

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TARAMA VE TANISAL AMAÇLI MAMOGRAFİ
TETKİKLERİNDE TANIMLANAN İZOLE
MİKROKALSİFİKASYONLARIN SİNTİMAMOGRAFİ TETKİKİ
İLE KORELASYONU**

Dr. Cevriye AKDAĞ

**UZMANLIK TEZİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Meltem ÇETİN**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından TU-1892-09
proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA - 2009

ÖNSÖZ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalında yaptığım asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm, bu tez çalışmasının oluşturulmasında büyük katkıları bulunan değerli hocam Doç. Dr. Meltem Çetin'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitimimiz süresince bize yol gösteren, gelecekteki mesleki hayatımızda bize yardımcı olacak deneyimleri kazanmamızda emeği bulunan bölüm başkanımız Doç. Dr. Ahmet Yeşildağ'a, Doç. Dr. Mert Köroğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kayan'a, aramızdan ayrılan değerli hocalarım Prof. Dr. Orhan Oyar, Dr. Bahattin Baykal ve Dr. Harun Yıldız'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Nükleer Tıp Ana Bilim Dalından Yrd. Doç. Dr. S. Süreyya Çerçi ve Doç. Dr. Mustafa Yıldız'a, Patoloji Ana Bilim Dalından Doç. Dr. Nilgün Kapucuoğlu'na, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalından Doç. Dr. Celal Çerçi ve Prof. Dr. Recep Çetin'e, hastaların çekimlerinde özveri ile çalışan Radyoloji ve Nükleer Tıp teknisyenlerine, hastaların arşivlerinin araştırılmasında yardımlarını aldığım sekreter arkadaşlarıma, Nükleer Tıp araştırma görevlileri arkadaşlarıma, tüm hemşire ve sağlık personeline yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Tüm zorlukları birlikte aştığımız, iyi ve kötü günleri paylaştığımız ve tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili annem ve babama, çalışma sürecinin tamamını benimle paylaşan eşim Dr. Deniz Akdağ'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Meme Hakkında Genel Bilgiler	2
2.1.1. Meme Kanseri Hakkında Genel Bilgiler	2
2.1.1.1. Memenin Benign Tümörleri	4
2.1.1.2. Memenin Malign Tümörleri	5
2.1.1.2.1. İn Situ Meme Kanserleri (İnfiltratif Olmayan Meme Kanserleri) ...	5
2.1.1.2.2. İnfiltratif Meme Kanserleri	6
2.1.2. Memenin Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi	7
2.1.3. Meme Anatomisi	7
2.1.4. Memenin Radyolojik Anatomisi	9
2.1.4.1. Memenin Sonografik Anatomisi	9
2.1.4.2. Memenin Mamografik Anatomisi	9
2.2. Meme Görüntüleme	10
2.2.1. Mamografi	10
2.2.1.1. Film (Analog, Konvansiyonel) Mamografi	12
2.2.1.2. Dijital Mamografi	12
2.2.2. Memenin 3 D (Üç Boyutlu) Görüntüleme Teknikleri	15
2.2.2.1. Cone – Beam CT	15
2.2.2.2. Tomosentez	16
2.2.3. Meme Ultrasonu	16
2.2.4. Nükleer Tıp	17
2.2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	19
2.2.6. Termografi	20
2.2.7. BT - Lazer Mamografi	21
2.2.8. Galaktografi (Duktografi)	21

2.2.9. Pnömozistografi.....	21
2.2.10. Kseromammografi	21
2.2.11. Renkli Doppler US.....	21
2.2.12. US Elastografi.....	23
2.2.13. Memenin Biyopsi İşlemleri	23
2.3. Mikrokalsifikasyonlar	24
2.3.1. Meme Kitlelerine Eşlik Eden Kalsifikasyonlar	25
2.3.2. İzole Mikrokalsifikasyonlar	25
2.3.3. Mikrokalsifikasyonların Sınıflandırılması	27
2.3.3.1. BI-RADS Kriterlerine Göre Mikrokalsifikasyonların Şekilleri.....	27
2.3.3.2. BI-RADS Kriterlerine Göre Mikrokalsifikasyonların Dağılımları.....	28
2.3.3.3. BI-RADS Sınıflandırmasına Göre Mikrokalsifikasyonlara Eşlik Eden Bulgular	28
2.3.3.4. BI-RADS Sonuç Kategorileri	28
3. MATERYAL ve METOD	30
4. BULGULAR ve İSTATİSTİK.....	32
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	39
ÖZET	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Duktus içindeki mikrokalsifikasyonlar görülmektedir	26
Şekil 2. Lobül içindeki mikrokalsifikasyonlar görülmektedir	26
Şekil 3. Çalışmamızda BI-RADS II ve BI-RADS III mikrokalsifikasyonlara yaklaşım şematize edilmiştir.	34
Şekil 4. Histopatolojik olarak değerlendirilen mikrokalsifikasyonların sonuçları	35

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Mikrokalsifikasyonların tipleri ve olgu sayıları	32
Tablo 2. Sintimamografi sonuçlarının tipleri ve olgu sayıları	33
Tablo 3. Tanısı Kesinleşmiş Olgular	38
Tablo 4. US ve Sintimamografinin istatistiksel sonuçlarını karşılaştıran tablo.....	41
Tablo 5. Tallefer ve arkadaşlarının yaptığı toplam 20 sintimamografinin istatistiksel sonuçlarının görüldüğü tablo	42
Tablo 6. Ontario’da yapılan toplam 50 sintimamografi çalışmasının istatistiksel sonuçlarını gösteren tablo	42
Tablo 7. Palmedo ve arkadaşlarının sintimamografi, mamografi ve meme MRG’nin istatistiksel sonuçlarını karşılaştıran tablo	43
Tablo 8. Sampalis ve arkadaşlarının BI-RADS kategorisi ve sintimamografi ile korelasyonunun istatistiksel sonuçlarını gösteren tablo.....	43

KISALTMALAR

MG	: Mamografi
SMG	: Sintimamografi
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
ACR	: The American College of Radiology
Tcm 99MIBI	: Tc99m – metoksiisobütilizonitril
F-18-FDG-PET	: Flour -18 – flourodeokxyglucose-positron emission tomography
US	: Ultrason
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DCİS	: Duktal Karsinoma in situ
LCİS	: Lobüler Karsinoma in situ
DES	: Dual Energy – Subtraction
MLO	: Mediolateral oblik
CC	: Kraniokaudal
ML	: Mediolateral
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
VDB	: Vakum destekli biyopsi
PPD	: Pozitif prediktiv değer
NPD	: Negatif prediktiv değer
FKD	: Fibrokistik Değişiklik
TDLÜ	: Terminal duktüler lobüler ünit
RI	: Rezistif İndeks
PI	: Pulsatilite İndeksi

kV	: Kilovolt
mA	: Miliamper
MHz	: Megahertz
CT	: Computerized Tomography
3D	: Üç boyutlu
ÜDK	: Üst dış kadran
ADK	: Alt dış kadran
ÜİK	: Üst iç kadran
AİK	: Alt iç kadran

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser tipi olup akciğer kanserinden sonra en çok ölüme neden olan kanserdir. Meme kanserinin toplum sağlığı açısından önemi, mamografik tarama ile ölümlerin ortalama %30 oranında azaltılabilir olmasıdır (1, 2). Son yıllarda yapılan onkolojik araştırmalar nonpalpabl meme kanserlerinin artan sıklığına dikkat çekmektedir (3). Mamografilerde kalsifikasyonlar sık görülmekte olup, bunların çoğu benign karakterdedir. Buna rağmen küme yapmış, sayıca dörtten fazla, bir milimetreden küçük kalsifikasyonlara kuşku ile yaklaşılmalıdır (4). Ayrıca in situ karsinomlarının %85'inin yalnızca mikrokalsifikasyonlar ile bulgu verdiği akıldan çıkarılmamalıdır (5).

Nevar ki mikrokalsifikasyonların yorumlanması, radyologlar arasında farklılıklar göstermektedir. Mikrokalsifikasyonların her zaman mamografik özelliklerine bakarak benign-malign ayırımını yapamamaktayız. Özellikle ACR BI-RADS kategori 3 (orta derecede kuşku) mikrokalsifikasyonlarda her zaman doğru kararlar verilememektedir. Kısa dönem takip mi yoksa biyopsi mi yapılmalı arasında kararsız kalınmaktadır. Bu nedenle mamografinin sensitivite ve spesifitesini arttırmak, gereksiz biyopsileri azaltmak için noninvaziv yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda tarama ve tanısal amaçlı çekilen mamografilerde saptanan izole mikrokalsifikasyonları sintimamografi tetkiki ile de korele ederek değerlendirmeye çalıştık. Sintimamografi tetkikinde patolojik aktivite tutulumu olan ya da kuşku aktivite tutulumu olan ve yüksek ihtimalle malign olan mikrokalsifikasyonları histopatolojik olarak da değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Hakkında Genel Bilgiler

Her iki cinsiyette de memeler embriyonel hayatın 2. ayında gövdenin yanında oluşmaya başlayan bir çift apokrin ter bezidir. Memenin şekil ve büyüklüğü kadın hayatı boyunca sürekli değişim gösterir. Memeler puberteye kadar çok yavaş büyürken, puberte ile birlikte overlerin hormon salgılaması ile beraber matur hale gelir. Her bir menstruel siklusta, gebelik ve laktasyonda şekil ve büyüklüğünde değişiklikler gözlenebilir. Menapozda ise involusyona uğrarlar. Meme siklik hormonal değişikliklerden devamlı etkilenen dinamik bir organdır. Erkeklerde ise memeler tüm yaşamları boyunca rudimente olarak kalırlar (6).

2.1.1. Meme Kanseri Hakkında Genel Bilgiler

Meme kanseri ülkemizde kadınlarda en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra en çok ölümlü sonuçlanan kanser tipidir (1, 7). Meme kanserinde mortaliteyi azaltmanın en etkin yöntemi erken tanıdır (8).

Meme kanseri oluşumunda hormonlar, diyet, radyasyon gibi birçok faktör sorumlu tutulmaktaysa da kesin bir neden bulunamamıştır. Meme kanserinde majör risk faktörleri şunlardır:

1. Cinsiyet
2. Yaş
3. Erken menarş - geç menapoz
4. Nulliparite
5. İlk çocuğunu geç yaşta doğurmak ya da hiç doğurmamış olmak
6. Birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsünün olması
7. Geçirilmiş meme kanseri öyküsünün olması
8. Biyopsi ile kanıtlanmış atipik epitelyal proliferasyon varlığı
9. Lobüler karsinoma in situ varlığı (9)

Meme kanserlerinin histopatolojisi incelendiğinde; %90'ının duktus epitelinden, %10'unun lobül epitelinden köken aldığı görülür (10) .

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar, özellikle premenapozal meme kanserinin etyolojisinde genetik faktörlerin ön plana geçtiğini göstermiştir. Mutasyona uğramış BRCA 1 ve BRCA 2 genlerini taşıyanlarda meme kanseri riski belirgin artmıştır. Bu genler, 17. ve 13. kromozomlar üzerinde yerleşmiştir. Tüm meme kanserlerinin %5'inde BRCA 1 ve BRCA 2 genleri pozitif bulunmuştur. Bu genleri taşıyanlarda yaklaşık %85 oranında meme kanseri görülür (11, 12).

Fibrokistik değişiklikler; mikroskopik veya makroskopik kistler, apokrin metaplazi, epitelyal hiperplazi, adenozis ve fibrozisle karakterize değişikliklerdir. Pek çok isimle anılmaktadır. Bunlar kronik kistik mastitis, Reclus hastalığı, kistik adenomatozis, fibrokistik hastalık, nodüler hiperplazi, cyclomasthopatia, mazoplasia, mamary displasia olarak sayılabilir. Son yıllarda, hastalıktan ziyade fibrokistik değişiklikler olarak isimlendirilmektedir. Fibrokistik değişimler 30 - 50 yaş arasındaki kadınlarda görülen kitlelerin en yaygın nedenidir Makrokistler, mikrokistler, apokrin değişiklikler, fibrozis, adenozis bu gruba girer. Günümüzde en çok kabul edilen görüş östrojenin özellikle östradiol fraksiyonunun artışı veya progesteron seviyesinin düşüşü ile birlikte östrojen ile progesteron arasındaki dengenin progesteron aleyhine bozulmasıdır (13) .

Memenin benign tümörleri: Fibroadenom

Filloides tümör

Hamartom

Lipom

Memenin malign tümörleri: a) İnfiltratif olmayan meme kanserleri

Duktal Karsinoma İn Situ

Lobüler Karsinoma İn Situ

b) İnfiltratif Meme Maligniteleri

İnfiltratif Duktal Karsinom

İnfiltratif Lobuler Karsinom

Meduller Karsinom

Kolloid Karsinom

Tubuler Karsinom

Adenoid Kistik Karsinom

İnfiltratif Papiller Karsinom

Paget Hastalığı

İnflamatuvar Meme Kanseri

Memenin diğer tümörleri: Lenfoma ve Lösemiler

Metastatik Kanserler

Sarkomlar (14)

2.1.1.1. Memenin Benign Tümörleri

1) Fibroadenom: Genç kadınlarda en sık görülen solid meme lezyonudur. Östrojen aktivitesine bağlı, yavaş büyüyen benign tümörlerdir. Dejenerasyon sonucu 'pop-corn' tipi amorf, kaba kalsifikasyonlar oluşur (15, 16).

2) Juvenil fibroadenom: Puberteden sonra gelişen ve hızla büyüyen dev fibroadenomlardır. Malign potansiyel taşımazlar (17).

3) Lipom: Yağ hücrelerinden oluşur. Düzgün sınırlı benign lezyonlardır (17).

4) Fibroadenolipom (Hamartom): Normal meme dokularının anormal birleşiminden oluşur. Genellikle lezyon ince bir kapsül ile çevrilidir (17).

5) Sistosarkoma filloides: Genellikle tek ve unilateraldir. Malign potansiyel taşıyan büyük, lobüle solid kitlelerdir. Sistosarkoma filloides dejeneratif, kistik alanlar ve kanama odakları içerir (15, 17).

6) İntraduktal papillom: Sıklıkla meme başına yakın duktuslar içinde, subareolar alanda oluşur. Duktal sistem içinde, duktus epitelinin hiperplastik proliferasyonu sonucu gelişir (17, 18).

2.1.1.2. Memenin Malign Tümörleri

2.1.1.2.1. İn Situ Meme Kanserleri (İnfiltratif Olmayan Meme Kanserleri)

In situ kavramı malign değişime uğramış epitel hücrelerinin kendi sınırlar içinde kaldığını vurgulamak için 1932’de, Broders tarafından kullanılmıştır. Malign epitel proliferasyonunun bazal membranı geçmediği ve stromayı invaze etmediği bir patolojik durumdur (19).

1) Duktal Karsinoma İn situ (DCİS):

DCİS memenin non-invaziv bir tümörü olup tarama mamografilerinin yaygınlaşması ile insidansında son yıllarda artış saptanmıştır. Doğal davranışı tümörün derecesine ve histolojik tipine göre farklılıklar göstermektedir. Tedavi edilmediğinde düşük dereceli olanların üçte biri 30 yıl kadar sonra invaziv kansere dönüşmekte, yüksek dereceli olanlarda ise bu süre 5 yıla kadar düşmektedir (20, 21).

DCİS olgularının belirlenmesinde en etkin yöntem mikrokalsifikasyonların varlığını gösteren mamografidir. Mikrokalsifikasyonlar, DCİS olgularının %85–98’ inde bulunmaktadır (5).

