

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Radyoloji A.B.D

MEME KANSERİNİN MRG ve PET/BT BULGULARININ
MOLEKÜLER ALT TIPLERE GÖRE
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Meliha AKIN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İ. Şebnem ÖRGÜÇ

Manisa - 2017

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda büyük emeği bulunan Prof. Dr. İ. Şebnem ÖRGÜÇ'e, Yrd. Doç. Dr. Feray ARAS'a ve Prof. Dr. Ali Rıza KANDİLOĞLU'na, radyoloji eğitimim sırasındaki değerli katkıları dolayısıyla Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine, teknisyen ve sekreteryaya çalışanlarına, tüm aileme ve dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Memenin Embriyolojisi	3
2.2. Memenin Anatomisi ve Gelişimi.....	3
2.2.1. Memenin Segmental Anatomisi	3
2.2.2. Meme Başı-Areoler Kompleks	4
2.2.3. Memenin Zonal Anatomisi	4
2.2.4. Memenin İnervasyonu	4
2.2.5. Memenin Arterleri	4
2.2.6. Memenin Venleri.....	5
2.2.7. Memenin Lenfatik Drenajı.....	5
2.2.7.1. Major Lenf Nodu Grupları.....	6
2.2.7.2. Cerrahi Lenf Nodu Düzeyleri.....	6
2.2.8. Meme Gelişimi.....	6
2.3. Meme Kanserinin Klinikopatolojik Özellikleri.....	7
2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi, Klinik Özellikleri ve Risk Faktörleri.....	7
2.3.2. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama	9
2.4. Meme Kanserinde Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	10
2.4.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknikleri	10

2.4.1.2. Temel Prensipler	10
2.4.1.3. Hasta Hazırlığı	11
2.4.1.4. Donanım, Kalite, Kontrol ve Güvenlik	12
2.4.1.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme İncelemesinde Hasta Pozisyonu	13
2.4.1.6. Protokol ve Görüntü Oluşturma.....	13
2.4.1.6.1. Prekontrast T1 ve T2 Ağırlıklı Görüntüler	13
2.4.1.6.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	14
2.4.1.6.3. Dinamik Kontrastlı Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme	15
2.4.1.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme Artefaktları ve Tuzaklar	16
2.4.2. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme İncelemesinin Yorumlanması	17
2.4.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Veri Sözlüğü ve Breast Imaging Reporting and Data System 2013 Sınıflamasına göre Raporlandırma	17
2.4.2.2. Yapısal Analiz	21
2.4.2.3. Kontrastlı Dinamik İncelemede Kinetik Analiz	22
2.4.2.4. Sinyal İntensite Analizi	24
2.4.2.5. Pratik Sistemik Yorumlama Rehberi.....	24
2.4.2.6. Tanısal Sınırlılıklar	25
2.4.3. Memenin Malign Lezyonlarının Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları	26
2.4.3.1. İnvaziv Duktal Karsinom.....	26
2.4.3.2. İnvaziv Lobüler Karsinom.....	27
2.4.3.3. Müsinöz Kanser	27

2.4.3.4. Duktal Karsinoma İn Situ.....	28
2.4.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme Endikasyonları	29
2.4.4.1. Meme Kanseri Taramada Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme	29
2.4.4.2. Meme Kanseri Tanısında Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme	30
2.4.4.3. Meme Kanseri Evrelemede Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme	31
2.5. Meme Kanserini Değerlendirmede F18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi	32
2.5.1. Pozitron Emisyon Tomografi ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme Prensipleri	33
2.5.1.1. Pozitron Emisyon Tomografi ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemenin Temel Prensipleri	33
2.5.1.2. F18-Florodeoksiglukoz.....	34
2.5.1.3. Kantitatif Değerler	35
2.5.2. Meme Kanserinde F18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografinin Klinik Rolü	36
2.5.2.1. Meme Kanserinin Saptanmasında	36
2.5.2.2. Prognozu Belirlemede	37
2.5.2.3. Radyoterapi Planlamasında	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	39
3.1. Hasta Seçimi.....	39
3.2. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü.....	39
3.2.1. Konvansiyonel Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Sekansları	40

3.2.2. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme Protokolü	40
3.2.3. Meme Manyetik Rezonans Görüntülemeye, Görüntünün Post-pocessing ve Analizi	41
3.3. Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme Protokolü	41
3.3.1. Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Değerlendirilmesi	42
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	43
3.4.1. İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi	43
3.4.2. Moleküler alt tiplerin sınıflandırılması	44
3.5. Verilerin analizi ve istatistik	45
4. BULGULAR	46
4.1. Hasta Popülasyonunun Özellikleri	46
4.2. PET/BT ve MRG Değişkenleri Bakımından Moleküler Alt tipler Arasındaki Farklılıklar	47
4.3. PET/BT ve MRG Değişkenleri Arasındaki İlişki	51
4.4. MTV, MRG Hacmi ve Patolojik Hacim ile PET/BT ve MRG Değişkenleri Arasındaki İlişki	52
4.5. Olgu örnekleri	54
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	67
7. ÖZET	68
8. SUMMARY	70
9. KAYNAKLAR	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Radyoloji Koleji
ACS	: Amerikan Kanser Derneği
ADC	: Apparent diffusion coefficient
AMF	: Anteriyor mammer fasya
APK	: Arka plan kontrastlanması
ASL	: Anteriyor suspansör ligaman
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA	: Meme Kanseri Geni
DAG	: Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
DKİS	: Duktal karsinoma in-situ
ELTD	: Ekstralobüler terminal duktus
ER	: Östrojen reseptör
FOV	: Field of view
FSE	: Fast spin-echo
FTV	: Fonksiyonel tümör volümü
F18-FDG	: F18-Florodeoksiglukoz
GLUT	: Glukoz transport sistemi
c-erbB-2=HER2	: Human epidermal growth faktör reseptör 2
HU	: Hounsfield unit
IARC	: Uluslararası Kanser Ajansı
İDK	: İnvaziv duktal karsinom
İKL	: İnsidental kontrastlanan lezyon

İLK	: İnvaziv lobuler karsinom
İLTD	: İntralobüler terminal duktus
KT	: Kemoterapi
MI_{mean}	: Ortalama metabolik indeks
MIP	: Maksimum intensite projeksiyonu
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTV	: Metabolik tümör volümü
NCCN	: Amerikan Ulusal Kanser Ağı
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PMF	: Posteriyor mammer fasya
PR	: Progesteron reseptör
PSL	: Posteriyor suspansör ligaman
RARE	: Rapid acquisition with relaxation inhibition technique
ROI	: Region of interest
SAR	: Spesifik absorpsiyon oranı
SNM	: Amerika Nükleer Tıp Derneği
SNR	: Signal to noise ratio
SPGR	: 3D spoiled gradient-eko
STIR	: Aksiyel short T1 inversion recovery
SUV_{max}	: Maksimum standart tutulum değeri
SUV_{mean}	: Ortalama standart tutulum değeri
TCGA	: Kanser Genom Atlası Ağı
TDLÜ	: Terminal duktal lobüler ünite
TE	: Echo time

TLG	: Lezyonun total glikolizi
TR	: Repetition time
TSE	: Time spin-echo
ZIP	: Zero filling
2D	: İki boyutlu
3D	: Üç boyutlu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Zaman-sinyal intensite eğri tiplerinin şematik çizimi.....	23
Şekil 4.1.	SUVmax ile ADC değeri arasındaki korelasyon grafiği.	51
Şekil 4.2.	A-C. (A) MTV ile FTV arasındaki (B) MTV ile patolojik hacim arasındaki (C) FTV ile patolojik hacim arasındaki korelasyon grafiği.....	52
Şekil 4.3.	Kitlenin patolojik hacmi ile SUVmean değeri arasındaki korelasyon grafiği.....	53

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Amerikan Radyoloji Koleji Manyetik Rezonans Görüntüleme BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) 2013 Sınıflaması Veri Sözlüğü Tablosu	19
Tablo 2.2.	Amerikan Radyoloji Koleji BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) Sınıflaması Tablosu	21
Tablo 4.1.	Luminal A ile luminal B alt tipleri arasında, SUVmax ve SUVmean değerleri bakımından istatistiksel veriler	48
Tablo 4.2.	Luminal A ile tripl negatif alt tipleri arasında, SUVmax ve SUVmean değerleri bakımından istatistiksel veriler	49
Tablo 4.3.	Moleküler alt tiplerin; klinikopatolojik, PET/BT ve MRG özellikleri	50

1. GİRİŞ

Meme kanseri oldukça geniş bir aralıktaki terapötik yanıtı, relaps riskine ve genel prognoza sahip heterojen bir hastalıktır. Hastalık alt tiplerinin kesin sayısı ve hangi alt tipin ne tür bir moleküler değişime yol açtığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bu alt tipler genel olarak östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (c-erbB-2=HER-2) varlığı ile belirlenmektedir. Farklı moleküler ve hücrel kökene sahip ayrı hastalıkların varlığı, meme kanseri etyolojisi, tipe özgü risk faktörleri ve korunma yaklaşımlarında önemli değişimlere yol açmakta ve tedavi stratejileri ile meme kanseri araştırmalarında önemli etkilere sahip olmaktadır.

Yapılan değişik çalışmalara göre; luminal A (ER-pozitif ve/veya PR-pozitif ile c-erbB-2-negatif) tümörler, sıklıkla düşük histolojik greyde, düşük mitotik aktiviteye ve iyi prognoza sahip iyi differansiye tümörlerdir (1). Luminal B (ER-pozitif ve/veya PR-pozitif ile c-erbB-2-pozitif) tümörler ise daha yüksek histolojik greyde, proliferasyon indeksine ve daha kötü prognoza sahip tümörlerdir (2). c-erbB-2-pozitif (ER-negatif/PR-negatif ile c-erbB-2-pozitif) tümörler daha agresif biyolojik ve klinik davranışa sahip tümörlerdir (3). Tripl negatif tümörlerde ise (ER-negatif/PR-negatif/ c-erbB-2-negatif) yalnızca kemoterapi seçeneği vardır ve bu tümörlerin çoğu, solid büyüme paterni ve agresif klinik davranışa sahip infiltran duktal tümörlerdir (4).

Meme kanseri alt tipleri arasındaki farklılıkların anlaşılmasıyla birlikte ultrasonografi ve mammografi gibi konvansiyonel görüntülemeleri tamamlayabilecek, meme tümörlerinin fonksiyonel özelliklerini gösterebilen fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve 18 florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (F18-FDG PET/BT) gibi non-invaziv görüntülemeler önem kazanmıştır.

Dinamik kontrastlı MRG'de tümörün vaskülarite ve permeabilitesi değerlendirilebilmektedir. Diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde (DAG), apparent diffusion coefficient (ADC) haritası ile lezyonun selülaritesi ölçülebilmektedir.

PET görüntülemesinde standart uptake value (SUV) ile tümörün glikoliz hızı ölçülebilmektedir. Bu ölçümler, meme kanseri alt tipleri için hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine ve uzun dönem sağkalımın iyileşmesine katkıda bulunabilir.

Yapılan çalışmalarda, dinamik MRG'deki dinamik kontrast paterninin, tümörün biyolojik ve histolojik özelliklerini yansıttığı belirtilmiştir (5,6). Ayrıca ADC değerinin hücre yoğunluğu ve doku perfüzyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Değişik çalışmalarda, ADC değeri ile hormon reseptör ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (7,8,9,10).

Daha önce yapılan birkaç çalışmada; yüksek SUVmax değeri ile ER-negatifliği, PR-negatifliği ve c-erbB-2-pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (7,8,10).

F18-FDG tutulumu, ADC, yapısal ve kinetik MRG özelliklerinin meme kanserinin biyolojik özellikleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber, görüntüleme yöntemlerinin yeni tanımlanan kriterlere göre klinikopatolojik alt tipleri belirleme gücünü değerlendiren çalışmalar nadirdir. Çalışmamızın amacı F18-FDG PET/BT ve MRG'nin, invaziv meme kanseri tanımlı olgularda klinikopatolojik alt tipleri belirlemede tanısal değerini incelemektir. Ek olarak, kitlenin patolojik hacmini öngörmeye, PET/BT ve MRG ölçümlerinin tanısal değerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Embriyolojisi:

Meme 4-6. gestasyonel haftalarda, fetal aksilladan inguinal bölgeye uzanan ektodermal katlantılardan gelişir. 6-8. haftalarda, meme katlantısı geriler ve göğüs duvarı mezenkime doğru invajinasyon oluşturur. 12-16. haftalarda, meme başı düz kasları ve areola farklılaşır. Epitelyal tomurcuklar gelişir ve dallanır. 16-20. haftalarda meme parankiminin primitiv elemanları gelişir. Üçüncü trimesterde, meme başı-areoler kompleksde pigmentasyon gelişir; ana duktuslar kanalize olur ve lobüller farklılaşır (11).

2.2. Memenin Anatomisi:

2.2.1. Memenin Segmental Anatomisi:

Lob: Bir yetişkin memesi, anteryor mammer fasya (AMF) ve posteriyor mammer fasyadan (PMF) uzanan fasyal kılıflar ve mammer duktuslar ile ayrılan yaklaşık 15-20 lobdan oluşur.

Terminal duktus: Segmental duktusların uç dallarından oluşur. Ekstralobüler terminal duktus (ELTD) ve intralobüler terminal duktus (İLTD) olarak iki kısma ayrılır. ELTD'lar ve İLTD'lar epitelyal hücrelerden oluşan iç tabaka ve miyoepitelyal hücrelerden oluşan dış tabakadan oluşurlar (11).

Lobül: İLTD ve asinüsler ile sonlanan ince duktuslardan oluşur (11).

Terminal duktal lobüler ünite (TDLÜ) : Lobül ve ELTD'lardan oluşur. Memenin fonksiyonel glandüler ünitesidir. İnvaziv kanserlerin çoğu TDLÜ'den gelişir. Duktal karsinoma in-situ (DKİS) segmental ve ana kanallara uzanabilir (11).

2.2.2. Meme Başı-Areoler Kompleks:

Meme başı yüzeyinin boyun kısmına 8-12 ana duktus ağzı açılır. Mammer duktuslar meme başında radyal dizilimle birleşirler. Meme başında; subdermal düz kaslar, duysal sinir uçları ve sebace bezler bulunur. Areolada; apokrin ter bezleri, kıl folikülleri ve aksesuar areolar bezler (Montgomery) bulunur. Areoler dermiste meme başı düz kasları ile devamlılık gösteren düz kaslar bulunur (11).

2.2.3. Memenin Zonal Anatomisi:

1. Premammar (subkutanöz) zon: Anteriyordan cilt ile posteriyordan AMF ile sınırlanır. Subkutanöz yağ dokusu, vasküler yapılar ve anteriyor suspansör ligaman (ASL, Cooper ligamanlarını) içerir. Cooper ligamanları memeye destek sağlar (11).

2. Mammer zon: Anteriyordan AMF posteriyordan posteriyor suspansör ligaman (PMF) ile sınırlanır. Duktusların büyük bir kısmını TDLÜ'leri, stromal yağ ve stromal bağ dokusunu içerir (11).

3. Retromammar zon: anteriyordan PMF posteriyordan göğüs duvarı ile sınırlanır. Yağ dokusu ve PMF'yi göğüs duvarına bağlayan PSL'yi içerir (11).

2.2.4. Memenin İnnervasyonu:

Meme ve meme başı-areola kompleksinin innervasyonu; servikal pleksustan çıkan supraklaviküler sinirler, brakiyal pleksustan çıkan torasik sinir ve interkostal sinirler ile sağlanır (11).

2.2.5. Memenin Arterleri:

Vasküler yapılar; superolateral, superomedyal ve derin yüzden meme içerisine dağılırlar.

İnternal mammaryan (torasik arter) arter; subklavyan arterden köken

olarak sternum laterali boyunca uzanır. Memenin medyal ve santral kesiminin yaklaşık %60'ını besler (11).

Lateral torasik arter; sıklıkla aksiller arterden köken alarak pektoralis minor kasının aksiller kenarı boyunca uzanır. Memenin çoğunluğu üst dış kadranda olmak üzere yaklaşık %30'unu besler (11).

3-4-5. posteriyor interkostal arterler, torakoakromiyal arterin pektoral dalları, subskapular ve torakodorsal arterler, memenin yaklaşık %10'nu besler (11).

2.2.6. Memenin Venleri:

Yüzeyel venöz sistem; sıklıkla arterlere eşlik etmezler. Meme başı-areoler kompleks düzeyinde anastomoz yaparlar. (sirkulus venozus). Memenin periferine drene olarak derin venöz sisteme katılırlar (11).

Derin venöz sistem; genellikle arteriyel yapılara eşlik ederler. Posteriyor interkostal ven dalları, aksiller ven dalları ve internal mammaryan ven dallarından oluşur. Akciğer metastazı için direkt bir yolak oluşturabilir (11).

Vertebral pleksus (Batson pleksusu); kapaksız venöz kanallar içerir. Posteriyor interkostal damarlar ile komşulukları sebebiyle meme kanserinin omurga, kotlar ve beyin hematojen metastazları için potansiyel bir rota oluşturur (11).

2.2.7. Memenin Lenfatik Drenajı:

Derin meme dokusu, yüzeyel lenfatikler aracılığıyla periareoler lenfatik (Sappey) pleksusa drene olur. Memenin lenfatik drenajının %70'ini, areoladan aksillaya uzanan lateral ve medyal kökler, %25'ini internal mammaryan nodlar sağlar (11).

2.2.7.1. Major Lenf Nodu Grupları:

Aksiller lenf nodu gruplarının projeksiyonları; aksiller ven (lateral) grubu, aksiller venin medyali ve posteriyorunda bulunur. Pektoral (anteriyor) grup, pektoralis major'un derininde, pektoralis minor'un dış kenarı boyunca sıralanmıştır. Skapular (subskapular) grup, posteriyor aksilla ve skapula bileşkesi boyunca sıralanmıştır. Santral grup, aksiler yağ doku içerisinde pektoralis minor'un arkasında yer alır. İnterpektoral grup, pektoralis major ve pektoralis minor arasında bulunur. Subklavikular (apikal) grup, aksillanın apeksinde bulunur (11).

İnternal mammaryan (parasternal) zincirdeki lenf nodları, parasternal interkostal aralıkta bulunur (11).

2.2.7.2. Cerrahi Lenf Nodu Düzeyleri:

Düzey 1; pektoralis minor kasının laterali ve inferiorundaki lenf nodları. Skapular, aksiller ven ve pektoral grup lenf nodlarını kapsar (11).

Düzey 2; pektoralis minor kasının derin ve posteriyorundaki lenf nodları. Santral, interpektoral ve bir kısım subklavikular grup lenf nodlarını kapsar (11).

Düzey 3; pektoralis minor kasının medyal ve superiorundaki lenf nodları. Subklavikular grup lenf nodlarının büyük bir kısmını kapsar (11).

2.2.8. Meme Gelişimi:

Neonatal dönem: Maternal hormon stimülasyonuna bağlı kolostrum salgılanabilir (11).

Çocukluk çağı ve puberte: Ana duktuslar dallanarak terminal tomurcukları (TDLÜ'lerin prokürsörü) oluşturur. Yağ hücreleri çoğalarak subkutanöz dokuya uzanır. Periduktal dokular (stroma) büyür. Vasküler yapılar çoğalır. Pubertal meme gelişimi, Tanner evrelemesi ile değerlendirilir (11).

Menarş: Proliferatif fazda; memenin epitelyal yapıları regrese olur;stroma dansitesi azalır ve duktus lümenleri genişler. Meme hacminin ve su komponentinin en az olduğu evredir. Sektretuvar fazda; duktal epitel proliferere olur; stromal dansite artar; memenin su komponenti artar (11).

Gebelik dönemi: Gebeliğin ilk haftalarında, belirgin duktal ve lobüler proliferasyon gelişir. 5-9. haftalarda, meme büyür ve meme başı-areoler komplekste progresif hiperpigmentasyon gelişir. Gebeliğin ikinci yarısında, progresif lobüler proliferasyon, stromal ve yağ elementlerinde artış, alveollerde kolostrum birikimi olur (11).

Laktasyon: Postpartum dönemde meme hacmi, kolostrum birikimine bağlı hızlı büyür. Postpartum 3-7. günlerde alveollerin içersine süt salgılanır. Periduktal ve perivasküler stromal bağ dokusu artar. Alveolar hücreler ve duktal dallar geriler (11).

Menopoz: Memenin epitelyal ve stromal yapılarında jeneralize yağ replasmanı/atrofi gelişir. Hormon replasman tedavisinin (HRT) rezidüel elemanları uyarmasıyla meme dansitesi artabilir (11).

2.3. Meme Kanserinin Klinikopatolojik Özellikleri:

2.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi, Klinik Özellikleri ve Risk Faktörleri:

Meme kanseri, dünyada en sık tanı konulan ikinci kanserdir. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser olup, 2012'de dünyada 1.67 milyon (kadınlarda görülen tüm kanserlerin %25'i) yeni meme kanseri vakası ve 522.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir (12). Türkiye Birleşik Veri Tabanı (2014) verilerine göre, ülkemizde bir yıl içinde toplam 16.646 kadına meme kanseri tanısı konulmuş olup, kadınlarda meme kanseri 3.853 kişi ile en yüksek sayıda ölüme neden olmuştur (13).

Erken meme kanseri asemptomatik olabilir. Hastalar, genellikle ağrısız

kitle ile başvururlar. Kitle genellikle sert, düzensiz konturlu, cilde veya kasa fikse özelliktedir. Kitleye; meme boyutunda ve şeklinde değişiklik, cilt değişiklikleri, yeni oluşan meme başı çekintisi ya da meme başı anormallikleri, tek taraflı kanlı meme akıntısı ve aksiller kitle eşlik edebilir.

Epidemiyolojik çalışmalar, meme kanseri gelişme riskini arttıran bir takım risk faktörleri tanımlamışlardır. Bu risk faktörlerinin çoğu klinik pratikte, meme kanseri risk durumu değerlendirmesinde kullanılmaktadır. En önemli risk faktörleri; kişisel ya da ailede meme kanseri/over kanseri öyküsü, meme kanserine yatkınlık oluşturan BRCA1/2 (meme kanseri geni) gen mutasyonları, ileri yaş ve kadın cinsiyettir.

