

Elde edilen formülde A(t) ile belirtilen sinyal atenuasyon faktörü transvers relaksasyon ile bağımlıdır. Eksternal manyetik alan içerisindeki spinlerin oluşturduğu sinyal iki etkiye bağımlıdır;

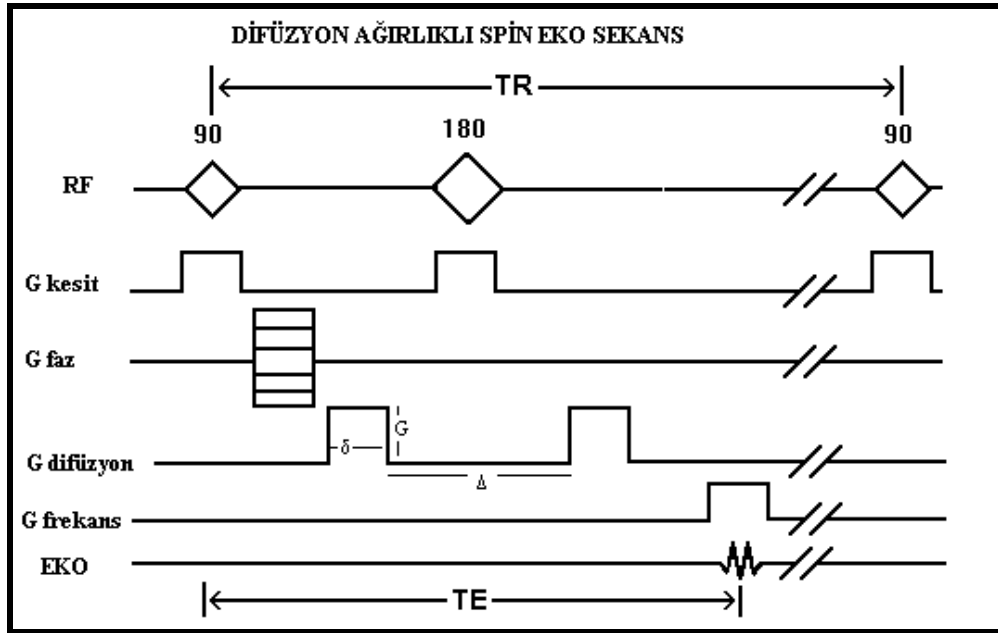
1) Su molekülleri gibi hareket eden spinler; manyetik alan içerisinde konumlarını değiştirir ve manyetik alanda inhomojenizasyona neden olurlar.

2) Spinlerin ortamdaki difüzyonel hareketine bağımlı olarak yeni lokalizasyonlarda eksternal manyetik alan gücü ilk lokalizasyonlarına göre farklılık gösterir.

Bu etkilerden ilki T2 relaksasyona ikincisi ise direkt olarak difüzyon sonucu oluşan yer değişikliği ile ilişkilidir. MRG'de sinyal kaybı oluşturan her iki etkide moleküllerin randomize termal hareketi sonucu oluşur. Oluşan bu sinyal kaybının konvansiyonel MRG sekanslarında oluşan sinyale katkısı çok küçüktür. Ancak MRG sistemlerindeki son gelişmeler, su moleküllerinin difüzyonel hareketini göstermeyi başarmıştır.

### **4.2.1.3. Difüzyon MRG'nin Elde Edilmesi:**

Difüzyon hareketlerini MRG'de görüntüleyebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradiyentler gereklidir (4,7). Güçlü manyetik gradientleri belli yönlerde (x,y,z eksenlerinde) harekete geçirerek "su difüzyonu" baskın kontrast mekanizması haline getirilir ve bu da direkt olarak görüntülenir. Difüzyon ağırlıklı ilk sekans 1965 yılında Stejskal ve Tanner tarafından tanımlanmıştır (119,124,125). Bu araştırmacılar T2 ağırlıklı spin eko sekansına ek olarak eşit ve zıt yönde iki gradiyent pulsu kullanılmıştır. Moleküller  $180^\circ$  RF pulsuna simetrik yerleştirilmiş bir çift gradiyent pulsu ile manyetize edilirler (Şekil 6).



**Şekil 6. Spin eko difüzyon MR diyagramı. G: gradientin gücü,  $\delta$ : gradientin süresi,  $\Delta$ : iki gradient pulsu arasındaki süre.**

Su molekülleri manyetik alan gradiyenti yönünde hareket ettikçe, ne kadar uzağa hareket ettiklerine bağlı olarak sabit moleküllere oranla transvers manyetizasyonda faz kayması oluştururlar. 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 oluşur. Kantitatif olarak, sinyal yoğunluğunun birim hacim (voksel) başına düşen miktarı şu formülle hesaplanabilir (3,8,119):

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

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

**SI<sub>0</sub>**: T2 ağırlıklı 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 gelir:

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

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) kontrast sinyal yoğunluğunun düşmesiyle oluşmaktadır. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradiyent şiddeti “b” değeri ile ifade edilir. “b” değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. 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 T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, “b=1000” x,y,z eksenlerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır (3,8,126).

Bir başka şekilde ifade edilirse; yüksek “b” değeri uygulanarak elde edilen kaynak görüntüler difüzyon ağırlıklı görüntüler olarak adlandırılır. Bu değer seçilerek elde edilen difüzyon görüntüleri tanısal yorumlamalar için çoğunlukla yeterli olmaktadır. “b” değeri şu formülle ifade edilir (7,8,119,124,125):

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

**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 edilir. Bu grafiğin negatif eğimi ADC değerini verir. ADC ölçümlerinin doğruluğu “b” değerinin hem büyüklüğü hem de sayısı ile ilgilidir. İki farklı “b” değeri için ADC değeri şu şekilde formülize edilebilir (31,81,119,125):

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

Rutin kullanımda uygulanan difüzyon gradiyentine dik olarak uzanan fibrilli yapılarda (örneğin beyaz cevher) normal difüzyonel hareket kısıtlanmış olarak gözükmemektedir ve difüzyon kısıtlanması yapan patolojileri (örneğin akut iskemi) taklit edebilmektedir. Bu nedenle üç ya da daha fazla eksendeki anizotropik difüzyon bilgisini ortalaması “trace” ağırlıklı görüntüleme olarak şekillendirilir ve anizotropik etkiden göreceli olarak bağımsızdır (3,8,126). Öte yandan ADC haritası doku difüzyonundaki göreceli farka dayanmaktadır ve ADC değerinin ölçümüne olanak tanımaktadır. ADC haritası sinyalini oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür; bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri = düşük sinyal; hızlı difüzyon = yüksek ADC değeri = yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritası sinyal değerlerinin DAG’dekinin tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir; yani kısıtlanmış difüzyon DAG’de yüksek, ADC haritasında düşük sinyalli; hızlı difüzyon DAG’de düşük ADC haritasında yüksek sinyalli izlenir.

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 görülür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. T2 parlama etkisinden kurtulmanın en kolay ve güvenilir yolu ADC haritanın değerlendirilmesidir (127). 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 azaltılabilir. Uzun TE değeri kullanıldığında gradiyent kullanım süresinin uzar ve T2 etkisi belirginleşir. T2 etkisini azaltmak için TE süresi kısaltılmalıdır (119). Bu da gradiyent gücü artırılarak sağlanabilir. Yine eksponansiyel imajlar da bu artefaktan kurtulmanın bir başka yoludur (119). Eksponansiyel imajlar difüzyon ağırlıklı imajların "b=0" olan T2 imajlara bölünmesi ile elde edilir.

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 olabilir. Hasta hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan, hayalet (ghosting) artefaktları oluşturur. 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 (128). Ancak bu teknikte difüzyon gradientleri faz kodlama yönünde uygulanırsa daha etkili bir yarar sağlanır. Ayrıca yüksek "b" değerlerinde "eddy current" etkisinin belirginleşeceği akılda tutulmalıdır.

#### **4.2.1.4. Difüzyon MRG' nin Klinik Kullanım Alanları:**

DAG'nin klinikte en önemli ve yaygın kullanım alanı akut serebral iskeminin hiperakut dönemde tanısıdır (8,130). 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 gösterilmiştir (129). Difüzyon MR görüntüleriyle akut stroke semptomlarının başlamasından sonraki ilk 6 saat içinde %94-100 duyarlılık,

%100 özgüllük oranları ile infarkt alanının saptanabildiği bildirilmiştir. İskemi başlangıcından 2 saat sonra duyarlılığın %100'e yakın olduğunu bildiren yayımlar da vardır (130). 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 durur. Hücre içine Na<sup>+</sup> ve su geçişi olur ve sitotoksik ödem gelişir. İntra-sellüler su molekülünün difüzyonu hücre membranı tarafından kısıtlanmış olur. Kısıtlanmış difüzyon ADC değerlerinde azalmaya ve difüzyon görüntülerde sinyal artışına neden olur. Böylece akut infarkt DAG' de hiperintens görülür. Birinci haftanın sonunda bu parlaklaşma azalmaya başlar ve 7-14 gün sonra ADC değerleri normale dönmeye başlar. Bu fenomen 'psödonormalizasyon' olarak adlandırılır. Ondördüncü günden sonra geç subakut-kronik fazda infarkt alanında ansefalomalazi ve gliosis geliştikçe difüzyon görüntülerde hipointens ADC haritada hiperintens sinyal özelliği kazanır (130). DAG'nin diğer bir yararlılığı sitotoksik ödem ile vazojenik ödemi birbirinden ayırt edebilmesidir. Bu sayede akut-subakut infarkt ayırımı yapılabilir. DAG perfüzyon görüntüleme ile beraber kullanılırsa henüz hücre ölümü gerçekleşmemiş ama risk altında olan dokuları (penumbra) belirlemek mümkün olur (131).

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 değerlendirilir (132). 1990'ların sonlarında beyin matürasyonun değerlendirilmesinde DAG'nin değerli bilgiler verdiğini bildiren çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (121,122). 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 tanınır (133). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki Creutzfeld-Jacob hastalığı ve herpes ensefalitinde DAG konvansiyonel T2 ağırlıklı görüntülerden daha duyarlıdır (134). 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 BOS'a benzer hipointens izlenmektedir. Böylelikle DAG, menenjitte oluşan ekstra-aksiyal kolleksiyona konservatif tedavi ya da drenaj cerrahisi yapılmasına karar vermede rol oynamaktadır (135). Ayrıca konvansiyonel MRG ile çoğu zaman epidermoid tümör ve araknoid kist ayırt edilemez (136). 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 (135).

Yeni teknik gelişmeler sayesinde, son zamanlarda yapılan çalışmalarda DAG'nin beyin tümörlerinin sellüleritesini göstermede ve gliomları evrelemede yararlı bilgiler sağladığı bildirilmiştir. Histopatolojik çalışmalar ile malign tümörlerin benign tümörler ile karşılaştırıldığında daha yüksek sellüleriteye sahip oldukları bilinmektedir (137). Bu sellülerite dansite farklılığı DAG'ye yansımaktadır. Yapılan değişik çalışmalarda karaciğer, pankreas, over, serviks, prostat ve meme gibi değişik bölgelerdeki 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 belirtilmiştir (9-23). Malign meme tümörleri yüksek sellülerite ve düşük ADC değerleri göstermektedirler (9-13). Hücre zarı yapısı, hücre zarındaki aktif transport ve malign hücredeki sıvı akımının patolojiye doğru olması ADC değeri ve tümör sellüleritesi ilişkisinde etkili olmaktadır (9-13,14,16,18,19-23). Ayrıca bazı hayvan deneyleri göstermiştir ki meme kanserinin kemoterapiye olan yanıtı, erken dönemde ADC değerlerinde artış ile saptanmakta olup bu bulgu boyutsal değişiklikten çok önce ortaya çıkmaktadır (138). Pilot deneme çalışmaları tüm gövde difüzyon ağırlıklı MRG ile kanser taraması da yapılabildiğini bildirmektedir (9)

## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

Haziran 2004 – Ağustos 2005 tarihleri arasında, meme MR incelemesi için MRG ünitesine başvuran, mamografi ya da ultrasonografi yöntemi ile meme kitlesi varlığı saptanan, mevcut kitle boyutları 1,5 cm veya üzerinde olan, klinikçe meme MR incelemeleri talep edilen ve rutin meme MR inceleme yanında difüzyon MR inceleme yapılan 37 erişkin kadın hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri malign-benign lezyon ayrımı konusunda konvansiyonel meme görüntüleme yöntemleri ile yorum yapılamayan, meme koruyucu tedavi sonrasında nüks lezyon kuşkusu varlığı olan ya da dens meme dokusu içerisinde lezyon yaygınlığı araştırılan BI-RADS IV ve V lezyonlar olarak belilendi. Kontrol grubu olarak MRG'de lezyon saptanmayan bireyler ve lezyon saptanan hastalarda sağlıklı diğer meme değerlendirmeye alındı. Premenopozal dönemdeki hastaların MR incelemeleri menstrüel siklusun ADC değerleri üzerindeki olası etkilerinden kaçınmak için siklusun 2. ve 3. haftalarında gerçekleştirildi. Bu çalışma öncesinde anabilim dalı akademik kurulundan ve fakülte etik kurulundan izin alınmıştır (Ek I). Her hasta MRG öncesinde bilgilendirilmiş ve inceleme öncesinde bilgilendirilmiş onam formu elde edilmiştir (Ek II).

Tüm hastaların meme MR incelemeleri, bölümümüzde bulunan 1,5 Tesla MR cihazı (Gyrosan Intera, Philips, ACS-NT) ile gerçekleştirildi. Konvansiyonel sekanslar 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 pron pozisyonda standart meme koili kullanılarak 35 cm görüntüleme alanı (=FOV) ile elde edildi. Kontrast öncesi TSE T1 SPIR ağırlıklı görüntüler için TR:550 msn, TE: 11 msn, matriks: 256x256, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0,3 mm olan kesitler; TSE T2 SPIR ağırlıklı görüntüler için ise TR:4220 msn, TE: 120 msn, matriks: 256x256, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 0,3mm olan kesitler elde edildi. Olgular MRG cihazı içine alınmadan önce kontrast madde enjeksiyonu için antekubital vene 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 ile elde edildi. Gadolinyum içeren kontrast madde IV olarak 0,1-0,2 mmol/kg dozda manuel olarak 20 sn içinde verildi. Elde olunan dinamik görüntüler Philips MR 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 edildi. İşlenmemiş başlangıç dinamik seri görüntüleri bölümümüzde bulunan iş istasyonuna (Easyvision-M, Philips, ACS-NT) dijital ortamda aktarılarak lezyonların zaman sinyal intensite eğrileri çizdirildi. Difüzyon ağırlıklı MR görüntüler, 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: 5200/105 msn; matriks: 128x128; görüntüleme alanı (=FOV): 240 mm; kesit kalınlığı: 5mm; kesitler arası gap: 1,5 mm. Her iki meme 22 kesitte incelendi. Her bir kesit için  $b=0$  ve  $b=1000 \text{ mm}^2/\text{sn}$  olan iki farklı  $b$  değeri kullanıldı. Difüzyon gradientleri birbirine dik olarak 3 ayrı yönde (x,y,z) uygulandı. Her kesit için 5 görüntü, toplam olarak 110 görüntü elde edildi. Difüzyon ağırlıklı görüntüler 26 sn.'de elde edildi. Elde edilen her kesite ait 5 görüntüden oluşan difüzyon grubu sırasıyla  $b=0$ , x, y, z yönlerinde anizotropik ve izotropik (= trace) difüzyon kesitlerinden oluşmaktaydı. MR cihazının konsolunda, özel bir program aracılığı ile ADC değerleri otomatik olarak ölçülerek ADC harita görüntüler hazırlandı ve bölümümüzde bulunan dijital arşivleme sistemine (=PACS = picture archiving and communication system) tüm görüntüler gönderildi.