Mikrokalsifikasyon alanının büyüklüğü ile gerçek DCİS lezyonun büyüklüğü farklı olabilir. Özellikle düşük ve ara grade lezyonlarda bu ilişki zayıftır. Ultrasonografi mamografiye ek olarak sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Ancak DCİS’te US bulguları çok tipik değildir. Yüksek çözünürlüğü olan US cihazlarında mikrokalsifikasyonlar görülebilse de mikrokalsifikasyonun tanımlanmasında mamografi kadar etkin değildir (19).

2) Lobüler Karsinoma İn Situ (LCİS):

LCİS sıklığı 35-55 yaş arası premenapozal ve hormon replasman tedavisi alan bayanlarda artmıştır (19). Meme kanseri gelişiminde bir risk faktörüdür. İnvaziv meme kanserine dönüşebilir (21).

2.1.1.2.2. İnfiltratif Meme Kanserleri

- 1) İnfiltratif duktal karsinom (skiröz karsinom): Duktal karsinomlar bazal membranı geçtiğinde infiltratif karsinom olarak adlandırılırlar. En sık görülen meme kanseri tipi olup prognozu en kötü meme kanseridir (15, 17).
- 2) İnfiltratif lobüler karsinom: Meme malignitelerinin %7-10'nunu oluşturur. Bilateral ve multisentrik olma olasılığı fazladır (15, 17, 22).
- 3) Medüller karsinom: Duktal tip kanserlere göre daha genç yaşta görülür. Düşük greydli, iyi prognozlu tümörlerdir.
- 4) Kolloid (müsinöz) karsinom: Genellikle ileri yaştaki kadınlarda görülür. Tümör yavaş büyür. Prognozu iyidir.
- 5) Tubüler karsinom: Tümör dokusunun %75'ini tubüler yapıların oluşturduğu infiltre duktal karsinomdur. Tümör içerisinde tubül formasyonu görülür. Prognozu iyidir.
- 6) Adenoid kistik karsinom: Tükürük bezlerinde görülen adenokarsinomun nadir bir varyantıdır.
- 7) Paget hastalığı (meme başı karsinomu): Meme başının kronik ekzematoid hastalığı olup beraberinde santral duktal karsinom bulunur. Meme başında ağrı, kızarıklık ve yanma ile kendini gösterir. İleri yaştaki hastalarda daha sık görülür (15, 17, 22).
- 8) Lenfoma ve lösemi: Memenin primer non-hodgin lenfoması memenin malign lezyonlarının % 0.1-0.5'ini oluşturur.
- 9) Sarkomlar: Fibrosarkomlar en sık primer meme sarkomlarıdır. Hızlı büyüyen, lokal infiltrasyon gösteren, düzensiz sınırlı kitlelerdir (17).
- 10) Metastatik meme lezyonları: Metastazlar en sık karşı memeden, lenfoma, malign melanom, yumuşak doku sarkomları, akciğer bronş karsinomu, mide, prostat, overden olabilir. Malign tümörlerin %1-2'sini oluştururlar. Meme kanserlerinin metastazları ise sıklıkla akciğer, karaciğer, kemik, plevra, sürrenal ve böbreklere olur (17, 22).

2.1.2. Memenin Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

Meme dokusu embriyonik hayatın beşinci ve altıncı haftalarında, ekstremite tomurcuklarının arasında uzanan süt çizgisi üzerinde bir çift yapı olarak gelişmeye başlarlar. Sonra fetusun ventral tarafında ön uzantılardan arka uzantılara doğru gelişirler. Süt kanallarının kaudal kısmı gelişim esnasında erkenden geriler. İkinci trimesterdeki bir fetusun göğüs bölgesinde epitelyumun 15-25 noktasında iç tarafa doğru alttaki bağ dokusuna penetre olacak şekilde büyümesi, daha sonra oluşacak süt kanallarının başlangıcını oluşturur. Geriye kalan süt kanallarının çoğu dejenere olur (15). Üçüncü trimester döneminde cinsiyet hormonları fetal dolaşıma girer. Memedeki epitelyum dallanmalarının kanalizasyonunu sağlar. Böylece doğumda sayıları 15-20'yi bulan meme duktusları gelişmiş olur. Fetal gelişimin 32-40. haftalarında meme dokusunda lobuloalveolar yapılar, areola gelişir ve pigmente olur. Primordium yassılaştır ve keratinleşir. Sonrasında duktusların açıldığı çöküntü gelişir. Bu çöküntü kabararak meme başını oluşturur (6, 15).

Her meme bezi 15-25 lobtan oluşur. Her lob 20-40 lobülsten, her lobülüs ise 10-100 asinüsten oluşur. Memenin en uç birimine 'duktül' denir. Asinüsler birleşerek memenin en küçük birimi olan terminal duktal lobüler ünitleri (TDLÜ) oluştururlar. Her bir lobülüsün terminal duktusu diğer lobülüslerden gelen terminal duktuslarla birleşerek subsegmental duktusu, birkaç subsegmental duktus da birleşerek segmental (laktifer) duktusu meydana getirirler. Segmentleri boşaltan duktuslar 1-2 mm çapında olup 2-5 mm çapındaki subareolar süt sinüslerine (laktifer sinüs) ve oradan meme başlarına açılır (6, 22).

2.1.3. Meme Anatomisi

Memeler toraksın önünde ve sternumun iki yanında yer alır. Sınırları ve büyüklüğü kadından kadına değişebileceği gibi aynı kadında gebelik, emzirme, aşırı zayıflama, yaşlanma nedeniyle değişiklik gösterebilir. Genellikle kapladığı alan ikinci kosta seviyesinden altıncı kosta seviyesine, sternum kenarından ön koltuk çizgisine uzanır. Bazı kadınlarda meme dokusunun koltukaltı kuyruğu diye adlandırılan bir çıkıntısı pektoralis major kasının alt kenarı boyunca yana ve yukarı giderek koltuk altı çukuruna kadar varır (24).

Meme bezinin önünde ve arkasında birer fasya vardır. Öndeki yüzeysel fasya memeyi bütünü ile örtmez. Bir yandan deriye, öte yandan derin fasyaya uzantılar gönderir.

Derin fasyaya giden uzantılar lobları birbirinden tam ve düzgün ayırmayan fibröz bölmeler yaparak bezin stromasına karışır. İçinde lenf damarlarının bulunduğu bu fibröz doku kuşaklarına 'Cooper ligamanları' denir (23, 24).

Memenin Arteriyel Kanlanması:

Başlıca üç arterden sağlanmaktadır; torasika interna arteri, torasika suprema arteri, torasika lateralis arteri.

- a. A. torasika interna: A. subklavia'nın dalıdır. Klavikula ve birinci kot arasından geçer. Sternum dış kenarından, sternuma 1 cm mesafede içe doğru ilerler. Altıncı-yedinci kot düzeyinde uç dallara ayrılır ve birçok yan dal verir. Toraksın ön yüzündeki kaslara, cilde ve memelere dağılır.
- b. A. torasika suprema: A. aksillarisin yan dalıdır.
- c. A. torasika lateralis: A. aksillarisin dalıdır. A. mammaria lateralisin dalları memeyi ve pektoral kasları besler (4).

Memenin Venöz Dolaşımı:

Memenin venöz dolaşımı, arteriyel dolaşıma paralel seyreder. Meme venleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir.

Yüzeysel ciltaltı venleri; sternum kenarı yönünde birbirine yaklaşan yüzeysel venler, vena mammaria internaya açılmak üzere perforan venlere katılırlar.

Derin venler üç grupta toplanmıştır:

1. En büyük derin ven grubunu meydana getiren Vena mammaria internanın perforan dalları
2. Aksiller ven
3. İnterkostal venler

İnterkostal venler vena azigosa ve oradan vena kava superiora açılır. İnterkostal venler ayrıca vertabral venler ile doğrudan ilişkilidir (17).

Memenin Lenfatik Drenajı:

Memenin yüzeysel lenfatikleri meme derisinin hemen altında bulunur. Meme lenf akımının % 75'i aksillaya, % 25'i internal mammariyal lenf bezlerine olur.

Düzyey I lenf nodları: pektoralis minör kasının lateral kenarının lateralinde,

Düzyey II lenf nodları: pektoralis minör kasının arkasında,

Düzyey III lenf nodları: pektoralis minör kasının medial kenarının medialinde bulunurlar (16, 24).

2.1.4. Memenin Radyolojik Anatomisi

2.1.4.1. Memenin Sonografik Anatomisi

Ultrasonografide meme yüzeysinden derine doğru cilt, ciltaltı yağ dokusu, glandüler ve fibröz doku retroglandüler yağ tabakası, kas fasyası ve kas tabakasından oluşur (25).

2.1.4.2. Memenin Mamografik Anatomisi

Memenin primer görüntüleme yöntemi mamografidir. Mamografinin temel dansitelerini yumuşak dokular, yağ dokusu ve kalsiyum oluşturmaktadır. Mamografik olarak meme: kutanöz yapılar (deri, areola, meme başı), cilt altı yağ tabakası ve glandüler tabaka olarak incelenir.

Cilt, areola, meme başı ve meme parankimi yumuşak doku dansitesindedir. Cilt mamogramlarda memeyi saran ince bir çizgi olarak görülür.

Cilt altı ve destek yağ dokular, yağ dansitesini meydana getirir. Vasküler yapılar ince, kurvilineer dansiteler olup yağlı memelerde daha iyi görülürler. Vasküler yapılar genelde her iki memede simetrik olup ateroskleroza bağlı olarak duvarları kalsifiye olabilir. Ancak lenfatikler mamogramlarda görülmez.

Meme başı ve areola uygun pozisyonda elde edilen mamogramlarda öne doğru projekte olan yumuşak doku dansitesi şeklinde görülür.

Meme cildi altında parankimi çepeçevre saran yağ dokusu bulunur. Yağ lobülleri arasında fibröz septalar (Cooper ligamanları) mevcuttur (17, 24).

2.2. Meme Görüntüleme

2.2.1. Mamografi

Mamografi, memenin yağ ve glandüler yapılarını inceleyen yumuşak doku radyografi tekniğidir. Meme kanserinin tanı ve tedavisinde en etkin modalite olup hem tarama, hem de tanı amacı ile kullanılmaktadır (26). Mammografi ilk kez 1913 yılında tümörün aksiller yayılımını göstermek amacıyla kullanılmış olup, doğru pozisyon vermenin ve kompresyonun önemi ancak 1950' li yıllarda anlaşılabilmiştir (27).

Bu incelemenin esası yumuşak doku elemanlarını birbirinden ayırmaktır. Mamografi cihazlarında 25-50 arası kV (kilovoltaj), 25-100 arası miliamper (mA), 0.1-0.2 saniyelik süreler ve 0.1-0.6 mm'lik fokal spotlar kullanılmaktadır. Optimum yumuşak doku kontrastının sağlanabilmesi için, düşük kilovoltajda etki spektrumu en fazla olan Molibdenden anot imal edilmiştir. Molibden anottan çıkan radyasyonun hemen tamamı karakteristik radyasyon özelliğindedir (28).

Meme kanseri tanı ve taramasında mamografi en yaygın kullanılan görüntüleme modalitesidir (29, 30). Elli yaş üstü meme kanserli kadınlarda mamografinin tarama yöntemi olarak kullanılması ile mortalitede yaklaşık % 30 oranında azalma sağlanmıştır (31, 32). Ancak 50 yaş altı dens meme parankimine sahip kadınlarda %25-40 oranında yanlış negatif oranına sahiptir (33). Mamografinin sensitivitesi oldukça yüksek olmakla beraber dens meme parankiminde, önceden radyoterapi almış veya cerrahi uygulanmış hastalarda, mamoplasti yapılmış hastalarda sıklıkla malign lezyonları benign lezyonlardan ayırt edemez (34). Poplack ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mamografinin meme kanseri tanısında tüm olgular dikkate alındığında sensitivitesi % 72.4, spesifitesini %96.4 olarak bulunmuştur (35). Khalkhali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, mamografinin şüphe ile yaklaştığı lezyonların sadece %15-30'u patolojik olarak malign idi (36).

Mamografi tekniği, klasik röntgen incelemelerine göre cihaz ve görüntü kalitesi açısından bazı farklılıklar taşımaktadır. Pozisyon ve teknik ile ilgili bu farklılıklar şu şekilde özetlenebilir:

1. Mikrokalsifikasyonlar ve ince fibrotik çekintiler yüksek kontrast ve düşük noise (görüntü gürültüsü) ile net ve keskin olarak görüntülenmelidir.

2. Meme dokusu çok çeşitli dansite farklılıkları gösterdiğinden, geniş obje aralığı seçilerek mümkün olan en yüksek kontrast oluşturulmalıdır.
3. Minimum radyasyon dozu ile maksimum görüntü kalitesi sağlanmalıdır.
4. Mamogramlarda memenin tüm alanları görüntülenmelidir (26).

Meme patolojilerinde karşılaşılan mammografik bulgular:

Mammografiler hemen her zaman çift taraflı olarak çekilmeli ve karşılıklı olarak değerlendirilmelidir.

Mamografide değerlendirilmesi gereken bulguların başlıcaları şunlardır:

- a) Yeni gelişen dansite: Eski filmlerin yenileri ile kıyaslanmaları ile tanınırlar. İki inceleme arasında gelişen her türlü yeni opasite, sonografik olarak kist olduğu gösterilmediği sürece şüpheli olarak değerlendirilmelidir (37).
- b) Asimetrik yoğunluk: Mamografide her iki meme parankim yoğunluğunun ve lokalizasyonunun simetrik olması beklenir. Bununla birlikte yaklaşık %3 olguda fizyolojik olarak parankimal asimetri görülür (38).
- c) Parankimal distorsiyon: Memede trabeküler ağ ve duktuslar meme başına doğru yönlenmişlerdir. Bu yapıların meme başı dışında herhangi bir odaya doğru toplanmaları halinde parankimal distorsiyondan bahsedilir. Birbiri üzerine süperpoze olan dokular da benzer görünüme neden olabileceği için öncelikle spot kompresyon grafisi ile distorsiyonun kaybolup kaybolmadığının saptanması gerekir (37).
- d) Kitleler: Mamografide kitleler değerlendirilirken konturların düzgünlüğü, yoğunluk, büyüklük ve eşlik eden diğer bulgular göz önünde tutulur (37).
- e) Kalsifikasyonlar: Hem tarama hem de tanısal amaçlı yapılan mamografilerde en sık karşılaşılan bulgulardandır (37).
- f) Cilt ve trabeküler paternde görülen değişiklikler: Meme cildinin normal kalınlığı 0,5-2 mm arasında değişmektedir. Üç mm'nin üzerinde olması patolojik kabul edilir (37).
- g) Aksiller lenf nodlarının görülmesi (37).

2.2.1.1. Film (Analog, Konvansiyonel) Mamografi

Meme kanserinin tanısında altın standart özelliğini korumaktadır. Analog mamografilerde tek yüzü emülsiyonlu filmler kullanılır (28).

Avantajları:

1. Ucuzdur.
2. Ekran-film kombinasyonu ile görüntü oluşturmada ve bilgi depolamada çok başarılıdır.

Dezavantajları:

1. Görüntülerin tekrar elde olunması ve işlenmesi mümkün değildir.
2. Çekimde yeterli kontrast sağlanamamışsa iki yapıyı birbirinden ayırmak zorlaşacaktır.
3. İstenilen kalitede görüntü elde olunamamışsa tekrar çekimler ve dolaysı ile alınan doz artacaktır.
4. Arşivlemek için büyük alanlara ihtiyaç vardır.
5. Telekonsültasyon imkanı yoktur (39).

2.2.1.2. Dijital Mamografi

Erken dönem tanı oranını arttırmak ve bunu minimum X ışını dozu ile gerçekleştirmek amacı ile geliştirilmiştir. Dijital mamografi ünitesinde analog cihazda memenin yerleştirildiği ve komprese edildiği aparatın altında bulunan kaset taşıyıcısı ve kaset yerine imaj reseptörü olarak görev yapan fotoresptör tabakası bulunmaktadır (28).