Erken menarş (12 yaşından erken), geç menopoza (55 yaşından geç), nulliparite ve ilk doğumun 30 yaşından sonra yapılması östrojene maruziyeti arttırdığından meme kanseri gelişme riskini az oranda arttırmaktadır. 2003'te yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, hormon replasman tedavisinin başlanmasından sonra 5 yıl içerisinde meme kanseri riskinin arttığı ve mammografi ile meme kanserini saptamanın zorlaştığı gösterilmiştir (14).

Meme kanseri riski, atipik duktal hiperplazi (ADH) saptanan olgularda 4-5 kat, lobüler karsinoma in situ (LKİS) saptanan olgularda ise çok daha fazla (yaklaşık 10 kat) artmaktadır.

Çocukluk ve ergenlik döneminde göğüs bölgesine radyoterapi alınmış olması meme kanseri riskini arttırmaktadır. Herediter meme kanserlerinden sorumlu gen mutasyonları bulunan; Li-Fraumeni sendromu, Cowden sendromu, Ataksi-telenjiektazi, Muir-Torre sendromu ve Peutz-Jeghers sendromu gibi hastalıklarda meme kanseri riski artmıştır. Dens meme yapısı artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Ayrıca alkol tüketimi ve obezite meme kanseri riskini arttırmaktadır.

2.3.2. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama:

İnvaziv meme kanserleri, hücresel düzeyde bir dizi moleküler değişiklik ile ortaya çıkmaktadır. Gen haritalaması ile farklı biyolojik doğaya ve klinik davranışa sahip meme kanseri alt tipleri gösterilmiştir.

Perou ve ark. ile Sorlie ve ark. yaptıkları seminal çalışmalarda, meme kanserini moleküler fenotiplerine göre en az 4 ayrı intrensek alt tipe ayırmışlardır: Luminal A, Luminal B, c-erbB-2-pozitif ve bazal-benzeri (15,16). Daha sonra yapılan geniş çalışmalarda, klinik olarak bu heterojen hastalık, 3 temel tedavi grubuna ayrılmıştır. Bu gruplar arasında ER(+) grup (luminal grup) en heterojen gruptur. Hu ve ark. üç bağımsız çalışmanın verilerini değerlendirdikleri (16,17,18) bir çalışmada luminal A ve luminal B olmak üzere iki ana luminal-benzeri alt sınıf tanımlamışlardır (19). Hormon tedavisi alan ER(+) hastalarda tedavi yanıtını öngörmede yardımcı bir takım genetik testler kullanılır (17,20).

Luminal A alt tipi, ER(+) ve/veya PR(+) ile c-erbB-2(-) ve düşük Ki67 (proliferasyon indeksi) indeksi birlikteliği ile tanımlanır. Luminal A, yüksek ER düzeyi ve düşük proliferasyon indeksi ile karakterizedir. Luminal A, en sık görülen meme kanseri alt tipidir (%50-60). Bu tümörler sıklıkla düşük histolojik greyde, düşük mitotik aktiviteye ve iyi prognoza sahip iyi differansiye tümörlerdir (1).

Luminal B alt tipi, ER(+) ve/veya PR(+) ile c-erbB-2(+) ve yüksek Ki67 (proliferasyon indeksi) indeksi birlikteliği ile tanımlanır (1). Luminal B, meme kanserlerinin %15'ini oluşturur ve daha agresif bir fenotipe sahiptir. Luminal B tümörler, daha yüksek histolojik greyde, proliferasyon indeksine ve daha kötü prognoza sahiptir (2). Bu tip Luminal A'ya göre daha yüksek rekürrens ve relaps sonrası daha düşük sağkalım oranlarına sahiptir (21). Luminal B tümörlerin Luminal A tümörlere göre hormon tedavisine ve c-erbB-2 ile bazal-benzeri meme kanserlerine göre paklitaksel ile doksorubisin içeren preoperatif kemoterapiye daha düşük yanıt verdiği gösterilmiştir (20,22).

c-erbB-2 pozitif kanserler ER(-)/PR(-) ile c-erbB-2(+) birlikteliği ile tanımlanır (1). c-erbB-2 pozitif kanserler, meme kanserlerinin %15-20'sini

oluşturur. c-erbB-2 pozitif tümörler daha agresif biyolojik ve klinik davranışa sahiptir. c-erbB-2 pozitif grup, c-erbB-2'yi hedefleyen tedaviler nedeniyle büyük bir klinik başarıdır (3). Doksorubisin gibi sitotoksik ajanlara duyarlıdırlar. Hormonal tedavilere rölâtif dirençlidirler (23).

Tripl negatif tümörler (bazal-benzeri meme kanseri olarak da tanımlanır) meme kanserlerinin %8-37'sini oluşturur. Bu tümörlerde yalnızca kemoterapi seçeneği vardır. Bu grupta BRCA1 mutasyonu insidansı artmıştır (18,24). Bu tümörlerin çoğu, solid büyüme paterni ve agresif klinik davranışa sahip infiltran duktal tümörlerdir (4).

2.4. Meme Kanserinde Manyetik Rezonans Görüntüleme:

2.4.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknikleri:

2.4.1.2. Temel Prensipler:

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG); güçlü bir manyetik alanın hassas uzaysal değişimi ile uyum içerisinde tekrarlanan radyo dalgaları kullanarak, dokulardaki hidrojen atomlarının dağılımını ve nükleer manyetik rezonans karakteristiklerini görüntüler. MRG; iyonizan radyasyon kullanmadan, iki boyutlu (2D) ince kesitler ve üç boyutlu (3D) volümetrik tomografik görüntüler elde edilmesine olanak sağlar. Mammografi gibi, ayrıntılı, kopyalanabilen ve operatör bağımlı bir tekniktir (25).

Değişik MRG puls sekansları; T1, T2 ya da T2* relaksasyon zamanları; proton dansite; ADC gibi farklı doku özelliklerini yansıtan görüntüler oluştururlar. MRG'nin, paramanyetik maddelere hassas olması nedeniyle, paramanyetik ajanların çok düşük konsantrasyonlarında bile T1 relaksasyon süresinin kısalması, kanserlerin benign meme lezyonlarından ayrılmasını kolaylaştırır. İnvaziv meme tümörlerinde, periferik neovasküleritenin oluşması karakteristiktir. Tümör anjiyogenezi, perfüzyon artışı ve endotelial sızıntı ile ilişkili olup normal meme dokusuna kıyasla tümör dokusunda artmış kontrastlanmadan sorumludur. Kontrast ajanın iv bolus enjeksiyonu sonrası, invaziv meme tümörlerindeki artmış vasküler akım

ve kan ile ekstrasellüler kompartmanlar arasındaki hızlı kontrast değişimi, tümörün, mammografide saptanmadığı dens memelerde bile normal fibroglandüler dokuya göre daha hızlı kontrastlanmasına bağlı MRG ile saptanabilmesini sağlar. MRG'nin invaziv meme kanseri saptamada duyarlılığı oldukça yüksektir (%90'nın üzerinde) (25).

2.4.1.3. Hasta Hazırlığı:

Normal meme dokusunun, adet öncesinde hormonal kontrastlanması, arka plan kontrastlanması olarak adlandırılır ve yanlış pozitifliklere sebep olabilir. Görüntüleme mümkünse, normal meme dokusunun kontrast tutulumun en az olduğu adet başlangıcının 7-14. günleri arasında yapılmalıdır (25).

Hasta inceleme öncesinde, MRG güvenlik formunu doldurmalıdır. Hastanın; ferromanyetik vasküler klipsler, metalik oküler cisimler, pacemakerlar, elektromanyetik implantlar gibi güçlü manyetik alana girme kontrendikasyonları açısından sorgulanması gerekir. Hasta; gadolinium kontrast enjeksiyonu ile ilgili bilgilendirilmelidir (25).

Hastanın meme kanseri risk faktörleri, aile öyküsü, meme kitlesi, skarları ya da diğer şikayetlerini detaylandıran meme öyküsü formu doldurulması yardımcı olabilir. Varsa daha önce geçirilmiş meme biyopsilerinin yeri, tarihi ve sonuçları yazılmalıdır. Ayrıca herhangi bir hormon tedavisi, menstrüel siklus fazı ya da menopoz belgelenmelidir. Hastaya kıyaslama için daha önceki meme incelemeleri sorulmalıdır. Hasta, MRG incelemesi boyunca hareketsiz kalması gerektiği, yoksa hareket artefaktlarının yanlış sonuçlara yol açabileceği konusunda bilgilendirilmelidir (25).

2.4.1.4. Donanım, Kalite Kontrol ve Güvenlik:

Meme MRG incelemesinde, yeterli uzaysal çözünürlük ve dinamik görüntüleme hızları elde etmek için 1.5 Tesla ve üzeri manyetik alan gücüne sahip MR cihazlarının kullanılmalıdır. İnceleme kalitesi SNR ile sınırlandırılmalıdır (26).

Optimal bir meme MRG incelemesinde; görüntü alanı, uzaysal çözünürlük, zamansal çözünürlük ve signal to noise ratio (SNR) için en uygun değerler seçilmelidir. Kadınların çoğunda meme dokusu ve aksilla; superoinferior ve anteroposterior yönlerde 20 cm FOV ve sol-sağ yönünde 36 cm field of view (FOV) değerleri ile görüntülenebilmektedir. Birinci volümetrik görüntü (kontrast enjeksiyonundan 1.0 ile 1.5 dakika sonra elde olunan), malignitelerin en parlak olduğu ve normal meme dokusundan en keskin sınırlarla ayrılabilirdiği zamanda elde olunur. Malignitelerin morfolojik özelliklerinin en iyi tanımlanabildiği bu faz yüksek çözünürlükte olmalıdır. Amerikan Radyoloji Koleji'nin (ACR) Meme MRG Akreditasyon Programında, prekontrast ve postkontrast T1-ağırlıklı görüntülerin, sagittal, aksiyel, koronal ve/veya hafif oblik planlarda elde olunabileceği belirtilmiştir. Ayrıca yüksek çözünürlük sağlamak için, kesit kalınlığının 3 mm ve pixel rezolüsyonu 1 mm veya daha az olmalıdır. Kontrast enjeksiyonundan sonra tümörün kontrast tutulumu ve kontrast yıkanması evrelerini yakalamak amacıyla alınan çoklu dinamik postkontrast görüntüler en az 5 dakika, en geç 10 dakikada sonlanmalıdır (26).

MRG'deki en önemli güvenlik sorunları; statik manyetik alanın etkisiyle manyetik materyallerin zorlanması ve bükülmesi, görüntülemeye kullanılan radyofrekans manyetik alanın yol açtığı doku ısınması, gradient manyetik alanın oluşturduğu sinir uyarımı; medikal implantlardır. Radyofrekansın indüklediği doku ısınmasının tahmini için SAR (spesifik absorpsiyon oranı, dokunun belli bir kütlesinde radyofrekans alanın oluşturduğu güç birikimi) kullanılabilir. SAR arttıkça dokunun ısınma riski artar. SAR manyetik alanın gücüyle doğru orantılıdır (26).

2.4.1.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme İncelemesinde Hasta Pozisyonu:

Hasta, MR masasına pron pozisyonunda yatırılır ve her iki meme sargı içerisine aynı anda yerleştirilir. Çoğu merkezde, aksiyel görüntülerde kol artefaktlarını azaltmak için hastanın kolları başının üzerine kaldırılır. Teknisyen, tüm meme dokusunun ve aksillanın FOV alanına dahil olduğundan ve hastanın rahat pozisyonunda olduğundan emin olmalıdır.

ACR'ye göre tüm MR cihazlarında, her iki memeyi aynı anda görüntüleyebilecek, özel meme sargıları bulunmalıdır (26). Özel meme sargıları, solunum hareketlerini azaltmak için görüntüleri pron pozisyonunda alır ve SNR'yi arttırmak için memelere yakın yerleşimli 4 ya da daha fazla element dizisi (kanal) içerir. Memeyi hafifçe sabitleyecek eksternal pedler ya da sargı elemanları bulundurabilir. Teorik olarak meme perfüzyonunu azaltabileceğinden, memenin aşırı kompresyonundan kaçınılmalıdır.

2.4.1.6. Protokol ve Görüntü Oluşturma:

ACR'nin Meme MRG Akreditasyon Programına göre, meme MRG protokolü, en az bir T2-ağırlıklı ve en az 3 faz içeren T1-ağırlıklı (prekontrast, erken postkontrast ve geç postkontrast) görüntüleri içermelidir. DAG, henüz standart protokolde bulunmayıp tercihe bağlıdır (26).

2.4.1.6.1. Prekontrast T1 ve T2 Ağırlıklı Görüntüler:

Konvansiyonel MRG, memenin pozisyonunu ve anatomisini belirleyen, lokalizer denilen T1- ağırlıklı görüntüler ile başlar. T1- ağırlıklı görüntüler, vücut sargısından gelen sinyalleri kullanarak aksilla, anterior mediasten, göğüs duvarı ve supraklaviküler çukurun değerlendirilebilmesine olanak sağlar. Diğer sekansların tümünde meme sargısı kullanılmalıdır (25).

T2-ağırlıklı kontrastsız FSE (fast spin-echo) görüntüler, memeyi ve diğer lezyonları karakterize eder. FSE, TSE (time spin-echo) ya da RARE (rapid acquisition with relaxation inhibition technique) ile birlikte etkili bir TE

(echo time) 80-100 ms ve TR (repetition time) en az 3000 ms kullanan T2-ağırlıklı görüntüler, 5-6 dakika gibi kabul edilebilir bir sürede, 3-4 mm kesit kalınlığı ve 256 x 192 veya daha fazla (küçük FOV'lu sagittal görüntülerde) matriks kullanarak yüksek çözünürlüklü görüntüler oluşturmaktadır (25).

T2-ağırlıklı görüntülerde, yeterli yağ baskılama için uygun manyetik alan "shimming"i gereklidir. Ancak uygun shimming'e rağmen meme başına, aksillaya ve göğüs duvarına yakın meme parankiminde, B0 alan homojenitesinde kaçınılmaz farklılıklar sebebiyle yağ baskılanması yetersiz olabilir (25).

2.4.1.6.2. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme:

DAG, su moleküllerinin in vivo hareketindeki değişkenliğe duyarlı kontrastsız bir sekanstır. Bir su molekülünün diffüzyon miktarı, Brownian hareket olarak adlandırılan moleküllerin rastgele hareketine bağlıdır. Bunun yanı sıra hücre dansitesi, membran bütünlüğü, vasküler yapılar ve ekstrasellüler matriks içeriği gibi yapısal ve biyolojik faktörler de diffüzyon miktarı üzerinde etkilidir. DAG'da yüksek sinyal intensitesi, diffüzyon kısıtlılığını gösterir. Ancak bazen diffüzyon kısıtlılığı olmayan alanlarda da T2 parlama etkisine bağlı yüksek DAG sinyali görülebilir. B-değerleri henüz standardize olmamakla beraber, çoğu araştırmacı 500-1000 arası değerleri kullanmaktadır. Parallel görüntüleme, eko planar görüntülemedeki distorsiyonları azaltabilir (25).

ADC değeri diffüzyon miktarının ölçümü olup farklı B değerlerinde elde olunan iki ya da daha fazla DAG'dan hesaplanır. Düşük bir ADC değeri, yüksek diffüzyon kısıtlılığını gösterir. ADC haritası T2 parlama etkisinden kaynaklanan artefaktlardan etkilenmez ve DAG'a kıyasla diffüzyon kısıtlılığını göstermede daha duyarlıdır (25).

2.4.1.6.3. Dinamik Kontrastlı Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Çoğunlukla tekrarlı T1-ağırlıklı, yağ baskılı taramalar ($TR \leq 6$ ms; flip açısı $[10^\circ - 15^\circ]$ T1 ağırlılığı için) kullanılır. SPGR (3D spoiled gradient-eko) ile spin-eko sekanslardan daha hızlı uygun T1 ağırlıklı görüntüler elde olunur. Ancak uygun T1-ağırlıklı görüntüler elde etmek için optimal flip açıları kullanılmalıdır. Kesitler arası boşluğu önlemek, iki boyutlu görüntülemeden daha hızlı tarama ve farklı planlarda daha iyi reformat görüntüler için sıklıkla üç- boyutlu görüntüleme kullanılır. Paralel görüntüleme, fraksiyonel k-space ve kesikli/parsiyel yağ baskılama ile inceleme süresi önemli ölçüde azalır. Bu sekans, gadolinium kontrast ajanın hızlı İV bolus enjeksiyonu öncesinde, sırasında ve yaklaşık 5 ile 7 dk. sonrasında olabildiğince hızlı tekrarlanmalıdır (25).

ACR kılavuzlarına göre, dinamik görüntüler, 4 dakika ve daha kısa süreli aralıklarla tekrarlanmalıdır (26). Kontrast madde 0.1 mmol/kg dozunda ve İV bolus şeklinde verilmelidir. Ardından, kontrast maddenin sistemik dolaşıma hızlıca geçmesi içinen az 10 ml salin verilmelidir. Yapılan çalışmalarda, standart düşük molekül ağırlıklı gadolinium bazlı kontrast ajanların (gadoteridol, gadopnetetate dimeglumine, gadobutrol vb.) tümü ile yüksek kalitede sonuçlar elde edilmiş ve aralarında anlamlı performans farkı bulunamamıştır. Çıkartma görüntüler, kontrastlı görüntülerden kontrastsız görüntülerin çıkarılmasıyla elde olunur ve sadece kontrastlanan lezyonların parlak görünmesini sağlar. Ancak hareket artefaktlarından yoğun etkilenmeleri nedeniyle genellikle daha yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlayan yağ baskılamalı görüntülemeler kullanılır. Yağ baskılama için 'inversion recovery' en sık kullanılan tekniktir (25).

Maksimum intensite projeksiyonu (MIP) görüntüler, tüm memeyi 3D görüntüleyerek, kontrastlanmanın dağılımını daha iyi ortaya koyar. MIP görüntüler, "volume rendering" veya "thin slab" teknikleri ile multifokal tümörlerin uzanımını daha iyi gösterebilir. MIP görüntüler, sagittal veya aksiyel planlarda elde olunabilir (25).

Dinamik kontrast eğrisi bir lezyonun, İV bolus kontrast madde

enjeksiyonu sırasında ve postkontrast inceleme süresince, zaman içerisindeki sinyal intensite değişikliklerini gösterir. Ticari programlar veya iş istasyonları kullanılarak kontrastlanan alana yerleştirilen ROI (region of interest) ile oluşturulur. Kullanılan ROI, 3 pikselden büyük olmalıdır (25).

2.4.1.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme Artefaktları ve Tuzaklar:

“Radiofrekans interference” artefaktları; elektronik gürültü, oda izolasyonun yetersizliği, çekim odasının kapısının uygun kapatılmaması ya da donanım ile ilgili problemlerden kaynaklanır (25,27).

Hareket artefaktları, kardiyak, solunum hareketleri ya da gastrointestinal peristaltizm veya hastanın hareket etmesinden kaynaklanır. “Hayalet (Ghosting)” artefaktı; fizyolojik olarak hareket eden dokunun bulanıklaşması ve faz kodlama yönünde birden fazla yüksek sinyal oluşturmasından kaynaklanır. Faz ve frekans kodlama yönleri değiştirilerek ve hareketli dokuya saturasyon bandı yerleştirilerek önlenabilir. Özellikle çıkartma görüntülerde, hastanın hareket etmesi, parlak ve koyu bantların doku ara yüzlerinde (yağ-cilt veya yağ-glandüler doku ara yüzü gibi) değişmesi ile oluşan “misregistration” artefaktına sebep olabilir.

Parallel görüntülemeye özgü artefaktlar; akselerasyon faktörü ve/veya koil duyarlılık haritasının (kalibrasyon çekimi ile elde edilir) meme koil tipine göre düzeltilmediği durumlarda ortaya çıkar (25,27).

“Katlanma (aliasing)” artefaktı; görüntülenen yapının FOV’un dışında kalan bölümlerinin görüntü içine yanlış yerleştirilmesi sonucu ortaya çıkar. Genellikle faz kodlama yönünde ortaya çıkar, çünkü frekans kodlama yönünde saturasyon pulsarı veya frekans filtreleri kullanılır. Faz kodlama yönünde ortaya çıkan katlanma artefaktı, görüntünün FOV’u arttırılarak ya da faz kodlama yönünde saturasyon pulsarı kullanılarak önlenabilir; ancak bu yöntemlerin inceleme süresini arttırması ve temporal çözünürlüğü azaltması gibi dezavantajları vardır (25,27).

“Duyarlılık (susceptibility)” artefaktları, manyetik alanda inhomojenite

oluşturan metalik cisimlere bağlı oluşur. Duyarlılık artefaktları, görüntülemenin düşük manyetik alan güçlü cihazda yapılması, küçük voksellerin kullanılması ve eko zamanının azaltılması ve alıcı bant genişliğinin artırılması ile azaltılabilir (25,27).

Yetersiz veya heterojen yağ baskılama; manyetik alan homojenitesini arttırmak, daha küçük FOV ile çalışmak ya da incelenecek bölgeyi santrale getirmekle azaltılabilir (25,27).

“Kimyasal kayma” artefaktı; görüntüde özellikle yağ dokusu ile suyun komşu olduğu bölgelerde Fourier Transformation’da yanlış kodlanmaya bağlı oluşmaktadır. Buna bağlı yalancı asimetrik cilt kalınlaşması ve özellikle spin eko görüntülerde biyopsi klipsleri çevresinde parlak/koyu sinyal oluşabilir (25,27).

Dinamik kontrastlı görüntülemelerde; yavaş veya gecikmiş kontrast enjeksiyonu, çekimin gecikmesi, kardiyak fonksiyon bozukluğu ve hareket artefaktları gibi başarısızlıklar, tanısal olmayan incelemeye veya kinetik eğrilerin yanlış yorumlanmasına sebep olabilir. Kinetik eğrileri yorumlamadan önce, ROI’yi kalp üzerine yerleştirerek yetersiz kontrast enjeksiyonu saptanabilir. Çekimin gecikmesi; otomatik enjektör sonrasında salın ile yıkama ve protokolün düzeltilmesi ile önlenabilir (25,27).