Tüm konvansiyonel ve difüzyon MR görüntüleri 2 radyolog tarafından değerlendirildi. Bu değerlendirmede anormal kontrast tutulumu gösteren meme lezyonlarının varlığı ve yaygınlığı, lezyonlara karşılık gelen meme dokusunda difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlılığı olup olmadığı ve ADC haritasında yapılan ölçüm değerleri dikkate alındı.

ADC ölçümleri, alanı  $25,0 \text{ mm}^2$  olan standart ölçüm alanı (ROI) kullanılarak yapıldı. ADC ölçümü sırasında tümörlerin nekrotik ve kistik komponentleri ölçümleme alanı dışında bırakıldı. ADC ölçümleri her olguda lezyon ve normal meme parankiminde olmak üzere üçer kez ölçüldü ve her lokalizasyon için aritmetik ortalama alınarak sayısal bir değer saptandı. ADC değeri standart ölçüm alanı (ROI) içinde standart deviasyonu ile beraber ölçüldü. Elde olunan ADC değerleri histopatolojik sonuçlar ile Benferroni korelasyonu ile düzeltilmiş Mann Whitney U testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. “p” değerinin  $<0,01$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR:

Hastaların yaşı 22-74 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 47,05 olarak saptandı. Hastalardan 17 tanesi düzenli olarak adet görmekte (% 45,9), 17 tanesi postmenapozal dönemde (% 45,9) ve 3 tanesi perimenapozal dönemde (% 8,1) idi. Yirmi bir hasta meme görüntüleme departmanımıza ele gelen kitle şikayeti ile (% 56,8) geriye kalan 16 hasta ise rutin kontrol amacı ile (% 43,2) başvurdu. Konvansiyonel meme görüntüleme yöntemlerinden hastaların 35'i hem mamografi hem de meme US ile değerlendirilirken, 2 hasta yalnızca meme US inceleme ile değerlendirildi. Yapılan mamografi ve/veya meme US incelemelerde hastalardan 12 tanesinin meme paterni BI-RADS 3 ve 4 (% 32,4), 15 tanesinin BI-RADS 2 (% 40,5) ve 10 tanesinin BI-RADS 1 (% 27,0) olarak izlendi.

Mamografi incelemeye 9 lezyon (% 25,7) asimetrik dansite artımı, 5 lezyon (% 14,3) yüksek dansiteli ve düzgün sınırlı, 9 (% 25,7) lezyon düzensiz, mikrobüler sınırlı ve yüksek dansiteli, 5 lezyon (% 14,3) ışınal konturlu, 1 lezyon (% 2,9) ise doku distorsiyonu olarak yansıdı. Altı hastada (% 17,1) mamografide lezyon saptanmadı. Ultrasonografik olarak yapılan incelemede 19 lezyon (% 51,3) irregüler sınırlı, heterojen-hipoekoik iç yapıda ve posterior akustik gölgelenmesi bulunan lezyonlar olarak, 7 lezyon (% 18,9) düzgün ancak mikrobüle sınırlı, derinlik/genişlik oranı yüksek olarak, 5 lezyon (% 13,5) kist-solid ayrımı yapılamayan düzgün konturlu hipoekoik lezyonlar olarak, 1 lezyon (% 2,7) ise meme dokusundan güçlükle ayırt edilebilen infiltratif paternde olarak izlendi. Beş hastada (% 13,5) ultrasonografi ile lezyon saptanmadı. Lezyonlar konvansiyonel meme görüntüleme yöntemleri ile 13 hastada sağ memede (% 35,1), 21 hastada sol memede (% 56,8), 3 hastada bilateral (% 2,7) yerleşimli olarak ve 12 hastada üst dış kadran (% 32,4), 11 hastada birden fazla kadran (% 29,7), 8 hastada alt dış kadran (% 21,6), 2 hastada alt iç kadran (% 5,4), 3 hastada üst iç kadran (% 8,1) ve 1 hastada retroareoler (% 2,7) lokalizasyonda saptandı (Tablo 1). Saptanan lezyonların boyutları 1,5 ile 13 cm (ortalama: 2,9 cm) arasında değişiklik gösteriyordu.

KİTLE KADRANI	KİTLE YERİ			TOPLAM
	SAĞ	SOL	BİLATERAL	
UDK	5	7	-	12
UIK	1	2	-	3
ADK	4	4	-	8
AIK	-	2	-	2
BÇK	3	5	3	11
RETROAREOLER	-	1	-	1
TOPLAM	13	21	3	37

**Tablo 1. Konvansiyonel meme görüntüleme yöntemleri ile saptanan lezyonların memede dağılımı (UDK: üst dış kadran, UIK: üst iç kadran, ADK: alt dış kadran, AIK: alt iç kadran, BÇK: birden çok kadran)**

Mamografi incelemede hastaların 6'sında BI-RADS tip 3 mikrokalsifikasyon saptandı. Üç hastada (% 8,1) karşı memede lezyon saptanırken 34 hastada (% 91,8) karşı meme normaldi. Yirmi dört hastada (% 64,9) bilateral patolojik boyuta ulaşan aksiller lenf nodu izlenmezken 6 hastada pake formu oluşturan toplam 12 hastada (%35,1) malign görünümlü ve büyük boyutlara ulaşan lenf nodları gözlemlendi. Otuz iki hastada (% 86,6) cildin normal görünümlü olduğu, 4 hastada ödemli olduğu (% 10,8) ve 1 hastada (% 2,7) ciltte çekinti varlığı saptandı. Üç hastada pektoral kasa invazyon kuşkusu (% 8,1) bulunuyordu.

Rutin meme MR incelemede 4 hastada lezyon saptanmadı. Yirmi üç hastada (% 62,1) tek lezyon, 10 hastada (% 27,0) multipl sayıda lezyon gözlemlendi. MRG'de saptanan en küçük lezyon 1,5 cm, en büyük lezyon 12 cm (ortalama: 3,15 cm) boyutlardaydı. Konvansiyonel meme görüntüleme yöntemlerine ek olarak 4 hastada, toplam 15 hastada lezyonların birden fazla kadranı kapsadığı saptandı. Yirmi altı hastada (% 70,3) diğer görüntüleme yöntemlerine ek lezyon saptanmazken, 7 hastada (% 18,9) diğer yöntemlerde gözlenmeyen multisentrik kitlelerin varlığı gözlemlendi. Bir hastada (% 2,7) mamografi ve ultrasonografi ile saptanamayan, karşı memede ek bir lezyon saptandı. Beş hastada (% 13,5) her iki memede fibrokistik değişiklikler gözlemlendi.

Meme MRG ile 33 hastada toplam 37 lezyon izlendi. Bu lezyonların 4 tanesi diğer lezyonlar yanında rastlantısal olarak saptanan ve boyutu 1 cm'nin üzerine çıkan basit kistlerdi. Histopatolojik olarak örnekleme yapılan 32 lezyondan 9 lezyon yer yer duktal insitu karsinomunun eşlik ettiği invaziv duktal karsinom, 6 lezyon invaziv lobüler karsinom, 2 lezyon inflamatuvar meme karsinomu, 1 lezyon invaziv mikropapiller karsinom, 1 lezyon medüller karsinom, 1 lezyon malign epitelyal tümör, 2 lezyon invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinom, 1 lezyon operasyon lojunda nüks meme karsinomu, 4 lezyon fibroadenom, 1 lezyon hamartom, 2 lezyon cerrahi lojda postoperatif değişiklikler, 1 lezyon sklerozan adenozis, 1 lezyon duktal ektazi, 1 lezyon erken evre yağ nekrozu olarak saptandı. Sonuç olarak, lezyonların 23 tanesi histopatolojik olarak malign, 14 tanesi benign özelliklerdedi (Tablo 2).

LEZYONLARIN HİSTOPATOLOJİK TANISI		TOPLAM SAYI	
MALİGN LEZYONLAR	DCIS + inv. duktal CA	9	23
	İnv dukt CA+ inv lob CA	2	
	İnv lobüler CA	6	
	İnflamatuvar CA	2	
	İnv. mikropapiller CA	1	
	Medüller CA	1	
	Malign epitelyal tümör	1	
	Nüks meme CA	1	
BENİGN LEZYONLAR	Fibroadenom	4	14
	Hamartom	1	
	Postoperatif değişiklikler	2	
	Sklerozan adenozis	1	
	Erken evre yağ nekrozu	1	
	Duktal ektazi	1	
	Basit kist	4	

Tablo 2. Saptanan lezyonların histopatolojik tansına göre dağılımı (DCIS:duktal karsinoma in situ)

Meme MRG'de elde edilen dinamik serilerde, lezyonların 20 tanesinde malign paternde (tip 3) zaman sinyal intensite eğrisi varlığı, 3 tanesinde hem malign hem de benign lezyonlarda saptanabilen tip 2 zaman sinyal intensite eğrisi varlığı, 6 tanesinde ise



benign paternde (tip 1) zaman sinyal intensite eğrisi varlığı saptandı. Lezyonlardan 8 tanesinde kontrast madde enjeksiyonu sonrasında komşu meme dokusundan farklı kontrast ile parlaklaşma saptanmadı (Tablo 3).

	KONTRAST TUTULUM PATERNİ			
LEZYON SAYISI	TİP 1	TİP 2	TİP 3	KONTRASTLANMA YOK
	6	3	20	8

**Tablo 3. Lezyonların dinamik fazlı meme MRG incelemede kontrast tutulum paterni**

Hastaların tümüne, konvansiyonel meme MRG’de lezyon varlığı gözetilmeksizin difüzyon ağırlıklı meme MR inceleme uygulandı. DAG’de görüntülenebilen en küçük lezyon 1 cm ve en büyük lezyon 12 cm boyutlarda ölçüldü. DAG’de 8 hastada (% 21,6) görüntü distorsiyonu oluşturan ancak görüntülerin değerlendirilmesine izin veren artefaktların mevcuttu. Konvansiyonel meme MR incelemede lezyon saptanmayan 4 hastanın difüzyon MR incelemelerinde de sinyal anormalliği saptanmadı. Yirmi üç lezyonda (% 62,1) görsel olarak difüzyon kısıtlılığı varlığı saptandı. T1 ve T2 sinyal özellikleri, dinamik görüntüleme özellikleri ile basit kist ile uyumlu davranan dört lezyonun (% 10,8) difüzyon ağırlıklı sekansta difüzyon artışı gösterdiği izlendi. On lezyonun (% 27,0) DAG’de sinyal özellikleri normal meme dokusundan farklılık göstermedi.

Otomatik bilgisayar programı ile elde olunan ADC harita üzerinde, 37 hastanın normal meme parankiminden yapılan ölçümlerde en yüksek değer  $2,06 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ , en düşük değer  $1,19 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  ortalama değer  $1,61 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn} \pm 0,23$  olarak saptandı. Malign histopatolojik tanılı toplam 23 lezyonun ortalama ADC değeri  $0,75 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn} \pm 0,10$  (en yüksek değer  $0,91 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ , en düşük değer  $0,48 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ ) olarak hesaplandı. On solid iç yapıda benign lezyondan yapılan ölçümlemede ortalama ADC değeri  $1,47 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn} \pm 0,25$  (en yüksek değer  $1,86 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ , en düşük değer  $1,08 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ ) idi. Dört basit kistten yapılan ADC ölçümlerinde en yüksek değer  $2,46 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ , en düşük değer  $2,30 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  ortalama değer  $2,37 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$

$\pm 0.07$  olarak saptandı (Tablo 4). Ayrıca her lezyon grubu kendi içerisinde değerlendirildi ve lezyon alt gruplarının ADC değerleri hesaplandı. Elde olunan veriler Tablo 5’de sunulmuştur.

DEĞERLER	ÖLÇÜMLEME YAPILAN MEME PARANKİMİ			
	MALİGN LEZYON	BENİGN LEZYON	BASİT KİST	NORMAL MEME
LEZYON SAYISI	23	10	4	37
EN DÜŞÜK ADC DEĞERİ	0,48	1,08	2,30	1,19
EN YÜKSEK ADC DEĞERİ	0,91	1,86	2,46	2,06
ORTALAMA ADC DEĞERİ	0,75	1,47	2,37	1,61
STANDART SAPMA	0,10	0,25	0,07	0,23

Tablo 4. Lezyonların ve meme parankiminin ortalama ADC değerleri (ADC değeri x  $10^{-3}$  cm<sup>2</sup>/sn).

LEZYONLARIN PATOLOJİK TANISI	LEZYON SAYISI	ADC DEĞERLERİ			
		EN DÜŞÜK ADC DEĞERİ	EN YÜKSEK ADC DEĞERİ	ORTALAMA ADC DEĞERİ	STANDART SAPMA
DCIS + inv. duktal CA	9	0,47	0,89	0,73	0,16
İnv dukt CA+ inv lob CA	2	0,69	0,71	0,70	0,05
İnv lobüler CA	6	0,67	0,91	0,76	0,09
İnflamatuvar CA	2	0,69	0,74	0,72	0,03
İnv. mikropapiller CA	1	-	-	0,91	-
Medüller CA	1	-	-	0,74	-
Malign epitelial tümör	1	-	-	0,76	-
Nüks meme CA	1	-	-	0,82	-
Fibroadenom	4	1,26	1,52	1,37	0,18
Hamartom	1	-	-	1,55	-
Postoperatif değişiklikler	2	1,42	1,70	1,56	0,19
Sklerozan adenozis	1	-	-	1,08	-
Erken evre yağ nekrozu	1	-	-	1,86	-
Duktal ektazi	1	-	-	2,46	-

Tablo 5. Lezyon alt gruplarının ADC değerleri (ADC değeri x  $10^{-3}$  cm<sup>2</sup>/sn).