Avantajları:

1. Elde edilen sayısal veriler daha sonra analog sinyallere dönüştürülebilir.
2. Dinamik ranj geniştir. Görüntü bilgisinde kayıp olmaksızın daha düşük doz X ışını kullanılabilir.
3. Aynı verilerin değişik prezentasyonları sağlanabilir.

4. Bilgiler bilgisayar ortamında saklanır.
5. Kaydetme ve görüntüleme işlemi daha hızlı ve daha ucuzdur.
6. Telemamografi ve telekonsültasyon olanağı vardır.
7. DES (dual energy–subtraction) imkanı vardır. Subtraction ile kalsifikasyonların saptanması daha kolay olacaktır.
8. Dens memelerin takibinde DES yöntemi ile faydalıdır.

Dezavantajları:

1. Uzaysal çözünürlüğü sınırlıdır.
2. Kontrast farkı çok fazla olan komşu yapıların görüntülenmesinde artefaktlar oluşabilir.
3. Bilgilerin görüntüye dönüşüm ve ekranda izlemi sırasında veri kayıpları olabilir.
4. Sistemin maliyeti henüz çok yüksektir (39, 40).

Mamografide karşılaşılan yetersiz görüntü kalitesinin en önemli nedenlerinden birisi yanlış pozisyonlamadır.

Standart Pozisyonlama: Mediolateral oblik (MLO) ve kraniokaudal (CC) pozisyonlar tüm mamografik incelemelerde kullanılan standart pozisyonlardır. Doğru pozisyonlamadaki esas amaç maksimum meme dokusunun mamograma dahil edilmesidir. Meme başı en az bir pozisyonda profilden görülmelidir.

Mediolateral oblik (MLO) grafiği:

Uygun pozisyonda en fazla meme dokusunun görüntülenmesini sağlayan grafiğdir. Kasetin açısı pektoral kasa daima paralel olmalıdır. Ortalama boy ve kilodaki hastalarda açı genellikle 40-50 derece arasında verilmelidir. Optimal bir MLO grafiği için:

1. Pektoral kasanın anterior kenarı konveks olacak şekilde, meme başından posteriora doğru çizilen hayali çizginin posterior meme başı hattı seviyesi veya bu seviyenin altına kadar uzanması
2. Fibroglandüler doku arkasındaki yağlı alanın görülmesi

3. Derin ve yüzeysel meme dokularının süperpozisyonunun önlenmesi
4. Meme dokusunun hareketinin engellenmesi, harekete bağlı bulanıklığın görülmemesi
5. Meme altı cilt katlantısının açık olması

Kraniokaudal (CC) grafilere:

Genellikle MLO grafide görüntüden kaçan, medial posterior meme dokusunu içine alacak şekilde elde olunmalıdır. CC grafide bu nedenle mümkün olduğu kadar medial doku gösterilmeye çalışılmalıdır. Kaliteli bir CC grafinin özellikleri şunlardır:

1. Medialdeki tüm meme dokusunun grafiye dahil edilmesi
2. Meme başının görüntünün ortasında bulunması
3. Pektoral kasın görülmesi veya meme başı hizasında göğüs duvarına kadar olan mesafenin MLO grafidekine göre en fazla 1 cm az olması (17, 41).

Ek Pozisyonlar

1. 90 Derece Lateral Grafi: En sık kullanılan ek grafilere dendir. Amacı lezyonun tam lokalizasyonunu göstermektir. Ayrıca yerçekimi etkisi ile şekil değiştiren kalsiyum sütü tanısının konmasında da yararlıdır.
- 2a. Mediolateral (ML) Grafi: Bu pozisyonlamada, tüp 90 derece döndürülerek meme kaset tutucunun ortasında, tam lateral pozisyonda komprese edilmelidir. X ışını memenin medialinden lateraline ilerler. Kaset memenin lateralindedir.
- 2b. Lateromedial (LM) Grafi: Bu pozisyonlamada tüp kolu 90 derece çevrilir. Tüp lateralde, kaset medialdedir. Memenin hareketli lateral ve inferior dokusu orta ve yukarı doğru çekilir.
3. Spot Kompresyon Grafi: Mamografide doku opasiteleri ile örtülü şüpheli, fokal bir lezyonu daha iyi göstermek için kullanılır. Kuşkulu alanda kalınlığın daha fazla azaltılmasına ve böylece meme dokusunun daha çok ayrılmasını sağlar.
4. Magnifikasyon (Büyütme) Grafisi: Spot kompresyon ile beraber ya da tek başına kullanılırlar. Mikrokalsifikasyonların morfoloji, sayı ve şekillerinin

daha net tanımlanmasını sağlar. Ayrıca fokal dansite alanı veya kitlenin şekil ve kenar özelliklerini daha iyi ortaya çıkarır.

5. Egzajere CC (Laterale yönlendirilmiş kraniokaudal) Grafi: Bu yardımcı grafi memenin dış kesimindeki ve aksiller kuyruktaki derin lezyonları görüntülemeye faydalıdır.
6. Klevaj (Vadi-Çift meme kompresyon) Grafisi: Memenin posteriomedial kesimindeki derin lezyonları görüntülemek için kullanılır.
7. Aksiller Kuyruk Grafisi: Tüm aksiller kuyruğu ve memenin en lateral kenarını görüntülemek için kullanılır.
8. Teğet Grafisi: Dens mamografilerde glandüler doku nedeni ile seçilemeyen palpabl lezyonları görüntülemek için kullanılır.
9. Yuvarlama Grafisi: Laterale, mediale, inferiora, superiora yuvarlama superpoze meme dokusunu çözümlemeye kullanılır (17, 41).

2.2.2. Memenin 3 D (Üç Boyutlu) Görüntüleme Teknikleri

Konvansiyonel mamografi teknikleri (hem dijital mamografi, hem analog mamografi) ile meme 2 boyutlu olarak görüntülenmektedir. Normal dokunun anormal doku üzerine binmesi ile birtakım meme anomalileri görülemeyebilir. Bu nedenle tarama mamografilerinde meme kanseri atlanabilmektedir. Dokuların süperpozisyonu engellenirse daha iyi diagnostik sonuçlar alınacaktır. Bu nedenle üç boyutlu meme görüntüleme için iki teknik geliştirilmiştir: Cone–beam tomografi ve meme tomosentezi (42).

2.2.2.1. Cone – Beam CT

İlk kez 1978 yılında kullanılmıştır. Hasta pron pozisyonda masaya yatar. Üstü açık silindirik meme taşıyıcısına meme sarkıtılır ve sabitlenir. X ışını tüpü ve flat panel dedektör masanın altında yer alır ve sarkık meme etrafında 360 derece rotasyon yapar. Memeye kompresyon uygulanmaz. Bu nedenle yüksek kV gerekir. Yüksek radyasyon dozu ve pahalı maliyeti nedeni ile kullanımı sınırlıdır (42).

2.2.2.2. Tomosentez

Meme tomosentez cihazının donanımı, konvansiyonel mamografiden adapte edilmiştir. Memenin 7-13 saniyede 11-25 adet, değişik angulasyon açıları ile tomografik görüntüleri alınır. Alınan görüntüler rekonstrükte edilerek üç boyutlu imajlar elde olunur (43).

Avantajları: Üç boyutlu inceleme sağlar.

Memeye daha az kompresyon uygulanır.

Radyasyon dozu konvansiyonel mamografi kadardır.

Süperpoze dokular arasındaki kanseri daha kolay saptar.

Dens memede lezyonun görünürlüğünü artırır.

Kitlelerde mikrokalsifikasyonlardan daha başarılıdır.

Dezavantajları: Dedektör büyük olduğundan pozisyon verme zordur.

Hareket artefaktları daha sık olur.

Büyük kalsifikasyonlar artefakta neden olur.

Değerlendirme zamanı uzundur (44).

Poplack ve arkadaşları 98 hasta ile yaptığı çalışmada dijital mamografi ile tomosentezi karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda görüntü kalitesi tomosentezde %89 oranında daha yüksek olarak bulunurken mamografi ile tomosentez birlikte değerlendirildiğinde ek inceleme ihtiyacını %40 oranında azaltmıştır (45).

2.2.3. Meme Ultrasonu

Ultrasonografi, ses dalgaları oluşturan ve transduserler vasıtası ile görüntü elde edilen tanı yöntemidir. Meme incelemesinde 5-12 MHz'li yüksek çözünürlüklü lineer transduserler kullanılır (28). US meme lezyonlarının değerlendirilmesinde yardımcı araç olarak kullanılmaktadır (25). Mamografik olarak veya fizik muayenede saptanan bir kitlenin solid-kistik ayırımında, gençlerde, gebe ve laktasyondaki bayanlarda, mamografik tanının kesin olmadığı nonpalpabl meme lezyonlarının değerlendirilmesinde, mamografide saptanan asimetrik dansitenin değerlendirilmesinde, mamografide

tüm konturları net seçilemeyen kitlelerin değerlendirilmesinde, girişimsel işlemlere rehberlik etme amacı ile kullanılır (25, 46).

B- Mod US'nin görüntü kalitesini bozan artefaktların giderilerek görüntünün iyileşmesi için doku harmonik görüntüleme yöntemi kullanılabilir. Harmonik görüntülemeye ana dalga filtrelenerek dokunun sekonder harmonik sinyallerinden görüntü oluşturulur. Bu şekilde reverberasyon artefaktı azaltılır. Basit ve komplike kistlerde posterior güçlenme artar. Lezyonların sınırlarını belirginleştirir. Ancak yeterince derine penetrasyon sağlanamadığından büyük memelerde faydasızdır (47).

2.2.4. Nükleer Tıp

Sintimamografi, çeşitli radyonüklidler kullanılarak gerçekleştirilen noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Tc-99m Sestamibi, Tc-Tetrofosfamin, somatostatin analogları gibi radyonüklidler intravenöz olarak kullanılır. Meme sintigrafisi meme kanserinde bir tarama modalitesi değildir (30, 48).

Endikasyonları:

1. Mamografide dens meme veya skar dokusu vb. nedenlerle kesin tanı konulamamış olguları meme kanseri açısından değerlendirmek
2. Memede multisentrik kanseri tanımlaya yardımcı olmak
3. Neoadjuvan kemoterapi etkinliğini değerlendirmek
4. Mamografide görülemeyen palpabl lezyonları değerlendirmek
5. Palpabl kitleleri olan hastalarda benign patolojileri malign patolojilerden ayırt etmek

Kontrendikasyonları:

1. Tc-99m-MIBI'nin herhangi bir yan etkisi olmayıp spesifik bir kontrendikasyonu da yoktur.
2. Gebelik: Olası riskler göz önüne alınarak klinik duruma göre karar verilmelidir.
3. Laktasyon: Radyofarmitik enjeksiyonundan sonra 24 saat emzirme kesilmelidir.

4. Mensturel siklus: Görüş birliği yoktur.

Meme sintigrafisi yüksek sensitiviteye sahip olması ve meme kanseri teşhisinde mamografinin spesifitesini yükseltmesi nedeni ile önemini korumaktadır (30, 48, 49)

Kim ve arkadaşları 48 hastada mevcut palpabl ve nonpalpabl meme kitlesini Tc-99m Sestamibi ve Tc-Tetrofosfamin ile inceleyerek karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda Tc-Tetrofosfaminin sensitivitesini %93, spesifitesini %66, PPD %86, NPD %73 olarak bulurken Tc99m Sestamibinin sensitivitesini %87, spesifitesini %66, PPD %85, NPD %73 olarak bulmuşlardır (50).

Sintimamografide hata nedenleri:

1. Kol veninden yapılan enjeksiyonlar aksillada yalancı pozitif tutulumu neden olabilir.
2. Memenin hatalı kompresyonu testin doğruluğunu azaltır. Meme tam olarak aşağıya sarkıtılmalıdır.
3. Hasta hareketi
4. Karşı memenin görüntü alanında olması
5. Lezyon boyutunun 1 cm altında olması
6. Histolojik olarak iyi differansiye tümörler saptanamayabilir (48).

F-18-FDG-PET (Flour-18-flourodeokxyglucose-positron emission tomography): Radyoaktif işaretli glikoz analogu kullanılarak vücutta bölgesel glikoz metabolizmasının üç boyutlu görüntülenmesi sağlanır. F-18-FDG-PET yalnızca primer tümörü değil, eşlik eden lenf nodu ve uzak metastazları da göstermesi bakımından oldukça değerlidir. Bu tetkikin meme kanserinde en önemli kısıtlayıcı faktörü, küçük meme kanserlerini tespit etmedeki yetersizliğidir (51).

Tc-99m–metoksiisobütizonitril (MIBI): İlk defa myokardial perfüzyon görüntüleme ajanı olarak kullanıma girmiştir. Daha sonraları ise tümör viabilitesinin ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Tümör hücrelerindeki tutulumu daha çok transmembran potansiyeline, hücre içindeki mitokondri sayısına ve multidrug rezistans genlerinin varlığına bağlıdır. Multi-drug rezistans p-glikoprotein sistemi de MIBI'yi substrat olarak kullanır ve tümör hücreleri dışına taşınmasını sağlar (49,51).

Tc-99m-MIBI meme sintigrafisi, radyofarmasotiğin intravenöz enjeksiyonunun ardından ilgili bölgeye yönelik planar, gerekirse SPECT görüntülerin alınması ile uygulanır (48).

Tc-99m-MIBI uptake'i tükrük bezleri, tiroid, myokardium, karaciğer, safra kesesi, ince ve kalın barsaklar, böbrekler, mesane, koroid plexus ve iskelet kaslarında normal olarak gözlenebilir. En yüksek dozu alan organ safra kesesidir.

Enjeksiyondan 5 dk sonra enjekte edilen Tc-99m-MIBI dozunun %8'i dolaşımda kalır.

Efektif yarılanma ömrü kalp için 3 saat, karaciğer için 30 dk'dır.

Tc-99m-MIBI'nin yan etkileri oldukça azdır. İntravenöz enjeksiyondan sonra hastaların %5-10'nunda ağızda metalik tat veya acı bitter tat tanımladıkları bildirilmiştir. Ayrıca yüz kızarması, baş ağrısı, terleme, dispepsi, kaşıntı, ateş, dispne ve hipotansiyon gibi minör yan etkiler bildirilmiştir (52).

Malignite ile uyumlu bulgular; Fokal artmış aktivite, tek memede iyi sınırlı kontur gösteren aktivite, aynı taraf aksillada bir veya daha fazla fokal tutulum.

Benign Bulgular; Minimal veya orta derecede artmış tutulum, heterojen veya diffüz artmış aktivite tutulumu, konturları belirgin olmayan, bilateral, lineer veya yüzeyel aksiller tutulumdur (30).

2.2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme güçlü bir manyetik alan içerisine yerleştirilen vücudun herhangi bir düzleminin görüntüsünü alan, radyofrekans dalgaları kullanılan bir görüntüleme metodudur (53). Mamografi, meme US ve fizik muayene meme kanserinin saptanması ve klinik meme anormalliklerini değerlendirmede temel modaliteler iken, çeşitli klinik durumlarda meme MRG ek görüntüleme modalitesi olarak günümüzde daha sık olarak kullanılmaktadır (54).

Meme MRG Endikasyonları: İmplantların değerlendirilmesi, mamografik ve sonografik olarak belirsiz lezyonların değerlendirilmesi, tek projeksiyonda görülen mamografik anormalliğin lokalizasyonu, fizik muayene ve mamografi bulgusu negatif

olan ancak aksiller lenf nodu metastazları olan kadınlarda okült meme kanserini saptamak, ileri evre meme kanserinde neoadjuvan terapinin monitörizasyonu, meme koruyucu cerrahinin takibi, meme kanseri için yüksek riskli hastaların takibi sayılabilir (54).

MRG, memenin malign lezyonlarını saptamada sensitivitesi en yüksek görüntüleme metodudur (55).