2.4.2. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme İncelemesinin Yorumlanması:

Meme MRG’de BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) değerlendirme kriterleri diğer modalitelerde olduğu gibi morfolojik özellikler ve ilave olarak kontrastlanma kinetiğine dayanmaktadır (25).

2.4.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Veri Sözlüğü ve Breast Imaging Reporting and Data System 2013 Sınıflamasına göre Raporlandırma:

ACR BI-RADS 2013, meme lezyonlarında standart değerlendirme ve

sınıflandırma sağlamaktadır.

Meme yapısının değerlendirilmesinde; fibroglandüler doku yoğunluğu, benign arka plan kontrastlanmasının (APK) miktarı ve varsa implantın konumu belirtilmelidir. Önemli bulguların; boyutu, yeri, dağılımı, yapısal özellikleri ve dinamik kontrastlanma özellikleri tanımlanmalıdır (28).



Tablo 2.1. Amerikan Radyoloji Koleji Manyetik Rezonans Görüntüleme BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) 2013 Sınıflaması Veri Sözlüğü-*ACR BI-RADS atlas, breast imaging an data system, ed 5, Reston, VA, 2013, American College of Radiology'den alınmıştır.*

FİBROGLANDÜLER DOKU YOĞUNLUĞU Tamamına yakın yağ Heterojen fibroglandüler doku Belirgin fibroglandüler doku ARKA PLAN KONTRASTLANMASI Derece Minimal Hafif Orta Belirgin Simetrik ya da asimetrik Simetrik Asimetrik LEZYON TİPİ Fokus/fokuslar Kitle Kitle dışı kontrast tutulumu FOKUS KİTLELER Şekil Oval Yuvarlak Düzensiz Kenar Sınırlanmış Sınırlanmamış Düzensiz Spiküle İnternal kontrastlanma özellikleri Homojen Heterojen Kenar kontrastlanması Kontrastlanmayan internal septasyonlar KİTLE DIŞI KONTRAST TUTULUMU Dağılımı Fokal Lineer Segmental Bölgesel Multipl bölgesel Diffüz İnternal kontrastlanma patterni Homojen Heterojen Kümeleşen Kümeleşen halkasal	İNTRAMAMMARİAN LENF NODU CİLT LEZYONLARI KONTRAST TUTULUMU GÖSTERMEYEN BULGULAR Prekontrast T1A görüntülerde yüksek sinyalli duktuslar Kist Postoperatif kolleksiyonlar (hematom/seroma) Radyoterapiye sekonder cilt kalınlaşması ve trabeküler kalınlaşma Kontrast tutulumu göstermeyen kitleler Yapısal distorsiyon Yabancı cisimlerden kaynaklanan sinyal void İLİŞKİLİ ÖZELLİKLER Meme başı retraksiyonu Meme başı invazyonu Cilt retraksiyonu Ciltte kalınlaşma Cilt invazyonu Direkt invazyon İnflamatuvar kanser Aksiller lenfadenopati Pektoral kas invazyonu Göğüs duvarı invazyonu Yapısal distorsiyon YAĞ İÇEREN LEZYONLAR Lenf nodları Yağ nekrozu Hamartom Postoperatif kolleksiyonlar (hematom/seroma) LEZYONUN YERLEŞİMİ Yerleşim Derinlik KİNETİK EĞRİ DEĞERLENDİRMESİ Başlangıç fazı Yavaş Orta Hızlı Geç faz Persistan Plato Washout
---	--

Normal olmayan kontrastlanma; (APK'dan anlamlı miktarda ve özellikte farklılık gösteren kontrastlanma) fokus, kitle ve kitle dışı kontrast tutulumu olarak sınıflandırılır. Fokus, 5 mm'den küçük kontrast tutan alandır. Kitle; üç boyutlu yer kaplayan oluşumdur. Kitle konturları; oval, yuvarlak ve düzensiz olarak sınıflandırılır. Kitlenin internal kontrastlanma karakteristikleri; homojen, heterojen, kenar kontrastlanması veya koyu internal septasyonları içerir. Kitle dışı kontrast tutulumunun dağılımı; fokal, lineer, segmental, bölgesel, multipl bölgesel ve diffüz olarak sınıflandırılır. Ayrıca bu bulgunun simetrik veya asimetrik olduğu değerlendirilir. Asimetrik bulgular, simetrik bulgulara göre daha çok malign olma olasılığı taşır. Kitle dışı kontrast tutulumunun paterni; homojen, heterojen, kümeleşen veya kümeleşen halkasal tarzda kontrast tutulumu olarak sınıflandırılır (28).

Kinetik eğrinin değerlendirilmesinde, başlangıçtaki sinyal eğri analizleri; yavaş, orta veya hızlı olarak sınıflandırılır. Geç sinyal eğri analizleri; persistan, plato veya washout olarak sınıflandırılır (28).

MRG raporu; klinik öyküyü, önceki incelemeleri, inceleme tekniğinin kısa bir özetini, bulguların BI-RADS MRG terimleri kullanılarak tanımlanmasını, BI-RADS sınıflaması ve önerileri içermelidir. Radyolojik kanıda, 0'dan 6'ya kadar numaralandırılan BI-RADS kategorisi belirtilir. BI-RADS kategori 0; kesin sonuç için mammogram veya hedefe yönelik ultrasonografi gibi ek incelemelere ihtiyaç duyulan bulgular için kullanılır. Kategori 1 ve 2, normal bulgular veya %0 kanser riski bulunan ve herhangi bir işlem yapılmasını gerektirmeyen bulgular için kullanılır. Kategori 3, yüksek olasılıkla benign, %2 veya daha az kanser riski taşıyan bulgular için kullanılır. Bu bulgular için kısa süreli, 6 aylık takip yapılabilir. Kategori 4, geniş farklılıktaki ve biyopsi önerilen bulguları içerir. Kategori 4; 4A, 4B, 4C gibi alt kategorilere ayrılır. Kategori 5, %95 ve daha yüksek olasılıkla kanser düşünülen bulgular için kullanılır. Kategori 6, tanısı bilinen kanserler için kullanılır (28).

Tablo 2.2. Amerikan Radyoloji Koleji BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) Sınıflaması-*ACR BI-RADS atlas, breast imaging an data system, ed 5, Reston, VA, 2013, American College of Radiology'den alınmıştır.*

BIRADS Sınıflaması	Tanımı	Malignite Olasılığı	Öneriler
0	Tamamlanmamış	Ölçülemeyen	Ek görüntüleme değerlendirmesi gereklidir
1	Negatif	%0	Rutin meme MRG incelemesi önerilir
2	Benign bulgular	%0	Rutin meme MRG incelemesi önerilir
3	Olası benign bulgular	>%0 ile <%2	6 ay içinde kısa dönem takip gereklidir
4	Şüpheli malign bulgular	>%2 ile <%95	Doku tanısı gereklidir
5	Yüksek şüpheli malignite	≥%95	Doku tanısı gereklidir
6	Biyopsi ile kanıtlanmış bilinen malignite varlığı	Ölçülemeyen	Klinik olarak uygunsa cerrahi eksizyon önerilir

2.4.2.2. Yapısal Analiz:

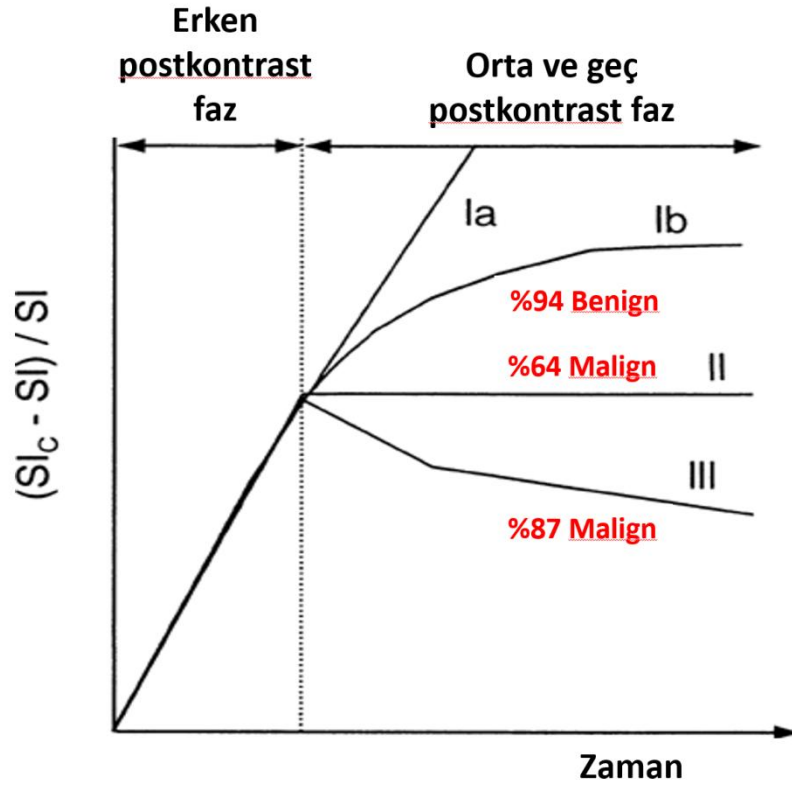
Mammografi ile benzer şekilde, spiküle veya düzensiz sınır özellikleri kanser için kuşkuludur. Yoğun kontrastlanma özellikle kenar kontrastlanması tümör anjiogenezisi için kuşkuludur. Kümeleşen (kaldırım taşı) kontrastlanmanın; duktal, linner ya da segmental paternleri DKİS için kuşku olmalarıyla beraber benign duktal ektazi ya da fibrokistik hastalıkta da görülebilir (25).

Mammografi ile benzer şekilde benign kitleler, düzgün, oval ya da lobüle ve Copper ligamanlarına paralel yerleşimli özellikler gösterir. Düzgün, oval ya da lobüle konturlu lezyonlarda kontrastlanmayan internal septasyonlar benign fibroadenomlar için oldukça spesifik olmakla beraber müsinöz kanserlerde de görülebilir. Benign kontrastlanma paterni gösteren

lezyonlarda dinamik eğrileri değerlendirmek önemlidir, çünkü yuvarlak ya da oval homojen kanserlerde benign fibrodenomların görümlerini taklit edebilirler (25).

2.4.2.3. Kontrastlı Dinamik İncelemede Kinetik Analiz:

ACR BI-RADS 2013 terminolojisine göre başlangıç kontrastlanması, bolus esnasında ilk 2 dakikadaki kinetik eğriyi veya eğrinin şeklinin değişmeye başlamasından öncesini tanımlamaktadır. Başlangıç kontrastlanması; yavaş (sinyal intensitesinin bazal düzeyinin %50'sinden az artışı), orta (%50-100 arası), hızlı (%100'den fazla) olarak sınıflanmaktadır. Yavaş başlangıç kontrastlanması sıklıkla benign bulguların, hızlı başlangıç kontrastlanması ise kuşku bulguların göstergesidir. ACR BI-RADS 2013 terminolojisine göre geç kontrastlanma, kontrast enjeksiyonundan sonraki ilk 2 dakika sonrasını veya eğrinin şeklinin değişmeye başlamasını tanımlamaktadır. Geç kontrastlanma, persistan (başlangıç fazın sinyal intensitesinin en az %10'nu kadar sinyal intensite artışı), plato (başlangıç fazın sinyal intensitesinin değişmemesi), washout (başlangıç fazın sinyal intensitesinin en az %10'nu kadar sinyal intensitesinin azalması) olarak tanımlanmaktadır. Persistan geç faz eğrisi sıklıkla benign bulguların, plato veya washout geç faz eğrileri ise kuşku bulguların göstergesidir (28).



Şekil 2.1. Zaman-sinyal intensite eğri tiplerinin şematik çizimi. Tip 1, düz (Ia) ya da kavisli (Ib) bir çizgiye karşılık gelir. Bu eğri tipinde, kontrast tutulduğu dinamik inceleme boyunca devam eder. Tip 2, hızlı bir başlangıç kontrastlanmasının ardından keskin bir kavisle plato çizen eğridir. Tip 3, washout süreci eğrisidir ($[SI_c - SI] / SI$) (Kuhl ve ark., [1999]) (29).

Kuhl ve ark. (1999) eğri tiplerini, üç-kategorili sistem ile sınıflamayı önermişlerdir. Kuhl/ACR eğri tipleri; tip 1 (giderek artan kontrastlanma ve geç persistan plato), tip 2 (hızlı başlangıç kontrastlanması ve geç persistan plato), tip 3 (hızlı başlangıç kontrastlanması ve geç washout) eğrilerini içerir. Kuhl tip 1 ve tip 2 eğrileri kanser tanısında kriter olarak kullanıldığında üç kategorili eğri sistemi %91 duyarlılık ve %83 özgüllüğe sahiptir (29).

Dinamik kontrastlanmanın jeografik özellikleri de prediktif değere sahiptir. Malign lezyonlar periferden hızlıca kontrastlanırken, benign lezyonlar daha çok merkezden hızlıca kontrastlanırlar. Ancak invaziv lobuler karsinom (İLK) , diğer kanser tiplerinden farklı olarak daha düşük oranda hızlı

kontrastlanma gösterir. DKİS'ler, kontrastlanmayan veya giderek artan kontrastlanma gösteren eğri tipleri dahil herhangi bir eğri tipi gösterebilir. Düşük greydli bazı DKİS lezyonları, hiç kontrast tutulumu göstermeyerek yalnızca mammografide şüpheli mikrokalsifikasyonlar gösterebilirler. Benign papillomlar da, herhangi bir kinetik patern gösterebilirler, ancak sıklıkla hızlı/orta ve geç plato/washout kontrastlanma göstererek kanserleri taklit edebilirler. Normal lenf nodları hızlı kontrastlanma ve erken washout gösterirler. Bu sebeple dinamik kontrastlı incelemeleri morfolojik bulgular ve T2 sinyal özellikleri ile birlikte değerlendirmek önemlidir (25).

2.4.2.4. Sinyal İntensite Analizi:

Genel olarak invaziv kanserler; glandüler dokulara göre daha düşük, kaslara göre daha yüksek ve sıvıdan daha düşük T2 sinyal intensitesine sahiptir. Glandüler dokulardan ve yağ baskısız T2-ağırlıklı FSE görüntülerde yağdan daha yüksek sinyal intensitesine sahip lezyonlar genellikle kist, sıvı ile dolu duktuslar ve lenf nodları gibi benign bulguların göstergesidir. Ancak müsinöz kanserlerin de T2-ağırlıklı görüntülerde oldukça parlak olabileceği unutulmamalıdır. Benzer şekilde bazı invaziv duktal karsinom (İDK) T2-ağırlıklı görüntülerde parlak olabilir, ancak bu kanserler sıklıkla düzensiz konturlu ve heterojen iç yapıdadır (25).

DAG'da, ADC değerleri malign ve benign ayrımında kullanılabilir. Malign lezyonların ADC değerleri, yüksek sellülariteye bağlı normal parankimden daha düşüktür (30).

2.4.2.5. Pratik Sistemik Yorumlama Rehberi:

Öncelikle hastanın meme öyküsü, klinik semptomları, önceki biyopsileri ve diğer görüntülemelerin sonuçları gözden geçirilmelidir. Sonrasında öncü görüntüler değerlendirilir. Öncü görüntüler geniş FOV değerleri ile elde olduğundan meme dışındaki lezyonların saptayabilir. Diğer sekanslarda meme dışı dokulardaki (aksiller lenf nodları, mediastinal

ve supraklavikular lenf nodları, akciğer, kemik, karaciğer, tiroid bezi, sürrenal bezler ve böbrekler) normal olmayan bulgular değerlendirilmelidir (25).

Kontrastsız T1-ağırlıklı ve T2 ağırlıklı (sıklıkla yağ baskılamalı) görüntüler değerlendirilmelidir. Prekontrast T1-ağırlıklı görüntülerde, sıvı ya da kanla dolu duktuslar gibi yüksek sinyal intensiteli bulguları görülebilir. T2-ağırlıklı görüntülerde, kistler veya fibroadenomlar görülebilir. Ayrıca parlak lenf nodlarının varsa yağ komponentleri görülebilir. Lezyonların çoğu kontrastlı görüntülerde tanımlanır. Özellikle postkontrast ilk 90 saniyede elde olunan görüntüler, kanserler ve lenf nodları gibi hızlı kontrastlanan oluşumları gösterir. Radyolog, APK veya normal olmayan kontrastlanmayı BI-RADS sınıflandırmasına göre tanımlamalıdır. Son olarak BI-RADS kategorisi belirtilmeli ve öneriler raporlanmalıdır (25).

2.4.2.6. Tanısal Sınırlılıklar:

MRG'deki yaygın yanlış pozitiflikler, DKİS'i taklit eden fibrokistik hastalık, hormonal kontrastlanma, fokal fibrozis ve fibroadenomatöz değişiklikleri içerir. Nadir yanlış pozitiflikler ise İDK'yı taklit eden kontrastlanan intraduktal papillomlar, hızlı kontrastlanan fibroadenomlar, radyal skar ve kontrastlanan spiküle konturlu cerrahi skar dokularını içerir. Yanlış negatiflikler nadir olup, sıklıkla kontrastlanmayan DKİS ve İLK'lardan kaynaklanır.

İKL'lar; 5 mm'den küçük, kategorize edilmeyecek kadar küçük kontrast tutulum odakları yaygın görülür. Bu lezyonlar, boyutlarından bağımsız olarak morfolojileri, dinamik kontrast tutulum paternleri ve T2 sinyalleri değerlendirilerek kategorize edilmeye çalışılmalıdır. Pratik bir yaklaşım olarak, lezyonların özellikleri, sayıları ve hastanın klinik öyküsü değerlendirilerek tipik biyopsi veya MRG takibi önerilmelidir. Aksiller metastazlı okült meme kanserlerinde tek bir İKL bile tümör açısından kuşku olup biyopsiye yönlendirilmelidir. Düşük riskli hastalarda, multipl, bilateral, diffüz dağılımlı, nonspesifik küçük İLK'ların MRG takiplerinde stabil oldukları bildirilmiştir (25).

2.4.3. Memenin Malign Lezyonlarının Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları:

Kanserler genel olarak T1 ve T2'de düşük sinyale, hızlı bir başlangıç kontrastlanmasına ve geç plato veya wash out eğrisine sahiptir. Ancak İLK ve DKİS farklı kinetik eğrilere sahip olabilir. Nadiren DKİS hiç kontrast tutmayabilir. Müsinöz kanser, T2 ağırlıklı görüntülerde fibroadenoma benzer yüksek sinyale sahiptir (25).

2.4.3.1. İnvaziv Duktal Karsinoma:

İDK memenin malign hastalıklarının %80'nini oluşturur. Sıklıkla fokal, hızlı kontrastlanan, düzensiz veya spiküle konturlu kitle şeklinde görülür. MRG'de kontur düzensizliği, mammografi veya tomosentez gibi yüksek rezolüsyonlu incelemeler kadar iyi görülmeyebilir. İDK'nın T2 sinyalinin meme dokusuna benzer oluşu, intramammar lenf nodu ve fibroadenom gibi yüksek sinyalli benign oluşumlardan ayrımını sağlar. Ancak İDK'lar nadiren yüksek sinyalli olabildiklerinden, tüm benign görünümlü lezyonların kontrastlanma özellikleri ve kinetik eğri analizleri yapılmalıdır (25).

İDK genellikle yoğun kontrastlanır. Kontrastlanma heterojen veya kenar kontrastlanması şeklinde olabilir. Kenar kontrastlanması genellikle erken postkontrast görüntülerde görülür ve İDK için özellikle kuşkuludur. Ancak bazen geç postkontrast görüntülerde kenar kontrastlanması ve dezmozplastik reaksiyondan kaynaklanan spikülasyonlar görülebilir. Bu sebeple tüm postkontrast görüntüler değerlendirilmelidir. Kontrastlanmayan gerçek santral nekroz nadir olup büyük lokal ileri tümörlerde görülür (25).

İDK, ara sıra DKİS ile ilişkilidir. DKİS ve İDK birlikteliği *alan kanserleşmesi* diye bilinen kavrama işaret edebilir. MİP görüntüler veya thin-slab görüntüler İDK ile ilişkili DKİS dağılımını daha iyi gösterebilir (31).

Direk kas ve cilt invazyonu, tümörün Cooper ligamanları boyunca büyümesi ve yapısal distorsiyona sebep olması, invaziv tümörün sekonder bulgularıdır. Büyük tümörlerde ipsilateral memede vasküler yapılarda

belirginleşme görülebilir (25).

İnflamatuvar meme kanseri, nadir görülen meme kanserinin agresif bir formudur. Klinik bulgular ile tanı alır. MRG'de tümör çevresinde T2-hiperintensite, cilt kalınlaşması ve anormal cilt kontrastlanması görülür (25).

Kontrastlanma paterni moleküler alt tipler ile kabaca koreledir. Luminal A tümörler [ER(+)/PR(+)/c-erbB-2(-), düşük Ki67 tümörler) sıklıkla spiküle konturludur. Luminal B tümörler [ER(+)/PR(+)/c-erbB-2(-), yüksek Ki67 tümörler] sıklıkla multifokaldır. ER(-) tümörler arasında, c-erbB-2 pozitif tümörler, c-erbB-2 negatif tümörlere göre daha sık spiküle kontur özelliği gösterirler ve kalsifikasyonlar içerirler. Triple negatif tümörler sıklıkla daha düzgün sınırlı ve yuvarlak şekillidir (25).

2.4.3.2. İnvaziv Lobüler Karsinoma:

İLK, kontrastlı MRG'de oldukça değişken görünümlere sahiptir. Özellikle İLK'ya özgü görünüm, normal fibroglandüler doku trasesi boyunca belirgin kitle etkisi göstermeyen kontrastlanma paterni olup, tanı koymada MRG'nin mammografiye üstün olmasını sağlar. Ancak İLK; soliter kitle, kitle dışı kontrastlanma, multipl kiteller şeklinde de ortaya çıkabilir. Multipl kitellere, komşu fibroglandüler dokularda kontrast tutulumu eşlik edebilir. Dinamik kontrastlı görüntülerde İLK herhangi bir paterne sahip olabilir. Bu sebeple normal kinetik eğri tipi İLK'yı dışlamaz (25).