## 7. TARTIŞMA:

Konvansiyonel meme MRG ve bu incelemenin bir parçası olan dinamik fazlı kontrastlı MR inceleme günümüzde memenin değerlendirilmesinde bir çok merkezde yaygın olarak kullanılmaktadır. Dinamik inceleme dokunun vaskülaritesini, vasküler permeabiliteyi, interstisyel basınç değişiklikleri ve ekstrasellüler boşluk içeriğinin değişikliklerini yansıtır. Bu teknik, lezyonların vaskülaritesi ile direkt ilişkilidir ancak tümör sellüleritesi ile kontrast tutulum paterni arasında direkt bir ilişki bulunmaz (140). Günümüz koşullarında hücrel sellüleriteyi yansıtan tek görüntüleme yöntemi difüzyon ağırlıklı MRG'dir (11).

Çalışmamızda rutin meme MRG incelemenin bir parçası olarak gerçekleştirilen dinamik incelemelerde, histopatolojik olarak malign olan 3 lezyonun hem malign hem de benign lezyonların gösterebildiği tip 2 paternde kontrast tutulumu sergilediği görülmektedir. 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 (140-143). Benzer şekilde bazı benign meme lezyonları hiperplastik parankimal hücrelerin proliferatif aktiviteleri nedeni ile MRG'de kontrastlanma özellikleriyle malign lezyonları taklit edebilir (144). 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 görülebilir (140-142,145-148). Belirtilen nedenlerle benign lezyonları malign lezyonlardan 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 (147). Ancak müsinöz karsinom, lenfoma ve memeye metastaz gibi bazı malign lezyonların morfolojilerinin benign lezyonlarla benzer olduğu akılda tutulmalıdır (142). Meme kanserlerinin özel bir grubunu oluşturan inflamatuvar meme karsinomunun mastitten kesin ayrımı konvansiyonel meme görüntüleme yöntemleri ve kontrastlı dinamik meme MR inceleme ile yapılamamaktadır (149,150). Teknik

gelişmeler sayesinde rutin kullanıma giren DAG, yukarıda belirtilen tanı gücünü bulunan durumlarda, meme MR incelemede yeni pencereler açmaktadır.

DAG rutin klinik uygulamada en yaygın olarak serebral inmeyi değerlendirmede kullanılmaktadır. 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 (6,151). 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 harita piksel başına ölçümler yaparak oluşturulmaktadır (11). 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 (9,13). Çalışmamızda EPI sekansı ile elde ettiğimiz difüzyon ağırlıklı görüntülerin 8 tanesinde, sekansın az önce belirtilen özelliklerinden ve BI-RADS tip 1 meme paterninde meme dokusu içerisinde yoğun olarak bulunan yağ dokusundan kaynaklandığını düşündüğümüz artefaktlar gözlemlendi. Fibroglandüler dokudan zengin (BI-RADS tip 3 ve tip 4) meme dokusundan elde edilen DAG görüntülerde lezyonların ortaya konması ve ölçümlerin yapıldığı ADC haritada lezyon sınırlarının belirlenmesi yağ dokusundan zengin (BI-RADS tip 1 ve tip 2) meme yapısından elde olunan görüntüler ile karşılaştırıldığında belirgin üstünlük gösterdi.

Son dönemlerde bir çok araştırmacı değişik lokalizasyonlarda yer alan tümörleri değerlendirmek için DAG'yi kullanmıştır. Yapılan bu araştırmaların bir kısmı memenin DAG ile değerlendirilmesi yolu ile gerçekleştirilmiştir (9-13,72,152). Kinoshita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HASTE sekansı ile elde olunan DAG'de invaziv duktal karsinom tanılı 10 kitlede ortalama ADC değeri:  $1.216 \pm 0.189 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ ,

fibroadenom tanısı alan 6 lezyonda ortalama ADC değeri:  $1.495 \pm 0.181 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  olarak bildirilmiştir (9). Bu çalışmada “b” değeri 0 ve  $700 \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak alınmıştır (9). Bizim çalışmamızda patolojik tanısı invaziv duktal karsinom gelen 9 kitlede ortalama ADC değeri:  $0,73 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ , patolojik tanıları fibroadenom gelen 4 lezyonda ortalama ADC değeri:  $1,37 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  olarak saptanmıştır. Queseda ve arkadaşlarının EPI sekansı kullanarak gerçekleştirdikleri, “b” değerinin belirtilmediği çalışmada 15 malign lezyonun ortalama ADC değeri:  $1,88 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ , 7 benign lezyonun ortalama ADC değeri:  $2,38 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ , normal meme fibroglandüler dokusunun ortalama ADC değeri:  $2,63 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  olarak rapor edilmiştir (10). Sinha ve arkadaşlarının “b” değerini 0 ve  $400 \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak aldıkları, EPI sekansı ile gerçekleştirdikleri çalışmada 17 malign lezyonun ortalama ADC değeri:  $1,60 \pm 0,36 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ , 6 benign lezyonun ortalama ADC değeri:  $2,01 \pm 0,46 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ , 6 basit kistin ortalama ADC değeri:  $2,65 \pm 0,30 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ , normal meme fibroglandüler dokusunun ortalama ADC değeri:  $2,37 \pm 0,27 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  olarak yayınlanmıştır (11). Guo ve arkadaşlarının “b” değerini 0 ve  $1000 \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak aldıkları, EPI sekansı ile gerçekleştirdikleri çalışmada 31 malign lezyonun ortalama ADC değeri:  $0,97 \pm 0,20 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ , 24 benign lezyonun ortalama ADC değeri:  $1,57 \pm 0,23 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$ , 4 basit kistin ortalama ADC değeri:  $2,35 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, malign ve benign lezyonların  $1,30 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  eşik değeri ile % 93 duyarlılık, % 88 özgüllük ve % 91 doğruluk ile tanınabileceği bildirilmiştir (13). Çalışmamız ile benzer sekans (EPI) ve “b” değeri (0 ve 1000) kullanılarak Guo ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada elde edilen veriler bizim elde ettiğimiz veriler ile büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Savannah ve arkadaşları “b” değerini 0 ve  $578 \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak aldıkları ve single shot turbo spin eko sekansı ile gerçekleştirdikleri araştırmada normal meme parankiminin ortalama ADC değeri:  $1,63 \pm 0,22 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  olarak saptamışlardır (72).

Çalışmamızda ve literatürde elde olunan ADC değerleri, lezyon grupları için, basit kistler dışında sayısal farklılıklar göstermektedir (Tablo 6). Bu farklılığın “b” değerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüştür. DAG elde olunurken seçilecek “b” değeri büyük önem taşımaktadır. “b” değeri  $400 \text{ mm}^2/\text{sn}$  ve bu değerden daha düşük değerler seçildiğinde, görüntü sadece suyun moleküler difüzyonundan değil dokuların kapiller yatağında bulunan kanın mikrosirkülasyonundan ve buna bağlı olarak

perfüzyonundan etkilenir (3). Malign tümörlerde tahmin edileceği gibi bu kapiller damarların sayı ve boyutlarında artış gözlenir (153,154). Bu nedenle düşük “b” değeri seçildiğinde ADC değerinde oluşacak perfüzyonel etkiler, malign tümörler için benignlere oranla daha fazla olacaktır. Sonuç olarak “pseudodifüzyon” adı verilen bu durumda, kapiller perfüzyon nedeni ile difüzyon yani ADC değeri normalde dokuda olması gerektiğinden daha fazla olacaktır (13). Ancak bu etki kistler üzerinde belirli bir değişiklik oluşturmaz çünkü kistler içerisinde kapiller yatak ve mikrovaskülarizasyon bulunmaz. Bu nedenle “b” değerinin farklılık gösterdiği bir çok çalışmada kistlerden ölçülen ADC değeri ortalamaları solid lezyonlar ve normal fibroglandüler dokudan farklı olarak birbirine çok yakın değerler göstermektedir. “b” değeri 400 mm<sup>2</sup>/sn değerinin üzerinde seçildiğinde ise elde olunan görüntünün sinyal gürültü oranı azalmaktadır. Ancak oluşacak sinyal kaybına rağmen yüksek “b” değeri kullanılarak elde olunan DAG’de malign, benign ve kistik lezyon ayrımı daha kolay ve güvenilir olduğu bildirilmektedir (11).

LİTERATÜR VERİLERİ	ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ		ADC DEĞERLERİ			
	DAG SEKANS	“b” DEĞERİ (mm <sup>2</sup> /sn)	MALİGN LEZYON	BENİGN LEZYON	BASİT KİST	NORMAL MEME
Kinoshita ve ark.	HASTE	0-700	1,21 ± 0,18	1,49 ± 0,18	-	-
Queseda ve ark.	EPI	?	1,88	2,38	2,63	2,35
Sinha ve ark.	EPI	0-400	1,60 ± 0,36	2,01 ± 0,46	2,65 ± 0,30	2,37 ± 0,27
Guo ve ark.	EPI	0-1000	0,97 ± 0,20	1,57 ± 0,23	2,35 ± 0,08	-
Sawannah ve ark.	TSE	0-578	-	-	-	1,63 ± 0,22
Çalışmamız verileri	EPI	0-1000	0,75 ± 0,10	1,47 ± 0,25	2,37 ± 0,07	1,61 ± 0,23

**Tablo 6. Çalışmamıza ve literatürde benzer çalışmalara ait ADC verileri**

Yapılan tüm çalışmalarda elde edilen ortak sonuç, malign ve yüksek dereceli tümörlerin ADC değerlerinin benign tümörler ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda düşük oluşudur. Bizim çalışmamızın sonuçlarında ortalama ADC değerleri malign meme lezyonları ile benign meme lezyonları arasında (p<0,01), malign meme lezyonları ile

normal fibroglandüler doku arasında ( $p < 0,01$ ) ve malign meme lezyonları ile kistler arasında ( $p = 0,006$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir. Bu farklılık yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı malign tümörlerin düşük ADC değerlerine sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak benign meme lezyonlarının ADC değerleri ile basit kistler ( $p = 0,01$ ) ve normal fibroglandüler dokunun ( $p = 0,26$ ) ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Benzer şekilde benign ve malign gruplar kendi içinde ayrı ayrı histopatolojik alt gruplarında değerlendirildiğinde bu alt gruplar arasında ADC değerleri açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Normal meme dokusunun ADC değerleri ile kistlerden yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ( $p = 0,004$ ). Kistler, normal meme dokusuna oranla oldukça yüksek ADC değerleri sergilemekte olup, bu özellik kist sıvısı içerisinde su moleküllerinin serbest hareketinin kolayca gerçekleşmesi sonucu oluşmaktadır.

Otuz yedi sayılı kısıtlı ve seçilmiş hastalardan oluşan hasta grubumuzda, malign ve benign lezyonların  $1,00 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{sn}$  eşik değeri ile % 100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile ayırt edilebileceği saptanmıştır. Ancak saptanan bu yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarının örneklem grubu genişletildiği ve çeşitlendirildiğinde düşeceği tahmin edilmektedir. Çünkü lezyonların ADC değerleri tümör sellüleritesi ile ilişkili olup literatürde belirtilen eşik değerlerinin duyarlılık ve özgüllük değerleri daha düşüktür (13). Çalışmamızda, malign ve benign lezyonların meme parankimi içerisinde dağılımı ( $p = 0,504$ ) ve lateralizasyonları ( $p = 0,124$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Lezyon boyutu ile malign ve benign davranış özelliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p = 0,925$ ).

Malign tümörlerin 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 ADC değerleri yüksek dereceli gliomların ADC değerlerine oranla yüksek bulunmuştur (137). Bu çalışmada ayrıca histopatolojik olarak ADC değerleri ile tümör sellüleritesi arasında direkt bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yüksek dereceli tümörlerde artmış sellüler dansite, tümörün

ekstrasellüler volüm içeriğinde azalmaya ve ADC değerlerinin düşmesine neden olur (11). 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 yüksek bulunmuştur (155). Bu çalışmada ayrıca malign tümörlerde izlenen ADC değerindeki düşüklüğün ekstrasellüler volüm içeriğindeki düşüklüğe bağlı olduğu bildirilmiştir. 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 açabilir. Dinamik kontrastlı MRG başta olmak üzere diğer meme görüntüleme yöntemleri (örneğin: Doppler ultrasonografi) dokuların ve lezyonların vaskülaritelerini değerlendirebilir. Ancak sellüler organizasyon yalnızca DAG ile değerlendirilebilmekte olup sellüleritenin günümüzde tek belirteci konumundadır (11).

ADC ölçüm değerleri dokuların yapılarına bağımlı olarak değişkenlik göstermektedir (151). Menstrüel siklus boyunca normal meme fibroglandüler dokusunun ADC değerinin değişiklikler gösterdiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (72). Siklusun birinci ve ikinci haftası boyunca ADC değerleri düzenli bir düşüş gösterirken üçüncü ve dördüncü haftalarda artış göstermektedir. Bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Histopatolojik olarak belirtilen ADC değişikliklerinin menstrüel siklusun değişik aşmalarında meme parankiminin değişen su ve epitelyal doku içeriğine bağlı olduğu ortaya konmuştur ve bu çalışmada memenin fibroglandüler doku yoğunluğunun da ADC değerlerini etkilediği gösterilmiştir (56,72). Meme dokusu ile yakın komşulukta bulunan yağ dokusunun ADC değerleri oldukça düşüktür. Yoğun skleroze paternde meme dokusunda ölçüm yapılan vokseller arasında yağ dokusu bulunmazken, lipo-skleroze ve lipomatö meme paterninde ölçüm penceresi içerisindeki voksellerde ister istemez yağ dokusu bulunur ve bu da ölçülen ADC değerlerinde düşüşe yol açar. Yağ dokusunun sinyalini silmek amacı ile yeni teknik gelişmeler sayesinde, single shot turbo spin eko difüzyon ağırlıklı sekanslar içerisine spektral-spatial RF pulsları yerleştirildiği bildirilmektedir (72). Ayrıca suyun serbest difüzyonu çok yoğun fibrozis içerisinde kısıtlılık gösterir ve sıvılar içerisinde solid lezyonlara oranla artış gösterir. Bu bilgiye paralel olacak şekilde fibröz fibroadenom gibi benign bir lezyonda belirgin fibröz içeriğe bağlı olarak ADC değerleri düşebileceği gibi, yoğun santral nekroz gösteren malign tümörlerde de artış gösterebileceği akılda tutulmalıdır.



Çalışmamızda, DAG'ler premenapozal dönemdeki hastalarda literatürde önerildiği şekilde menstrüel fazın ikinci ve üçüncü haftalarında gerçekleştirilmiş olup, ölçüm yapılan ADC değerleri ve histopatolojik tanı arasında uyumsuzluk oluşturacak sonuçlar izlenmiştir.