Bartella ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 1336 meme MRG'nin değerlendirilmesinde 57 olguda 68 nonpalpabl mamografik okkült kanseri saptamışlardır (56).

İnvaziv meme kanserinde meme MRG, lezyon saptama ve evrelemede en duyarlı yöntem olup sensitivite %100'e yakındır (54, 57) Ancak en önemli sınırlayıcılarından birisi de tüm mikrokalsifikasyonları göstermedeki duyarlılığının yetersiz olmasıdır. Meme MRG'nin duktal karsinoma in situ'daki (DCİS) klinik kullanımı kesinleşmemiştir. DCİS'i göstermedeki sensitivite oranı %40 ile %100 arasında değişmektedir (57).

Gilles ve arkadaşları izole küme yapmış mikrokalsifikasyonları dinamik kontrastlı subtraksiyon MRG ile değerlendirmişlerdir. Mikrokalsifikasyonların benign-malign ayırımında düşük spesifisite nedeni ile kullanımı sınırlıdır (58).

Yoğun memelerde multifokalite-multisantriste araştırması için kullanılabilen meme MRG (59), kontrateral meme kanserinin %9-10 oranında saptar (60).

Morfolojik bulgular ve kontrast tutuş paterni birlikte değerlendirilerek, seçilmiş olgularda meme MRG' ye ek olarak spektroskopi, difüzyon ve perfüzyon gibi özel sekanslar eklenebilir. Bu şekilde yanlış pozitif tanı oranı azalacak ve spesifisite artacaktır (54).

2.2.6. Termografi

Termografi, değişik sebeplerle memeden etrafa yayılan infrared ışımının taranmasını kapsar (61). En basit tanımlama ile termografi sıcaklığın veya ısının resmidir (28). Vücudumuzda ağrıyan ya da patolojik olan bölgelerden çok küçük ısı farklılıkları optik infrared tarayıcı tarafından algılanır. Elektronik devreler tarafından

dijitalize edilir ve kamera tarafından kaydedilir. Mamografi meme kanserini fiziksel olarak görüntüleyebilirken, termografi yeni oluşan kanlanmayı ve ilgili kimyasal değişiklikleri belirleyebilir (28). Ancak kanserler dışında hiperplaziler ve inflamatuvar değişiklikler de memede ısı artışına sebep olacağından yöntem spesifik değildir (61).

2.2.7. BT - Lazer Mamografi

BT-lazer mamografi kaynak olarak lazer ışınının kullanıldığı, iyonizan radyasyon riski olmayan yöntemdir. Ayrıca sisteme, BT'deki gibi kesitsel görüntü alma özelliği de kazandırılmıştır (28). BT-lazer mamografi patolojik alanda mevcut neovaskülarizasyona bağlı olarak gelişen parlaklık esasına dayanır. Ancak tüm meme kanserlerinde vaskülarite saptanamayabilmektedir. Bu nedenle meme görüntüleme temel modalite yerine ek görüntüleme modalitesi olarak kullanılmaktadır (62).

2.2.8. Galaktografi (Duktografi)

Galaktografi patolojik meme başı akıntısı varlığında, kontrast madde ile laktiferöz sinüslerin değerlendirilmesi esasına dayanır. Akıntı gelen duktus kontrastla doldurulduktan sonra CC ve ML mamogramlar alınır (63).

2.2.9. Pnömokistografi

Pnömokistografi, kist aspirasyonundan sonra boşluk içine aspire edilen sıvıya eşit miktarda hava enjekte edilmesi sonrasında mammografi çekilmesidir (9).

2.2.10. Kseromammografi

Kseromammografi selenyum ile kaplanmış alüminyum bir plakanın detektör olarak kullanıldığı özel bir inceleme yöntemidir. Kompresyon yapılmaz. Ancak ekspozür sırasında verilen doz mamografiye göre daha yüksektir (9).

2.2.11. Renkli Doppler US

Kan, pekçok değişik çaptaki eritrositin oluşturduğu dağınık inhomojeniteler içeren heterojen bir ortamdır.

Sabit dokularda ultrasonografik ses dalgasının dalga boyu (λ) ve frekansı, yansıma sonrası proba ulaşan dalga boyu ve frekansı ile aynıdır. Oysa hareketli yüzeylerden geri dönen ses dalgalarında frekans farklılığı meydana gelir. Ses frekansındaki harekete bağlı bu değişime Doppler kayması denir (26). Doppler kayması ilk defa 1843 yılında J. Christian Doppler tarafından bulunmuştur (26).

Ses dalgaları longitudinal olarak hareket eden sıkışma ve gevşeme periyotlarından oluşur. Ardı ardına gelen sıkışma periyotlarının arasındaki mesafeye dalga boyu (λ), birim zamanda (saniye) tekrarlayan dalga tepesi sayısına frekans adı verilir. Dalga boyu ile frekans ters orantılıdır (26, 46).

Bu yöntemle solid meme lezyonlarında gelişen damarsal yapılar gösterilebilir. Malign lezyonlar daha vasküler olma eğilimindedir (63). Ancak yapılan çalışmalarda meme kanserlerinin %32'sinde vaskülarizasyon saptanmamıştır. Bu nedenle akımın gösterilemediği lezyonlarda malignite ekarte edilemez (64).

Tümöral damarlar normal damarlara göre bazı histopatolojik ve morfolojik değişiklikler gösterir. Tümöral damarlarda damar sayısı artmış olup damarlanma hemen daima tümörün periferindedir. Tümör damarlarında kapiller yatak ve damarlarda tanımlanmış duvar yapısı yoktur. Yüksek sellüler ve yüksek greydli malign tümörler neovaskülarizasyon geliştirirler. Düşük greydli, özellikle ekstraselüler komponenti ve desmoplastik dokusu fazla olan tümörler daha az anjiogenezise neden olurlar. Düşük greydli invaziv kanserlerde genellikle ya çok az vaskülarizasyon görülür ya da hiç vaskülarizasyon saptanmayabilir (65, 66).

Britton ve arkadaşları yaptıkları dupleks Doppler US çalışmalarında, karsinomların fibroadenomlara göre daha yüksek Doppler şifti gösterdiğini saptamışlardır (67).

Del Cura ve arkadaşları solid meme kitlelerinin değerlendirilmesinde kontrastsız Doppler US adlı çalışmalarında, intratümöral vaskülarizasyonu ve RI ve PI değerlerini hesaplamışlardır (64).

Benzer bir çalışmayı Choi ve arkadaşları da yapmış, malign ve benign meme lezyonları arasındaki RI' deki farklılıkları incelemişlerdir (68).

Algül ve arkadaşları meme kitlelerinde power Doppler ve renkli Doppler ultrasonografinin tanısal etkinlikleri ve ayırıcı tanıya katkıları adlı çalışmalarında, penetrasyon gösteren vasküler yapıların varlığını önemli bir malignite ölçütü olarak kabul etmişlerdir (69).

Ancak literatür çalışmaları göstermiştir ki meme lezyonlarının benign–malign ayırımında Doppler US güvenilir değildir (70, 71).

2.2.12. US Elastografi

Elastografi yumuşak dokuların esnekliği, elastikliği ve sertliği hakkında bilgi veren palpasyondan daha objektif bir metottur. Malign lezyonlar, benign lezyonlar ve normal meme dokusuna göre daha serttir. Farklı elastik özellikli dokuların kompresyona cevabı değerlendirilir. En çok esneme yumuşak dokularda, en az esneme sert dokularda olur. Elastografide lezyonlar esneme özelliklerine göre skorlanırlar.

Küçük lezyonlarda solid-kistik ayırırda yardımcı olur. Fibrozis ve kalsifikasyonlarda, küçük atipik kanserlerde sensitivitesi yüksek iken 3 cm'den büyük lezyonlarda sensitivitesinin düşük olduğu bildirilmektedir (72).

2.2.13. Memenin Biyopsi İşlemleri

Stereotaksik biyopsiler cerrahi yolla yapılan eksizyonel biyopsilere alternatif bir yöntemdir (73). Meme lezyonlarının işaretlenmesinde genellikle Kopans tarafından geliştirilen çengel şeklinde iğneler kullanılır. Lezyon tel ile işaretlenip kolaylıkla eksize edilebilir. Fizik muayene ile palpe edilemeyen mikrokalsifikasyonlar, asimetrik dansiteler, yapı distorsiyonlarının cerrahi öncesi işaretlenmesinin birçok faydası vardır. Bunlar palpe edilemeyen lezyona kolaylıkla ulaşmak, biyopsinin boyutlarını küçültmek ve dolayısı ile kötü kozmetik sonuçlardan kaçınmak, operasyon süresini kısaltıp komplikasyonları azaltmak olarak sayılabilir (74, 75).

Erken teşhiste iğne ile yönlendirilmiş meme biyopsilerinin sıklığının artması ile palpe edilemeyen meme kanserlerinin görülme sıklığı artmıştır (75).

Görüntüleme rehberliğinde perkütan iğne biyopsileri:

1. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB): Pratik, ucuz ve komplikasyonları az bir yöntemdir. Tanısal doğruluk oranı örnekleme kalitesine ve inceleyen sitopatoloğun deneyimine bağlı olarak %50-90 arasında değişir (74).
2. Tanı ve tedavi amaçlı kist aspirasyonu.
3. Kor biyopsi: Meme dokusundaki lezyondan küçük parçalar şeklinde doku örnekleri alınması ve bunların histopatolojik olarak incelenmesidir.
4. Vakum destekli (mammatome) biyopsiler (VDB): Nonpalpabl meme lezyonları ve mikrokalsifikasyonların tanısında giderek sıklığı artan bir biyopsi tekniğidir. VDB ile perkütan biyopsi tekniklerine göre daha büyük miktarlarda doku örnekleri elde edilmektedir. Bazen lezyonun tamamı dahi çıkarılabilir. Tek giriş tekniği sayesinde tru-cut biyopsiye göre daha fazla doku alması, histopatolojik tanı yetersizliğinin düşük olması, kozmetik bozukluğa yol açmaması, küçük lezyonların tamamen çıkarılabilmesi gibi avantajları vardır (76, 77).

Perkütan biyopsilerin açık biyopsilere göre bazı üstünlükleri vardır: İnvaziv olmaması, ucuz ve kolay uygulanabilir olması, komplikasyonlarının az olması, meme koruyucu cerrahiye daha uygun zemin hazırlaması, kozmik sonuçlarının oldukça iyi olması önemli avantajlarındandır. Bu nedenlerle son on yılda açık meme biyopsilerinin sayısı azalmıştır. Perkütan biyopsiler güvenilirlik ve sonuçları açısından açık biyopsiler kadar etkilidir (77).

2.3. Mikrokalsifikasyonlar

Mikrokalsifikasyonlar mamografilerin büyük çoğunluğunda rastlanan bir bulgu olup, mamografi tetkiki mikrokalsifikasyonları saptamada kullanılan tek diagnostik modalitedir (4). Özellikle erken evre meme kanserini saptamada mikrokalsifikasyonların çok önemli rolü vardır (78). Mamografide mikrokalsifikasyonları ilk olarak Leborgne, 1951 yılında tanımlamıştır (79).

2.3.1. Meme Kitlelerine Eşlik Eden Kalsifikasyonlar

Meme kitleleri de sıklıkla mikrokalsifikasyonlarla birlikte. İnce lineer kalsifikasyonlar yuvarlak ya da oval kitle duvarında ise genellikle benign kabul edilirler. Kaba kalsifikasyon içeren kitleler daha çok involüsyona uğramış fibroadenom ve daha az sıklıkla papillomda görülürler.

Malign kitlelere genellikle punktata, yuvarlak, irregüler, heterojen kalsifikasyonlar eşlik ederler. Ya da ince, lineer, dallanan depozitler daralan duktus lümenini doldururlar ki kanser için güçlü bir göstergedir. Malign kitlelerin %50'den fazlasında mikrokalsifikasyon eşlik etmektedir. Lezyonda kalsifikasyon varlığı zaten morfolojik olarak kanser olma ihtimalini arttırmaktadır.

Kalsifikasyon oluş mekanizması çok açık olmamakla beraber büyük kanserlerde nekrozis de kalsifikasyon üretmektedir. İnvaziv kanserlerle ilişkili kalsifikasyonlar ise genellikle lezyonun intraduktal komponentinden kaynaklanmaktadır (4, 16).

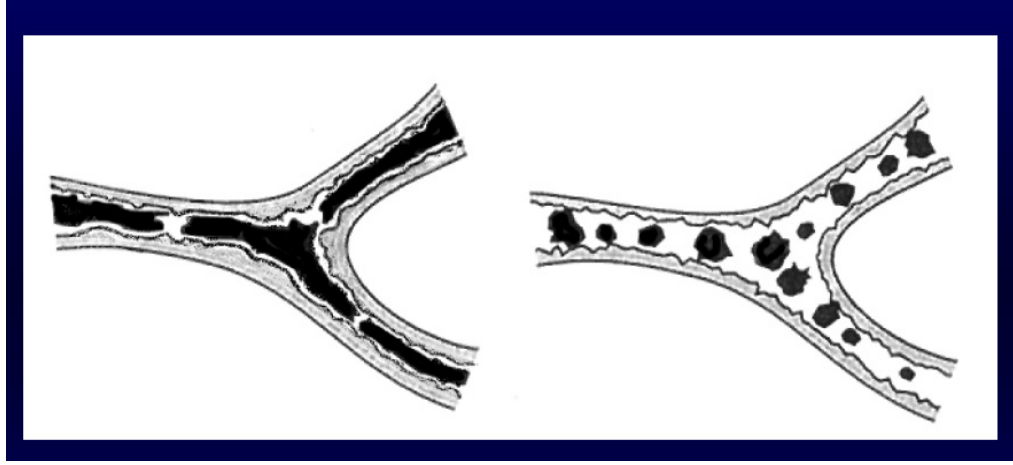
2.3.2. İzole Mikrokalsifikasyonlar

Kalsiyum depozitleri memede oldukça yaygındır. Stamper ve arkadaşları 25-29 yaş arası hastaların mamografilerinde %8, 76-79 yaş arası hastaların mamografilerinde ise %86 oranında benign kalsifikasyonlara rastlamışlardır. Yapılan araştırmalar pek çok bayanda her bir mamogramda bir ya da daha çok kalsifikasyon saptanabileceğini göstermiştir (4).

Memede kalsifikasyonlar birçok benign süreçten birinin sonucu olabilir. Aktif hücre sekresyonundan olabilirken, nekrotik hücre debrisinden de oluşabilir. İnflamasyon, travma, radyasyon, yabancı cisme cevap olarak da gelişebilir (4, 16). İrregüler, benign morfolojiden yoksun, kitlenin eşlik etmediği, 0.5x0.5 cm'lik bir alanda dörtten fazla grup yapmış mikrokalsifikasyonlara şüphe ile yaklaşılmalıdır. Bu vakaların %25'i kanseri temsil eder (4).