2.4.3.3. Müsinöz Kanser

Müsinöz kanser nadir görülür ve tüm meme kanserlerinin %10'dan azını oluşturur. Müsinöz kanser, histolojik olarak pür ve mikst olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Pür tipi, kiste benzer yüksek T2 sinyaline sahip olabilir, ancak sıklıkla kistten farklı olarak heterojen, düzensiz görünümde olup hızlı kenar kontrastlanması gösterir. Dinamik eğri tipleri, İDK'ya benzer hızlı başlangıç kontrastlanması ve geç plato veya washout ya da hiposellüler müsin komponentine bağlı geç persistans gösterebilir. Tümör santrali kontrast

tutulumu göstermeyebilir (25).

2.4.3.4. Duktal Karsinoma İn Situ:

DKİS, sıklıkla meme başından bir duktus sistemi boyunca uzanan ve klasik olarak kümeleşen kontrast tutulumu olarak tanımlanan kitle dışı kontrast tutulumu şeklinde görülür. Orta çaplı bir duktustan kaynaklandığında, segmental kitle dışı kontrast tutulumu ya da meme başından uzanan lineer/dallanan kitle dışı kontrast tutulumu şeklinde görülür. İnci taneleri veya kaldırım taşına benzeyen kümeleşen kitle dışı kontrast tutulumu, DKİS'te sıklıkla görülür ancak nonspesifik bir bulgudur. Duktus genişledikçe, periduktal kontrastlanmaya bağlı "kümeleşen halkasal" veya "tren rayı" görünümü ortaya çıkar (25).

DKİS'te; fibrokistik hastalık, hormonal kontrastlanma, intraduktal papillom veya invaziv kanseri taklit eden dinamik kontrast eğrileri görülebilir ve bu sebeple nonspesifiktir. Özellikle yüksek gradlı DKİS hastalarında, MRG'de anormal kontrast tutulumu DKİS varlığını ve uzanımını mammografideki mikrokalsifikasyonlardan daha iyi gösterebilir. Düşük gradlı bazı hastalarda MRG DKİS'i göstermede başarısız olabileceğinden, DKİS'i saptamak için mammografi ile değerlendirmek daha üstün olabilir. DKİS olgularının %25'inden fazlası sadece mammografide görülen pleomorfik mikrokalsifikasyonlar ile tanı alır. Bu sebeple DKİS'i saptamada ve uzanımını belirlemede MRG ve mammografi korelasyonu gereklidir. Pleomorfik mikrokalsifikasyonlar görüldüğünde, MRG negatif olsa bile biyopsi planlanmalıdır (25).

2.4.4. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Endikasyonları:

2.4.4.1. Meme Kanseri Taramada Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Genetik testler ve danışmanlık meme kanseri gelişme riski yüksek kadınları belirler. Mevcut tarama seçenekleri; rutin fizik bakı, mammografi ya da ultrasonografi gibi görüntüleme taramalarının yanı sıra profilaktik mastektomiyi içerir. MRG yakın geçmişte konvansiyonel görüntülemelere yardımcı bir inceleme olarak araştırılmıştır. Morris ve ark. (2003), meme kanseri için yüksek risk taşıyan (kişisel veya aile öyküsüne ve BRCA durumuna dayanarak), mammografileri negatif, asemptomatik 367 kadın hastadan oluşan büyük bir retrospektif çalışmada; meme MRG'nin mammografik olarak okült 14 kanseri tespit ettiğini gösterdiler (32). Daha sonraki geniş prospektif çalışmalarda, meme MRG'nin (duyarlılığı %71-93) mammografi (duyarlılığı %31-50) ve ultrasonografi (duyarlılığı %33-52) ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (33-36). Bu kanıtlara dayanarak ACS (Amerikan Kanser Derneği) 2007 raporunda, ABD'de yaşam süresi boyunca %20 ve üzerinde meme kanseri riski taşıyan kadınlarda (BRCA1/2 mutasyon taşıyıcıları veya aile öyküsü ile kişisel öyküye dayanarak yüksek riskli olarak değerlendirilen kadınlar) ve Hodgkin hastalığı sebebiyle göğüs bölgesine radyoterapi uygulanan kadınlarda MRG ile tarama önerilmektedir (37). Optimal MRG tarama aralıkları değişkendir. NCCN (Amerikan Ulusal Kanser Ağı) önerilerine göre Hodgkin hastalığı tanılı genç kadınlarda MRG taraması, radyasyon tedavisinden 8 ile 10 yıl sonra veya 40 yaşında (hangisi önce geliyorsa) başlanmalıdır (37). Viehweg ve ark. (2004), kişisel meme kanseri öyküsü olup MKC (meme koruyucu cerrahi) ile tedavi edilen 119 olgudan 10'unda meme MRG ile taramada karşı memede meme kanseri saptandığını bildirdiler (38).

Ortalama riskli gruptaki kadınlar yüksek yalancı pozitiflik oranları nedeniyle meme MRG taramasından daha az fayda görür. Meme büyütme nedeniyle direk silikon enjeksiyonu yapılmış kadınlarda diğer tarama

yöntemleri güvenli uygulanamayacağından meme MRG en uygun tarama yöntemidir.

Meme MRG incelemesinin uzun süreli prokoller içermesi nedeniyle oluşan yüksek maliyetinin üstesinden gelmek için pratik yaklaşımlar önerilmektedir. Kuhl ve ark. (2014) prekontrast ve erken postkontrast görüntüler ile birlikte çıkartılmış postkontrast görüntüler ve rekonstrükte MIP görüntülerden oluşan kısaltılmış bir protokol önermektedirler. Kısaltılmış protokol ile (süresi 3 dakika), tam tanısal protokole (17 dakika) kıyasla, görüntü elde edilme süresinin belirgin oranda azaltıldığını göstermişlerdir. MIP görüntüler ve kısaltılmış protokolün tamamını değerlendirmek için gerekli süreleri sırasıyla 2.8 ve 28 saniye olarak saptamışlardır. Tam protokol ile kısaltılmış protokolün tanı performansının eşit olduğu bildirilmektedir. Kısaltılmış protokol, şimdiki MRG taramasının maliyetini azaltarak MRG'ye erişimi arttırabilir (39). Ancak bu yaklaşımın ACR 2013 Protokol Klavuzlarından sonra geliştirildiği ve T2 ağırlıklı görüntülerin gerçekleştirilmemesinin tanısal kesinliğe etkisinin değerlendirilmediği dikkate alınmalıdır. Ayrıca bu protokol yüksek kalitede çıkartılmış prekontrast ve postkontrast görüntülere dayandığından hasta hareketi varlığında değerlendirme sınırlı olabilir (25).

2.4.4.2. Meme Kanseri Tanısında Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Meme MRG, mammografide ultrasonografide ya da fizik muayenede kuşkulu bulgular saptanan olgularda tanı amacıyla nadiren kullanılır. Çünkü MRG'nin maliyeti, takip MRG'ler de eklenirse minimal invaziv kalın iğne biyopsilerinin maliyetine ulaşmaktadır. Buna karşın nadiren konvansiyonel biyopsi için uygun olmayan örneğin sadece bir mammografik görüntüde saptanan ve ultrasonografide saptanmayan kuşkulu lezyonlarda kullanılır. Ayrıca persistan kanlı ya da anormal sitolojik meme başı akıntısı bulunan olgularda kullanılır. Ek olarak kuşkulu fizik muayene bulguları bulunan ancak mammografik ve ultrasonografik okült lezyonlarda da problem çözücü bir

yöntem olarak meme MRG kullanılır (40).

2.4.4.3. Meme Kanseri Evrelemede Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme:

MRG sıklıkla, operasyon öncesinde özellikle MKC yapılacak olgularda, biyopsi ile kanıtlanmış tümörün uzanımını saptamak amacıyla kullanılır. NCCN 2015 klavuzları meme MRG'nin, yeni tanı almış olgularda evresi ne olursa olsun ipsilateral memede tümörün uzanımı ve kontralateral meme taraması için opsiyonel bir inceleme olarak düşünülmesini önerir (41). Ancak meme kanseri tanılı tüm olgulara evreleme amacıyla meme MRG yapılmalı mıdır konusu tartışmalıdır. Tüm yeni tanı kanser olgularında lokal evrelemede rutin bir inceleme olarak önerilmese de bazı seçilmiş alt gruplarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar;

- Mammografi ile ultrasonografi negatif, biyopsi ile kanıtlanmış meme kaynaklı aksiller lenf nodu metastazı bulunan hastalarda kullanılır. Bu hastalarda sistemik tedavi, primer tedavi yöntemi olarak kalmasına rağmen, MRG MKC ile tedavi edilebilecek okült bir primer meme tümörünü saptayabilir.
- Görüntülemede ya da fizik muayenede kuşkulu göğüs duvarı invazyonunu saptamak
- Optimal mammografik değerlendirme yapılamayan olgularda (dens meme, silikon implantlar, silikon enjeksiyonu)
- Mammografi ile optimal değerlendirilemeyen tümörlerin (infiltran lobüler karsinom, mikrokalsifikasyon içermeyen DKİS gibi) ipsilateral memede uzanımını göstermek
- DKİS'teki, mammografi ile ultrasonografide saptanmayan okült invaziv odakları saptamak amacıyla kullanılır. İnvaziv odak saptanıp biyopsi ile doğrulanırsa hasta yönetimi değişebilir. Çünkü cerrahlar invaziv tümör varlığında sıklıkla sentinel lenf nodu biyopsisi yaparlarken DKİS'te her zaman yapmazlar.

- Tüm meme yerine sadece biyopsi kavitesi ve kavite kenarlarının ışınlandığı akselere parsiyel ışınlama yapılacak hastalarda kullanılır.

Meme MRG, daha geniş lokal eksizyon gerektiren, mammografik okült, multifokal veya multisentrik kanserleri görüntülemeye ve kontralateral meme kanserini saptamada başarılıdır. Araştırmalar, tek taraflı meme kanseri tanılı olgularda meme MRG'nin, mammografik ve klinik okült kontralateral meme kanserlerini %3,8-18,6 oranında saptadığını göstermektedir. (42-45). Meme MRG bulguları nonspesifik olabileceğinden ve gerektiğinden daha geniş cerrahiye yol açabileceğinden operasyon öncesinde multisentrik veya bilateral kanser tanısının biyopsi ile doğrulanması önemlidir.

Erken post-op iyileşme dokusu ve tümörün görüntüleme bulguları örtüşmesine rağmen, cerrahi sınır pozitif olgularda rezidüel tümörün uzanımını saptamak için meme MRG başarılı bir yöntem olarak kullanılmaktadır (25).

2.5. Meme Kanserini Değerlendirmede F18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi:

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile kombine PET kullanımı; ilk tümör evrelemesi ve yeniden evreleme, tedavi etkililiğini belirleme, radyoterapi planlaması gibi birçok onkolojik prosedürde geniş kabul görmektedir. PET, pozitron yayıcı radyofarmasötiklerin tüm vücuttaki dağılımını gösteren duyarlı ve özgül, non-invaziv bir teknolojidir. PET görüntülemenin konvansiyonel görüntülemelere temel üstünlüğü fonksiyonel bilgi vermesidir. PET görüntülemeye kullanılan başlıca ajan bir glukoz analogu olan F18-FDG (F18-Florodeoksiglukoz)'dir. Hücrede F18-FDG birikimi, hücrenin glukoz metabolizma hızıyla orantılıdır. F18-FDG PET/BT görüntülemenin malign dokuları morfolojiye bakmaksızın benign dokulardan ayırabilmesi, malign hücrelerin normal hücrelere göre daha yüksek glikolitik aktiviteye ve glukoz aviditesine sahip olmasına dayanmaktadır (46). F18-FDG PET/BT görüntülemenin, tek bir görüntülemeye tüm vücutta malignite taraması yapabilmesinin yanı sıra

benign yapıları malign lezyonlardan ayırabilmesi, kanser hastalarının tedavisini olumlu etkilemektedir.

2.5.1. Pozitron Emisyon Tomografi ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme Prensipleri

2.5.1.1. Pozitron Emisyon Tomografi ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemenin Temel Prensipleri:

Pozitron bozunmada, nüklid çekirdeğindeki bir proton, bir nötrona dönüşerek bir pozitron (β^+) yayar. Pozitronun, elektron ile çarpışması sonucunda iki ayrı kütle, enerjiye ve bir foton çiftine (annihilasyon fotonları olarak adlandırılır) dönüşerek yok olur. Bu olaya annihilasyon (yok olma) reaksiyonu denir. Annihilasyon fotonları birbirleriyle 180° açı yaparak zıt doğrultuda salınır. Bu görüntüleme tekniğinde kullanılan F18-FDG gibi radyonüklidler pozitron salınımı yaparlar. Donanım, pozitron salınımından sonra üretilen iki annihilasyon fotonunu ölçer. Bu nedenle PET kameralar, birbirlerinden 180° uzak, çoklu foton dedektörlerinin oluşturduğu bir halka şeklinde tasarlanmıştır. Bu foton dedektör çiftleri, ancak aynı anda zıt doğrultularda yayılan iki annihilasyon fotonunu eş zamanlı olarak saptarsa bunun bir “çift oluşum” olayı olduğunu algılar. Karşılıklı iki dedektörün (klasik gama kameralardan farklı olarak kollimatör kullanımına gerek duyulmadığından) foton duyarlılığı ve uzaysal rezolüsyonu çok daha iyidir.

Kombine PET/BT cihazları BT'nin atenüasyon düzeltme, anatomik lokalizasyon ve PET/BT füzyonu gibi gelişmiş yazılımların verilerini kullanma avantajına sahiptir. Modern PET/BT incelemesinde z aksında bir yataklık masa pozisyonunda PET tarama yapılabilecek uzunluk yaklaşık 16 ile 18 cm arasındadır. Orta boylu erişkinlerde kafa tabanından uyluk ortasına kadar yapılacak çekimlerde 6 ile 7 *yataklık pozisyonlama* (masa hareketi) yeterli olmaktadır. Tipik olarak bir *yatak pozisyonunun* elde edilme süresi 1 ile 5 dakika arasında değişmektedir. Elde edilme süresi, hastanın ağırlığı ve bel çevresi, incelemenin duyarlılığı ve enjekte edilen radyonüklide bağlıdır.

İnceleme, konvansiyonel kesitsel görüntülemelerden farklı olarak, mesanede biriken idrar miktarını en aza indirmek amacıyla pelvisten başlar ve kraniyale doğru hareket eder (47).

2.5.1.2. F18-Florodeoksiglukoz:

F18-FDG, meme kanserini de içeren onkolojik PET ve PET/BT incelemelerinde kullanılan primer radyonükliddir. Enjekte edilen F18-FDG, hücre içine GLUT (glukoz transport sistemi) ile alınır ve heksokinaz II ile hızlıca fosforile edilir. Fosforilasyondan sonra hücre içinde hapsolur. Fiziksel yarılanma ömrü 110 dakikadır. Görüntüleme, tipik olarak radyonüklid enjeksiyonundan 45 ile 90 dakika sonra başlar. Bu süre, tümör birikimi ve renal klirens ile yeterli arka plan yıkanması için yeterlidir. (47).

Hasta hazırlığı, F18-FDG enjeksiyonu öncesinde ve sonrasında kritik öneme sahiptir. F18-FDG bir glukoz analogu olduğundan biyodağılımı, kandaki yüksek insülin ve/veya glukoz seviyelerinden etkilenebilir. Endojen veya ekzojen kan insülin düzeyi artışı, FDG'nin kas dokusunda birikimini önemli oranda arttırıp, incelemenin duyarlılığını azaltır. Bu sebeple 4 saat içinde regüler insülin kullanmış hastalarda inceleme ertelenmelidir. Hastalara, PET görüntülemenin endojen insülin düzeyi ve kan glukoz düzeyinden etkilenmemesi amacıyla, intravenöz F18-FDG alımı öncesinde en az 4-6 saatlik açlık önerilmelidir. Çoğu merkezde, kan glukoz seviyesi 150-200 mg/dl'den yüksek ise randevu başka tarihe ertelenir (47). SNM tarafından hazırlanan F18-FDG PET prosedürleri ile ilgili detaylı kılavuzlar bulunmaktadır (48).

Doğru yorumlama için F18-FDG'nin fizyolojik özelliklerinin ve PET görüntülemenin sınırlılıklarının bilinmesi gereklidir. Tek başına kullanıldığında güvenilir bir parametre olmamasına rağmen yüksek F18-FDG tutulumu, yüksek malignite olasılığı ile ilişkilidir. Fokal lezyonların malignite olasılığı daha yüksek olduğundan, fokal ile fokal olmayan lezyonları ayırmak oldukça önemlidir (47).

Beyin, karaciğer, barsak, miyokardiyum ve lenfoid dokularda önemli

derecede fizyolojik F18-FDG tutulumu izlenir. Ayrıca F18-FDG'nin vücuttan atılım yeri olan böbrekler, üreterler ve mesanede de F18-FDG tutulumu görülür. F18-FDG'nin birçok değişik fizyolojik tutulum varyantı mevcuttur. Bunların başında baş ve boyun bölgesindeki kahverengi yağ doku gelir. Bunun dışında aktiviteden sonra iskelet kaslarında, areolada ve overlerde laktasyona ve hormonal sıklusa bağlı tutulum görülebilir. Fizyolojik varyantlar dışında, enfeksiyon, enflamasyon ve granümatöz hastalıklar gibi birçok benign süreçte de F18-FDG tutulumu izlenebilir (47).

2.5.1.3. Kantitatif Değerler:

Kantitatif analizler, tedaviye yanıtı değerlendirme başta olmak üzere birçok durumda önemli role sahiptir. Standart tutulum değeri (SUV) , F18-FDG PET ve PET/BT görüntülemelerinde ölçülebilen kantitatif bir değerdir. Enjekte edilen radyoaktif maddenin tüm vücuda eşit dağıldığı varsayılarak normalize edilmiş radyoaktivite konsantrasyonu esas alındığında, belirli bir zaman noktasında hedefteki görüntü kaynaklı radyoaktivite konsantrasyonunu gösterir. SUV şu formülle hesaplanır: $SUV = C / (ID/W)$, C PET'te hesaplanan doku aktivitesinin düzeltilmiş bozunma miktarı (kilogram/megabekerel) ; ID enjekte edilen doz miktarı (megabekerel) ve W (kilogram) hasta ağırlığıdır (47).

Son zamanlarda prognoz tayininde, ortalama tümör volümü (MTV) ve lezyonun total glikolizi (TLG) gibi metabolizmanın volümetrik parametrelerinin kullanımına ilgi artmıştır. MTV, artmış F18-FDG tutulumu gösteren doku volümünü gösterir (önceden belirlenmiş minimum SUV değeri için genellikle kabul edilen eşik değeri SUVmax değerinin %40'ıdır) . TLG, MTV'nin SUVmean değeri ile çarpılmasıyla hesaplanır ve volümetrik yük ile metabolik tümör aktivitesini gösterir (47).

2.5.2. Meme Kanserinde F18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografinin Klinik Rolü:

NCCN'nin 2015 klavuzu, F18-FDG PET/BT'nin meme kanserinin evrelemesinde, yeniden evrelemesinde ve tedavi izleminde kullanılmasını önerir (49).

2.5.2.1. Meme Kanserinin Saptanmasında:

Önceki çalışmalarda, PET'in non-invaziv meme kanserlerini saptama duyarlılığının düşük olduğu gösterilmiştir (50) . Bu sebeple literatürdeki F18-FDG PET çalışmalarının çoğu invaziv meme kanseri tanılı hastalar ile gerçekleştirilmiştir. İlk zamanlarda, küçük seçilmiş gruplar ile yapılan çalışmalarda, %100 duyarlılık ve doğruluk oranları rapor edilmiştir (47). Ancak daha yakın tarihli çalışmalarda, duyarlılık oranları %84 ile 93 arasında saptanmıştır (51-52). F18-FDG PET'in genel olarak duyarlılığı nispeten yüksek olsa da, bazı benign inflamatuvar lezyonlarda ve fibroadenomlarda yalancı pozitiflikler görülmektedir (53-54).

Değişik çalışmalar arasındaki istatistiksel farklılıkları açıklayan en önemli iki faktör, histopatoloji ve lezyonun boyutudur. Avril ve ark. (2000), invaziv duktal meme karsinomunda F18-FDG tutulumu yüksek olduğundan, invaziv lobüler karsinoma kıyasla daha yüksek duyarlılıkta saptandığını ve tümörün greydi ile F18-FDG tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir (50). Tümör greydi ile F18-FDG tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması, F18-FDG tutulumunun tek belirleyicisinin tümör agresiflik derecesi olmadığını göstermektedir. Meme kanserinde hücrelerin değişken F18-FDG tutulumu göstermesi; GLUT-1 sentezi, heksokinaz-1 aktivitesi, tümörün mikrodamardansitesi, nekroz miktarı, lenfosit sayısı, tümör hücre yoğunluğu ve mitotik aktivite gibi birçok muhtemel düzenleyici faktöre bağlıdır (55).

Birçok çalışmada, 1 cm'den küçük meme kanserinin PET ile saptanma duyarlılığının oldukça düşük olduğu gösterilmiştir (56,57). Garami ve ark.

(2012), PET/BT'nin duyarlılığını, T1a, b tümörlerde %42.8, T1c ve T2 tümörlerde %98.0 bildirmişlerdir (51).

Sonuç olarak F18-FDG PET'in meme kanserini saptama duyarlılığı, hastalığın heterojenitesi ve tümör boyutuna bağlı olarak oldukça değişkendir. Meme tümörünü saptamada tanısal doğruluğu arttırmak için Pozitron Emisyon Mammografi ve PET/MRG'ye başvurulmalıdır (47).

2.5.2.2. Prognoz Tayininde:

Bir kaç çalışmada, SUV ve MTV'nin sağkalımı öngörmeye faydalı olabileceği gösterilmiştir (58-60).

Intra tümöral metabolik heterojenite, F18-FDG dağılım analizi ile gösterilebilir (61). Heterojenite malign tümörlerin önemli bir özelliğidir. Son ve ark. (2014), invaziv meme kanseri tanılı olgularda, tedavi öncesi F18-FDG PET/BT'deki intratümöral metabolik heterojenite bulgularının prognostik önemini değerlendirdikleri çalışmalarında, intratümöral heterojenitenin toplam sağkalımı önemli oranda etkilediğini bulmuşlardır (62).