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 yapılmıştır. Bu çalışmalar tümörlerin ADC değerlerinin tedaviye başlangıcı takiben erken dönemde (ilk birkaç gün) artış gösterdiğini ortaya koymaktadır (11,12,157). 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 (11,12,157). 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 koymuşlardır (12). Bir diğer çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli kadın hastaların tümörlerinden ölçülen ADC değerlerinde erken dönemde ortalama %10- %20 artış olduğu gösterilmiştir (158). 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 yapılmıştır (14,15,159,160). Tüm bu çalışmalarda elde edilen ortak sonuç ADC değerlerinin erken dönemde tedaviye yanıtı yansıttığıdır. Bu endikasyonda difüzyon ağırlıklı MR incelemenin MRG cihazlarındaki gelişmelerle birlikte yaygın kullanım alanı bulacağı öngörülmektedir.

## 8. SONUÇ:

Meme lezyonlarının saptanması ve özelliklerinin belirlenmesinde, mamografi ve ultrasonografi en önemli radyolojik incelemelerdir. Meme MRG'nin problem çözücü yönü ile kullanım sıklığı gün geçtikçe artış göstermektedir. DAG, özel bir MRG sekansı olup günümüzde rutin olarak inmenin tanısında kullanılmaktadır. Memenin incelenmesinde, konvansiyonel MRG sekanslarıyla birlikte kullanıldığında lezyonların malign ve benign ayrımının yapılmasında tanısal yararlılığı arttırmaktadır. DAG'nin önemli avantajlarından biri ADC ölçümü yapılarak sayısal veriler elde edilebilmesidir. Böylece yeterli büyüklüğe ulaşmış meme lezyonlardan yapılan ADC ölçümleri ile histopatolojik örnekleme öncesinde, lezyonların malignite potansiyelleri hakkında daha doğru bir öngörü yapılabilir. İzotropik difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri değerlendirilirken ADC harita ile beraber değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bu sayede kısıtlı difüzyonu taklit eden T2 parlama etkisi ("T2 shine-through") elimine edilebilir.

Sonuç olarak, difüzyon ağırlıklı MRG meme lezyonlarının değerlendirilmesinde, konvansiyonel MR sekanslarını tamamlayıcı bilgiler vermektedir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin, yakın gelecekte görüntü kalitesini arttıracak teknik gelişmeler sayesinde rutin meme MR incelemenin bir parçası olacağı düşünülmektedir.

## 9. ÖZETLER

### 9.1.TÜRKÇE ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Preoperatif dönemde meme lezyonlarının malign ve benign ayrımında difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin tanısal değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Yaşları 22-74 (ortalama: 37 yaş) arası değişen 37 kadın hastada histopatolojik olarak verifiye edilmiş 34 meme lezyonu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 1.5 Tesla manyetik alan gücünde MR cihazı ile bilateral meme koili kullanılarak incelenmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler spin eko “echo planar” görüntüleme sekansı ile elde edilmiş, “b” değeri 0 ve 1000sn/ mm<sup>2</sup> olarak belirlenmiş ve total tarama zamanı 40 sn sürmüştür. Elde olunan görüntüler üzerinden, görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficients, ADC) normal meme parenkimine ait fibroglandüler dokuda ve meme lezyonlarında hesaplanmıştır. Histopatolojik tanı ve ortalama ADC değerleri istatistiksel olarak Benferroni Korelasyonu ile düzeltilmiş mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** İncelemeye dahil edilen 37 hastadan 4’ünde normal meme MR bulguları izlendi. Geriye kalan 33 hastada toplam 34 lezyonun 21 tanesi malign, 10 tanesi benign ve 3 tanesi basit kist olarak saptandı. Yapılan ölçümlerde ADC değerleri normal fibroglandüler dokuda 1,19-2,07 (ort:1,61) x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sn, benign meme lezyonlarında 1,08-2,46 (ort:1,55) x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sn, basit kistlerde 2,29-2,38 (ort:2.33) x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sn ve malign meme lezyonlarında 0,48-0,92 (ort:0,75) x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sn olarak saptandı. Ortalama ADC değerlerimalign meme lezyonları ile benign meme lezyonları arasında (p<0,01) ve malign meme lezyonları ile normal fibroglandüler doku arasında (p<0,01) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Bu sonuç malign lezyonların yüksek sellüleritelerine bağlı olarak gelişmektedir. Bununla birlikte benign meme lezyonları ile basit kistler (p=0,01) ve benign meme lezyonları ile normal fibroglandüler doku (p=0,26) arasında anlamlı istatistiksel farklılık izlenmemiştir.

**Sonuç:** Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, meme lezyonlarının malign ve benign ayrımında diğer görüntüleme yöntemlerine önemli katkılar sağlamaktadır.

## 9.1.İNGİLİZCE ÖZET

**Purpose:** To evaluate the diagnostic value of diffusion imaging in distinguishing benign and malignant breast lesions preoperatively.

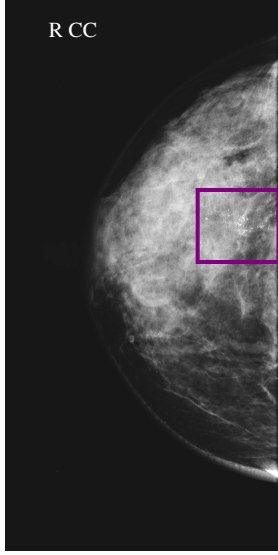
**Materials and Methods:** A total of 37 women between the age of 22-74 years (mean, 37 years) with 34 histopathologically verified breast lesions were investigated in this study. The patients were examined by a 1,5 T system using bilateral phased array breast coil. Spin echo echo planar diffusion imaging was used to scan patients. Images were obtained by b values 0 and 1000 seconds/mm<sup>2</sup>. Total diffusion scan time was 40 seconds. The apparent diffusion coefficients (ADC) was calculated on normal fibroglandular tissue and breast lesions. The comparison between the histopathological diagnoses and the mean ADCs were performed by Mann Whitney U test with Benferroni Correlation.

**Results:** Out of 37 women, 4 had normally breast MRI findings. The diagnosis of remaining 33 patients with 34 breast lesions were as follows; malignant lesions (n=21), benign lesions (n=10) and simple breast cyst (n=3). The ADC values were as follows ( in units of 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sec ): Normal fibroglandular tissue (range:1,19-2,07, mean:1,61), benign breast lesions (range:1,08-2,46, mean: 1,55), cysts (range:2,29-2,38, mean: 2,33) and malignant breast lesions (range: 0,48-0,92, mean: 0,75). The mean ADC obtained from malignant breast lesions was statistically different from that observed in benign solid lesions (p = 0,00) and normal fibroglandular breast tissue (p = 0,00). Furthermore, the mean ADC values of benign breast lesions was not statistically different from cyst (p = 0,01) and normal fibroglandular breast tissue (p = 0,26).

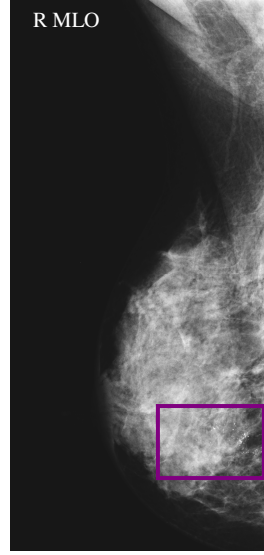
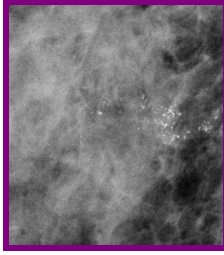
**Conclusions:** Diffusion imaging can be used in differentiation of malignant and benign breast lesions.

## **10. OLGU ÖRNEKLERİ**

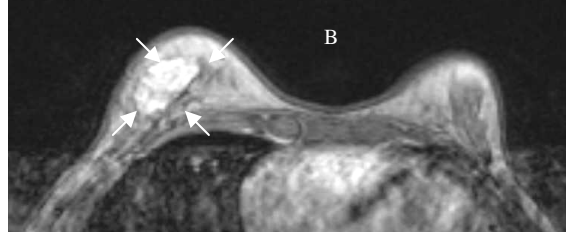
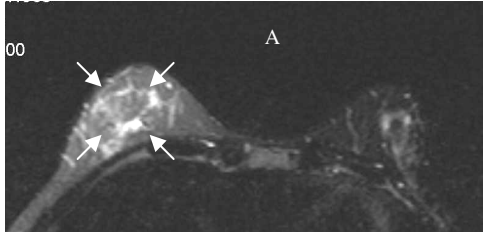
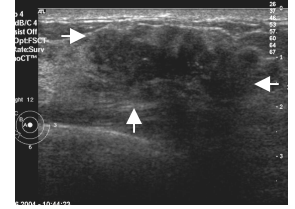
**OLGU 1:** Histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom gelen olgunun; mamografi, meme US, konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri sunulmuştur.



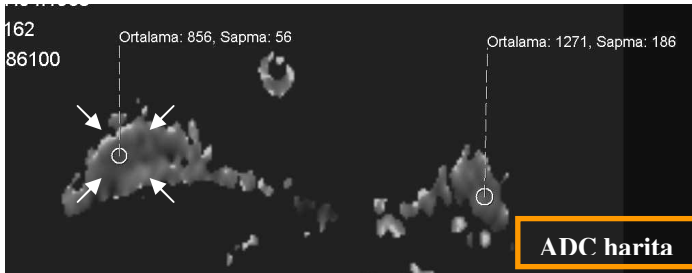
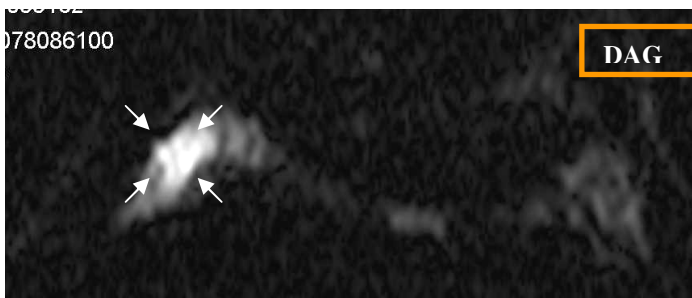
41 yaşında kadın hastanın, sağ CC ve MLO mamogramlarında alt dış kadran yerleşimli küme oluşturan, BI-RADS V mikrokalsifikasyonlar mevcut.



Yapılan meme US incelemede, mamografide mikrokalsifikasyonlar saptanan bölgede irregüler konturlu, hipoekoik BI-RADS V solid kitle lezyonu saptandı.

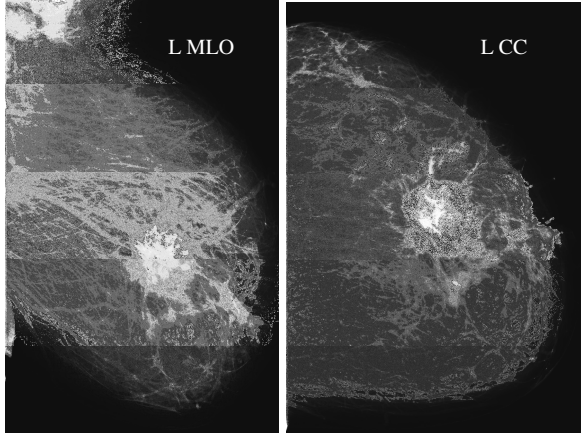


Konvansiyonel meme MR incelemede, T2 ağırlıklı yağ baskılı sekansta (A) lezyon normal meme parankimine göre orta dereceli olarak daha hiperintens, T1 ağırlıklı kontrastlı incelemede (B) ise lezyonun normal meme parankimine oranla yoğun kontrast tutulumu gösterdiği izlendi.



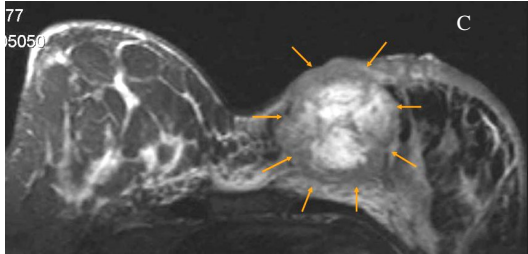
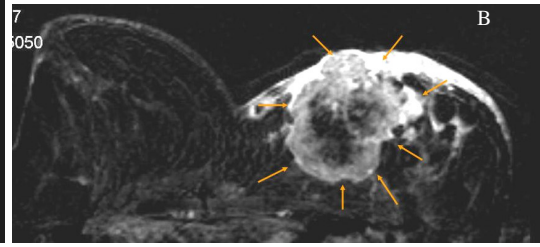
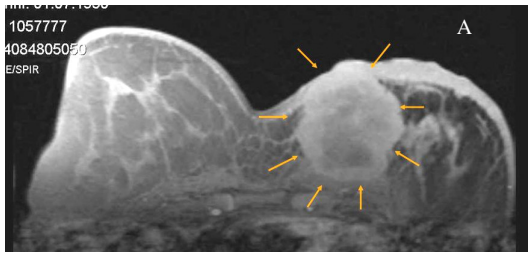
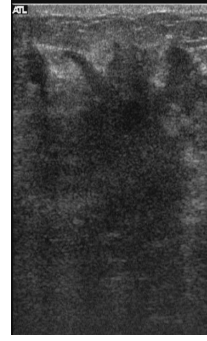
Mamografi, meme US ve meme MR incelemelerde belirtilen lezyonun DAG' de komşu normal meme parankimine oranla difüzyon kısıtlılığı gösterdiği (hiperintens) ve ADC harita görüntüleri üzerinden yapılan ölçümlerde normal meme parankimine (1271 ± 186) oranla elde olunan değerlerin daha düşük (856 ± 56) olduğu saptandı.

**OLGU 2:** Sol memede multisentrik BIRADS V kitle saptanan ve sağ meme taraması amacı ile meme MR inceleme gerçekleştirilen 55 yaşında kadın olgunun radyolojik incelemeleri sunulmuştur (histopatolojik tanı: enflmatuar meme karsinomu).

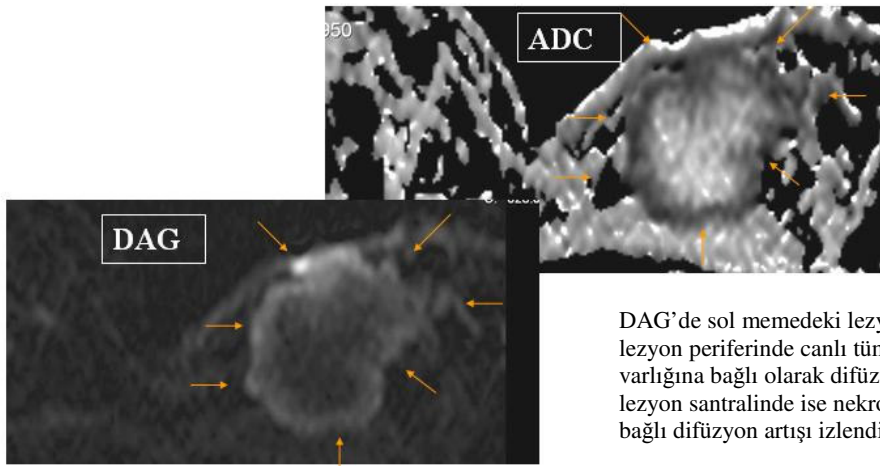


Olgunun sol CC ve MLO mamogramlarında multisentrik yüksek dansiteli, ışınal görünümde BIRADS V kitleler mevcut.