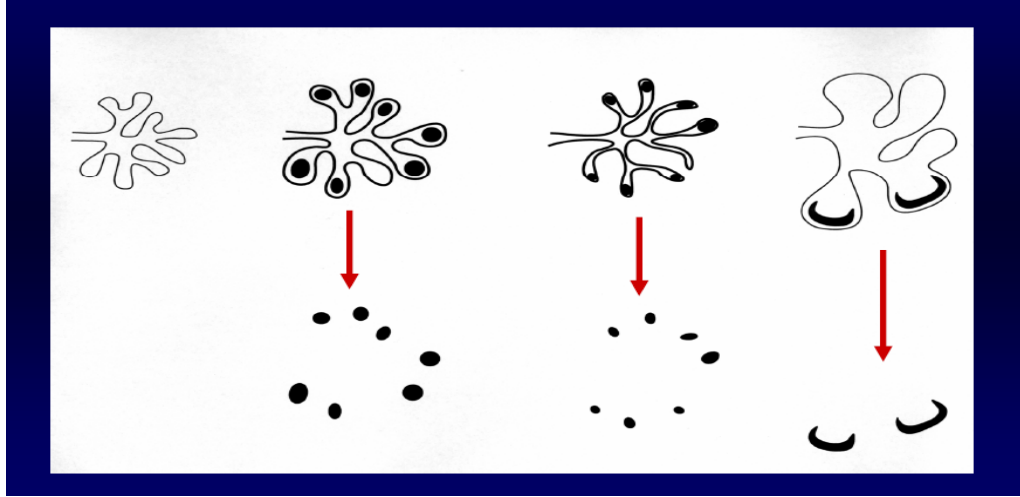
Mikrokalsifikasyonlar lobül içinde ve duktus içinde olabileceği gibi glandüler doku dışında da olabilir (2).

Duktus içindeki mikrokalsifikasyonlar: plazma hücreli mastitin intraduktal formundan, sekretuar tip kalsifikasyonlara kadar benign süreçlerden olabileceği gibi yüksek dereceli DCİS' ten de olabilir (Şekil 1).



Şekil 1. Duktus içindeki mikrokalsifikasyonlar görülmektedir (Dr. M. G. Akpınar'ın 'mikrokalsifikasyonlar' adlı ppt'sinden alınmıştır).

Lobül içindeki mikrokalsifikasyonlar: Çoğunlukla benign nedenlerden olabileceği gibi malign nedenlerden de olabilir (Şekil 2).



Şekil 2. Lobül içindeki mikrokalsifikasyonlar görülmektedir (Dr. M. G. Akpınar'ın 'mikrokalsifikasyonlar' adlı ppt'sinden alınmıştır).

Glandüler doku dışındaki mikrokalsifikasyonlar: Damar duvarı kalsifikasyonları, fibroadenom, lenf nodları ve hemanjiomlarda, cerrahi sonrası skar dokusu üzerinde, yağ kisti duvarında veya ciltte olabilirler. Bunlar karakteristik olarak benign dirler (80).

2.3.3. Mikrokalsifikasyonların Sınıflandırılması

Mamografi, erken evre meme kanserinin saptanmasında en etkin yöntemdir. Ancak radyologların mamografi raporlarını kendi ifadeleri ile yazmaları hem radyologlar arasında, hem de radyolog ve klinisyenler arasında fikir ayrılıklarına yol açmaktadır (2, 79). Bunun için 1993 yılında ‘The American College of Radiology’ (ACR) tarafından ‘Breast İmaging Reporting and Data System’ (BI-RADS) adı altında standart bir raporlama sistemi geliştirilmiştir (81, 82). Komite literatürdeki yayınları ve sonuçları göz önünde bulundurarak terminolojiyi yeniden gözden geçirmektedir. Terminoloji statik olmayıp belli aralıklar ile değişiklikler yapılabilmektedir (83).

BI-RADS terminolojisi genel olarak memedeki mikrokalsifikasyonları hem tariflemekte, hem de lezyon karakteristiği açısından karışıklığı azaltmaya yardımcı olmaktadır (2, 83).

2.3.3.1. BI-RADS Kriterlerine Göre Mikrokalsifikasyonların Şekilleri

- a. Tipik benign kalsifikasyonlar
 - i. Deri kalsifikasyonları
 - ii. Vasküler kalsifikasyonlar
 - iii. Kaba ve patlamış mısır şeklindeki kalsifikasyonlar
 - iv. Kalın ve çubuk şeklinde kalsifikasyonlar
 - v. Yuvarlak kalsifikasyonlar
 - vi. Lüsant merkezli kalsifikasyonlar
 - vii. Yumurta kabuğu veya çevresel kalsifikasyonlar
 - viii. Kalsiyum sütü kalsifikasyonları
 - ix. Sütür kalsifikasyonları
 - x. Distrofik kalsifikasyonlar
 - xi. Punktat kalsifikasyonlar
- b. Orta derecede önemli olan kalsifikasyonlar
 - i. Amorf (şekilsiz) veya belirsiz kalsifikasyonlar

- c. Yüksek olasılıkla malign kalsifikasyonlar
 - i. Pleomorfik veya heterojen kalsifikasyonlar
 - ii. İnce çizgisel ve/veya çizgisel dallanma gösteren (casting) kalsifikasyonlar

2.3.3.2. BI-RADS Kriterlerine Göre Mikrokalsifikasyonların Dağılımları

1. Grup veya küme oluşturan
2. Çizgisel (lineer)
3. Segmenter
4. Bölgesel
5. Yaygın (saçılmış)

2.3.3.3. BI-RADS Sınıflandırmasına Göre Mikrokalsifikasyonlara Eşlik Eden Bulgular

1. Deri retraksiyonu
2. Meme başı retraksiyonu
3. Deride kalınlaşma
4. Trabeküler kalınlaşma
5. Deri lezyonu
6. Aksiller lenfadenopati
7. Yapısal distorsiyon

2.3.3.4. BI-RADS Sonuç Kategorileri

Kategori	Tanımlama
0	Ek Tetkik Gerektirenler
1	Normal Mamografi
2	Benign Bulgular
3	Büyük olasılıkla benign

- 4 Şüpheli anormallikler (biyopsi yapılması düşünülmelidir)
- 5 Malign olma ihtimali çok yüksek (gerekli işlemler yapılmalıdır)
- 6 Geçirilmiş biyopsi, kanıtlanmış malignite (2, 81, 82)

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı Mamografi ünitesinde Mayıs 2008 ile Ekim 2009 tarihleri arasında 17 aylık sürede yapıldı. Bu sürede bölümümüze tanısal ve tarama amaçlı mamografi çekirmek üzere başvuran ya da dış merkezli mamogramların değerlendirilmesi için konsültasyon istenen, izole küme yapmış mikrokalsifikasyon odağı saptanan 54 hasta çalışmaya alındı. Dört hastanın her iki memesinde de izole mikrokalsifikasyon odağı mevcuttu. Hastaların hepsi kadın idi. Yaş aralığı 24-73; ortalama yaş 50.4 idi.

Yedi hastanın mamogramları, 1 hastanın sintimamografi tetkiki, 1 hastanın mamografi, sintimamografi ve patolojisi dış merkezliydi.

Çalışmaya 35 yaşından büyük, son 1 ay içinde memesine invaziv işlem uygulanmamış, emzirmeyen, kitlenin eşlik etmediği izole mikrokalsifikasyon kümesi saptanan hastalar alınmıştır. Ancak 24 yaşındaki bir hastaya şiddetli aile öyküsü ve fizik muayene bulguları olması nedeni ile dış merkezde mamografi ve sintimamografi çekilmiş, biyopsi sonucunun malign gelmesi üzerine parsiyel mastektomi yapılmıştır. Takipleri Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalında yapılmaktadır.

Ünitemizdeki mamografi çekimleri Siemens Mammo3000 Nova (Automatic Mammography System) mamografi cihazı ile gerçekleştirildi. Tüm hastalara kraniokaudal ve mediolateral oblik mamogramlar çekildi. 7 hastaya rutin mamogramlar ile birlikte magnifikasyon grafisi, 4 hastaya lateral grafi de çekilmiştir.

Sintimamografi tetkiki düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu kolimatör ile çift başlı gama kamerada (Siemens E-Cam Variable) yapılmıştır. Tetkik standart protokol ile 20-30 mCi Tc-99m- MIBI, dorsalis pedis veninden enjekte edildikten sonra 10.-15. dakikada standart görüntüler alınmıştır. Prone lateral görüntüler için 128 X 128 matriks, anterior ve anterioroblik görüntüler için ise 256x256 matriks, 10 dak/frame görüntüler alınmıştır. Prone lateral görüntüler 1.33 zoom ile elde olunmuştur. Geç görüntüler 2. satte alınmıştır.

Sintimamografi tetkiki için özel bir hazırlık gerekmemiştir. Hasta prone pozisyonda uzanıp, görüntülenecek meme hasta yatağından aşağıya sarkıtılmıştır. Diğer

meme hasta yatağı ile sıkıştırılarak görüntü alanından çıkarılmıştır. Kol baş üzerine alınıp standart pozisyonlarda görüntüler alınmıştır.

Standart pozisyonlar: Meme, aksiller bölge ve anterior toraksı içine alan prone lateral görüntüler ile supin veya ayakta anterior toraks görüntüleridir.

Mamografide saptanan izole küme yapmış mikrokalsifikasyon odakları ACR BI-RADS kriterlerine göre 3 grupta değerlendirildi:

Grup 1) Benign kalsifikasyonlar

Grup 2) Orta derecede önemli olan kalsifikasyonlar

Grup 3) Yüksek olasılıkla malign kalsifikasyonlar

Grup 1 kalsifikasyonlar: Punktat, lüsent merkezli kalsifikasyonlar

Grup 2 kalsifikasyonlar: Amorf (şekilsiz) ve tozsu kalsifikasyonlar

Grup 3 kalsifikasyonlar: Pleomorfik veya heterojen kalsifikasyonlar, ince çizgisel ve/veya çizgisel dallanma gösteren (casting) kalsifikasyonlar

4. BULGULAR ve İSTATİSTİK

Ellidört hastanın dört tanesinin her iki memesinde de izole mikrokalsifikasyon odağı mevcuttu (toplam 58 mikrokalsifikasyon odağı).

İzole mikrokalsifikasyonların meme kadranslarına göre lokalizasyonu şöyle idi; sağ meme üst dış kadranda 16 (%27.5), sağ meme üst iç kadranda 2 (%3.4), sağ meme alt dış kadranda 2 (%3.4), sağ meme alt iç kadranda 3 (%5.1), sağ meme retroareolar alanda 3 (%5.1), sol meme üst dış kadranda 16 (%27), sol meme üst iç kadranda 2 (%3.3), sol meme alt dış kadranda 2 (%3.4), sol meme alt iç kadranda 4 (%6.8), sol meme retroareolar alanda 6 (%10.3), sol memede yaygın 2 (%3.4).

Meme dansiteleri ACR BI-RADS sınıflamasına göre dört kategoride değerlendirilmiştir.

Tip I: Yağ dokusundan zengin meme parankimi (%25'den az glandüler doku)

Tip II: Dağınık fibroglandüler dokudan zengin meme parankimi (glandüler doku %25 - 50 arası)

Tip III: Heterojen dens meme yapısı (glandüler doku oranı %51 - 75 arası)

Tip IV: Dens meme yapısı (glandüler doku oranı %75' den fazla)

Çalışmamıza katılan 54 hastanın 2'sinin (%3.7) meme parankimi tip I, 34'ünün (%62.9) tip II, 12'sinin (%22.2) tip III, 6'sının (%11.1) tip IV idi.

Mamogramlarda saptanan izole mikrokalsifikasyonlar BI-RADS'a göre 3 kategoride sınıflandırılmıştır: Grup 1 benign kalsifikasyonlar 22 hasta (%37.9), grup 2 orta derecede önemli kalsifikasyonlar 30 hasta (%51.7), grup 3 yüksek olasılıkla malign kalsifikasyonlar 6 hasta (%10.3). (Tablo 1)

Tablo 1. Mikrokalsifikasyonların tipleri ve olgu sayıları

	1. tip mikrokalsifikasyon	2. tip mikrokalsifikasyon	3. tip mikrokalsifikasyon
Mamografi	n= 22	n= 30	n= 6

n = olgu sayısı

Sintimamografi sonuçları 3 kategoride sınıflandırılmıştır: Grup 1 patolojik MIBI aktivite tutulumu gözlenmeyen olgular 38 hasta (%65.5), grup 2 şüpheli patolojik aktivite tutulumu gözlenen olgular 7 hasta (%12), grup 3 patolojik MIBI aktivite tutulumu gözlenen olgular 13 hasta (%22.4). (Tablo 2)

Tablo 2. Sintimamografi sonuçlarının tipleri ve olgu sayıları

	1. Grup	2. Grup	3. Grup
Sintimamografi	n= 38	n= 7	n= 13

n= olgu sayısı

Benign mikrokalsifikasyonları olan 22 olgunun tamamında sintimamografide patolojik aktivite tutulumu görülmemiştir (resim 1a-resim 1b).

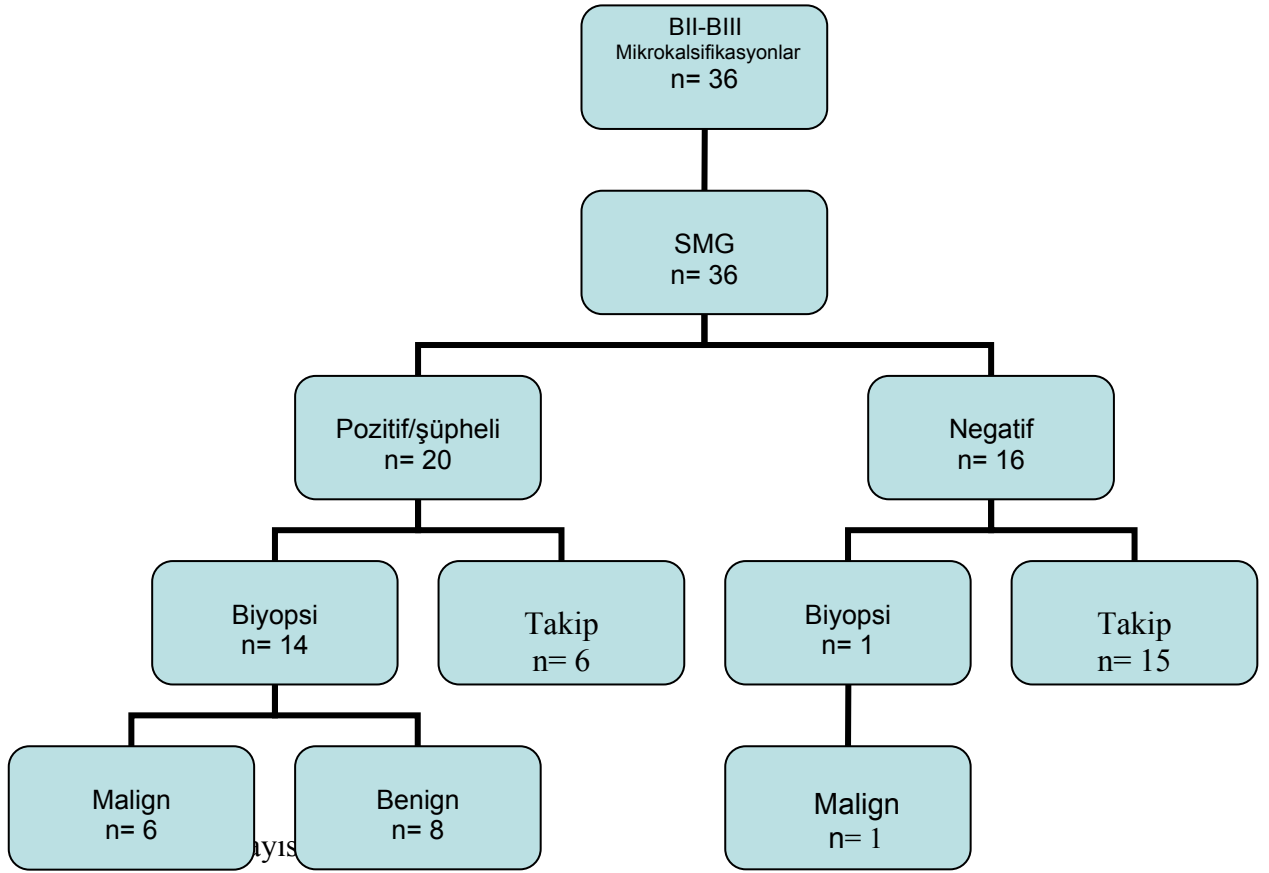
Sintimamografide patolojik aktivite tutulumu olan 14 olgu ile birlikte sintimamografide patolojik aktivite tutulumu görülmeyen ancak yüksek olasılıkla malign mikrokalsifikasyon olarak değerlendirilen 1 olgu; toplam 15 olgunun (%25.8) sonuçları biyopsi ile de değerlendirilmiştir. Biyopsi yapılan olguların 13'üne mamografi eşliğinde tel lokalizasyonu ve ardından eksizyonel biyopsi yapılmıştır. İki hastaya ise mikrokalsifikasyonlar segmenter olup US ile de görülebildiğinden, US eşliğinde tru-cut biyopsi yapılmıştır.