253 yeni tanı metastatik meme kanserli hastayı kapsayan ve SUV, MTV, TLG'nin prognostik değerini araştıran bir kohort çalışmasında; FDG aviditesinin prognostik belirteç olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, kemik metastazı bulunan meme kanseri tanılı olgularda SUVmax ve TLG'nin sağkalım belirteci olduğu gösterilmiştir. Ayrıca lenf nodu ve karaciğer metastazlı hastalarda sağkalım tayininde TLG'nin SUVmax'tan daha üstün olduğu gösterilmiştir (63).

2.5.2.3. Radyoterapi Planlamasında:

PET/BT füzyon görüntüler bir incelemede iki kritik bilgi vermektedir (1) canlı tümörün hacmi ve uzanımı (2) radyoterapi alanına dahil edilmesi gereken bölgesel hastalık varlığı. Çalışmalar, F18-FDG PET/BT'nin, tek başına BT ile karşılaştırıldığında, gözlemciler arası farkı azaltarak hedef belirleme doğruluğunu arttırdığını göstermektedir (64-66).

Daha önceki çalışmalarda, değişik tümör tiplerinde, tedavi öncesi ve takip değerlendirmelerde PET/BT kullanımının %56'nın üzerinde hastada radyoterapi yönetiminde önemli ölçüde etkiye sahip olduğu doğrulanmıştır (67-68).



3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Hasta Seçimi:

Çalışmamızda, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi'nde, Temmuz 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında, tru-cut biyopsi ile invaziv meme kanseri tanısı almış, herhangi bir hormonoterapi veya kemoterapi almamış, operasyon öncesi kontrastlı dinamik MRG, difüzyon ağırlıklı MRG ve tüm vücut F-18 FDG PET-BT incelemeleri bulunan 51 kadın hastadaki toplam 55 primer invaziv meme kanseri kitlesi retrospektif olarak değerlendirildi.

Tüm vücut F-18 FDG PET/BT ile DAG'ı içeren kontrastlı dinamik MRG incelemesi arasındaki süre 30 gün ile sınırlandırıldı.

Çalışma, yerel etik kurul tarafından onaylandı.

3.2. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü:

Çalışmamıza dahil edilen 51 olgunun tümü, bölümümüzde bulunan 1.5 Tesla MR cihazında (Signa HDx; General Electric, Milwaukee, WI, USA) meme MRG incelemesi ile değerlendirildi.

Konvansiyonel meme MRG protokolünde, pron pozisyonda, standart 8 kanallı high definition meme koili ile inceleme yapıldı. Her iki meme, koil içinde özel plaklarla lateralden komprese edilerek yerleştirildi.

MRG incelemesi tüm olgularda menstrüasyon siklusu göz önünde bulundurulmadan gerçekleştirildi.

3.2.1. Konvansiyonel Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Sekansları:

Kontrast Öncesi: 3 plan lokalizer ve kalibrasyon görüntülerinden sonra; aksiyel short T1 inversion recovery (STIR): kesit kalınlığı= 1.5.0/0.0mm, spacing= 1mm, matrix= 352 x 192, FOV~36, TR= 3700 msn, TE= 60 msn, IT= 145 msn, NEX= 2, süre= 2 dk, 14 sn. Sagittal FSE yağ baskılamalı T2A (her meme için ayrı): kesit kalınlığı= 4mm, spacing= 1mm, matrix= 256 x 256, FOV=19, TR= 4000 msn, TE=85 msn, NEX= 3, süre= 3 dk, 20 sn.

Kontrast sonrası: Olgulara Gadolinyum içeren kontrast madde (Meglumin Gadoterat - Dotarem, Gadobenate Dimeglumin - Multihance, Gadodiamid - Omniscan) İV olarak 0.1mmol/kg dozda manuel olarak verildi.

Sagittal 3D VIBRANT (postkontrast yağ baskılamalı T1A) (her iki memeden simültane olarak): kesit kalınlığı= 2.8/0.0 (ZIP 2 efektif kesit kalınlığı 1.4mm), matrix= 256 x 160 (ZIP 512). İki adet pre-kontrast ve altı adet post- kontrast çekim elde olunmuştur. Kontrastlı seriler, ilk prekontrast seriden dijital olarak çıkarma görüntüler ile elde edildi.

Kesit kalınlığı= 2.8mm, Loc. Per slab= 92mm TR= 5.1 msn, TE= minimum 2.5 msn – maximum 12.0 msn, Flip Agle= 10, FOV= 19, NEX: 1, süre= 7dk, 42 sn.

3.2.2. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme Protokolü:

Aksiyel planda: b= 0 ve b= 600 – DW EPI - 2D, TE ~minimum 89.9 msn, kesit kalınlığı= 5mm, spacing= 1mm TR= 7900 msn, FOV= 40, matrix 192 x 192, NEX= 16, Difüzyon yönü - S/l, süre= 4 dk, 16 sn. (Kontrast enjeksiyonundan önce)

3.2.3. Meme Manyetik Rezonans Görüntülemeye, Görüntünün Post-processing ve Analizi:

Çekim sonrasında tüm sekanslar Advantage Windows çalışma ünitesine transfer edildi. Kontrast tutulum paternlerinin renkli haritaları ve kontrast dinamik eğrileri çizdirildi. Çalışma ünitesinde, software aracılığıyla ADC harita görüntüleri oluşturuldu.

DAG, ADC haritası ve T2A görüntülerden yararlanılarak lezyonlar yorumlandı. Kantitatif değerlendirme için, çalışma kapsamına alınan lezyonların, çıkarma görüntülerden faydalanılarak koordinatları belirlendi. Koordinatlar üzerinden ADC haritalarında, ADC değerleri ölçüldü. Ölçümler için lezyonun en az 2/3'lük kısmını kapsayacak şekilde lezyonun santral kesimine ROI yerleştirilerek ortalama ADC değerleri ölçüldü. Ölçümler sırasında normal doku alanı ROI dışında bırakıldı. Nekrotik tümörlerde tümörün kontrastlanan kısmından ölçümler gerçekleştirildi. ADC ölçümleri her olguda lezyon ve normal meme parankiminde olmak üzere üçer kez tekrarlanarak, her lokalizasyon için ortalama sayısal bir değer hesaplandı.

Kitlelerin kinetik eğri tipi ve şekil, kenar, internal kontrastlanma özelliği gibi yapısal özelliklerini içeren MRG bulguları, ACR'nin BI-RADS 2013 MRG veri sözlüğü kullanılarak değerlendirildi

SER analizi ile belirlenen aralıkta minimum erken kontrastlanma eşiği yüzdesini karşılayan tüm voksellerin toplam hacminin hesaplanmasıyla fonksiyonel tümör volümü (FTV) elde edildi.

3.3. Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme Protokolü:

Hastaların tüm vücut ve spot F-18 FDG PET/BT görüntülemesi, nükleer tıp anabilim dalımızda "Truflight Select PET/BT cihazı" (Philips Medikal Sistemleri Cleveland, Ohio, ABD) ile yapıldı.

Hastalar, tetkik öncesi yaklaşık 6 saat açlık ile başvurdular. Periferik kan glukoz düzeyleri (<180 mg/dl) doğrulandıktan sonra hastalara inceleme

öncesinde, intravenöz yoldan 145 µCi/kg (maksimum 200 µCi) FDG enjekte edildi. Hastalar enjeksiyon sonrası F-18 FDG" nin biyodağılımının tamamlanması ve uygun tümör tutulumunun oluşması için sakin ve rahat bir ortamda 1 saat dinlendirildi. Bekleme süresi sırasında ve çekim öncesi mesanesi boşalttırılan hastalar sırtüstü pozisyonda kollar yanda olacak şekilde PET/BT cihazının yatağına yatırıldı. Önce rehber amaçlı topogram görüntüleri alındı. Daha sonra kafa tabanından uyluk ortasına kadar olan vücut bölümlerinin İV kontrastsız BT görüntüleri ve takiben PET görüntüleri alındı. Hastaların PET/BT görüntüleri ortalama 7-8 yatak pozisyonunda, 5 mm" lik kesitler halinde alınarak yaklaşık 25 dakikada tamamlandı.

3.3.1. Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Değerlendirilmesi:

FDG-PET/BT görüntüleri tüm vücut projeksiyonu (MIP) ve üç ortogonal planda (aksiyel, koronal ve sagittal) 2 mm" lik kesitler halinde incelendi. F-18 FDG-PET görüntülerinin yorumlanmasında anatomik lokalizasyon için BT görüntüleri kullanıldı. Fizyolojik tutulum alanları dışında zemin aktivitesine oranla artmış F-18 FDG tutulumu gösteren odaklar patolojik olarak değerlendirildi. Lezyonların SUVmax değerleri, SUVmean değerleri, metabolik tümör volümleri ve metabolik indeksleri attenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET/BT görüntülerinde patolojik olduğu düşünülen alanlara çizilen ROI'ler (region of interest) ile otomatik yazılım programı aracılığıyla hesaplandı.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme:

Histopatolojik değerlendirmeler; hastanemizin meme histopatolojisinde deneyimli bir patolog tarafından yapıldı. Neoadjuvan kemoterapi ve hormonoterapi almayan olgularda, tümör boyutları 3 boyut şeklinde verildi. Patolojik tümör hacmi, elipsoit formülü ($\pi/6 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{yükseklik}$) ile hesaplandı.

%10'luk formaldehit içinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş ve Hematoksilen-Eozin ile boyanmış preparatlar ve bloklar kullanıldı. Tüm olgulara uygulanmış olan ER, PR ve c-erbB-2 immunohistokimyasal belirteçleri değerlendirildi.

3.4.1. İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi:

Seçilen parafin bloklardan, pozitif yüklü lamalar üzerine 4 mikrometre kalınlığında alınan kesitler, fazla parafinin uzaklaştırılması için 58°C'lik etüvde parafin eriyinceye kadar en az 4 saat tutuldu. Fazla parafinin uzaklaştırılmasından sonra, preparatların tümü boyama işlemi için tam otomatik immunohistokimyasal boyama cihazına (Ventana, Benchmark, XT) yerleştirildi. Cihaz ile uyumlu immunohistokimyasal kit (DAB substrat sistem, AEC detection kit, EZ prep, LCS, SSC solüsyonları, RBS, amplifikasyon, proteaz, blok solüsyonları, Mayer'in hematoksileni) kullanılarak işleminden geçirildi.

Boyama işlemi sonrası tüm lamalar ılık deterjanlı su ile yıkanarak alkol serilerinden, şeffaflandırma işlemi için ksilolden geçirildi ve Entellan® (Merck and Co., Berlin) ile kapatıldı.

Tümörler, ER/ PR ekspresyonu ve c-erbB-2 pozitifliği yönünden değerlendirildi. ER ve PR için tümör hücrelerinde preparatın bütün alanları incelendi. Sadece çekirdekler ile sınırlı boyanma pozitif kabul edildi. Değerlendirmede; kuvvetli boyanma, orta kuvvette boyanma, zayıf boyanma ve boyanmayan hücre nükleusları sayıldı. Kuvvetli boyanan hücre yüzdesi 3, orta boyanan 2, zayıf boyanan 1 ile çarpıldı ve 300 puan üzerinden toplam

skor belirlendi. Skoru 30'dan küçük olanlar negatif olarak değerlendirildi. c-erbB-2 için karakteristik membranöz (Chicken-Wire) boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma yok veya % 10'dan az hücrede zayıf boyanma=0 (negatif), % 10'dan çok hücrede zayıf boyanma=1+(negatif), % 10'dan çok hücrede zayıf-orta boyanma=2+(belirsiz), % 30'dan az hücrede orta-kuvvetli boyanma= 2+(belirsiz) ve % 30'dan çok hücrede orta-kuvvetli boyanma= 3+ (kuvvetli pozitif) kabul edildi.

3.4.2. Moleküler Alt tiplerin Sınıflandırılması:

Alt tipler; tru-cut biyopsi materyallerinden elde olunan ER, PR, c-erbB-2 statüsü sonuçlarına göre sınıflandırıldı. ER ve PR reseptör ekspresyonu negatif ve pozitif olarak skorlandı. ER ve PR reseptör pozitifliği için cut-off değeri ≥ 1 belirlendi. c-erbB-2 ekspresyonu 1+ ise c-erbB-2 negatif, 3+ ise c-erbB-2 pozitif olarak değerlendirildi. c-erbB-2, 2+ olduğunda c-erbB-2 gen amplifikasyonu FISH (fluorescence in situ hybridization) analizi ile gösterilirse c-erbB-2 pozitif olarak değerlendirildi.

Moleküler alt tipler; luminal A, luminal B, c-erbB-2 pozitif ve tripl negatif olmak üzere dört gruba ayrıldı;

1. Luminal A; ER(+)/PR(+) ve c-erbB-2(-),
2. Luminal B; ER($\pm$)/PR($\pm$) ve c-erbB-2($\pm$),
3. c-erbB-2 pozitif; ER(-)/PR(-) ve c-erbB-2(+),
4. Tripl negatif; ER(-)/PR(-) ve c-erbB-2(-),

ER-pozitifliği ve c-erbB-2-negatifliği birlikteliği durumunda; PR reseptör ekspresyonu ≥ 20 ise Luminal A, PR reseptör ekspresyonu < 20 ise Luminal B olarak sınıflandırıldı.

3.5. Verilerin Analizi ve İstatistik:

İstatistiksel hesaplamalarda yazılım olarak SPSS Windows 15.0 programı kullanıldı.

Veriler, ortalama $\pm$ SS (standart sapma), ortanca ve minimum-maksimum değerleri ile tanımlandı. Kategorik verilerin frekansları yüzdeleri ile birlikte tanımlandı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve farklılığa yol açan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olduğunda analiz edilen faktörler arasında bir ilişki ya da farklılık için anlamlı kanıt olarak kabul edildi. P değeri 0.1 ile 0,05 arasında ise analiz edilen faktörler arasında bir ilişki ya da farklılık için zayıf kanıt kabul edildi. Korelasyon analizinde r değeri= .5 ile 1.0 ve -0.5 ile 1.0 arasında ise yüksek dereceli; r değeri= .3 ile .5 ve -0.3 ile .5 arasında ise orta dereceli; r değeri= .1 ile .3 ve -0.5 ile 1.0 arasında ise düşük dereceli korelasyon olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Popülasyonunun Özellikleri:

Bu çalışmaya invaziv meme kanseri tanısı almış, tedavi öncesi kontrastlı dinamik MRG, difüzyon ağırlıklı MRG ve PET-BT incelemeleri bulunan 51 hastadaki toplam 55 meme kitlesi dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $48,69 \pm 10,29$ yıldır (yaş aralığı 28-70 yıl). Kitlelerin 22'sinin (%40) luminal A, 12'sinin (%21,8) luminal B, 6'sının (%10,9) c-erbB-2 pozitif ve 15'inin (%27,3) tripl negatif grupta olduğu tespit edilmiştir. Histopatolojik olarak kanıtlanan cilt tutulumu varlığı olguların 7'sinde (%12,7) saptanmış, 36'sında (%65,5) saptanmamıştır. 11 olgunun yalnızca tru-cut biyopsi sonuçlarına ulaşılabilmiştir.

Radyolojik yöntemler ile tanımlanan ve operasyon öncesinde meme kanseri tanısı alan 55 kitlenin 52'si operasyon öncesi sistemik tarama amacıyla gerçekleştirilen (duyarlılık %94,5) PET/BT'de gösterilmiştir. PET/BT'de 5 olguda cilt invazyonu tanımlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen kitlelerin 24'ü (%43,6) MRG inceleme öncesinde doku tanısı almış, 31'inde ise MRG incelemeden sonra histopatolojik tanı gerçekleştirilmiştir. Olguların tümü MRG'de (duyarlılık %100) saptanmıştır. Bu kitlelerin MRG bulguları ACR BIRADS 2013 atlasında MRG için belirtilen tanımlayıcılara göre değerlendirilmiştir (21).

MRG'de 10 olguda cilt invazyonu tanımlanmıştır.

MRG'de ortalama kitle boyutu $29,9 \pm 20,6$ mm (ortanca= 25; aralık= 6-120; sayı= 55) saptanmıştır. MRG'de ortalama FTV $8,05 \pm 10,58$ ml (ortanca= 4,41; aralık= 0,8-55,97; sayı= 55) saptanmıştır. Kitlelerin ortalama ADC değeri $1,18 \times 10^{-3} \pm 0,37 \times 10^{-3}$ (ortanca= $1,15 \times 10^{-3}$, aralık= $0,49 \times 10^{-3}$ - $2,10 \times 10^{-3}$; sayı= 44) tespit edilmiştir.

Dinamik kontrastlı MRG'de kitlelerin 52'sinin (%94,5) düzensiz, 2'sinin (%5,5) oval şekilli olduğu tespit edilmiştir. Kitlelerin 53'ünde (%96,4) düzensiz, 2'sinde (%3,6) iyi sınır özelliği saptanmıştır. Kitlelerin 7'sinde

(%12,7) homojen, 39'unda (%70,9) heterojen, 9'unda (%16,4) kenar kontrastlanması şeklinde internal kontrastlanma özelliği saptanmıştır. Kitlelerin 4'ünde tip 1 (%7,3), 19'unda tip 2 (%34,5) ve 32'sinde tip 3 (%58,2) dinamik kontrast eğri tipi tespit edilmiştir. Kitlelerin 6'sının (%10,9) BI-RADS-4, 25'inin (%45,5) BI-RADS-5, 24'ünün (%43,6) BI-RADS-6 olarak kategorize edildiği tespit edilmiştir.

Ortalama SUVmax değeri $8,30 \pm 7,97$ (ortanca= 5,36; aralık= 1,54-40,31; sayı= 53), ortalama SUVmean değeri $4,35 \pm 2,1$ (ortanca= 3,56 aralık= 2,59-11,68; sayı= 44), ortalama MTV $10,92 \pm 13,19$ ml (ortanca= 4,64; aralık= 0,6-59,52; sayı= 44) ve ortalama MImean $70,94 \pm 124,22$ SUV*ml (ortanca= 19,30; aralık= 0,17-694,93; sayı= 42) saptanmıştır. PET-BT incelemede atenüasyon düzeltme amacıyla elde olunan nonkontrast BT'de kitlelerin ortalama HU değeri 25 ± 7 HU (ortanca= 26; aralık= 7-43; sayı= 47) saptanmıştır.

4.2. PET/BT ve MRG Değişkenleri Bakımından Moleküler Alt tipler Arasındaki Farklılıklar:

Luminal A ile luminal B alt tipleri arasında SUVmax ve SUVmean değerleri bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır (SUVmax için $p= 0,002$ ve SUVmean için $p= 0,017$). Luminal A alt tipi, luminal B alt tipine göre daha düşük SUVmax ve SUVmean değerlerine sahiptir. Luminal A ile tripl negatif alt tipleri arasında SUVmax değeri bakımından anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p= 0,028$). Ancak SUVmean değeri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (SUVmean için $p= 0,057$). Luminal A alt tipi, tripl negatif alt tipine göre daha düşük SUVmax değerlerine sahiptir. Diğer alt tipler arasında SUVmax ve SUVmean değerleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.1. Luminal A ile luminal B alt tipleri arasında, SUVmax ve SUVmean değerleri bakımından istatistiksel veriler

Dereceler

Molekuler subtipler		Sayı	Ortalama Derece	Derecelemin Toplamı
SUVmax	Luminal A	22	13,66	300,50
	Luminal B	12	24,54	294,50
	Toplam	34		
SUVmean	Luminal A	17	11,82	201,00
	Luminal B	12	19,50	234,00
	Toplam	29		

Test İstatistikleri

	SUVmax	SUVmean
Mann-Whitney U	47,500	48,000
Wilcoxon W	300,500	201,000
Z	-3,045	-2,391
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002	,017
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002(a)	,016(a)

Tablo 4.2. Luminal A ile tripl negatif alt tipleri arasında, SUVmax ve SUVmean değerleri bakımından istatistiksel veriler.

Dereceler

	Molekuler subtipler	Sayı	Ortalama Derece	Derecelerin Toplamı
SUVmax	Luminal A	22	15,77	347,00
	Tripl negatif	15	23,73	356,00
	Toplam	37		
SUVmean	Luminal A	17	12,47	212,00
	Tripl negatif	12	18,58	223,00
	Toplam	29		

Test İstatistikleri

	suvmax	suvmean
Mann-Whitney U	94,000	59,000
Wilcoxon W	347,000	212,000
Z	-2,196	-1,904
Asymp. Sig. (2-tailed)	,028	,057
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,028(a)	,059(a)

Moleküler alt tipler arasında kitlenin şekli ($p= 0,579$) , kenar özelliği ($p= 0,659$), internal kontrastlanma özelliği ($p= 0,459$), BI-RADS kategorisi ($p= 0,291$) ve dinamik kontrast eğri tipi ($p= 0,572$) bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Moleküler alt tipler arasında cilt invazyonu bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p= 0,512$). Moleküler alt tipler arasında yaş ($p=0,731$), HU değeri ($p=0,222$), ADC değeri ($p=0,522$), patolojik tümör boyutu ($p=0,841$), bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.3. Moleküler alt tiplerin; klinikopatolojik, PET/BT ve MRG özellikleri

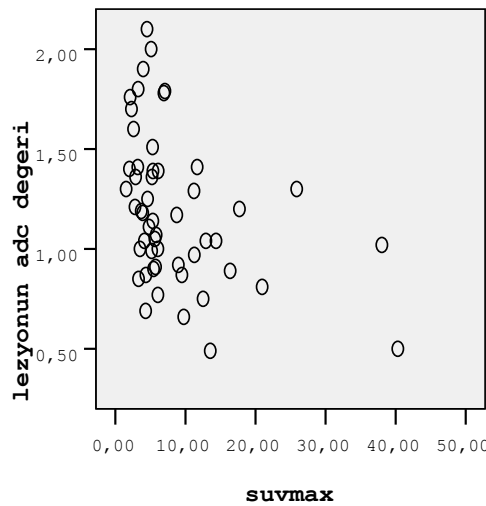
	Luminal A	Luminal B	c-erbB-2 pozitif	Tripl negatif	p değeri
Klinikopatolojik özellikler					
Yaş ortalaması (yıl)	47±9	47±10	51±9	50±11	0,731
Ortalama FTV (cm ³)	5,59±4,87	10,50±11,38	2,9±2,56	11,74±15,86	0,166
Kitlenin yerleşimi					0,337
-Üst dış kadran	11	4	4	10	
-Üst iç kadran	1	1	2	1	
-Alt iç kadran	2	1	0	0	
-Alt dış kadran	5	2	0	1	
-Retroareoler	3	4	0	3	
Histopatolojik cilt invazyonu varlığı					0,512
-Cilt invazyonu var	1	2	1	3	
-Cilt invazyonu yok	16	7	4	9	
Kitlenin PET/BT özellikleri					
Ortalama SUVmax	5,32±3,86	10,46±6,89	6,62±3,99	11,40±11,99	0,016
Ortalama SUVmean	3,53±1,24	4,81±2,48	4,46±0,93	5,02±2,65	0,049
Ortalama Mimean (SUV*ml)	35,07±44	116,43±204,1	58,04±71,1	82,2±109,97	0,377
Kitlenin MRG özellikleri					
Kitlenin şekli					0,579
-oval	2	1	0	0	
-yuvarlak	0	0	0	0	
-düzensiz	20	11	6	15	
Kitlenin kenar özellikleri					0,659
-düzenli	1	1	0	0	
-düzensiz	21	11	6	15	
Kitlenin internal kontrastlanma karakteristiği					0,459
-homojen	3	2	0	2	
-heterojen	17	9	5	8	
-kenar kontrastlanması	2	1	1	5	
Kitlenin BI-RADS kategorisi					0,291
BI-RADS-4	3	0	0	3	
BI-RADS-5	10	5	5	5	
BI-RADS-6	9	7	1	7	
Kitlenin kinetik eğri tipi					0,572
-tip 1	2	1	0	1	
-tip 2	6	7	2	4	
-tip 3	14	4	4	10	
Ortalama ADC	1,19±0,44	1,06±0,27	1,22±0,42	1,24±0,34	0,522

4.3. PET/BT ve MRG Değişkenleri Arasındaki İlişki:

SUVmax değeri ile kitlenin şekli, kenar özelliği, internal kontrastlanma karakteristiği ve dinamik kontrast eğri tipi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla $p= 0,608$; $p= 0,564$; $p= 0,124$; $p= 0,217$). SUVmean değeri ile dinamik kontrast eğri tipi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p= 0,300$).