Yapılan meme US incelemede, sol memede multipl BI-RADS V solid kitle lezyonu saptandı. Sağ meme US ile normaldi.

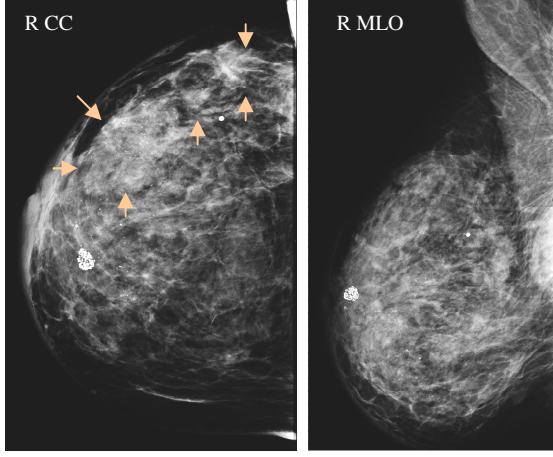


Konvansiyonel meme MR incelemede, yağ baskılı TSE T1 görüntüde (A), yağ baskılı TSE T2 görüntüde (B) ve post-kontrast subtrakte görüntülerde (C) sol memede; ciltte kalınlaşma ve ödemin eşlik ettiği, pektoral kasa invaze, santralinde nekrotik komponenti bulunan, lezyon (sarı oklar) mevcut.



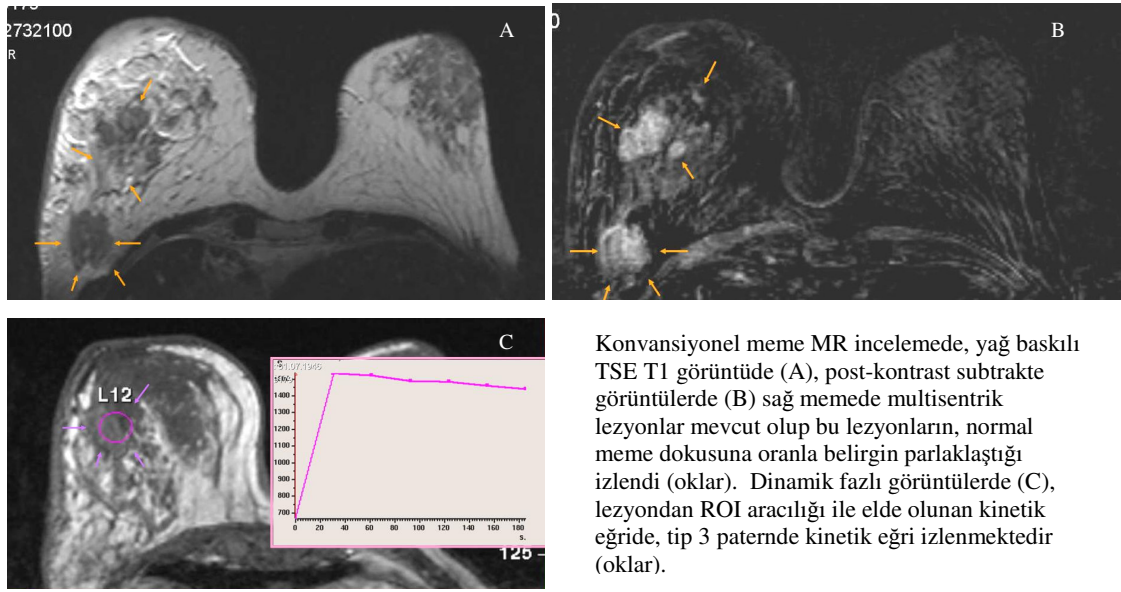
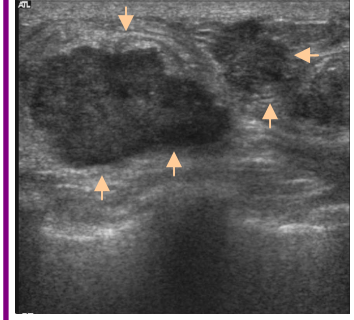
DAG'de sol memedeki lezyonda (sarı oklar), lezyon periferinde canlı tümör dokusu varlığına bağlı olarak difüzyon kısıtlılığı, lezyon santralinde ise nekrotik komponente bağlı difüzyon artışı izlendi.

**OLGU 3:** Sağ memede multisentrik BIRADS V kitle saptanan ve sol meme taraması amacı ile meme MR inceleme gerçekleştirilen olgunun radyolojik incelemeleri sunulmuştur (histopatolojik tanı: invaziv lobüler + invaziv duktal CA).

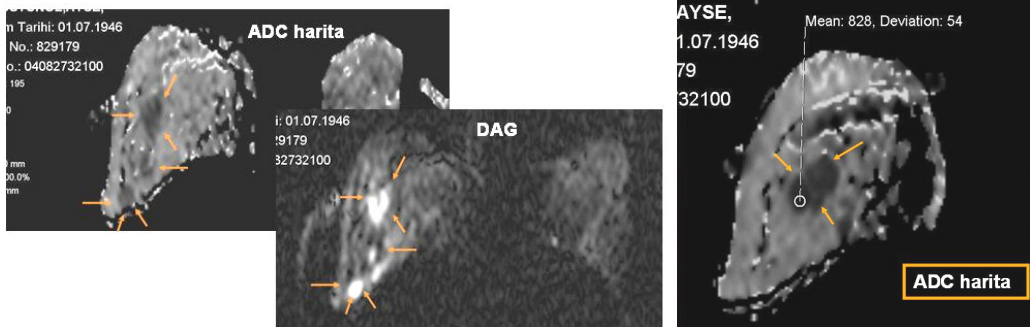


59 yaşında, kadın olgunun sağ CC ve MLO mamogramların da BI-RADS tip IV mikrokalsifikasyonların eşlik ettiği multisentrik BIRADS V kitleler mevcut.

Yapılan meme US incelemede, sağ memede multipl BI-RADS V solid kitle lezyonu saptandı.



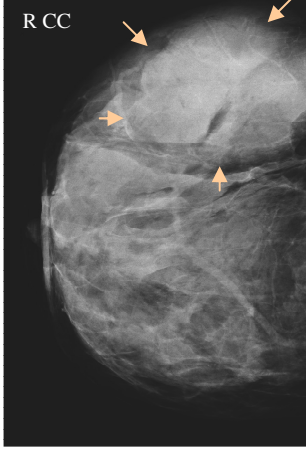
Konvansiyonel meme MR incelemede, yağ baskılı TSE T1 görüntüde (A), post-kontrast subtrakte görüntülerde (B) sağ memede multisentrik lezyonlar mevcut olup bu lezyonların, normal meme dokusuna oranla belirgin parlaklaştığı izlendi (oklar). Dinamik fazlı görüntülerde (C), lezyondan ROI aracılığı ile elde olunan kinetik eğride, tip 3 paternde kinetik eğri izlenmektedir (oklar).



DAG'de sağ memedeki lezyonlarda (sarı oklar), görsel olarak komşu normal meme dokusuna oranla belirgin difüzyon kısıtlılığı gözlemlendi. ADC haritada, sağ memede yer alan lezyondan gerçekleştirilen ölçümlerde, değerler normal meme dokusu değerlerine oranla belirgin düşük ( $828 \pm 56$ ) saptandı.

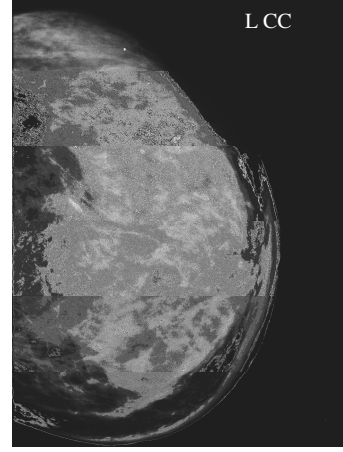


**OLGU 4:** Otuzyediy yaşında premenapozal dönemde kadın hasta, sağ meme dış kadranda ele gelen kitle ile merkezimize başvurmuş olup olgunun mamografi, meme US, konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri sunulmuştur.

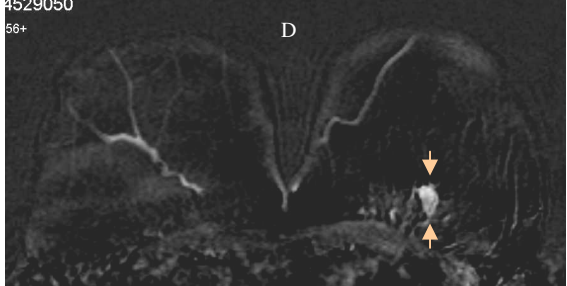
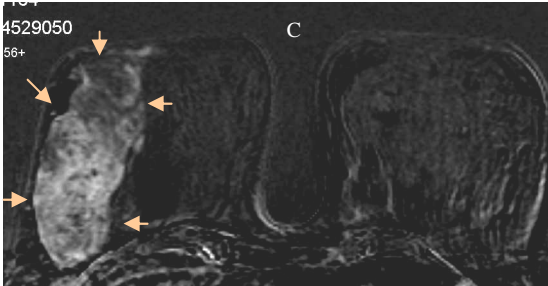
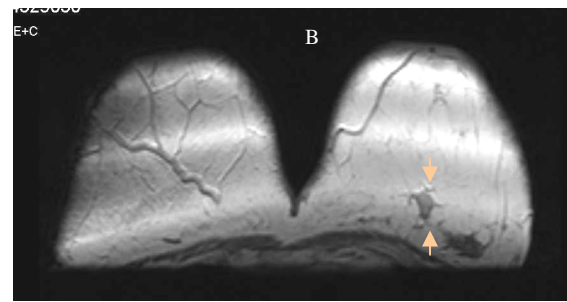
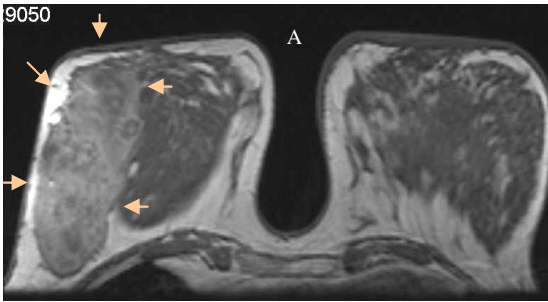
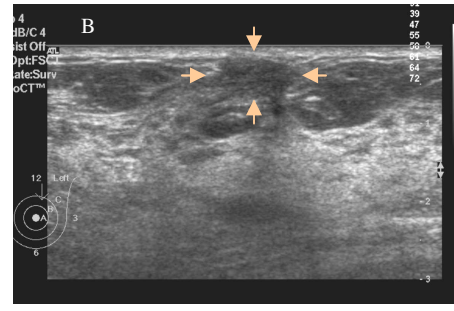


Sağ CC pozisyonda dış kadranda büyük boyutlara ulaşan, yüksek dansiteli, kontur lobülasyonu gösteren, keskin sınırlı BI-RADS IV kitle lezyonu mevcut.

Sol MLO ve CC pozisyonlarda elde olunan mamografilerde meme US ve MR incelemelerde saptanan lezyon izlenmedi.

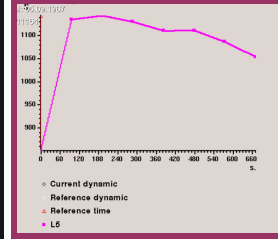
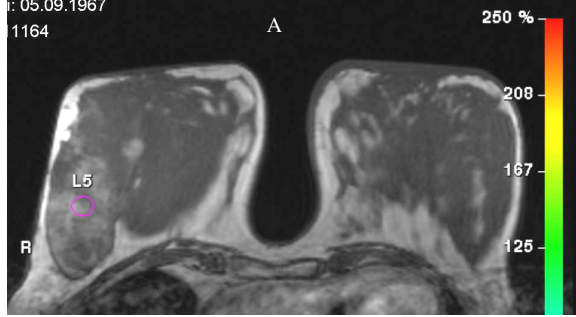


Meme US incelemede, sağ meme dış kadranı tamamen tutan infiltratif tipte, hipoeoik ve heterojen ekopaternde kitle lezyonu izlendi (A). Sol memede ise mamografiye yansımayan üst dış-iç kadrana bileşkesinde nodüler bir lezyon saptandı (B).

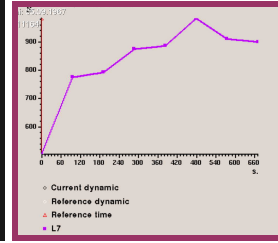
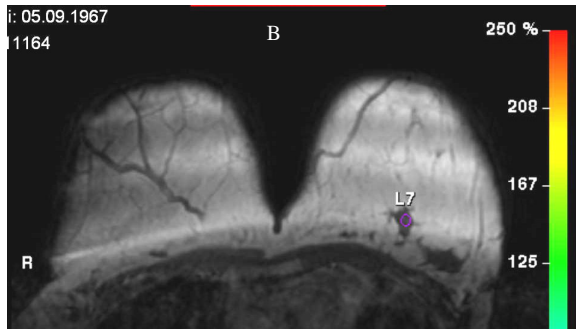


Konvansiyonel meme MR incelemede, gadolinyum sonrası 3D GRE T1 görüntüde (A,B), post-kontrast subtrakte görüntülerde (C,D) sağ meme dış kadranda infiltratif tip lezyon mevcut olup normal meme dokusuna oranla belirgin parlaklaşma gösterdi (oklar). Sol memede meme US incelemede izlenen lezyonun da belirgin gadolinyum tutulumuna sekonder parlaklaştığı izlendi (oklar).