Biyopsi yapılan 15 hastadan 8'inin histopatolojik sonucu benign, 7'sinin histopatolojik sonucu ise malign olarak değerlendirilmiştir.

Onbeş hastanın 13'ünde sintimamografi tetkikinde patolojik aktivite tutulumu izlenmiş, 1 hastada aktivite tutulumu izlenmemiş, 1 hastada şüpheli aktivite tutulumu izlenmiştir.

Aktivite tutulumu görülen 14 hastanın 6'sının patolojik sonucu malign; %43 gerçek pozitif (resim 2a-resim 2b), 8'sinin patolojik sonucu benign; %57 yalancı pozitif (resim 3a-resim 3b) olarak değerlendirilmiştir.

Bir hastanın sintimamografi tetkikinde patolojik aktivite tutulumu izlenmemiş ancak patolojisi malign (%7.2 yanlış negatif) olarak değerlendirilmiştir (resim 4a-resim 4b).



Şekil 3. Çalışmamızda BI-RADS II ve BI-RADS III mikrokalsifikasyonlara yaklaşım şematize edilmiştir.

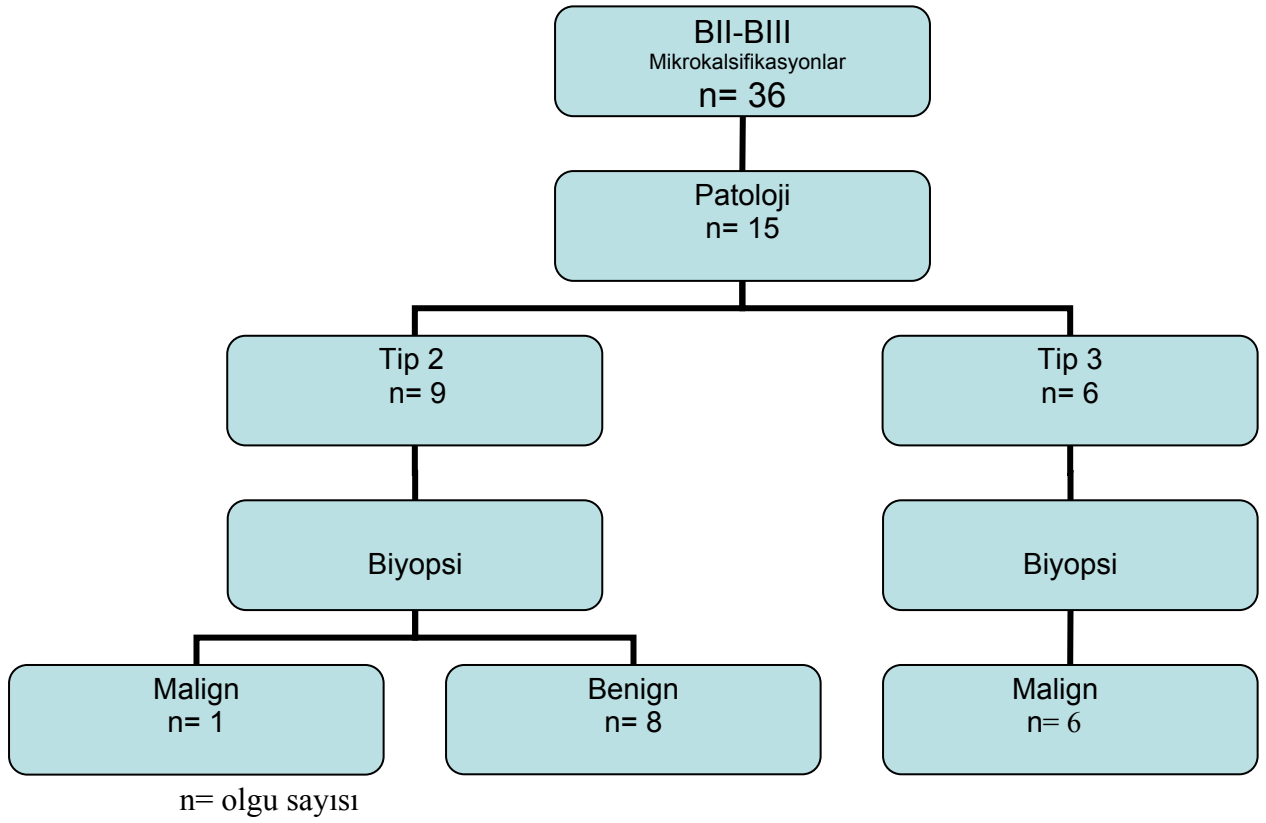
İstatistik:

Çalışmamız sonucunda sintimamografinin benign ve malign mikrokalsifikasyonları saptamasındaki sensitivite %47, spesifisite %86, PPD %85, NPĐ %50, tutarlılık %34 olarak bulundu.

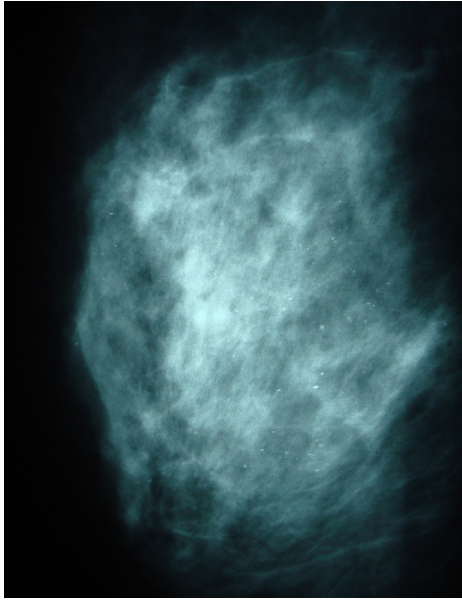
Sintimamografinin tanı koydurdukları arasında tanısı doğrulananlar, doğrulanmayanlardan 3.4 kat daha fazla idi (olabilirlik oranı).

Sintimamografi ile mamografinin mikrokalsifikasyonları değerlendirmesi arasındaki uyum (κ) ise 0.29 (zayıf) olarak hesaplandı (.21 - .41 Minimal, .41 - 60 Orta, .61 - 80 Önemli, .81 - 1.00 Mükemmel Uyum).

Histopatolojik olarak değerlendirilen 15 hastadan 6'sının yüksek olasılıkla malign mikrokalsifikasyon kümesi (tip 3) mevcut olup tamamının sonucu malign olarak yorumlanmıştır (%100 gerçek pozitif). Kalan orta derecede şüpheli mikrokalsifikasyon kümesi (tip 2) mevcut 9 hastadan 8'inin sonucu benign, 1'inin sonucu malign olarak bulunmuştur (%88 gerçek pozitif).



Şekil 4. Histopatolojik olarak değerlendirilen mikrokalsifikasyonların sonuçları



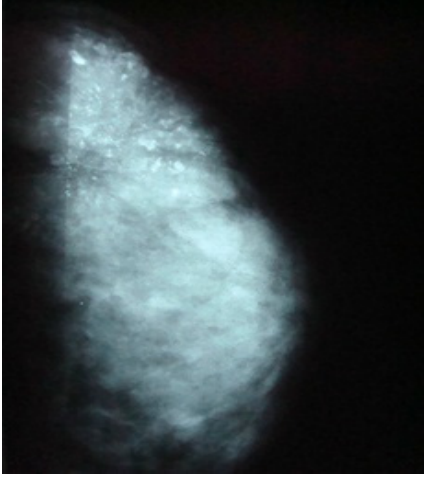
Resim 1a

Sağ meme lateral grafisi
BI-RADS 1 (benign) mikrokalsifikasyonlar



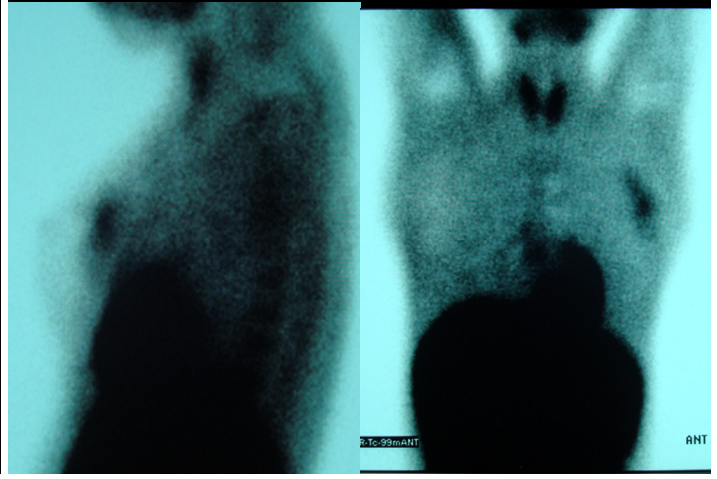
Resim 1b

Sağ meme sintimamografisinde patolojik aktivite tutulumu izlenmedi.



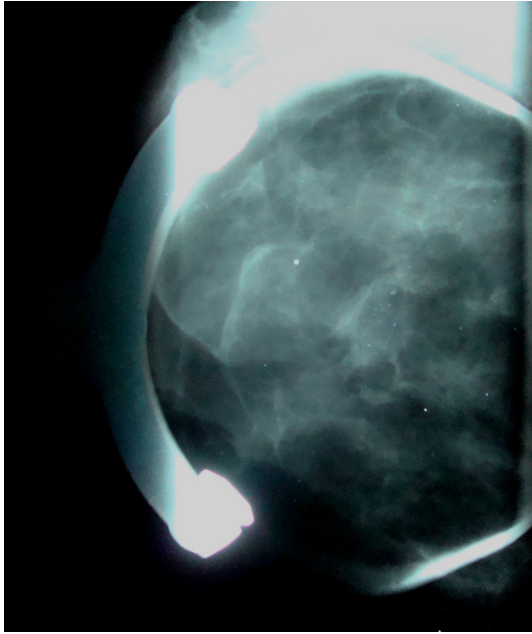
Resim 2a

Sol meme ÜDK'da segmenter BI-RADS 3(yüksek olasılıkla malign) kalsifikasyonlar



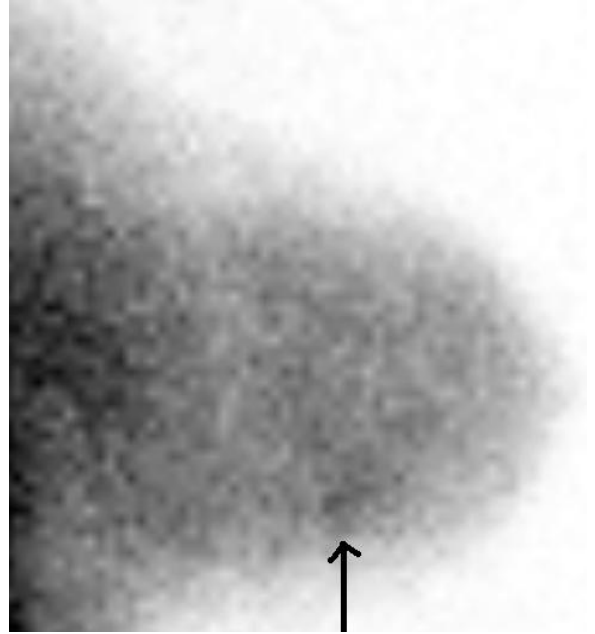
Resim 2b

Sol meme sintimamografide üstte patolojik aktivite tutulumu, patoloji sonucu invaziv duktal karsinom



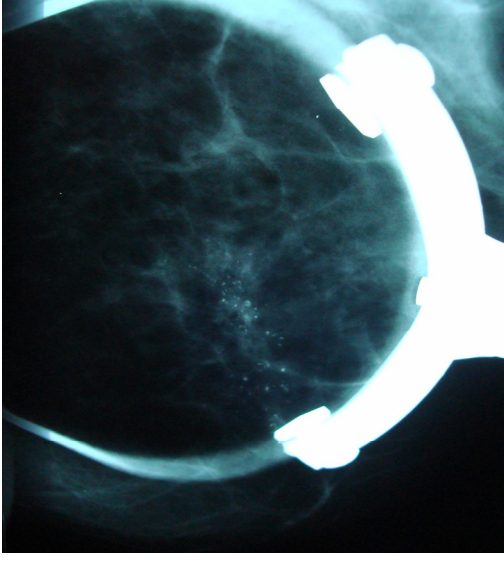
Resim 3a

Sağ meme ADK'da BI-RADS 2 (orta derecede kuşkulu) mikrokalsifikasyonlar



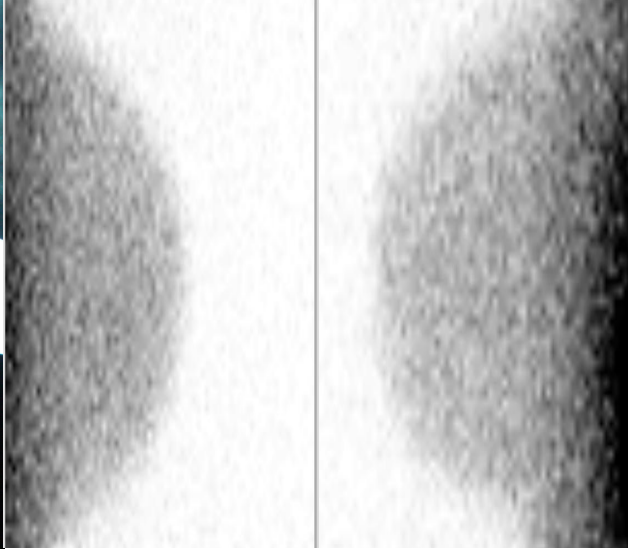
Resim 3b

Sağ meme altta patolojik aktivite tutulumu, patoloji sonucu fibrokistik değişiklik



Resim 4a

Sol meme AİK'da BI-RADS 3
(yüksek olasılıkla malign)
mikrokalsifikasyonlar



Resim 4b

Sintimamografide her iki memede patolojik
aktivite tutulumu yok. Patoloji sonucu DCİS, Gr 3

3. Tanısı Kesinleşmiş Olgular

HİSTOPATOLOJİ	MAMOGRAFİ			SİNTİMAMOGRAFİ		
	1. TİP	2. TİP	3. TİP	Aktivite Yok	Şüpheli Tutulum	Patolojik Tutulum
DCİS 3			+			+
DCİS 2			+			+
DCİS 2			+			+
DCİS 3			+			+
DCİS 3			+	-		
İnvaziv duktal karsinom Grade III			+			+
Lobüler intraepitelyal neoplazi, Atipik duktal epitelyal hiperplazi		+				+
FKD		+				+
FKD, Orta derecede duktal epitelyal hiperplazi		+			+	
FKD		+				+
FKD, Duktal epitelyal hiperplazi		+				+
FKD, Orta derecede duktal epitelyal hiperplazi		+				+
FKD, sklerozan adenozis		+				+
Şiddetli duktal epitelyal hiperplazi, radial skar		+				+
FKD		+			+	

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser tipidir. Her 8 kadından 1'i hayatının herhangi bir döneminde meme kanserine yakalanmaktadır (30). Her 2 dakikada 1 yeni meme kanseri tanısı eklenmekte, her 13 dakikada 1 kadın meme kanseri nedeni ile hayatını kaybetmektedir (84). Aile hikayesi olsun olmasın bütün kadınlar meme kanseri açısından risk altındırlar. Meme kanserli kadınların % 90'ında aile öyküsü bulunmamaktadır (30).