SUVmax ile Mlmean değerleri arasında pozitif yönde güçlü dereceli ($p= 0,000$; $r= ,727$, sayı= 42); SUVmean ile Mlmean değerleri arasında pozitif yönde güçlü dereceli ($p= 0,000$; $r= ,836$; sayı= 42) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (ortalama SUVmax= $8,30\pm7,97$; ortalama SUVmean= $4,35\pm2,10$; ortalama Mlmean= $70,94\pm124,22$ SUV*ml).

SUVmax ile ADC değeri arasında negatif yönde zayıf dereceli istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir [($p= 0,001$; $r= -0,384$); (sayı= 52)]. SUVmean ile ADC değeri arasında [($p= 0,64$; $r= -0,281$); (sayı= 44)], Mlmean ile ADC değeri arasında ($p= 0,373$; $r= -0,141$; sayı= 42) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (ortalama SUVmax= $8,30\pm7,97$; ortalama ADC= $1,18\times10^{-3}\pm0,37\times10^{-3}$; ortalama SUVmean= $4,35\pm2,10$; ortalama Mlmean = $70,94\pm124,22$ SUV*ml).



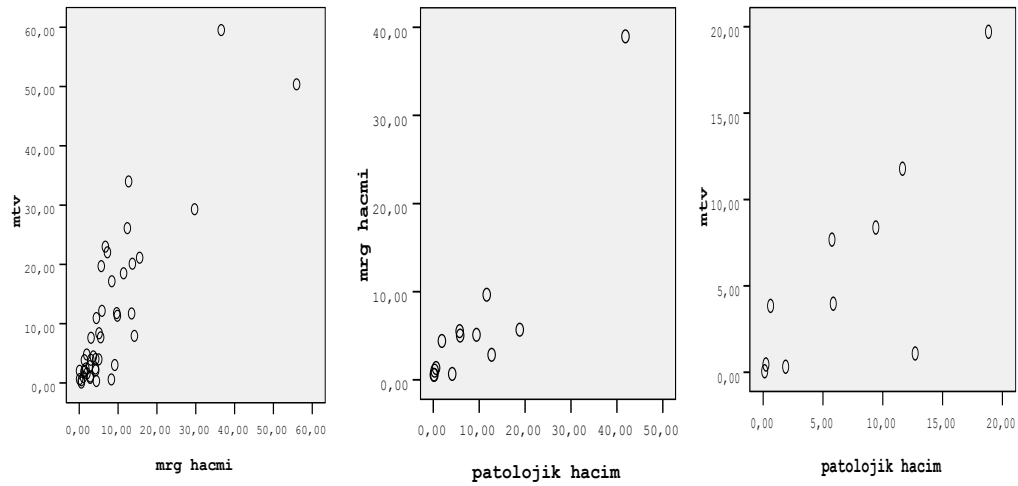
Şekil 4.1. SUVmax ile ADC değeri arasındaki korelasyon grafiği

Kitlenin ADC değeri ile dinamik kontras

t eğri tipi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p= 0,205$).

4.4. MTV, FTV ve Patolojik Hacim ile PET/BT ve MRG Değişkenleri Arasındaki İlişki:

MTV ile FTV arasında pozitif yönde güçlü dereceli ($p= 0,000$, $r= 0,857$; $N=44$); MTV ile patolojik hacim arasında pozitif yönde güçlü dereceli ($p= 0,006$, $r= ,796$; sayı= 13); FTV ile patolojik hacim arasında pozitif yönde güçlü dereceli ($p= 0,006$, $r= ,921$; sayı= 13) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (ortalama MTV= $10,92 \pm 13,19$ ml; ortalama FTV= $8,05 \pm 10,58$ cm³; ortalama patolojik hacim= $8,72 \pm 11,52$ cm³). Buna göre FTV ile patolojik hacim arasındaki r değerinin, MTV ile patolojik hacim arasındaki r değerinden daha yüksek olduğu sonucuna varılabilir.

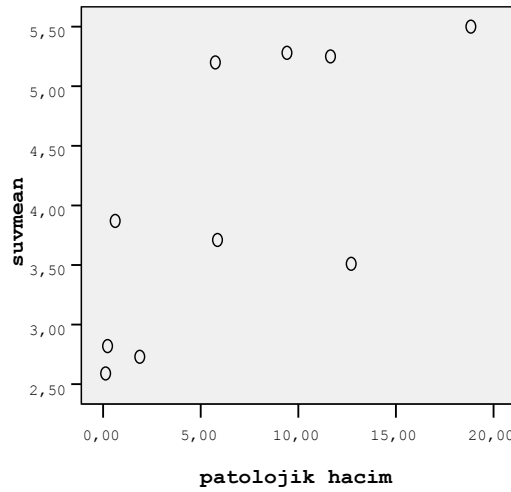


Şekil 4.2. A-C. (A) MTV ile FTV arasındaki (B) MTV ile patolojik hacim arasındaki (C) FTV ile patolojik hacim arasındaki korelasyon grafiği.

Kitlenin patolojik hacmi ile ADC değeri arasında ($p= 0,724$, $r= -0,108$; sayı= 13) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (ortalama

patolojik hacim= $8,72 \pm 11,52 \text{ cm}^3$; ortalama ADC= $1,18 \times 10^{-3} \pm 0,37 \times 10^{-3}$).

Kitlenin patolojik hacmi ile SUVmax değeri arasında ($p= 0,916$; $r= -0,034$; $N= 13$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (ortalama patolojik hacim= $8,72 \pm 11,52 \text{ cm}^3$; ortalama SUVmax= $8,30 \pm 7,97$). Kitlenin patolojik hacmi ile SUVmean değeri arasında pozitif yönde güçlü dereceli ($p= 0,019$, $r= ,720$; sayı= 13) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (ortalama patolojik hacim= $8,72 \pm 11,52 \text{ cm}^3$; ortalama SUVmean= $4,35 \pm 2,10$). Buna göre kitlenin patolojik hacmini öngörmeye SUVmean değerinin SUVmax değerinden üstün olduğu sonucuna varılabilir.



Şekil 4.3. Kitlenin patolojik hacmi ile SUVmean değeri arasındaki korelasyon grafiği.

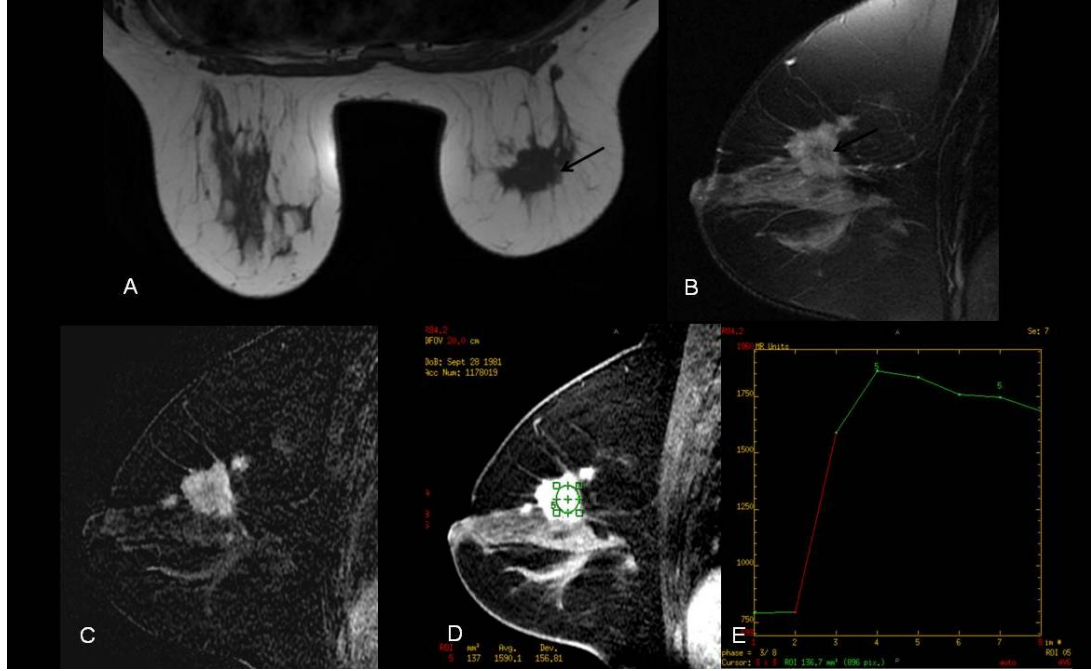
FTV ile ADC değeri arasında [$(p= 0,705$; $r= -0,052$); (sayı= 55)] istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Ortalama FTV= $8,05 \pm 10,58 \text{ cm}^3$; ortalama ADC= $1,18 \times 10^{-3} \pm 0,37 \times 10^{-3}$). FTV ile kitlenin şekli, kenar özelliği, internal kontrastlanma karakteristiği ve dinamik kontrast eğri tipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla $p= 0,299$; $p= 0,043$; $p= 0,055$; $p= 0,189$).

SUVmax ile MTV arasında pozitif yönde orta dereceli [$(p= 0,000$; $r= ,666$); (sayı= 44)], SUVmean ile MTV arasında pozitif yönde güçlü dereceli

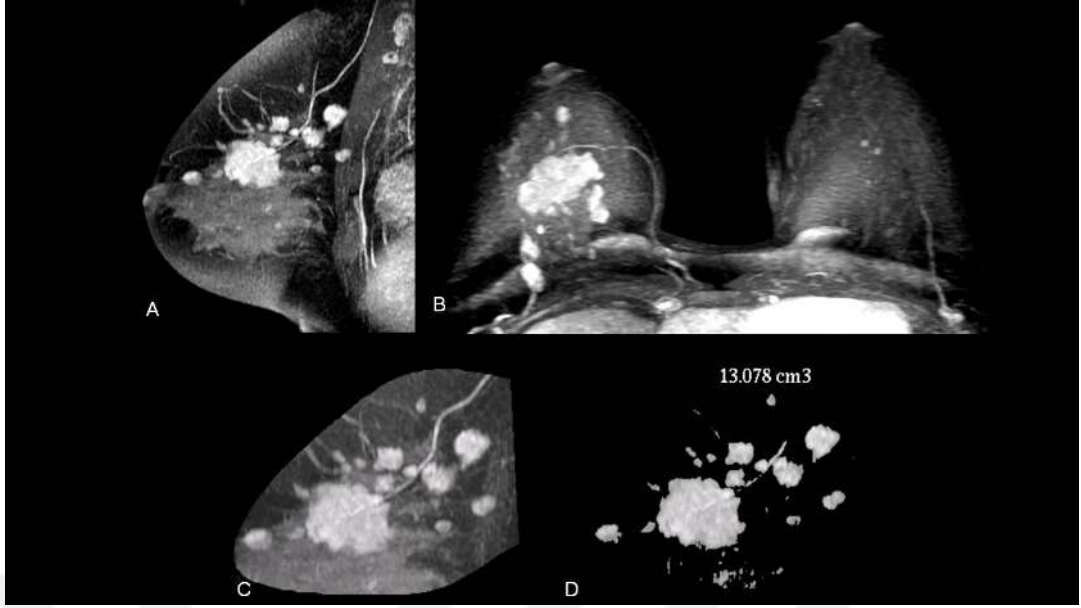
[(p= 0,000; r= ,704); (sayı= 44)] istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (ortalama SUVmax= 8,30±7,97; ortalama SUVmean= 4,35±2,10; ortalama MTV= 10.92±13,19 ml). MTV ile ADC değeri arasında [(p= 0,369; r= -0,139); (sayı= 44)] istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (ortalama ADC= $1,18 \times 10^{-3} \pm 0,37 \times 10^{-3}$; ortalama MTV= 10.92±13,19 ml).

4.5. Olgu örnekleri

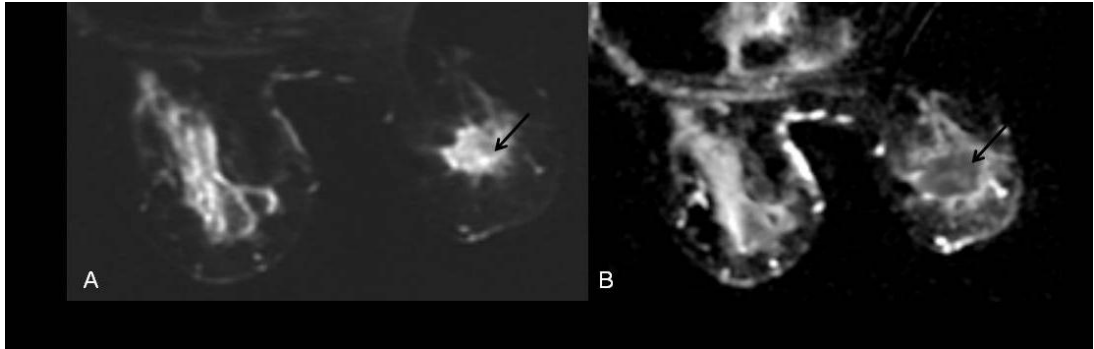
Olgu 1: 35 yaşında, luminal A [ER:%50, PR:%20, c-erb-B2(-)] tip meme kanseri tanılı kadın hasta.



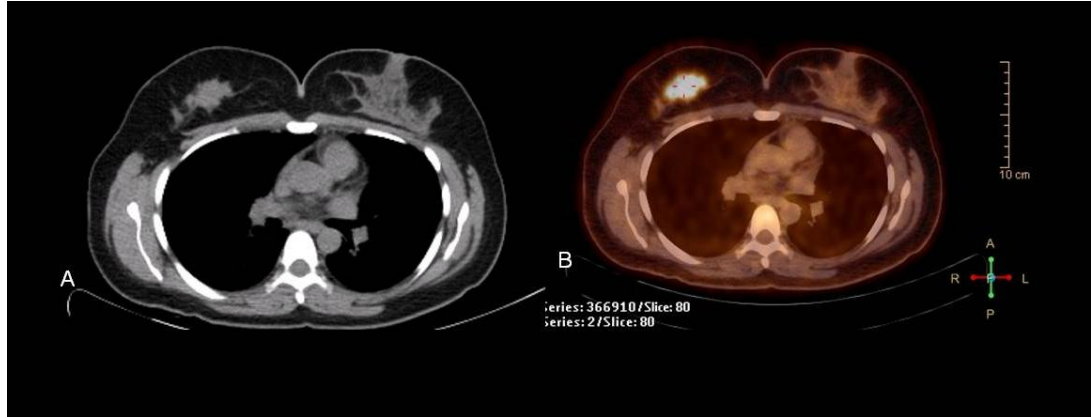
Resim 1. A-E. Sağ meme üst dış kadranda, 43 x 26 mm boyutunda kitle lezyonunu görüntülemeye yönelik elde olunan meme MRG'de **(A)** koronal T1A ve **(B)** sagittal T2A görüntülerde, düzensiz şekilli, spiküle konturlu, **(C)** sagittal postkontrast yağ baskılamalı T1A görüntülerden elde edilen çıkarma görüntülerde heterojen kontrast tutulumu gösteren, **(D-E)** tip 3 dinamik kontrast eğri tipine sahip kitle lezyonu görülmektedir.



Resim 2. A-D. (A) Sagittal ve (B) koronal MIP görüntülerde, kitle lezyonuna eşlik eden en büyüğü 11 mm çaplı çok sayıda satelit lezyon ve aksillada tutulum açısından kuşkulu minimal kortikal belirginleşme gösteren lenf nodları görülmektedir. (C-D) MIP görüntülerden yapılan ölçümde tümör volümü: 13,07 cm³ hesaplanmıştır.

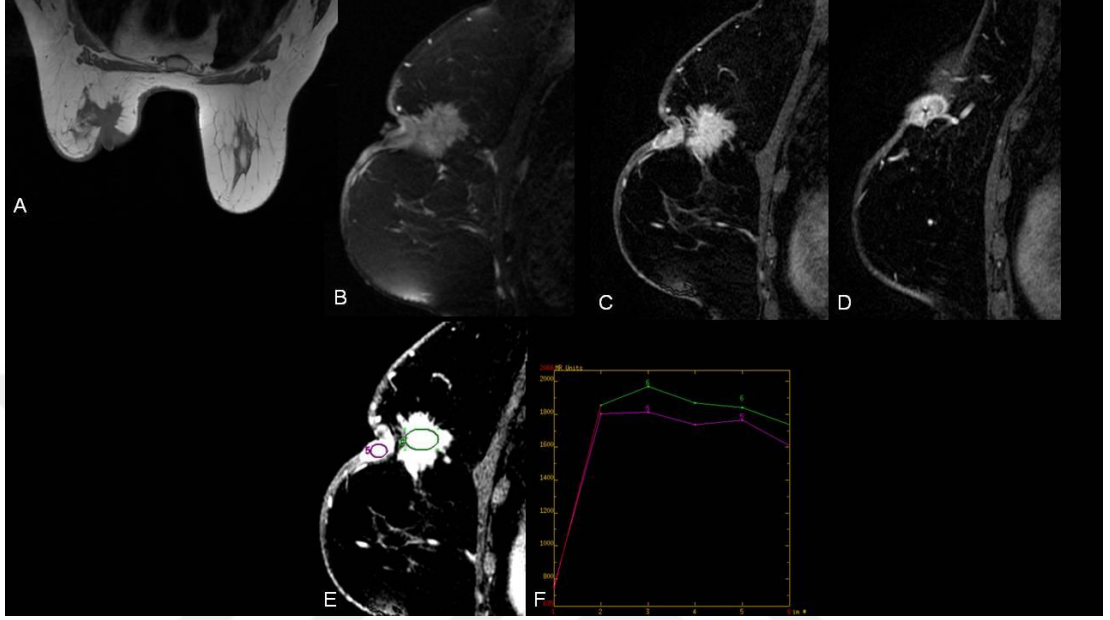


Resim 3. A-B. (A) DAG'da hiperintens (B) ADC haritalamada hipointens sinyal özelliği gösteren ana kitle lezyonunun ADC değeri $0,92 \times 10^{-3} \text{ m}^2/\text{sn}$ ölçülmüştür. Kitle lezyonu yapısal ve dinamik MRG özellikleri ile DAG özelliklerine göre BI-RADS-5 olarak kategorize edilmiştir.

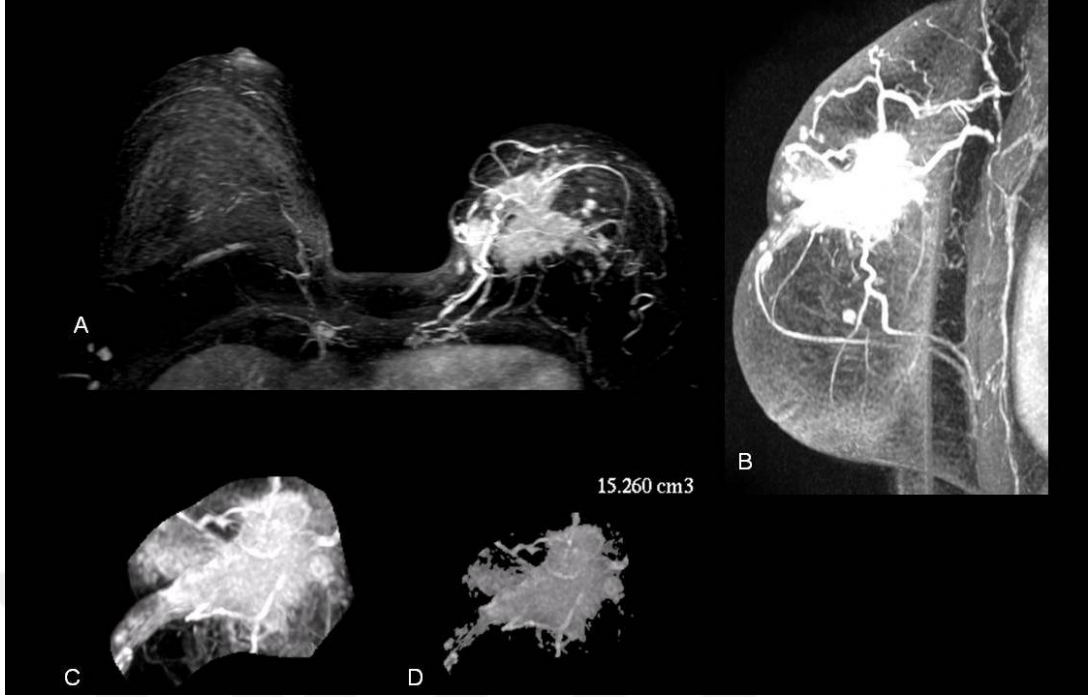


Resim 4. A-D. Aksiyel (A) BT, (B) füzyon PET/BT ve (C-D) attenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET/BT görüntülerde, hipermetabolik lezyonları kapsayacak şekilde çizilen ROI ile otomatik yazılım programı aracılığıyla hesaplanan değerler; SUVmax:8,99; SUVmean:4,67; MTV:21,31 ml; MImean: 95,56 SUV*ml'dir.