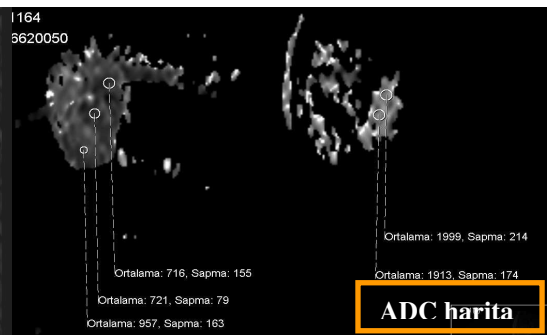
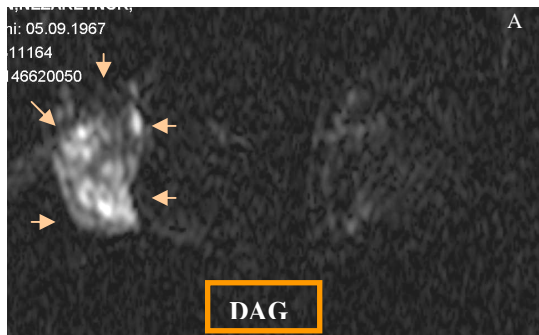
#### OLGU 4: Olguya ait radyolojik incelemeler (devam).



Dinamik MR incelemede, sağ meme dış kadranı tamamen tutan infiltratif lezyonun tip 3 (malign paternde) kinetik eğri gösterdiği izlendi (L5) (A).



Sol memede yer alan ve mamografiye yansımayan üst dış-iç kadran bileşkesinde izlenen nodüler lezyonda ise; tip 1 (benign paternde) kinetik eğri gözlemlendi (L7) (B).

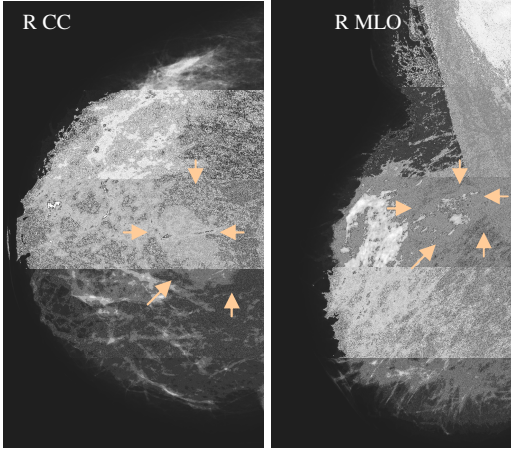


DAG'de sağ memedeki lezyonda (sarı oklar), görsel olarak komşu normal meme dokusuna oranla belirgin difüzyon kısıtlılığı gözlenmektedir. ADC haritada, sağ memede yer alan lezyondan gerçekleştirilen üç farklı ölçümde, değerler normal meme dokusundan elde edilen iki farklı ölçüm değerine ( $1999 \pm 214$ ;  $1913 \pm 174$ ) oranla belirgin düşük ( $716 \pm 155$ ;  $721 \pm 79$ ;  $957 \pm 56$ ) olarak bulunmuştur. Sol memede yer alan lezyon boyutunun küçük olması nedeniyle DAG'de güçlükle görüntülenebilmiş olmakla birlikte, ADC haritada

gerçekleştirilen ölçümlerde lezyonun ölçüm değeri  $1388 \pm 94$  olarak saptanmış olup bu sonuçlarla benign lezyon ile uyumlu olarak yorumlanmıştır.

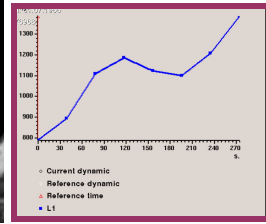
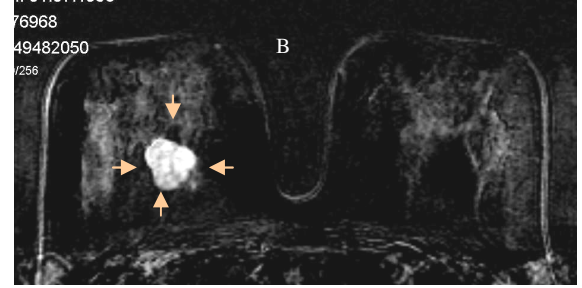
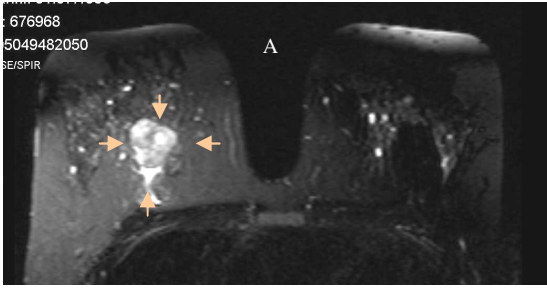
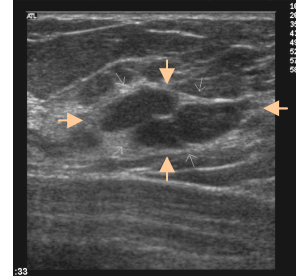
Olgu, klinik kuşku doğrultusunda her iki memeden opere oldu. Histopatolojik sonuçlar, sağ memede invaziv duktal karsinoma, sol memedeki nodüler lezyondan ise fibroadenom olarak saptandı.

**OLGU 5:** Kırkdokuz yaşında kadın hasta sağ memede ele gelen kitle ile merkezimize başvuruyor. Olgunun mamografisi, meme US, konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri sunulmuştur. (histopatolojik tanı: dev fibroadenom).



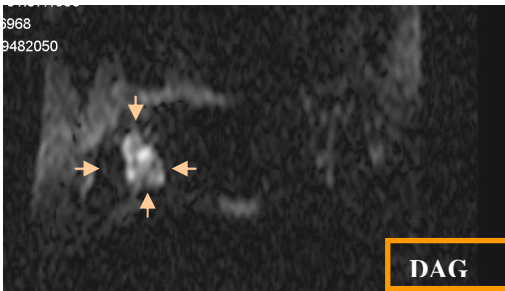
Sağ CC ve MLO pozisyonunda elede olunan mamografilerde üst dış-iç kadran bileşkesinde kontur lobülasyonu gösteren yüksek dansiteli BI-RADS IV lezyon izlendi.

Yapılan meme US incelemede, sağ memede kontur lobülasyonu gösteren hipoekoik lezyon saptandı.

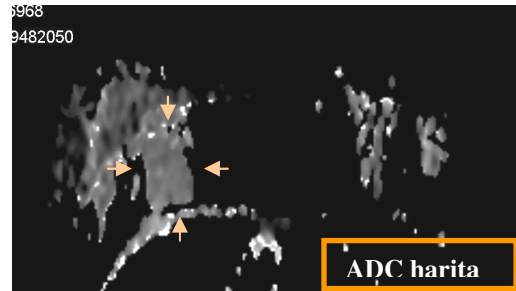


Konvansiyonel meme MR incelemede, yağ baskılı TSE T2 görüntüde (A), post-contrast subtrakte görüntülerde (B) sağ meme dış kadranda lobüle konturlu lezyon mevcut olup normal meme dokusuna oranla belirgin parlaklaşma göstermektedir (oklar).

Dinamik MR incelemede (C), bu lezyondan yapılan örneklemede ; tip 1 (benign paternde) kinetik eğri gözlemlendi (L1)



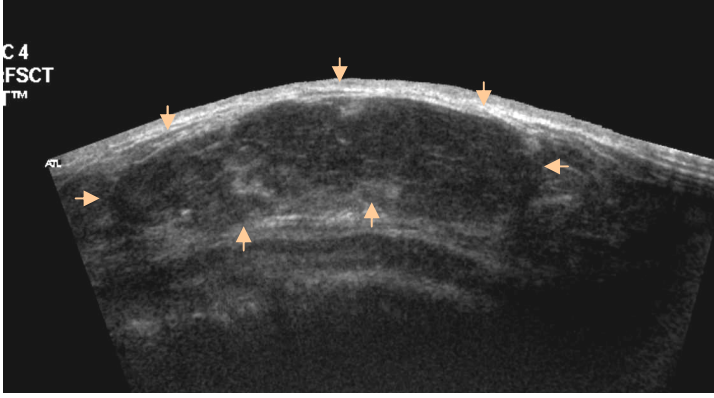
DAG



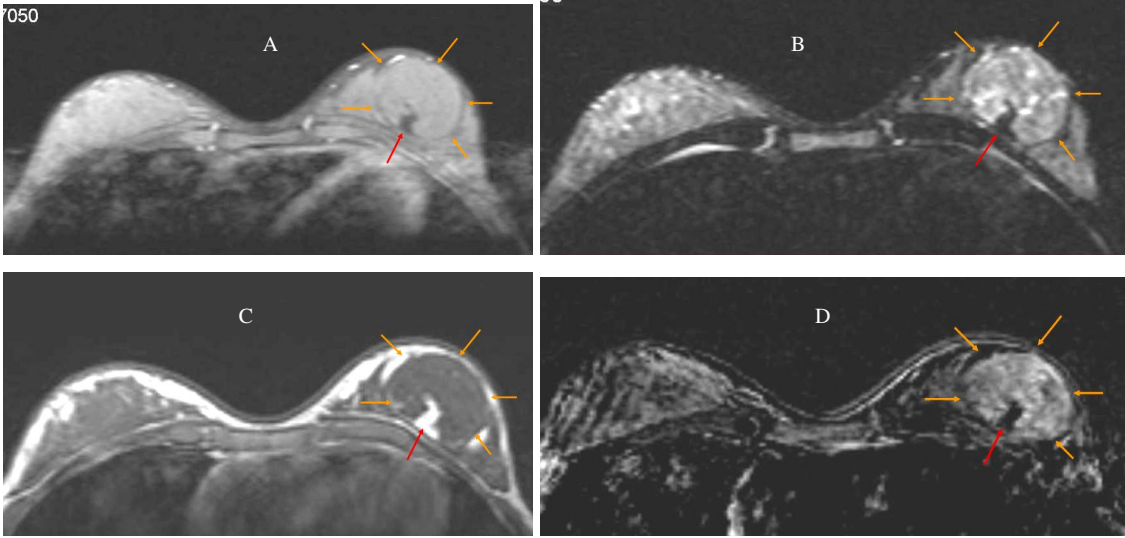
ADC harita

DAG'de sağ memede yer alan lezyonun normal meme dokusuna oranla yüksek intensite göstermesine karşın (sarı oklar), ADCharitada normal meme dokusu ile karşılaştırıldığında difüzyon farklılığı gözlemlenmedi.

**OLGU 6:** Yirmiyedi yaşında kadın hasta sol memede ele gelen kitle ile başvuruyor. Olgunun yaşı gereği mamografi inceleme yapılamamış olup olguya ait meme US, konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri sunulmuştur. (histopatolojik tanı: Hamartom).



Panoramik görüntüleme tekniği ile gerçekleştirilen meme US incelemesinde, sol memede kontur lobülasyonu gösteren, hipoekoik ekojenitede, iç yapısı heterojen lezyon saptandı. Annede premenapozal meme karsinomu öyküsü varlığı nedeniyle olguya meme MR inceleme planlandı.

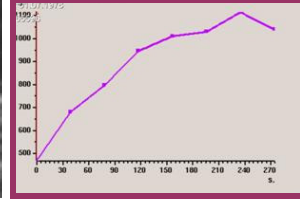
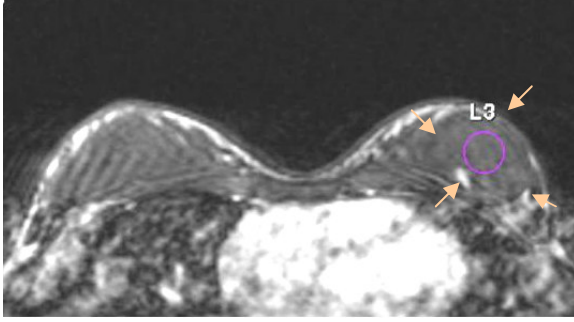


Konvansiyonel meme MR incelemede, yağ baskılı TSE T1 ve TSE T2 görüntülerde (A,B), sol memede düzgün konturlu ve meme dokusu ile eş intensitede lezyon (sarı oklar) saptandı. Lezyonun derin yerleşimli bölgesinde, yağ baskılama ile baskılanan hipointensiyon (kırmızı ok) mevcut.

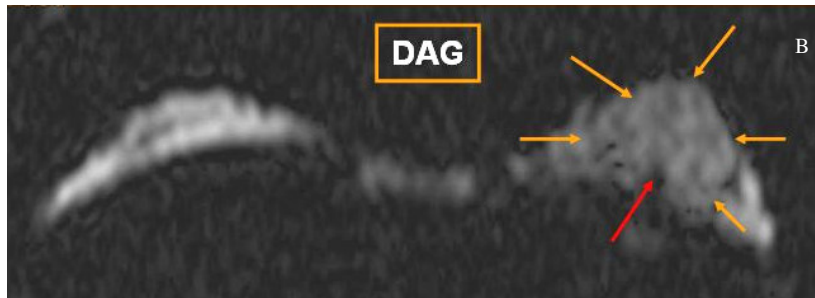
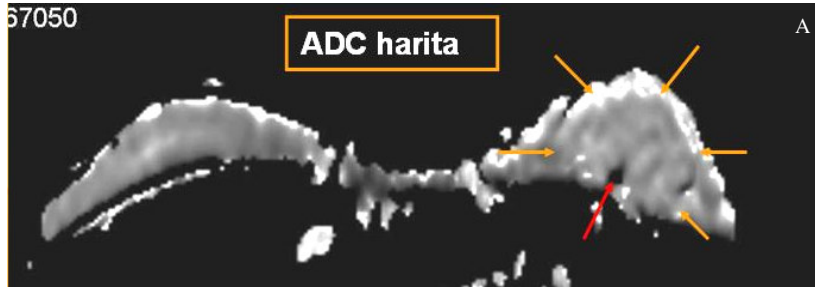
GRE T1 görüntüde (C), sol memede, düzgün konturlu ve meme dokusu ile eş intensitede lezyon (sarı oklar) ve lezyonun derin yerleşimli bölgesinde, yağ dokusu ile eş parlaklıkta bölge mevcut (kırmızı oklar).

Post-kontrast subtrakte görüntülerde (D), sol memede yer alan lezyonun meme dokusuna oranla parlaklaştığı izlendi (sarı oklar). Lezyonun derin yerleşimli bölgesinde kontrast tutmayan komponenti mevcut (kırmızı ok).

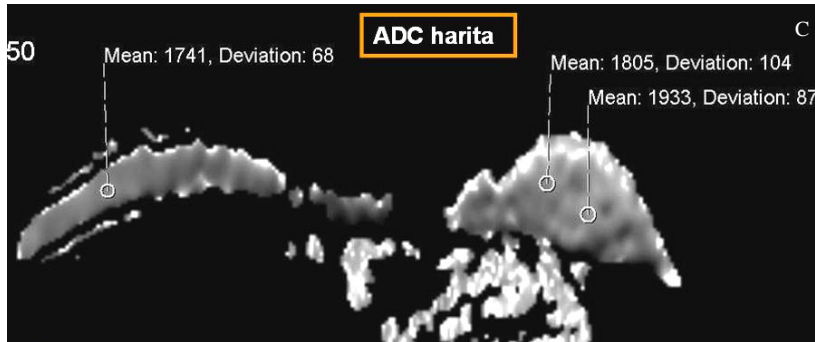
**OLGU 6:** Olguya ait radyolojik incelemeler (devam).