Memeyi değerlendirmek için ilk tercih edilen ve en uygun radyolojik görüntüleme metodu mamografidir. Mamografik taramalarla erken tanı koymanın meme kanseri mortalitesini %30-60 oranında azalttığı bilinmektedir (29). Mamografik verilere dayanılarak kuşkulu lezyonlara biyopsi yapılmakta, biyopsi yapılan vakaların da az bir kısmının histopatolojik tanısı malign olarak değerlendirilmektedir. Bu sebeplerle mamografinin sensitivite ve spesifitesini yükseltmek, gereksiz biyopsileri önlemek için noninvaziv tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (1, 22).

Palpe edilemeyen meme kanserlerinin %30-50'si sadece mikrokalsifikasyonlar ile tespit edilmektedir. Taramalarda DCİS'ların %72-90'ı mikrokalsifikasyonların tespiti sonucunda tanı almaktadır (2, 3).

Mikrokalsifikasyonlar mamografilerde sık olarak karşımıza çıkmakta olup bunların çoğunluğu benign kalsifikasyonlardır. Ancak özellikle 1mm'den küçük mikrokalsifikasyonlar erken meme kanserinin en duyarlı mamografi bulgusudur.

Mikrokalsifikasyonların yorumlanmasında radyologlar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Mikrokalsifikasyonların morfolojileri, dağılımları, kategorilerini sınıflamakta radyologlar arasındaki uyumu değerlendiren çalışmalar mevcuttur.

Kim ve arkadaşları 83 adet mamogramı değerlendirmişlerdir. Radyologlar arasında mikrokalsifikasyon morfolojisindeki uyum 0.52, dağılımdaki uyum 0.59, kategorilerdeki uyum ise 0.37 idi (85). (1 - .41 Minimal, .41 - 60 Orta, .61 - 80 Önemli, .81 - 1.00 Mükemmel Uyum)

Berg ve arkadaşları 103 adet mamografiyi karşılaştırmışlardır. Radyologlar arasındaki uyum mikrokalsifikasyonların morfolojisinde 0.36, dağılımında 0.47, kategorilerinde ise 0.37 idi (86).

Gülsün ve arkadaşları 82 hastanın katıldığı çalışmanın sonucunda radyologlar arasında mikrokalsifikasyonları değerlendirmedeki uyum morfolojide 0.31, dağılımda 0.29, kategorilerde ise 0.27 olarak bulmuşlardır (2).

Benzer bir çalışmayı Coşar ve arkadaşları da yapmıştır. Üç radyolog 83 hastanın mamografilerini değerlendirmişlerdir. Radyologlar arasındaki uyum mikrokalsifikasyonların morfolojisinde 0.37-0.50, dağılımında 0.49-0.58, kategorilerde ise 0.40-0.61 arasında değişmekteydi (87).

Yapılan çalışmaların sonuçları özellikle mikrokalsifikasyonların morfolojilerinin tanımlanmasında ve sonuç kategorizasyonunda radyologlar arasında minimal - orta derecede uyum olduğunu göstermektedir. Benign mikrokalsifikasyonlarda gereksiz biyopsiyi önlemek için noninvaziv tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda meme kanseri tanısında sintimamografi artan sıklıkta kullanılmaktadır (3, 31).

Lam ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 48 hastada mevcut 52 palpabl meme kitlesinde sintimamografinin sensitivitesini %97, spesifisitesini %79 olarak bulmuşlardır (88).

Yurdakul ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 31 hastada mevcut 31 palpabl meme lezyonunda sintimamografinin sensitivitesini %100, spesifisitesini %67 olarak belirlemişlerdir (89).

Sintimamografi ve meme US'nin meme kanserini saptamasındaki başarılarını karşılaştıran literatür çalışmaları mevcuttur.

Howarth ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları şöyle idi: US'nin sensitivitesi %68, spesifisitesi %65, sintimamografinin sensitivitesi %84, spesifisitesi %80 (90).

Klaus ve arkadaşları çalışmaları sonucunda US'nin sensitivitesini %100, spesifisitesini %48, sintimamografinin sensitivitesini %92, spesifisitesini %95 olarak bulmuşlardır (91).

Benzer çalışmaları Koukouraki ve arkadaşları (92) ile Wang ve arkadaşları da yapmışlardır (93). (Tablo 4)

Tablo 4. US ve Sintimamografinin istatistiksel sonuçlarını karşılaştıran tablo

Çalışma	Sensitivite		Spesifisite		PPD		NPD	
	SMG	US	SMG	US	SMG	US	SMG	US
Klaus ve ark.	92	100	92	48	92	52	95	100
Koukouraki ve ark.	93	87	83	87	94	95	81	70
*Wang ve ark.	83	92	88	38	95	82	64	65

* Bu çalışma sadece dens meme parankimi olan hastaları içermekte idi.

Tofani ve arkadaşları toplam 300 hastanın katıldığı bir çalışmada sintimamografinin kanseri yakalama sensitivitesini %89, spesifisitesini %83 olarak hesaplamıştır (94).

Danielson ve arkadaşları da toplam 121 olgunun katıldığı benzer bir çalışma yapmışlardır. Çalışmanın sonucunda sintimamografinin sensitivitesini %84, spesifisitesini %74 olarak değerlendirmiştir (95).

Kao ve arkadaşları 38 hastanın katıldığı çalışmada sintimamografinin sensitivitesini % 84, spesifisitesini %100 olarak bulurken (96) Tolmos ve arkadaşları 70 hastalık bir seride sintimamografinin sensitivitesini %56, spesifisitesini %87 olarak bulmuşlardır (97).

Scopinaro ve arkadaşları 449 hastanın katıldığı bir çalışmada sintimamografinin sensitivitesini %85, spesifisitesini %90, PPD %97, NPD% 61 olarak hesaplamışlardır (98).

Prats ve arkadaşları meme kanseri şüphesi olan 97 lezyonu sintimamografi ve mamografi ile karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda sintimamografinin sensitivitesi % 75, spesifisitesi % 79, PPD %74, NPD %88 'idi (99).

Taillefer ve arkadaşları 1994–1998 yılları arasında, toplam 2009 hastanın katıldığı 20 sintimamografi çalışmasını karşılaştırmışlardır (52). (Tablo 5)

Tablo 5. Taillefer ve arkadaşlarının yaptığı toplam 20 sintimamografinin istatistiksel sonuçlarının görüldüğü tablo

Total ortalama sensitivite	85% (1029 of 1218 lezyon)
Total ortalama spesifisite	89% (963 of 1086 lezyon)
Total ortalama PPD	89% (1029 of 1152 lezyon)
Total ortalama NPD	84% (963 of 1147 lezyon)

Ontario’da 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada 1994–1999 yılları arasında, 4540 hastanın katıldığı toplam 50 çalışma sonuçları karşılaştırılmıştır (52). (Tablo 6)

Tablo 6. Ontario’da yapılan toplam 50 sintimamografi çalışmasının istatistiksel sonuçlarını gösteren tablo

Total ortalama sensitivite	% 84
Total ortalama spesifisite	% 81
Total ortalama PPD	% 84
Total ortalama NPD	% 76

Palmedo ve arkadaşları sintimamografi, mamografi ve meme MRG’nin sensitivite ve spesifisitesini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda sensitivitesi en yüksek modalite meme MRG iken (%93) spesifisitesi en yüksek modalite sintimamografi idi (%66) (100). (Tablo 7)

Tablo 7. Palmedo ve arkadaşlarının sintimamografi, mamografi ve meme MRG'nin istatistiksel sonuçlarını karşılaştıran tablo

	SMG %	MG %	MRG %
Sensitivite	85	89	93
Spesifisite	66	14	21
PPD	70	49	52
NPD	83	57	75

Sampalis ve arkadaşları toplam 7 merkezden 1243 hastanın katıldığı büyük çaplı çalışma yapmışlardır. Mamografik sonuçları BI-RADS kategorisine göre sınıflandırmışlar ve hastalara sintimamografi tetkiki yapmışlardır. BI-RADS 1 ve 2, BI-RADS 3 ve 4, BI-RADS 5 mamogramları sintimamografi tetkiki ile ve gerekli olguları histopatolojik olarak da korele etmişlerdir.

Tüm olgularda sintimamografinin sensitivitesi %93, spesifisitesi %87, PPD %58, NPD %98 olarak bulmuşlardır (30) .

Gruplar içindeki sonuçlar ise tablo 8' de gösterilmiştir .

Tablo 8. Sampalis ve arkadaşlarının BI-RADS kategorisi ve sintimamografi ile korelasyonunun istatistiksel sonuçlarını gösteren tablo

BI-RADS	Gerçek pozitif %	Yalancı Pozitif %	Gerçek Negatif %	Yalancı Negatif %
B1-B2	77	12	88	23
B3-B4	88	9	91	12
B5	98	33	67	2

Karahan ve arkadaşları palpabl meme lezyonlarının benign ve malign ayırımında kontrastlı dinamik MRG ve Tc-99m tetrofosmin planar sintimamografinin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Toplam 24 hastanın katıldığı çalışmada palpabl meme lezyonlarında benign ve malign ayırımında dinamik kontrastlı MRG ve SMG'nin yüksek sensitivite ve spesifisite değerlerini birbirine benzer olarak bulunmuştur (101).

Son 15 yılda meme kanserini saptamada sintimamografiyi değerlendiren oldukça fazla miktarda çalışma yapılmıştır. Ancak izole mikrokalsifikasyonları sintimamografi tetkiki ile korele eden çalışma sayısı çok fazla değildir.

Marini ve arkadaşları izole mikrokalsifikasyon kümesi bulunan toplam 97 hastanın mamografi ve sintimamografi sonuçlarını karşılaştırmışlar ve 72 hastanın sonuçlarını histopatolojik olarak da korele etmişlerdir. Sintimamografinin sensitivitesini %96 olarak bulurken spesifisitesini %70 olarak bulmuşlardır. Yalancı pozitif oranları %30 olup nedenini hiperproliferatif meme hastalıkları ya da lokal inflamasyona bağlamışlardır (3).

Bizim çalışmamızda sintimamografinin benign ve malign mikrokalsifikasyonları saptamasındaki sensitivitesini %47, spesifisitesini %86, yalancı pozitif oranını %43, yalancı negatif oranını %57 olarak bulduk. Marini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre sensitivite düşük olmakla beraber, spesifisite iyi fakat mükemmel değildi. Yüksek yanlış pozitif oranının nedeninin hiperproliferatif meme hastalıklarından olabileceğini düşündük. Bir hastadaki yanlış negatif sonucu ise muhtemel multidrug rezistan gen varlığına bağladık.

Çalışmamız tip I (benign) mikrokalsifikasyonlarda sintimamografi tetkikinın gereksiz biyopsileri önlediğini göstermiştir. Ancak tip II (orta decede kuşkulu) izole mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde yüksek yanlış pozitif oranları nedeni ile sintimamografi tetkikinın gereksiz biyopsileri azaltmadığını göstermiştir. Tip II mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde kısa dönem mamografik takipler daha yararlı olacaktır.

Tip III (yüksek ihtimalle malign) mikrokalsifikasyonlarda ise sintimamografi tetkiki, multifokal ve/veya bilateral kanseri gösterme açısından faydalı olabilir.

ÖZET

Tarama ve Tanısal Amaçlı Mamografi Tetkiklerinde Tanımlanan İzole Mikrokalsifikasyonların Sintimamografi Tetkiki ile Korelasyonu

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser tipidir. Erken tanı ile sağ kalım arttırılmakta ve mortalite azalmaktadır.

Meme kanseri tanısı bazen sadece mikrokalsifikasyonlar ile konur. Mamografi mikrokalsifikasyonların tanısını koymakta en kabul edilebilir modalitedir. Nevar ki meme kanserini saptamada mamografinin spesifisitesi düşüktür. Radyologlar arasında izole mikrokalsifikasyonları benign – malign ayırımı her zaman kolay olmamaktadır. Bu nedenle radyologlar noninvaziv başka tanı yöntemlerine ihtiyaç duymaktadırlar.

Sintimamografi, primer olarak kardiyolojik tetkiklerden adapte olan, meme kanseri tanısında kullanılan tekniktir. Bu tetkikin biyolojik esası, radyofarmasotiklerin malign hücrelerden geçişinin normal hücrelere göre daha fazla olmasına dayanır. Son yıllarda meme kanseri şüphesi olan hastalarda sintimamografinin yararını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.

Ellidört hastaya sintimamografi tetkiki uygulandı (dört hastanın her iki memesinde de izole mikrokalsifikasyon kümesi bulunmaktaydı). Onbeş hastanın histopatolojik sonuçları da mevcuttu. Sensitivite, spesifisite, pozitif prediktiv değer, negatif prediktiv değer ve doğruluk oranları hesaplandı. Çalışmamızın sensitivitesi (% 47) Marini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre düşük olarak bulundu.

Düşük ihtimalle malign potansiyel taşıyan izole mikrokalsifikasyon kümelerinde sintimamografi tetkiki gereksiz biyopsileri önleyebilmektedir. Fakat orta derecede kuşkulu izole mikrokalsifikasyonlarda yüksek yanlış pozitif oranlar nedeni ile gereksiz biyopsilere neden olabilmektedir. Yüksek oranda malign izole mikrokalsifikasyonlarda ise sintimamografi tetkiki olası multifokal ya da bilateral kanseri saptayabilir.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, mamografi, mikrokalsifikasyon, noninvaziv, sintimamografi

SUMMARY

Correlation of Scintimammography Techniques to Isolated Microcalcifications Which Were Detected Screening and Diagnostic Mammography

Breast cancer is the most common cancer among women. Early diagnosis is very important and can improve survival time and reduce mortality.

The presence of microcalcifications is sometimes the only indication of the presence of breast cancer. Mammography is the accepted diagnostic technique to detect microcalcifications. But mammography has low specificity in the diagnosis of breast cancer. The radiologist can not agree always to distinguish between benign and malignant isolated clustered microcalcifications. Therof radiologist needed else diagnostic, noninvazive technique.

Scintimammography is a diagnostic technique that has been adapted primarily from cardiology to the eveluation of breast lesions. This tecqunice's biological principle is that radiopharmaceuticals are absorved at higher rates by malignant cells when compared with normal cells. In the last few years several studies have investigated the usefulness of scintimammography in the eveluation of patients with suspected breast cancer.

Scintimammography was performed fiftyfour women (4 women has bilateraly isoleted cluster of microcalcifications) with isoleted microcalcifications. Fifteen women had final histopathologic diagnoses. The sensitivity, specificity, predictive positive value, predictive negative value and diagnostic accurracy were calculated. In our study the sensitivity (% 47) of scintimammography was lower than the studies of Marini et. al.

In microcalcification with a low mammographic suspicion of malignancy scintimammography could be inhibited of unnecessary biopsies. But microcalcification with intermediate suspicion of malignancy had high false positive fraction. Unnecessary biopsies can be performed. In microcalcification with a high mammographic suspicion of malignancy scintimammography could be use to detect the possible presence of multifocal or bilateral cancer.