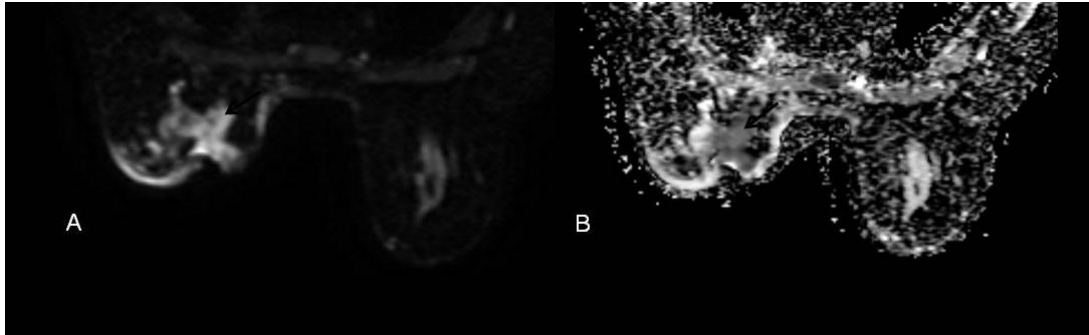
Olgu 2: 56 yaşında, luminal B [ER: %50, PR(-), c-erb-B2(-)] meme kanseri tanılı kadın hasta.



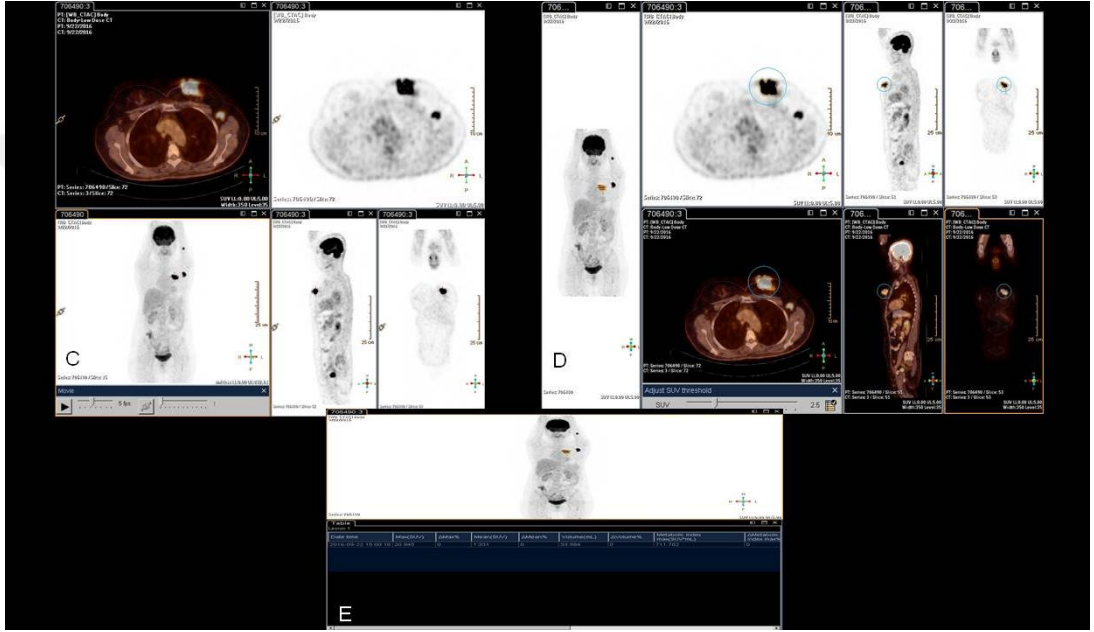
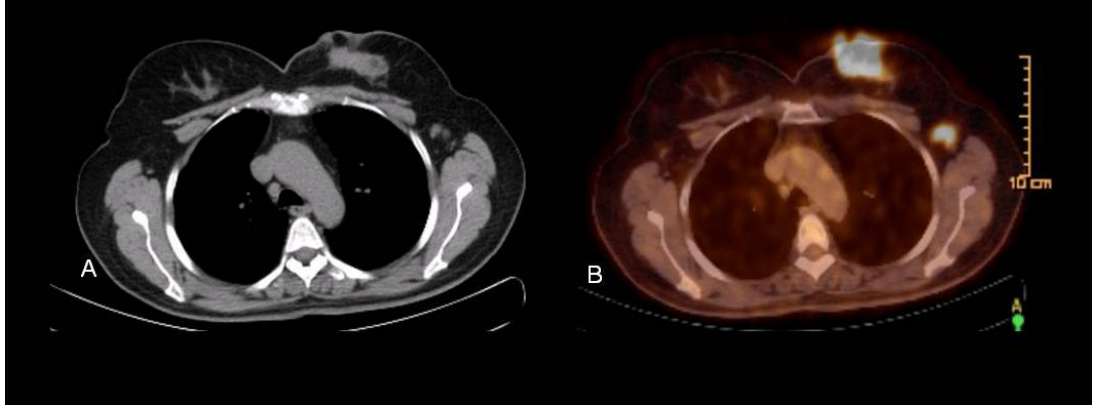
Resim 1. A-F. Meme MRG'de, sol meme retroareoler yerleşimli, 51x45 mm boyutunda, **(A)** koronal T1A görüntülerde hipointens **(B)** sagittal T2A görüntülerde hiperintens, düzensiz şekilli, spiküle konturlu ve meme başı çekintisi oluşturmuş BI-RADS-6 kitle lezyonu görülmektedir. Sagittal postkontrast yağ baskılamalı T1A görüntülerde, **(C)** ana kitle lezyonu ile **(D)** komşuluğundaki 2 cm çaplı cilt metastazı, heterojen kontrast tutulumu göstermektedir. **(E-F)** Ana kitle lezyonunun tip 3 dinamik kontrast eğri tipine sahip olduğu görülmektedir.



Resim 2. A-D. (A) Koronal ve (B) sagittal MIP görüntülerde, kitle lezyonuna eşlik eden milimetrik boyutlu çok sayıda satellit lezyon görülmektedir. (C-D) MIP görüntülerden yapılan ölçümde tümör volümü: 15,26 cm³.

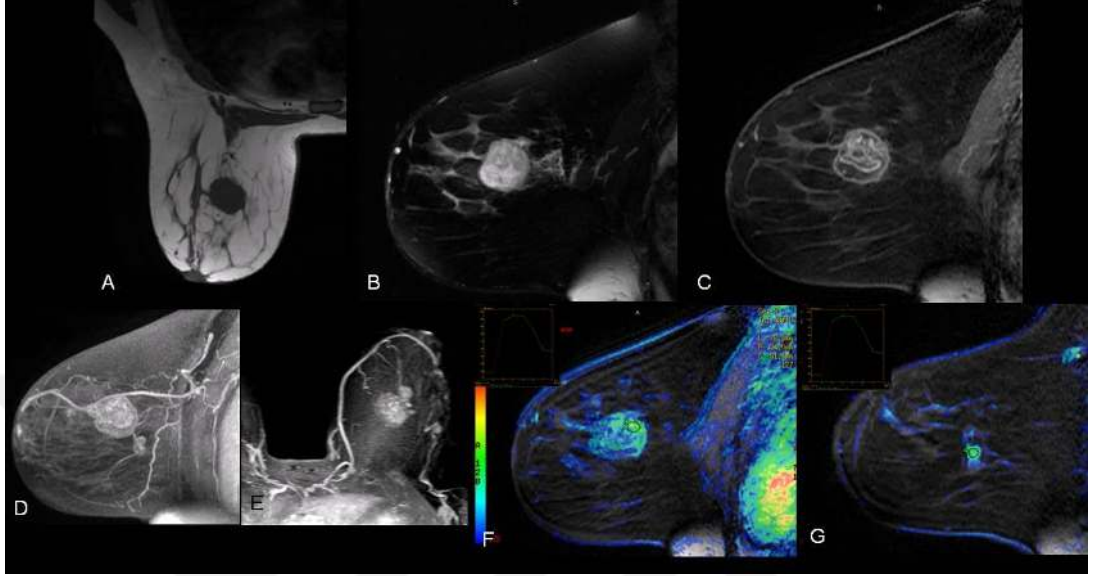


Resim 3. A-B. (A) Kitle lezyonu, belirgin diffüzyon kısıtlılığı ile uyumlu, DAG'da hiperintens (B) ADC haritalamada hipointens sinyal özelliği göstermektedir. Ana kitle lezyonunun ADC değeri $0,81 \times 10^{-3} \text{ m}^2/\text{sn}$ ölçülmüştür.

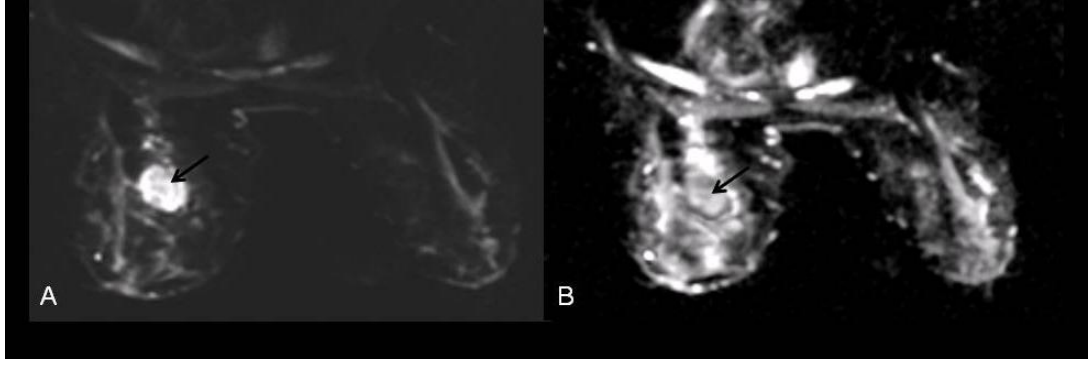


Resim 4. A-E. Aksiyel (A) BT, (B) füzyon PET/BT ve (C-E) atenuasyon düzeltilmiş PET/BT görüntülerde, hipermetabolik lezyonun PET/BT değerleri; SUVmax:20,94; SUVmean:7,33; MTV:33,98 ml; MImean: 249,15 SUV*ml hesaplanmıştır. Ayrıca sol aksiller bölgede uzun aksı 2,5 cm ölçülen patolojik kortikal kalınlaşma gösteren hipermetabolik (SUVmax:35,43) lenf nodu görülmektedir.

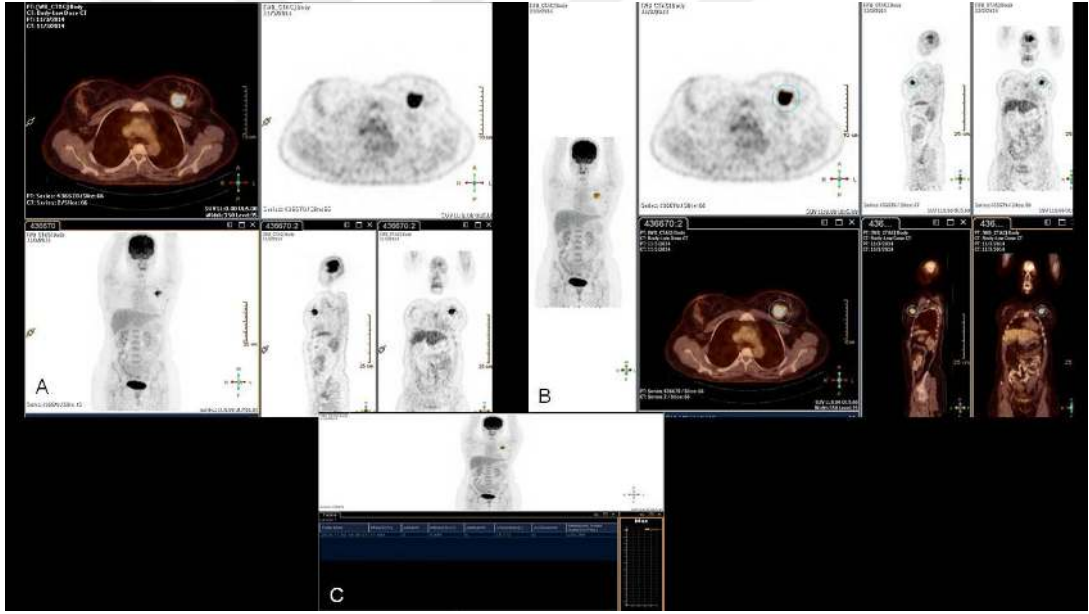
Olgu 3: 36 yaşında, c-erbB-2 pozitif [ER:(-), PR(-), c-erb-B2(+)] meme kanseri tanılı hasta.



Resim 1. A-G. Meme MRG'de, sol meme orta derin kadranda yerleşimli, 33x31 mm boyutunda, **(A)** koronal T1A görüntülerde hipointens **(B)** sagittal T2A görüntülerde hiperintens **(C)** sagittal postkontrast yağ baskılamalı T1A görüntülerde, santralinde nekroz alanları gösteren, periferik kesiminde ve santralinde membranlar tarzında heterojen kontrastlanma özelliğine sahip BI-RADS-5 kitle lezyonu görülmektedir. **(D)** Koronal ve **(E)** sagittal MIP görüntülerde, kitle lezyonun anterolateralinde 12 mm çaplı satellit lezyon, orta dış kadranda vasküler yapılara paralel seyir gösteren 7 mm ve 8 mm boyutlarında halkasal kontrast tutulumu gösteren intarmammer lenf nodları ve sol aksillada 3 cm uzun aksa ulaşan kortikal kalınlığı 5 mm ölçülen tutulum açısında kuşkulu lenf nodu görülmektedir. **(F)** Ana kitle lezyonunun ve **(G)** intarmammer lenf nodunun tip 3 dinamik kontrast eğri tipine sahip olduğu görülmektedir.



Resim 2. A-B. Lezyon duvarında belirgin diffüzyon kısıtlılığı ile uyumlu (A) DAG'da hiperintens (B) ADC haritalamada hipointens sinyal özelliği görülmekte olup, duvardan yapılan ölçümlerde ADC değeri $1,41 \times 10^{-3} \text{ m}^2/\text{sn}$ hesaplanmıştır.



Resim 3. A-C. (A-C) Attenüasyon düzeltmesi yapılmış PET/BT görüntülerde, hipermetabolik lezyonun PET/BT değerleri; SUVmax: 11,68; SUVmean: 5,50; MTV: 19,71 ml; MImean: 108,32 SUV*ml hesaplanmıştır. MRG'de lezyonun santralinde izlenen nekroz alanları PET/BT'de seçilememektedir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, invaziv meme kanseri tanılı olgularda F18-FDG PET/BT ve MRG verilerinin moleküler alt tipleri belirlemede tanısal değeri araştırılmıştır.

Çalışmamızda, 10 mm'den büyük 55 solid kitle lezyonu değerlendirilmiş olup PET/BT'nin duyarlılığı %94.5, MRG'nin duyarlılığı %100 tespit edilmiştir. 132'si malign 40'ı benign olmak üzere toplam 172 lezyonu kapsayan bir çalışmada, 10 mm'den büyük lezyonlarda FDG PET/BT'nin duyarlılığı %91 saptanmıştır (69).

Hormon reseptör statüsü ile SUVmax değerleri arasındaki ilişkiyi inceleyen 2017 tarihli bir çalışmada; ER-negatif ve PR-negatif tümörlerin ER-pozitif ya da PR-pozitif tümörlere göre daha yüksek SUVmax değerlerine sahip olduğu c-erbB-2-negatif tümörlerin c-erbB-2-pozitif tümörlere göre daha yüksek SUVmax değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (8). Kitajima ve ark. (2016), SUVmax değeri ile ER-negatifliği, PR-negatifliği ve c-erbB-2-pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili bulmuşlardır (10). 70 malign meme kitlesinin araştırıldığı diğer bir çalışmada yüksek SUVmax değeri ile tripl negatif hormonal reseptör fenotipi arasında ilişki saptanmıştır (7). Yapılan çalışmaların çoğunda, reseptör statüsü ile SUVmax değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup moleküler alt tipler ile SUV değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Miyake ve ark. (2014) luminal A alt tipinde SUVmax değerinin diğer alt tiplerden istatistiksel anlamlılıkla daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada tripl negatif alt tipin diğer alt tiplere kıyasla daha yüksek SUVmax değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir (70). Literatürde rapor edilen bu bulgular çalışmamızda saptadığımız, luminal B alt tipinin luminal A alt tipine göre daha yüksek SUVmax ve SUVmean değerlerine, tripl negatif alt tipin luminal A alt tipine göre daha yüksek SUVmax değerlerine sahip olduğu sonuçlarını desteklemektedir. Çalışmamızda diğer alt tipler arasında SUVmax, SUVmean, MTV, mean metabolik tümör indeksi ve HU değerleri bakımından

anlamli farklilik tespit edilememiştir.

Literatürde hormon reseptör statüsü ile ADC değerleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde, sonuçların uyumsuzluklar gösterdiği görülmektedir. Catalano ve ark. (2017), c-erbB-2 negatif tümörlerin c-erbB-2 pozitif tümörlere göre daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğunu belirtmişlerdir (8). Baba ve ark. (2014), yüksek ADC değerleri ile PR-negatif ve c-erbB-2 pozitif fenotip arasında ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir (7). Choi ve ark. (2012), düşük ADC değerleri ile ER-pozitif ve c-erbB-2-negatif hormon statüsü arasında anlamli ilişki saptamışlardır (9). Ancak bu çalışmalardan farklı olarak Kitajima ve ark. (2016) 216, Miyake ve ark. (2014) 89, Kim ve ark. (2009) 67 invaziv meme kitlesini araştırdıkları çalışmalarda, ADC değeri ile nükleer reseptörlerin ekspresyon düzeyleri arasında anlamli bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (10,70,71). Çalışmamızda, dört moleküler alt tip arasında ADC değerleri bakımından anlamli farklilik saptanmamıştır. SUVmax ve ADC değerleri arasındaki korelasyonu araştıran birçok çalışmada; SUVmax değeri ile ADC değeri arasında anlamli bir ilişki saptanmıştır (7,10). Çalışmamızda da SUVmax ve SUVmean değerleri ile ADCmean değerleri arasında negatif yönde zayıf dereceli ama istatistiksel olarak anlamli bir ilişki saptanmıştır. Ancak Choi ve ark. (2013), ADC ile SUVmax değeri arasında anlamli bir ilişki saptamamışlardır (9). ADC ile SUVmax değeri ve hormon reseptör statüsü arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalardaki uyumsuz sonuçların, ADC değerleri hesaplanırken kullanılan ROI ve B değerleri arasındaki farkliliklardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. ADC değerleri elde edilirken örneklemenin, farklı alanlara yerleştirilen ROI'ler ve farklı veya çoklu b değerlerinin kullanılmasıyla hesaplanmasının tanısıl gücü arttırabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, kitlenin ADC, SUVmax ve SUVmean değerleri ile dinamik kontrast eğri tipleri arasında anlamli ilişki tespit edilmemiştir. Miyake ve ark. (2014) alışmamızda olduğu gibi, SUVmax ile eğri tipleri arasında anlamli ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (70). İnvaziv meme kanserlerinde kinetik eğriler ile SUVmax değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada; hızlı washout yüzdesi ile SUVmax değeri arasında

pozitif ilişki, plato ile SUVmax değeri arasında negatif ilişki saptanmıştır. Ayrıca bu sonuçların tripl negatif tümörlerde daha güçlü olduğu belirtilmiştir (72). Yamaguchi ve ark. (2015), dinamik kontrastlı MRG incelemede, moleküler alt tiplerin her birinin heterojen kinetik paterne sahip olduğunu raporlamışlardır. Aynı çalışmada ER/PR-pozitif, c-erbB-2-negatif ve tripl negatif kanserlerin rölatif olarak daha düşük washout yüzdelerine sahip olduğunu bildirmişlerdir (73). Chang ve ark. (2009), erken tepe kontrastlanmasının ER-negatifliği ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (84 chang). Ancak Hao ve ark. (2013), dört moleküler alt tip arasında kitlelerin dinamik kontrast eğri tipleri bakımından anlamlı farklılık bulunmadığını raporlamışlardır (74). Çalışmamızda alt tipler arasında, kitlenin dinamik kontrast eğri tipi bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgulara göre; MRG kinetikleri değerlendirilirken kantitatif değerlerin tanısasal olarak daha üstün olduğu sonucuna varılabilir.

Alt tiplerin MRG özelliklerini değerlendiren 267 meme kanseri tanıılı hastayı kapsayan bir çalışmada, dinamik kontrastlı MRG'de saptanan segmental ya da lineer kontrastlanma tipi bakımından; ER/PR-pozitif ve c-erbB-2-pozitif grupta %25.6, ER/PR-negatif ve c-erbB-2-negatif grupta %36.1 ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamışlardır. Ayrıca tripl negatif grubun daha çok, unifokal (%91.7) ve kitle tipi lezyon (92.3) özelliği gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada tripl negatif gruptaki kitlesel lezyonların daha çok düzgün kontur özelliği (%58.3) ve erken kenar kontrastlanmasına sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak dört moleküler alt tip arasında kitlenin şekli bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (74). Çalışmamızda bu bulgulara benzer şekilde, alt tipler arasında kitlenin şekli, kenar özelliği, internal kontrastlanma özelliği ve patolojik cilt invazyonu bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yapısal MRG bulguları ile SUVmax değeri arasındaki ilişkiyi inceleyen ve 89 invaziv meme kanseri tanıılı olguyu kapsayan bir çalışmada; üç kategorik MRG verisinden kitlenin kenar özelliği ve internal kontrastlanma özelliği ile SUVmax değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuşken, kitlenin şekli ile SUVmax değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca

düzensiz kontur özelliğinin düzgün kontur özelliğine göre daha yüksek SUVmax değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Ek olarak kenar kontrastlanması gösteren kitlelerin heterojen kontrastlanma gösteren kitlelere göre daha yüksek SUVmax değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (70). Çalışmamızda SUVmax değeri ile kitlenin şekli, kenar özelliği ve internal kontrastlanma özelliği arasında ilişki saptanmamıştır.