Dinamik fazlı görüntülerde, sol memede yer alan lezyondan (oklar) ROI aracılığı ile elde olunan kinetik eğri grafisinde, tip 1 paternde kinetik eğri izlenmektedir.

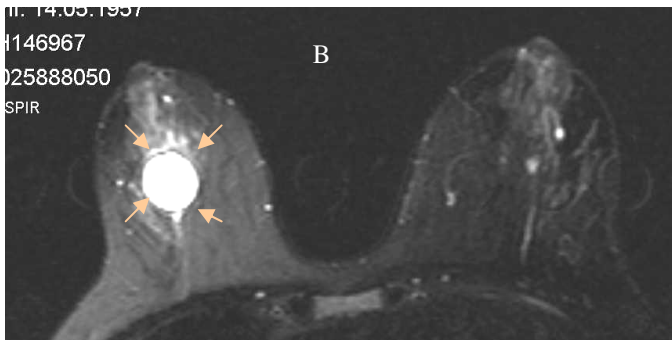
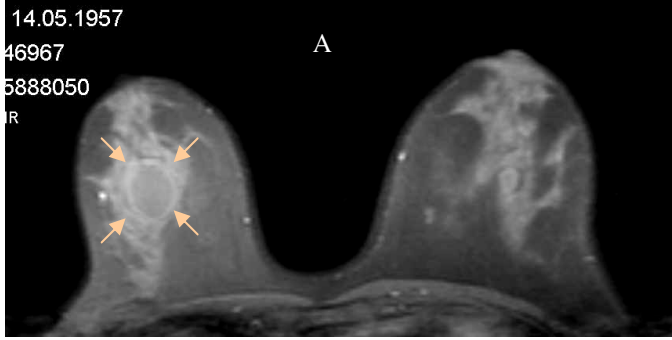


DAG'de sol memedeki lezyonda (sarı oklar), komşu meme dokusu ile karşılaştırıldığında görsel olarak difüzyon farklılığı izlenmedi. Derin bölgede, ADC haritada ve DAG'de yağ dokusunun oluşturduğu artefakta bağlı sinyalsiz alan mevcut (kırmızı ok) (A,B)

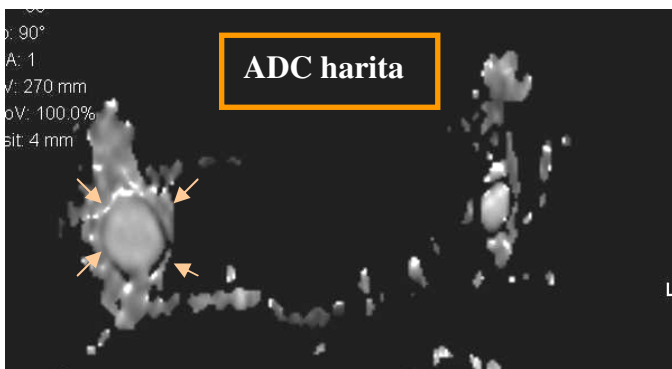
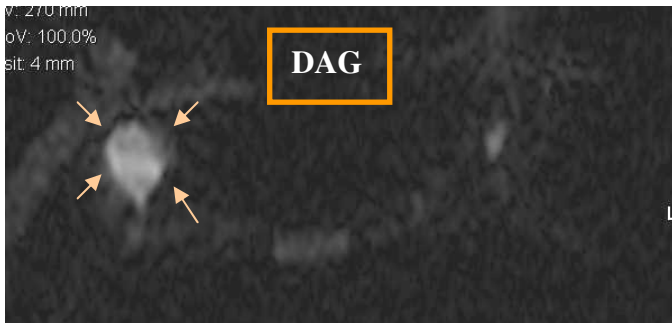


ADC haritada, sol memede yer alan lezyondan ( $1805 \pm 104$ ;  $1933 \pm 87$ ) ve sağ memede normal meme dokusundan ( $1741 \pm 68$ ) gerçekleştirilen ölçümlerde, ölçüm değerlerinde numerik farklılık saptanmadı (C).

**OLGU 7:** Rastlantısal olarak sağ meme üst dış kadran- üst iç kadran bileşkesinde izlenen basit kistin konvansiyonel meme MR ve difüzyon MR inceleme bulguları sunulmuştur.



Konvansiyonel meme MR incelemede, yağ baskılı TSE T1 görüntüde (A), yağ baskılı TSE T2 görüntüde (B) sağ meme üst dış kadran- üst iç kadran bileşkesinde düzgün konturlu, rastlantısal olarak saptanan basit kist izlenmektedir (oklar).



DAG'de sağ memedeki kistde (sarı oklar), komşu meme dokusu ile karşılaştırıldığında görsel olarak difüzyon artışı izlendi.

## 11. KAYNAKLAR

1. Rankin SC. MRI of the breast. *Br J Radiol.* 2000 Aug;73(872):806-18.
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. Provenzale J.M, Sorensen A.G. Diffusion-Weighted MR Imaging in Acute Stroke:Theoretic Considerations and Clinical Applications. *AJR* 1999 (173):1459-1467.
4. Bydder G.M, Rutherford M.A, Hajnal J.V. How to perform diffusion-weighted imaging. *Child’s Nerv Syst* 2001 (17):195-201.
5. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application of diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161:401-407.
6. 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.
7. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiology* 2003 (45):169-184.
8. Schaefer P.W, Grant P.E, Gonzalez R.G. Diffusion weighted MR Imaging of the Brain. *Radiology* 2000 (217):331-345.
9. [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.
10. Lucas-Quesada FL, Sinha C, DeBruhl ND, Sinha US, Bassett LW. Estimation of diffusion coefficients for benign and malignant breast lesions using echo planar MR imaging. *Radiology* 1998; 209(Suppl):468.
11. 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.
12. Paran Y, Bendel P, Margalit R, Degani H. Water diffusion in the different microenvironments of breast cancer. *NMR Biomed.* 2004; 17: 170-180.

13. [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.
14. 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.
15. 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.
16. Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, Murakami K, Hayashi T, Sekiguchi R, Nawano S. Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. *Magn Reson Med Sci*. 2004 Jul 15;3(2):79-85.
17. Nasu K, Kuroki Y, Kuroki S, Murakami K, Nawano S, Moriyama N. Diffusion-weighted single shot echo planar imaging of colorectal cancer using a sensitivity-encoding technique. *Jpn J Clin Oncol*. 2004 Oct;34(10):620-6.
18. Squillaci E, Manenti G, Di Stefano F, Miano R, Strigari L, Simonetti G. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal tumours. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004 Mar; 23(1):39-45.
19. Squillaci E, Manenti G, Cova M, Di Roma M, Miano R, Palmieri G, Simonetti G. Correlation of diffusion-weighted MR imaging with cellularity of renal tumours. *Anticancer Res*. 2004 Nov-Dec;24(6):4175-9.
20. Nakayama T, Yoshimitsu K, Irie H, Aibe H, Tajima T, Shinozaki K, Nishie A, Asayama Y, Kakihara D, Matsuura S, Honda H. Usefulness of the calculated apparent diffusion coefficient value in the differential diagnosis of retroperitoneal masses. *J Magn Reson Imaging*. 2004 Oct;20(4):735-42.
21. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging*. 2004 Oct;20(4):654-61.
22. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *Am J Roentgenol*. 1998 Feb;170(2):397-402.



23. 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
24. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. In: Thorax: Breast. Moore KL. pp 72-79. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999, 4th edition.
25. April EW. Clinically Anatomy. In: Introduction to Clinically Anatomy: Breast. pp 12-14. Williams&Wilkins A Waverly Company, 1996, 3rd edition.
26. Sadove AM, Aalst JA. Congenital and Acquired Pediatric Breast Anomalies: A Review of 20 Years' Experience. Plast. Reconstr.Surg. 115: 1039, 2005.
27. Sadler TW.Langman's Medical Embryology. In: Skin: Breast. pp 332-334. Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore, 1990, 6th edition.
28. Fisher U. Practical MR Mammography. In: Benign and Malign Changes. pp 50-136. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004, 1st edition.
29. Francis A, England D, Rowlands D and Bradley S. Breast papilloma: Mammogram, ultrasound and MRI appearances. The Breast (2002) 11, 394–397.
30. [Ohlinger R, Schwesinger G, Schimming A, Kohler G, Frese H.](#) Juvenile papillomatosis (JP) of the female breast (Swiss Cheese Disease) -- role of breast ultrasonography. Ultraschall Med. 2005 Feb;26(1):42-5.
31. Daniela BL, Gardnera RW, Birdwella RL, Nowelsb KW, Johnsonc D. Magnetic resonance imaging of intraductal papilloma of the breast. Magnetic Resonance Imaging 21 (2003) 887–892.
32. [Interlandi A, Busacca G.](#) Adenomas of the nipple. Minerva Chir. 2002 Oct;57(5):699-702.
33. [Murillo Ortiz B, Botello Hernandez D, Ramirez Mateos C, Reynaga Garcia FJ.](#) Benign breast diseases: clinical, radiological and pathological correlation. Ginecol Obstet Mex. 2002 Dec;70:613-8.
34. [Houssami N, Cheung MN, Dixon JM.](#) Fibroadenoma of the breast. Med J Aust. 2001 Feb 19;174(4):185-8.
35. [Markopoulos C, Kouskos E, Mantas D, Kontzoglou K, Antonopoulou K, Revenas Z, Kyriakou V.](#) Fibroadenomas of the breast: is there any association with breast cancer? Eur J Gynaecol Oncol. 2004;25(4):495-7.
36. [Zacharia TT, Lakhar B, Ittoop A, Menachery J.](#) Giant fibroadenoma. Breast J. 2003 Jan-Feb;9(1):53.

37. [Kinoshita T, Fukutomi T, Kubochi K](#). Magnetic resonance imaging of benign phyllodes tumors of the breast. *Breast J*. 2004 May-Jun;10(3):232-6.
38. Franceschini G, Masetti R, Brescia A, Mulè A, Belli P, Costantini M, Magistrelli A and Picciocchi A. Phyllodes Tumor of the Breast. Magnetic Resonance Imaging Findings and Surgical Treatment. *Breast J*. 2005 Mar-Apr;11(2):144-5.
39. [Watson L](#). Breast hamartoma. *Radiol Technol*. 2001 Jul-Aug;72(6):611-3.
40. [Georgian-Smith D, Kricun B, McKee G, Yeh E, Rafferty EA, D'Alessandro HA, Kopans DB](#). The mammary hamartoma: appreciation of additional imaging characteristics. *J Ultrasound Med*. 2004 Oct;23(10):1267-73.
41. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic Lesions of the Breast: Sonographic-Pathologic Correlation. *Radiology* 2003; 227:183–191
42. [Venta LA, Kim JP, Pelloski CE, Morrow M](#). Management of complex breast cysts. *Am J Roentgenol*. 1999 Nov;173(5):1331-6.
43. Tohnosu N, Gunji H, Shimizu T, Natsume T, Matsuzaki H, Tanaka H, Maruyama T, Watanabe Y, Kato T, Uehara T, Ishii S. A case of neurilemmoma of the breast. *Breast Cancer*. 2002;9(3):257-60.
44. Darling MLR, Babagberni TO, Smith DN, Brown FM, Lester SC, Meyer JE. Mammographic and sonographic features of angioliipoma of the breast. *Breast J*. 2000 May;6(3):166-170.
45. Balan P, Turnbull LW. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in diabetic mastopathy. *Breast* (2005) 14, 68–70.
46. Sigal R, Vogl T, Casselman J, Moulin G, Veillon F, Hermans R, Dubrulle F, Viala J, Bosq J, Mack M, Depondt M, Mattelaer C, Petit P, Champsaur P, Riehm S, Dadashitazehozhi Y, de Jaegere T, Marchal G, Chevalier D, Lemaitre L, Kubiak C, Helmberger R, Halimi P. Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma: MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR): Results of a phase-III multicenter clinical trial. *Eur Radiol*. 2002 May;12(5):1104-13. Epub 2001 Oct 18.
47. [Cocquyt V, Van Belle S](#). Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005 Feb;17(1):55-60.
48. Beute BJ, Kalisher L, Hutter RV. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic, and mammographic features. *Am J Roentgenol* 1991;157:257–265.
49. Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol* 2004;182:101–110.

50. 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.
51. 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.
52. Schelfout K, Goethem MV, Kersschot E, Verslegers L, Biltjes L, Leyman P, Colpaert C, Thienpont L, Haute JV, Gillardin JP, Tjalma W, Buytaert P, Schepper AD. Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. *Eur Radiol* (2004) 14:1209–1216.
53. 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.
54. [Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M, Valent F, Aprile G, Pertoldi B, Minisini AM, Cedolini C, Londero V, Piga A, Di Loreto C](#). Role of mammography, ultrasound and large core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions. *Oncology* 2003;65(4):311-5.
55. [Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, Hylton NM, Kinkel K](#). Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol*. 2005 Jun;40(6):363-7.
56. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Andersson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993 Oct;189(1):89-94.
57. 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.
58. [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.
59. Yankaskas BC, Gill KS. Diagnostic mammography performance and race. *Cancer*. 2005 Nov 15.
60. Lee CH. Problem Solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(5): 919-934.
61. Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol*. 1997 Feb;24(2):94-108.

62. Ikeda DM, Birdwell RL, Daniel BL. Potential role of magnetic resonance imaging and other modalities in ductal carcinoma in situ detection. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2001 May;9(2):345-56.
63. Hwang SE, Kinkel K, Esserman LJ. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: value in diagnosis of residual disease, occult invasion and multicentricity. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:381-388.
64. 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.
65. Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology* 1997 Apr;203(1):145-9.
66. Morris EA. Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am*. 2002 May;40(3):443-66.
67. [Meisamy S](#), [Bolan PJ](#), [Baker EH](#), [Pollema MG](#), [Le CT](#), [Kelcz F](#), [Lechner MC](#), [Luikens BA](#), [Carlson RA](#), [Brandt KR](#), [Amrami KK](#), [Nelson MT](#), [Everson LI](#), [Emory TH](#), [Tuttle TM](#), [Yee D](#), [Garwood M](#). Adding in vivo quantitative <sup>1</sup>H MR spectroscopy to improve diagnostic accuracy of breast MR imaging: preliminary results of observer performance study at 4.0 T. *Radiology* 2005 Aug;236(2):465-75.
68. [Bolan PJ](#), [Nelson MT](#), [Yee D](#), [Garwood M](#). Imaging in breast cancer: Magnetic resonance spectroscopy. *Breast Cancer Res*. 2005;7(4):149-52. Epub 2005 May 12.
69. [Yeung DK](#), [Cheung HS](#), [Tse GM](#). Human breast lesions: characterization with contrast-enhanced in vivo proton MR spectroscopy--initial results. *Radiology* 2001 Jul;220(1):40-6
70. Kim JK, Park SH, Lee HM, Lee YH, Sung NK, Chung DS, Kim OD. In vivo <sup>1</sup>H-MRS evaluation of malignant and benign breast diseases. *Breast*. 2003 Jun;12(3):179-82.
71. [Yeung DK](#), [Cheung HS](#), [Tse GM](#). Human breast lesions: characterization with contrast-enhanced in vivo proton MR spectroscopy--initial results. *Radiology* 2001 Jul;220(1):40-6.
72. 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.