Literatürde tümör boyutu ile SUVmax değeri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Baba ve ark. (2014), yüksek SUVmax değeri ile büyük tümör boyutu arasında ilişki saptamışlardır (7). Kitajima ve ark. (2016), SUVmax değeri ile büyük tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili bulunduğunu bildirmişlerdir (10). Çalışmamızda, kitlenin en uzun boyutunu ölçen daha önceki çalışmalardan farklı olarak kitle hacmi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, SUVmax değeri ile kitlenin patolojik hacmi arasında ilişki saptanmamıştır, ancak SUVmean değeri ile kitlenin patolojik hacmi arasında pozitif yönde güçlü dereceli istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir.

Chang ve ark. (2009), kenar kontrastlanması ile büyük tümör boyutu arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır (75). Fernandez ve ark. (2010), homojen kontrast tutulumunun daha küçük tümör boyutları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (T1: < 2 cm) (76). Çalışmamızda, kitlenin MRG hacmi ile kitlenin şekli, kenar özellikleri, internal kontrastlanma özelliği ve eğri tipleri bakımından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca kitlenin patolojik hacmi ile ADC değeri arasında ilişki tespit edilmemiştir.

2015 yılında yapılan bir çalışmada, ER-negatif, PR-negatif ve c-erbB-2-negatif grupların sırasıyla ER-pozitif, PR-pozitif ve c-erbB-2-pozitif gruplara kıyasla; tripl-negatif kanserlerin nontripl-negatif kanserlere kıyasla istatistiksel anlamlılıkta daha büyük boyutlara sahip olduğu rapor edilmiştir (77). Miyake ve ark. (2014), büyük tümör boyutunun ER-negatifliği ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (70). Çalışmamızda, moleküler alt tipler arasında kitlenin patolojik hacmi bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Literatürde tümör boyutu ile PET/BT ve MRG bulguları arasındaki

ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak kitlenin patolojik hacmi ile PET/BT, MRG verileri ve moleküler alt tipler arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar nadirdir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak kitlenin patolojik hacmi ile SUVmax değeri, MRG bulguları ve moleküler alt tipler arasında ilişki gösterilememiş olmasının, hasta sayısının az olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle kitlenin patolojik hacmi ile görüntüleme bulguları ve klinikopatolojik veriler arasındaki ilişkinin daha geniş serilerde incelenmesine ihtiyaç vardır.

Kim ve ark. (2007), MRG boyutları ve patolojik boyutları karşılaştırdıkları bir çalışmada, MRG’de ölçülen boyutların, 36 hastada patolojik boyutlar ile uyumlu, 14 hastada uyumsuz olduğunu, 13 hastada tümör boyutunu olduğundan büyük gösterdiğini ve 1 hastada tümör boyutunu olduğundan küçük gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca MRG ile ölçülen kitle boyutu ile patolojik tümör boyutu arasındaki korelasyon katsayısını 0.645 saptamışlardır (78). Çalışmamızda MTV ile MRG’de ölçülen kitle hacmi arasında, MTV ile kitlenin patolojik hacmi arasında ve MRG’de ölçülen kitle hacmi ile kitlenin patolojik hacmi arasında pozitif yönde güçlü dereceli istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (korelasyon katsayıları sırasıyla $r = 0.857$, $r = 0.796$, $r = 0.92$ saptanmıştır).

Çalışmamızda birtakım sınırlılıklar bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, bu çalışmanın retrospektif olarak tek bir merkezde yapılması ve toplam hasta sayısı yeterli olmakla beraber moleküler alt tiplerdeki hasta sayısının rölatif olarak küçük olmasıdır. İkincisi, kitle hacimlerinin moleküler alt tipler arasında homojen dağılıma sahip olmasına rağmen, genel hasta grubunda oldukça heterojen dağılıma sahip olmasıdır. Üçüncüsü, MRG ve PET/BT parametreleri iki radyolog ve iki nükleer tıp uzmanının ortak kanısı ile değerlendirilmiştir. Bu nedenle gözlemciler içi veya gözlemciler arası değişkenliklerin tekrarlanabilirliği değerlendirilememiştir. Dördüncüsü, altın standart olarak kullanılan histopatolojik bulguların, tru-cut biyopsi materyalinden elde olunması nedeniyle, ROI ile çizilen alan ve trucut biyopsi ile örneklenen materyalin aynı olamayabileceğidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, invaziv meme kanserini saptamada MRG'nin PET/BT'den üstün olduğu görülmektedir. Çalışmamızda vardığımız en önemli sonuçlardan biri; invaziv meme kanserinin luminal B alt tipinin, luminal A alt tipine göre daha yüksek SUVmax ve SUVmean değerlerine; tripl negatif alt tipinin luminal A alt tipine göre daha yüksek SUVmax değerlerine sahip olduğudur. Ancak moleküler alt tipler arasında yapısal MRG bulguları, dinamik kontrast eğri tipleri ve ADC değerleri bakımından farklılık bulunmamıştır. Buna göre, moleküler alt tipleri öngörmede SUVmax değerinin, MRG bulgularından üstün olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada, kitlenin patolojik hacmi ile SUVmean değeri arasında güçlü dereceli istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Ancak kitlenin hacmi ile SUVmax değeri, ADC değeri, kitlenin şekli, kenar özellikleri, internal kontrastlanma özelliği ve eğri tipleri bakımından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda, MRG'de ölçülen kitle hacmi ile kitlenin patolojik hacmi arasındaki korelasyon katsayısının ($r= 0.92$), MTV ile kitlenin patolojik hacmi arasındaki korelasyon katsayısından ($r= 0.796$) yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna göre, kitlenin patolojik hacmini öngörmede MRG'nin PET/BT'den üstün olduğu sonucuna varılmıştır.

7. ÖZET

AMAÇ

Çalışmamızda, invaziv meme kanseri tanılı olgularda F18-FDG PET/BT ve MRG verilerinin moleküler alt tipleri belirlemede tanısal değeri araştırılmıştır. Ayrıca kitlenin patolojik hacmi ile PET/BT ve MRG hacimleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Merkezimizde tedavi öncesi PET/BT, MRG incelemesi ve histopatolojik tanısı bulunan toplam 51 kadın hastadaki 55 primer invaziv meme kanseri kitlesi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. FDG PET/bulgularından SUVmax, SUVmean, MImean, MTV ve HU değerleri; MRG bulgularından kitlenin şekli, kenar özelliği, internal kontrastlanma özelliği, dinamik kontrast eğri tipi ve ADC değerleri (2013 BI-RADS MRG sınıflaması baz alınmıştır) ile moleküler alt tipler (alt tipler luminal A, luminal B, c-erbB-2 pozitif ve tripl negatif olmak üzere dört grupta sınıflandırılmıştır) arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ayrıca kitlenin patolojik hacmi ile MTV ve FTV arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

BULGULAR

İnvaziv meme kanserinin luminal B alt tipinin, luminal A alt tipine göre daha yüksek SUVmax ve SUVmean değerlerine (sırasıyla $p= 0,002$; $p= 0,017$); tripl negatif alt tipinin luminal A alt tipine göre daha yüksek SUVmax değerine ($p= 0,028$) sahip olduğu saptanmıştır. Kitlenin patolojik hacmi ile SUVmean değeri arasında güçlü dereceli istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir ($p= 0,019$, $r= 0,720$). SUVmax ile ADC değeri arasında negatif yönde zayıf dereceli istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p= 0,001$; $r= -0,384$). MTV ile FTV arasında pozitif yönde güçlü dereceli ($p= 0,000$; $r= 0,857$); MTV ile kitlenin patolojik hacmi arasında pozitif yönde güçlü dereceli ($p= 0,006$, $r= 0,796$); FTV ile kitlenin patolojik hacmi arasında pozitif

yönde güçlü dereceli ($p= 0,006$, $r= 0,921$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. SUVmax ile ADC değeri arasında negatif yönde zayıf dereceli istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p= 0,001$; $r= - 0,384$).

SONUÇ

Çalışmamızda, moleküler alt tipleri öngörmeye SUVmax değerinin, MRG bulgularından üstün olduğu gösterilmiştir. Kitlenin patolojik hacmini öngörmeye MRG'nin PET/BT'den üstün olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: PET/BT, MRG, ER, PR, c-erbB-2

8. SUMMARY

OBJECTIVE

In our study, we investigated the diagnostic value of F18-FDG PET/CT and MRI findings in determining molecular subtypes of invasive breast cancer. In addition, the relationship between the volume measurements in PET / CT and MRI and the pathological volume of the mass was evaluated.

MATERIALS AND METHODS

A total of 55 primary invasive breast cancer masses in 51 female patients who had histopathological diagnosis and underwent FDG PET/CT and MRI before therapy were retrospectively analyzed. The correlations between molecular subtypes and SUVmax, SUVmean, MI_{mean}, MTV and HU values from FDG PET/CT findings; shape, margin, intratumoral enhancement, kinetic curve type and ADC values (based on 2013 BI-RADS MRI classification) from MRI findings were evaluated. In addition the relationship between the pathologic tumor volume and the tumor volume measured by MRI and PET/CT was evaluated.

RESULTS

The SUVmax and SUVmean values of the luminal B subtype of invasive breast cancer were higher than the luminal subtype A ($p = 0.002$, $p = 0.017$, respectively); the triple negative subtype had a higher SUVmax value than the luminal subtype A ($p = 0.028$). There was a statistically significant negative relationship between SUVmax and ADC values ($p = 0.001$, $r = -0.384$). There was a strong positive relationship between the pathologic tumor volume and SUVmean value ($p = 0.019$, $r = 0.720$). There were statistically significant strong positive correlations between MTV and FTV ($p = 0,000$; $r = 0,857$); MTV and the pathologic tumor volume ($p = 0,006$, $r = 0,796$) and FTV and the pathologic tumor volume ($p = 0,006$, $r = 0,921$). There was a

statistically significant negative correlation between SUVmax and ADC value ($p = 0.001$, $r = -0.384$).

CONCLUSION

In summary, our findings suggested that SUVmax value was superior to MRI findings in predicting molecular subtypes. In addition, we determined that MRI was superior to PET/CT in predicting the pathologic tumor volume.

Keywords: PET/CT, MRI, ER, PR, c-erbB-2



9. KAYNAKLAR

1. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2492-502.
2. Creighton CJ. The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics*. 2012;6:289-97. doi: 10.2147/BTT.S29923. Epub 2012 Aug 24.
3. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177-82.
4. Heitz F, Harter P, Lueck HJ, et al. Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(16):2792-8. doi: 10.1016/j.ejca.2009.06.027. Epub 2009 Jul 28.
5. Esserman L, Hylton N, George T, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging to assess tumor histopathology and angiogenesis in breast carcinoma. *Breast J* 1999;5(1):13–21.
6. Knopp MV, Weiss E, Sinn HP, et al. Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(3):260–266.
7. Baba S, Isoda T, Maruoka Y, et al. Diagnostic and prognostic value of pretreatment SUV in 18F-FDG/PET in breast cancer: comparison with apparent diffusion coefficient from diffusion-weighted MR imaging. *J Nucl Med*. 2014 May;55(5):736-42. doi: 10.2967/jnumed.113.129395. Epub 2014 Mar 24.
8. Catalano OA, Horn GL, Signore A, et al. PET/MR in invasive ductal breast cancer: correlation between imaging markers and histological phenotype. *Br J Cancer*. 2017 Mar 28;116(7):893-902. doi: 10.1038/bjc.2017.26. Epub 2017 Feb 16.

9. Choi BB, Kim SH, Kang BJ, et al. Diffusion-weighted imaging and FDG PET/CT: predicting the prognoses with apparent diffusion coefficient values and maximum standardized uptake values in patients with invasive ductal carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2012 Jun 28;10:126. doi: 10.1186/1477-7819-10-126.
10. Kitajima K, Yamano T, Fukushima K, et al. Correlation of the SUVmax of FDG-PET and ADC values of diffusion-weighted MR imaging with pathologic prognostic factors in breast carcinoma. *Eur J Radiol*. 2016 May;85(5):943-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.02.015. Epub 2016 Feb 26.
11. Berg WA, Birdwell RL, Gombos EC, Wang S, et al. *Diagnostic Imaging: Breast*. Salt Lake City, Utah: AmirsysInc, 2006: 1:2-30
12. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri 2014 Raporu. Erişim: http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf
14. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3243-53.
15. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
16. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100(14):8418-23. Epub 2003 Jun 26.
17. Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002 Jan 31;415(6871):530-6.

18. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 2;100(18):10393-8. Epub 2003 Aug 13.
19. Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006 Apr 27;7:96.
20. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2817-26. Epub 2004 Dec 10.
21. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Oct 1;100(19):1380-8. doi: 10.1093/jnci/djn309. Epub 2008 Sep 23.
22. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 15;11(16):5678-85.
23. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003;8(4):307-25. Review.
24. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Oct 1;95(19):1482-5. PubMed PMID: 14519755.
25. Ikeda MD, Miyake KN. *Breast imaging: the requisites*, 3rd ed. St Louise, Missouri: Elsevier Inc, 2017: 259-315.
26. American College of Radiology: ACR practice parameter for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. <http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines>. Accessed July 1, 2015.
27. Manyetik rezonans görüntüleme artefaktları. Orhan Konez. Erişim:<http://konez.com/artifacts.htm>

28. American College of Radiology BI-RADS: MRI. *Breast imaging reporting and data system: BI-RADS atlas*, 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology. 2013
29. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*. 1999 Apr;211(1):101-10.
30. Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Magnetic resonance (MR) differential diagnosis of breast tumors using apparent diffusion coefficient (ADC) on 1.5-T. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Aug;30(2):249-55. doi: 10.1002/jmri.21854. Review.
31. Heaphy CM, Griffith JK, Bisoffi M. Mammary field cancerization: molecular evidence and clinical importance. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Nov;118(2):229-39. doi: 10.1007/s10549-009-0504-0. Epub 2009 Aug 15. Review.
32. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Sep;181(3):619-26.
33. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29;351(5):427-37.
34. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8469-76.
35. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, et al; High Breast Cancer Risk Italian 1 (HIBCRI-1) Study. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest Radiol*. 2011 Feb;46(2):94-105. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181f3fcdf.

36. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al; ACRIN 6666 Investigators. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA*. 2012 Apr 4;307(13):1394-404. doi: 10.1001/jama.2012.388.
37. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007 Mar-Apr;57(2):75-89. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2007 May-Jun;57(3):185.
38. Viehweg P, Rotter K, Laniado M, et al. MR imaging of the contralateral breast in patients after breast-conserving therapy. *Eur Radiol*. 2004 Mar;14(3):402-8. Epub 2003 Oct 7.
39. Kuhl CK, Schrading S, Stobel K, et al. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 1;32(22):2304-10. doi: 10.1200/JCO.2013.52.5386. Epub 2014 Jun 23.
40. Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am*. 2004 Sep;42(5):919-34, vii. Review.
41. Lehman CD, DeMartini W, Anderson BO, et al. Indications for breast MRI in the patient with newly diagnosed breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Feb;7(2):193-201. Review.
42. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Magnetic resonance guided localization and biopsy of suspicious breast lesions. *Top Magn Reson Imaging*. 1998 Feb;9(1):44-59.
43. Bedrosian I, Schlenker J, Spitz FR, et al. Magnetic resonance imaging-guided biopsy of mammographically and clinically occult breast lesions. *Ann Surg Oncol*. 2002 Jun;9(5):457-61.
44. Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, et al. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Jun;30(5):501-7.

45. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, et al. MRI detection of distinct incidental cancer in women with primary breast cancer studied in IBMC 6883. *J Surg Oncol*. 2005 Oct 1;92(1):32-8.
46. Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer*. 2002 Sep;2(9):683-93. Review.
47. Ikeda MD, Miyake KN. *Breast imaging: the requisites*, 3rd ed. St Louise, Missouri: Elsevier Inc, 2017: 439-451.
48. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med*. 2006 May;47(5):885-95. Erratum in: *J Nucl Med*. 2006 Jun;47(6):903.
49. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN clinical practice guidelines in oncology, breast cancer. Version 2.2016. Panel chair, ve ark., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 2.2016. © 2014.
50. Avril N, Rosé CA, Schelling M, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol*. 2000 Oct 15;18(20):3495-502.
51. Garami Z, Hascsi Z, Varga J, et al. The value of 18-FDG PET/CT in early-stage breast cancer compared to traditional diagnostic modalities with an emphasis on changes in disease stage designation and treatment plan. *Eur J Surg Oncol*. 2012 Jan;38(1):31-7. doi: 10.1016/j.ejso.2011.09.002. Epub 2011 Sep 19.
52. Schirrmeister H, Kühn T, Guhlmann A, et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med*. 2001 Mar;28(3):351-8.
53. Jones A, Bernstein V, Davis N, et al. Pilot Feasibility Study to Assess the Utility of PET Scanning in the Pre-Operative Evaluation of Internal Mammary Nodes in Breast Cancer Patients Presenting with Medial Hemisphere Tumors. *Clin Positron Imaging*. 1999 Nov;2(6):331.

54. Palmedo H, Bender H, Grünwald F, et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours. *Eur J Nucl Med*. 1997 Sep;24(9):1138-45.
55. Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E, et al. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 15;20(2):379-87.
56. Avril N, Dose J, Jänicke F, et al. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol*. 1996 Jun;14(6):1848-57.
57. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Aug;98(3):267-74. Epub 2006 Mar 23.
58. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2008 Apr;38(4):250-8. doi: 10.1093/jjco/hyn019.
59. Oshida M, Uno K, Suzuki M, et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer*. 1998 Jun 1;82(11):2227-34.
60. Inoue T, Yutani K, Taguchi T, et al. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18)F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 May;130(5):273-8. Epub 2004 Feb 24.
61. Kubota R, Yamada S, Kubota K, et al. Intratumoral distribution of fluorine-18 fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med*. 1992 Nov;33(11):1972-80.

62. Son SH, Kim DH, Hong CM, et al. Prognostic implication of intratumoral metabolic heterogeneity in invasive ductal carcinoma of the breast. *BMC Cancer*. 2014 Aug 12;14:585. doi: 10.1186/1471-2407-14-585.
63. Ulaner GA, Eaton A, Morris PG, et al. Prognostic value of quantitative fluorodeoxyglucose measurements in newly diagnosed metastatic breast cancer. *Cancer Med*. 2013 Oct;2(5):725-33. doi: 10.1002/cam4.119. Epub 2013 Sep 12.
64. Nestle U, Kremp S, Grosu AL. Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): the technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. *Radiother Oncol*. 2006 Nov;81(2):209-25. Epub 2006 Oct 24. Review.
65. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol*. 2009 Apr;91(1):85-94. doi: 10.1016/j.radonc.2008.11.008. Epub 2008 Dec 25. Review.
66. Tejwani A, Lavaf A, Parikh K, et al. The role of PET/CT in decreasing inter-observer variability in treatment planning and evaluation of response for cervical cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;2(3):307-13. Epub 2012 Jul 10.
67. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Nov 1;57(3):853-63.
68. Giraud P, Grahek D, Montravers F, et al. CT and (18)F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Apr 1;49(5):1249-57.
69. Magometschnigg HF, Baltzer PA, Fueger B, et al. Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET/CT compared with that of contrast-enhanced MRI of the breast at 3 T. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Oct;42(11):1656-65. doi: 10.1007/s00259-015-3099-1. Epub 2015 Jun 30.

70. Miyake KK, Nakamoto Y, Kanao S, et al. Journal Club: Diagnostic value of (18)F-FDG PET/CT and MRI in predicting the clinicopathologic subtypes of invasive breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Aug;203(2):272-9. doi: 10.2214/AJR.13.11971.
71. Kim SH, Cha ES, Kim HS, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30:615–620
72. Bolouri MS, Elias SG, Wisner DJ, et al. Triple-negative and non-triple-negative invasive breast cancer: association between MR and fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET imaging. *Radiology*. 2013 Nov;269(2):354-61. doi: 10.1148/radiol.13130058. Epub 2013 Jul 22.
73. Yamaguchi K, Abe H, Newstead GM, Egashira R, et al. Intratumoral heterogeneity of the distribution of kinetic parameters in breast cancer: comparison based on the molecular subtypes of invasive breast cancer. *Breast Cancer*. 2015 Sep;22(5):496-502. doi: 10.1007/s12282-013-0512-0. Epub 2014 Jan 9.
74. Hao L, Yu RS, Cui F, et al. [Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of MR imaging features]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013 Mar 19;93(11):819-23. Chinese.
75. Chang YW, Kwon KH, Choi DL, et al. Magnetic resonance imaging of breast cancer and correlation with prognostic factors. *Acta Radiol*. 2009 Nov;50(9):990-8. doi: 10.3109/02841850903225180.
76. Fernández-Guinea O, Andicoechea A, González LO, et al. Relationship between morphological features and kinetic patterns of enhancement of the dynamic breast magnetic resonance imaging and clinico-pathological and biological factors in invasive breast cancer. *BMC Cancer*. 2010 Jan 8;10:8. doi: 10.1186/1471-2407-10-8.
77. Leong LC, Gombos EC, Jagadeesan J, et al. MRI kinetics with volumetric analysis in correlation with hormonal receptor subtypes and histologic grade of invasive breast cancers. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Mar;204(3):W348-56. doi: 10.2214/AJR.13.11486.

- 78.** Kim HJ, Im YH, Han BK, et al. Accuracy of MRI for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: relation to response patterns on MRI. *Acta Oncol.* 2007;46(7):996-1003.