73. American Collage of Radiology Breast imaging reporting And data system (BI-RADS). 4th edition. Reston (VA): American Collage of radiology; 2003.
74. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999 Dec;213(3):881-8.
75. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys SH. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995 Dec;197(3):743-7.
76. Yang WT, Lam WW, Cheung H, Suen M, King WW, Metreweli C. Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. *J Ultrasound Med.* 1997 Dec;16(12):791-7.
77. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, Torosian MH, Rosato EF. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995 Jul;196(1):115-22.
78. Drew PJ, Chatterjee S, Turnbull LW, Read J, Carleton PJ, Fox JN, Monson JR, Kerin MJ. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of the breast is superior to triple assessment for the pre-operative detection of multifocal breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1999 Sep;6(6):599-603.
79. Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *Am J Roentgenol.* 2002 Dec;179(6):1493-501.
80. Weinstein SP, Orel SG, Heller R, Reynolds C, Czerniecki B, Solin LJ, Schnall M. MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2001 Feb;176(2):399-406.
81. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004 Dec;233(3):830-49.
82. 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.
83. 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.
84. 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.

85. 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.
86. Soderstrom CE, Harms SE, Farrell RS Jr, Pruneda JM, Flamig DP. Detection with MR imaging of residual tumor in the breast soon after surgery. *Am J Roentgenol.* 1997 Feb;168(2):485-8.
87. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Esserman LJ, Hylton NM. MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. *Am J Roentgenol.* 2000 Dec;175(6):1577-84.
88. Sardanelli F, Melani E, Ottonello C, Parodi RC, Imperiale A, Massa T, Parodi GC, Canavese G. Magnetic resonance imaging of the breast in characterizing positive or uncertain mammographic findings. *Cancer Detect Prev.* 1998;22(1):39-42.
89. Lee C, Smith R, Levine J et al. The clinical utility of MR imaging of the breast for the evaluation of the problem mammogram. *Am J Roentgenol.* 1999 Dec;173(4):1323-29.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Olson JA Jr, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2000 Jul;7(6):411-5.
94. 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.
95. Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, Halpern EF, Kopans DB, Garrido L. Invasive ductal breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy: noninvasive monitoring with functional MR imaging pilot study. *Radiology* 2003 Jul;228(1):63-9.

96. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, Samulski TV, Dewhurst MW. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Roentgenol.* 2003 Nov;181(5):1275-82.
97. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, Zuiani C. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2004 Aug;14(8):1371-9.
98. 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.
99. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, Maringa M, Pfeifer U, Krebs D, Schild HH. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 2000 Apr;215(1):267-79.
100. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, Beex L, Bult P, Hendriks JH, Laheij RJ, Massuger L, van Die LE, Wobbes T, Barentsz JO. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Jul 18;93(14):1095-102.
101. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, Goel V, Ramsay E, Chart PL, Cole DE, Taylor GA, Cutrara M, Samuels TH, Murphy JP, Murphy JM, Narod SA. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Aug 1;19(15):3524-31.
102. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, Robson M, Abramson AF, Heerdt A, Dershaw DD. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *Am J Roentgenol.* 2003 Sep;181(3):619-26.
103. Dershaw DD, McCormick B, Osborne MP. Detection of local recurrence after conservative therapy for breast carcinoma. *Cancer* 1992 Jul 15;70(2):493-6.
104. Kramer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer. *Anticancer Res.* 1998 May-Jun;18(3C):2159-61.

105. Heywang SH, Hilbertz T, Beck R, Bauer WM, Eiermann W, Permanetter W. Gd-DTPA enhanced MR imaging of the breast in patients with postoperative scarring and silicon implants. *J Comput Assist Tomogr.* 1990 May-Jun;14(3):348-56.
105. Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Evans WP 3rd, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, Savino DA, Netto GJ, Wells RB. Fat-suppressed three-dimensional MR imaging of the breast. *Radiographics* 1993 Mar;13(2):247-67.
106. Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, Troupin RH. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1994 Feb;190(2):485-93.
107. Rubens D, Totterman S, Chacko AK, Kothari K, Logan-Young W, Szumowski J, Simon JH, Zachariah E. Gadopentetate dimeglumine-enhanced chemical-shift MR imaging of the breast. *Am J Roentgenol.* 1991 Aug;157(2):267-70.
108. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology* 2001 May;219(2):484-94.
109. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999 Apr;211(1):101-10.
110. 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.
111. Orel SG. MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am.* 2000 Jul;38(4):899-913.
112. Heywang-Kobrunner SH, Haustein J, Pohl C, Beck R, Lommatzsch B, Untch M, Nathrath WB. Contrast-enhanced MR imaging of the breast: comparison of two different doses of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1994 Jun;191(3):639-46.
113. Rydland J, Biornerud A, Haugen OA, Torheim G, Kvistad KA, Haraldseth O. New intravascular contrast agent applied to dynamic contrast enhanced MR imaging of human breast cancer. *Acta Radiol.* 2003 May;44(3):275-83.
114. Brown J, Smith RC, Lee CH. Incidental enhancing lesions found on MR imaging of the breast. *Am J Roentgenol.* 2001 May;176(5):1249-54.
115. Teifke A, Lehr HA, Vomweg TW, Hlawatsch A, Thelen M. Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast-enhanced MRI of the breast. *Am J Roentgenol.* 2003 Sep;181(3):655-62.
116. Hulka CA, Smith BL, Sgroi DC, Tan L, Edmister WB, Semple JP, et al. Benign and malignant breast lesions: differentiation with echo-planar MR imaging. *Radiology* 1995;197:33-8.



117. Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Van Der Sluis RF, Ruijs JH. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol.* 1997;7(8):1231-4.
118. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, et al. Suspect breast lesions: Findings at dynamic gadolinium enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology* 1995;197:387-95.
119. Edelman R., Zlatkin M.B., Hesseluk J.R. Clinic Magnetic Resonance Imaging. In: Principles of Diffusion and Perfusion MRI. Buxton R.B., Lawrence R.F., Pottumarthi V.P. pp233-249. WB Saunders Company, Philadelphia, 1996, 2nd edition.
120. Doran M., Hajnal J.V., Van Brugjen N., King M.D., Young I.R., Bydder G.M. Normal and abnormal white matter tracts shown by MR imaging using directional diffusion weighted sequences. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14:865-873.
121. Engelbrecht V, Scherer A, Rassek M, Witsack J.H, Mödder 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.
122. Naganawa S, Sato K, Ktagiri T, Mimura T, Ishigaki T. Regional ADC values of the normal brain: differences due to age, gender, and laterality. *Eur Radiol* 2003 (13):6-11.
123. Helenius J, Soenne L, Perkiö J, Salonen O, Kangasmaki A, Kaste M, Carano A.D, Aronen H.J, Tatlisumak T. Diffusion-Weighted MR Imaging in Normal Human Brains in Various Age Groups. *Am J Neuroradiol.* 2002 (23):194-199.
124. Gray L., MacFall J.R. Overview of diffusion imaging. *MRI Clin N Am.* 1998;6:125-138.
125. Edelman R., Zlatkin M.B., Hesseluk J.R. Clinic Magnetic Resonance Imaging. In: Diffusion and Perfusion MRI: Functional Brain Imaging. Warach S. pp 828-835. WB Saunders Company, Philadelphia, 1996, 2nd edition.
126. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *Am J Roentgenol.* 1992 Sep;159(3):591-9.
127. Burdette J.H., Elster A.D., Ricci P.E. Acute Cerebral Infarction: Quantification of Spin-Density and T2 Shine-through Phenomena on Diffusion-weighted MR Images. *Radiology* 1999;212:333-339.
128. Luybaert R., Boujraf S., Sourpron S., Osteaux M. Diffusion and Perfusion MRI: basic physics. *Eur J Radiol.* 2001 Apr;38(1):19-27.
129. 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.

130. 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.
131. Wu O., Koroshetz A.K., Ostergaard L. Predicting tissue outcome in acute human cerebral ischemia using combined diffusion and perfusion weighted MR imaging. *Stroke* 2001;21:1099-1109.
132. Barkovich A.J. Concepts of Myelin and Myelination in NeuroRadiology 2000;21:1099-1109.
133. Lai P.H., Ho J.T., Chen W.L., Hsu S.S., Wang J.S., Pan H.B., Yang C.F. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol.* 2002 Sep;23(8):1369-77
134. Demaerel P., Heiner L., Rabberecht W., Sciot R., Wilms G. Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology* 1999;52;205-208.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
139. Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* (2004) 22(4):275–282.
140. 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.
141. Imbriaco M, Del Vecchio S, Riccardi A, Pace L, Di Salle F, Di Gennaro F, Salvatore M, Sodano A. Scintimammography with <sup>99m</sup>Tc-MIBI versus dynamic MRI for non-invasive characterization of breast masses. *Eur J Nucl Med.* 2001 Jan;28(1):56-63.

142. Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA. A practical approach clinical MR imaging. IN: Khul C, ed. Magnetic resonance of breast. 1st ed. Berlin: Springer, 1999; 397-414.
143. 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.
144. 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.
145. [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.
146. Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, Cluzel P, Janaud G, Finet JF, Tardivon A, Masselot J, Vanel D. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994 Jun;191(3):625-31. Erratum in: *Radiology* 1994 Oct;193(1):285.
147. 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.
148. Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, van der Sluis RF, van Erning LJ, Hendriks JH, Holland R, Ruys SH. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. *Radiology* 1994 Dec;193(3):777-81.
149. Crowe DJ, Helvie MA, Wilson TE. Breast infection. Mammographic and sonographic findings with clinical correlation. *Invest Radiol*. 1995 Oct;30(10):582-7.
150. Rieber A, Tomczak RJ, Mergo PJ, Wenzel V, Zeitler H, Brambs HJ. MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up. *J Comput Assist Tomogr*. 1997 Jan-Feb;21(1):128-32.
151. 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.
152. Englander SA, Ulug AM, Brem R, Glickson JD, van Zijl CM. Diffusion imaging of the human breast. *NMR Biomed* 1997;10:348-352.
153. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, et al. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns in MR images with angiogenesis. *Radiology* 1996;200:639-49.

154. Von Dijke CF, Brasch RC, Roberts TP, et al. Mammary carcinoma model: assessment of macromolecular contrast-enhanced MR imaging characterizations of tumor microvasculature and histologic capillary density. *Radiology* 1996;198:813–8.
155. 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.
156. 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.
157. Chinnaiyan AM, Prasad U, Shankar S, Hamstra DA, Shanaiah M, Chenevert TL, Ross BD, Rehemtulla A. Combined effect of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and ionizing radiation in breast cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:1754–1759.
158. 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.
159. 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
160. Mardor Y, Tichler T, Roth Y, Weiss Y, Berger R, Glicksman A, Pfeffer R, Spiegelman R, Ruiz- Cabello J, Maier SE, Orenstein A, Cohen J. Early prediction of tumor response to therapy using diffusion weighted MRI. *Proc Intl Soc Magn Res.* (2001) 9

## 12. EK-I



**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**  
Tarih ve Sayı: 18.01.2005/33

**Etik Kurul Üyeleri**

Prof. Dr. Mehmet ALAKAVUKLAR  
Doç. Dr. Cem Şeref BEDİZ  
Doç. Dr. Uğur MUNGAN  
Doç. Dr. Hüray İŞLEKEL  
Doç. Dr. Arzu SAYINER  
Doç. Dr. Özgül SAĞOL  
Doç. Dr. Görsev YENER  
Doç. Dr. Mehmet Ali KOÇDOR  
Doç. Dr. Kamer UYSAL  
Doç. Dr. Mustafa SEÇİL  
Yard. Doç. Dr. Ayşe KARCI

**Etik Kurul Başkanı**

Prof. Dr. Mehmet ALAKAVUKLAR

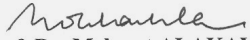
**Etik Kurul Sekreteri**  
Yonca YILDIRIM

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Etik Kurulumuzun **18 Ocak 2005** tarih ve **24/02/05** no.lu toplantısında, **Radyodiagnostik Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Pınar BALCI'nın** sorumlu olduğu **560** protokol no.lu "**Meme Lezyonlarının Karakterizasyonunda Diffüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemenin Taniya Katkısı**" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

  
**Prof. Dr. Mehmet ALAKAVUKLAR**  
**Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları**  
**Etik Kurul Başkanı**

## **13. EK-II**

### **BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU**

Meme kitlelerini saptamada ve özelliklerini belirlemede, mammografi ve ultrasonografi ile yapılan incelemelerin yetersiz ya da kısıtlı kaldığı durumlarda şu andaki bilgilerimiz ışığında bilinen en iyi tanı yöntemi manyetik rezonans görüntüleme yöntemidir. Yapmayı amaçladığımız çalışmada uygulanmakta olan rutin manyetik rezonans incelemenin tanı koyma yeteneğinin artırılması hedeflenmektedir. Bu doğrultuda rutin meme manyetik rezonans görüntülemenin bünyesinde 26 saniye süren difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans sekansı alınacaktır. Bu incelemenin mevcut bilgilerimiz ışığında sizin sağlığınıza zarar verici bir etkisi bulunmamaktadır. Size rutin meme manyetik rezonans görüntülemenin gerektirdiği kontrast maddeler dışında herhangi başka bir ilaç ya da kontrast madde verimi gerekmemektedir.

Elde edilen görüntüler tarafımızca değerlendirilecektir. Elde edilen bilgilerin, kişisel bilgileriniz saklı kalmak koşuluyla, bilimsel çalışmalarda kullanılması amaçlanmıştır. İncelemeleriniz sorumlu araştırma görevlisi eşliğinde gerçekleştirilecektir

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanısıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu**

**linik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Hastanın;**

**Adı:**

**Soyadı:**

**Tarih:**

**İmza:**

**Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin**

**Adı:**

**Soyadı:**

**Tarih:**

**İmza:**

**Araştırma Yapan Araştırmacının**

**Adı: CANAN**

**Soyadı: ALTAY**

**Tel: 0. 232. 4125901  
0. 232. 2771178  
0. 532. 6552002**

**Tarih:**

**İmza:**