Keywords: Breast cancer, mammography, microcalcification, noninvazive, scintimammography

KAYNAKLAR

1. Karadağ D. Klinik Okült Meme Lezyonlarında Spesmen Radyografilerinin Etkinliği. *Trakya Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi* 2008, Cilt 25, Sayı 1, Sayfa(lar) 038-043
2. Gülsün M, Demirkazık F, Köksal A, Arırörek M. Meme mikrokalsifikasyonlarının BI-RADS kriterlerine göre değerlendirilmesi ve yorumcular arasındaki uyumun araştırılması. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2002, 8:358-363
3. Marini C, Cilotti A, Traino A.C, Bellina C.R, Grosso M, Armilotta N, Volterani D. Tcm – Sestamibi scintimammography in the differentiation of benign and malignant breast microcalcifications. *The Breast* 2001, 10, 306-312
4. Kopans DB, Breast Imaging. Philadelphia JB. Lippincott 1989; 220-223
5. Moon K.W, Myung S.J, Lee J.Y. US of Duktal Karsinoma İn Situ. *Radiographics* 2002, 22, 269-281
6. Junquera L.C., Corneiro J, Kelly R.O. Temel Histoloji. A Lange Medical Book. 7. Edition. Barış kitabevi 1992, sy: 543-548.
7. Murat A, Arslan A, Oğue E. Benign ve malign meme kitlelerin ayırımında renkli dupleks ultrasonografinin yeri. *Fırat Tıp Dergisi* 2005, 10 (2) : 68-71
8. Tabar L, Duffy S. W, Vitak B, Chen H.H, Prevost T.C. The Natural History of Breast Carsinoma. Amerikan Cancer Society, 1999; 86: 449-62
9. Çetin M. Meme Hastalıklarında Tanısal Görüntüleme. *T Klin J Med Sci.* 1997, 17
10. Seidman H, Mushinski M, Gelb S.et al: Probabilities of eventually developing or dying of cancer - united states 1985;35-37
11. Kosova F, Arı Z. Adipositokinler ve Meme Kanseri. *Fırat Tıp Dergisi* 2008: 22 (6): 377-384
12. Topuz E. Meme Kanseri Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1997; 2:12-17
13. Parsak C.K. Memede Fibrokistik Değişiklikler. Arşiv 2006; 15: 271
14. Cardenosa G,Sivamarakisha R, Obochovski N.A. Comparing the performance of mammographic Enhancement Algorithms: a preference study. *AJR* 2000; 175:45-51
15. İ Sayek, Temel Cerrahi, İkinci Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi 1996, 835-892
16. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. Çevikbaş U (Çev ed). Temel Patoloji. İkinci Baskı. İstanbul, Nobel ve Yüce 1995, 641
17. Üstün EE, Mamografi Atlası. İzmir, Güven-Nobel Tıp Kitabevleri 2000, 3-105
18. Cecilia L Mercado, Diane Hamele-Bena, Shara M. Oken, Cory İ. Singer, Joan Cangiarelle, Papillary lesions of the breast at percutaneous core-needle biopsy. *Radiology* 2006 238:801-808

19. Cengiz A. İn Situ Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi. *İstanbul Üniv. Tıp Dergisi*. Meme Kanser Sempozyum Dizisi No: 54. Aralık 2006; s.79-85
20. Öztöp İ, Duktal Karsinoma İn Situ. *International Journal of Hematology and Oncology* 2005,No: 4, volume: 15
21. Green A.R, Young P, Krivinskas S, Rakha E.A, Ellis İ.O. The Expression of ERalpha, ERbeta and PR in lobuler carsinoma in situ of the breast determined using laser microdissection and real time PCR. *Histopathology* 2009 Mar; 54(4): 419-27
22. Stavros AT. Breast Ultrasound, Philadelphia, USA, Lippincott Williams, Wilkins, 2004
23. Tükel S, Özcan H, Ellergezen A, Aytaç S. Mammografik pozisyonda meme ultrasonografisi. *Ankara Tıp Mecmuası* 1994, Vol. 47 723-727,
24. Moore L,Keith, Dalley F. Arthur. (çev ed) Şahinoğlu Kayıhan. Kliniğe yönelik anatomi, Nobel Tıp Kitabevi 2007, sy 73-79
25. Hagen L. Sandra, (çev ed) Akhan O, Tanısal Ultrasonografi. Güneş Kitabevi 2005, sy: 366-393
26. Türk Radyoloji Derneği, Temel Radyoloji Fiziği, Birinci Baskı. İzmir, İnan Basım. 2005, 41
27. Gold RH. The evolution of mammography, *Radiol clin North Amer*. 1992; 30:1-19
28. Oyar O, Gülsoy U.K, Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Ankara, Tisamat Basım, 2003
29. Tailler R. The role of Tc 99m Sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Semin Nucl Med*. 1999. 29: 16-40
30. Sampalis S.F, Denis R, Picard D, Fleiszer D, Martin G. İnternational prospective evaluation of scintimammography with Tc 99m Sestamibi. *The American Journal of surgey* 2003, 185, 544-549
31. Anderson I. Mammographic screening and mortality from breast cancer: malmö mammographic screening trial. *Brit J Med*. 1998 943-948
32. Miller AB, Baines CJ, To T et all. Canada National Breast Screening Study. *Can Med Assoc J*. 1992, 147: 1459-1476
33. Pollei SR, Metler FA, Barstow SA, Moradin G. Occult breast cancer: prevelance and radiographic detectability. *Radiology* 1987, 163: 459-462
34. Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mamography. *Radiology* 1992, 184: 613-617
35. Poplack SP, Tosteson AN, Groove MR, Wells WA. Mammography in 53, 803 women from the new Hampshire Mammography Network. *Radiology* 2002, 217: 832-840
36. Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, Diggles L, Venegas R, Block J, Alle K, Klein S. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*. 1994 May;178(5):491-7.

37. Feig SA. Breast masses: Mammographic and sonographic evaluation. *Radiol clin North Amer.* 1992; 30:67-92
38. Samerdar P, Paredes E.S, Grimes M.M, Wilson JD. *Radiographics* 2002; 22:19-33
39. Tükel S. Dijital Mamografi. *Tanısıl ve Girişimsel Radiology* 2002, Cilt 8, Sayı 2
40. Haygood T.M, Wang J, Atkinson E.N, Lane D. Timed Efficiency of İnterpretation of Digital and Film- Screen Screening Mamograms. *AJR* 2009; 192:216-220
41. Türk Radyoloji Derneği, Mamografi Kalite Standartları, sy 9-12
42. J. M. Boone, T. R. Nelson, K. K. Lindfors, and J. A. Seibert, Dedicated Breast CT: Radiation Dose and Image Quality Evaluation. *Radiology* 2001, 221, pp. 657
43. Park M.J, Franken E.A, Garg M. Breast Tomosynthesis: Present Considerations and Future Applications. *RadioGraphics* 2007, 27, S231-S240
44. Pissano E, Yaffe J, Martin M.D. Digital Mammography. *Radiology* 234, 353-362, 2005
45. Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CH, Nagy HM. Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography. *AJR* 2007;189: 616-623
46. Oğuz M, Aksungur E. H, Bıçakçı Y.K, Çelikleş M, Ultrasonografi, Birinci Baskı. Adana, Nobel Tıp Kitabevi 1997, 3-21
47. Mesurole B, Helou T, El-Khoury M, Edwardes M, Sutton E.J, Kao E. Tissue Harmonic Imaging, Frequency Compound Imaging, and Conventional Imaging. *J Ultrasound Med.* 2007; 26: 1041-1051
48. Yıldız A, Yılmaz M, Ak İ, Bekis R, Bozkurt F, Burak Z. Tc-99m MIBI Meme Sintigrafisi Uygulama Kılavuzu. *Turk J Nucl Med.* 2001, Vol.10
49. Töre G. Malign Hastalıkların Değerlendirilmesinde Tc-99m MIBI Sintigrafisi. *Kartal Eğitim ve Araş. Hast. Tıp Dergisi* 2004, Cilt XV: 1
50. Kim SJ, Kim IJ. Technetium-99m-Tetrofosmin Scintimammography in Suspected Breast Cancer Patients. *Med Princ Pract.* 2000; 9:282-289
51. Erdoğan S. Meme kitlelerinin değerlendirilmesinde nükleer tıp yaklaşımı. *Cerrahpaşa J Med.* 2003, 34: 219-225
52. Canadian Cancer Statics, Canadian Cancer İnstitute of Canada 2002
53. Tuncel E, Klinik Radyoloji, İkinci Baskı. Bursa, Nobel – Güneş Yayınevi 2002, 83-87
54. Siegelman E.S (çev ed) Olgun D.Ç. Body MRI. İstanbul Tıp Kitabevi 2008
55. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, Maublant J, Prats E, Stegner HE, Bourgeois P, Hustinx R, Hilson AJ, Bischof-Delaloye A. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med.* 1998 Apr;25(4):375-85.

56. Bartella L, Liberman L, Morris E.A. Nonpalpable Mammographically Occult Invasive Breast Cancers Detected by MRI. *AJR* 2006; 186:865-870
57. Oktay A. Meme MRG: Sınırlılıklar ve Yanılgılar. 29. Ulusal Radyoloji Kongresi Kurs Kitabı sy: 2-3
58. Gilles R, Meunier M. Clustered Breast Microcalcifications: Evaluation by Dynamic Contrast-Enhanced Subtraction MRI. *Journal of Computer Assisted Tomography*: January/February 1996 - Volume 20 - Issue 1 - pp 9-14
59. Oktay A. Meme Kanserinde Tanı. *Meme Sağlığı Dergisi* 2007, Cilt 3, Sayı 2, Sayfa(lar) 100-106
60. Liberman L, Bracero N, Morris E, Thornton C, Dershaw D. MRI-Guided 9-Gauge Vacuum-Assisted Breast Biopsy: Initial Clinical Experience. *AJR* 2005; 185:183-193
61. Sutton David. Textbook of Radiology and İmaging: İn the breast. Michael JM. Seventh Edition 2002, 1451-1488
62. Barbara B. B, Marek K. Jurkowski, K. Steinhof-Radwańska, Ewa Stobiecka. Evaluation of laser computer mammography (CTLM) usefulness in differentiation benign and malignant breast lesions. *Pol J Radiol.* 2008; 73(1): 27-31
63. Yılmaz M.H, Meme Kanserinde Radyolojik tanı ve değerlendirme, sempozyum dizisi No: 54. Aralık 2006; s. 27-30
64. Del Cura JL, Elizagaray E, Zabala R, Legorburu A. The use of unenhanced Doppler sonography in the eveluation of solid breast lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2005, 184: 1788-94
65. Strano S, Gombos EC, Friedland O, Mozes M. Color Doppler imaging of fibroadenomas of the breast with histopatologic correlation. *Journal of Clinical Ultrasound* 2004, . 32:317-322
66. Ohlinger R, Frese H, Schwesinger G, Schimming A, Köhler G, Papillary intrakistik carcinoma of the female breast role of ultrasonography. *Ultraschall in Med.* 2005, 26:325-328
67. Britton PD, Coulden RA. The use of ultrasound in the diagnos of breast cancer. *Clinical Radiology* 1990, 42: 399-401
68. Choi HY, Kim HY, Beak SY, Kang BC. Significant of resistive indeks in color Doppler ultrasonogram. Differentiation between benign and malignant breast masses. *Clinical İmaging* 1999, 23: 284-288
69. Algül A. Balcı P, Seçil M, Canda T. Meme kitlelerinde kontrastlı power Doppler ve renkli Doppler US: Tanısal etkinlikleri ve ayırıcı taniya katkıları. *Tanısal ve Gırşimsel Radyoloji* 2003, 9: 199-206
70. Murat A, Arslan A, Oğur E. Benign ve Malign Meme Kitlelerinin Ayırımında Renkli Dupleks Ultrasonografinin Yeri. *Fırat Tıp Dergisi* 2005, cilt 10, sayı 2, 068-071

71. Özdemir A, Özdemir H, Maral I, Konus O, Yücel S and Işık S. Differential diagnosis of solid breast lesions: contribution of Doppler studies to mammography and gray scale imaging. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2001 Vol 20, Issue 10 1091-1101
72. Cho N, Kyung W.M, Park J.S. Real Time US Elastography in the differentiation of suspicious microcalcifications on mammography. *European Radiology* 2009;19(7): 1621-8)
73. Wendie A. B, Arnoldus CL. Biopsy of amorphous breast calcifications. Pathologic outcome and yield at stereotactic biopsy. *Radiology* 2001, 221:495
74. Rozenko T, Tuğyan N, Dağ F, Ergun SA. Tru-gray zone in fine needle aspiration cytology of breast. *The Turkish Journal Pathology* 2002, 18: 44-48
75. Menteş Ö, Akın M, Balkan M, Öztürk E, Harlak A, Uğurel Ş. Palpe edilemeyen meme lezyonlarında frozen inceleme ile kalıcı kesit inceleme sonucu arasındaki ilişki ve BI-RADS kategorisinin önemi. *Yeni Tıp Dergisi* 2008 cilt: 25 Sayı: 3
76. Oysu SA, Kaya H, Güllüoğlu B, Arıbal E. Meme lezyonlarında US kılavuzluğunda vakum destekli biyopsi (mamatom) ve tru-cut biyopsi yöntemlerinin karşılaştırılması. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2004, 10: 44-47
77. E. Aksaz, T. Öncel, G. Atasoy, C. İrgil T. Yazıcı, N. İpek, D . Bitik, Ş. Tolunay. Core biyopsi açık biyopsilerin yerini alabilir mi? 350 core biyopsi olgusunun İİAB ve açık biyopsilerle karşılaştırılması. *Meme Sağlığı Dergisi* 2005 Cilt 1, Sayı 1, sy 18-21
78. Sun Z, Liang H, XU Hui-mian. Classification of breast microcalcifications: radiological-pathological correlation. *Chinese Medical Journal*. 2005, vol. 118, No.17: 1429-1435
79. Yılmaz E, Balcı P, Lebe B, Canda T, Teomete U, Pınar T. Mamografik olarak saptanan mikrokalsifikasyonların radyolojik-patolojik korelasyonu. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2000, 6: 323-327
80. Tabar L. Teaching course in diagnostik breast imaging. Mammography Education, Inc.
81. ACR Appropriates Criteria, Amerikan College of Radiology. Date of origin: 1996 Last review date: 2005
82. ACR. Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADStm). Third edition. Reston (VA): American College of Radiology; 1998
83. D' Orsi CJ. The American College of Radiology mammography lexicon: an initial attempt to standardize terminology. *AJR* 1996; 166:779-80
84. Greenlee RT, Hill- Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statics, 2001. *CA-A Cancer J Clin*. 2001; 51:15-36
85. Kim M.H, Kim H. Nonpalpabl mammographic clustered microcalcification: interobserver agreement and the positive predictive value of ACR BI-RADS lexicon and final assessment categories. *RSNA* 1999, 213:200
86. Berg W.A, Campassi C, Langenberg P, Sexton M.J. Breast imaging reporting and data system: inter and intraobserver variability in feature analysis and final assessment. *AJR* 2000; 174:1769-1770

87. Coşar S.Z, Çetin M, Tepe T.K, Çetin R, Zaralı A.C. Concordance of mammographic classifications in breast cancer diagnosis. *Clinical Imaging* 2005, 29, 389-395
88. Lam WW, Yang WT, Chan YL, Stewart IE, King W, Metreweli C. Role of MIBI breast scintigraphy in evaluation of palpable breast lesions. *Br J Radiol.* 1996 Dec;69(828):1152-8.
89. Yurdakul G, Mustafa K, Alparstan A, Boga H. The use of Tc-99m Sestamibi imaging in patients with breast masses: a complementary adjunct to ultrasonography and mammography. *Annals of Medical Sciences* 1997;6(1):33-39.
90. Howarth D, Sillar R, Lan L. Technetium-99m sestamibi scintimammography: the influence of histopathological characteristics, lesion size, and the presence of carcinoma in situ in the detection of breast carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1999. 26(11):1475-81.
91. Klaus AJ, Klingensmith WC 3rd, Parker SH, Stavros AT, Sutherland JD, Aldrete KD. Comparative value of 99mTc-sestamibi scintimammography and sonography in the diagnostic workup of breast masses. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Jun;174(6):1779-83.
92. Koukouraki S, Koukourakis MI, Vagios E, Velidaki A, Tsiftsis D, Karkavitsas N. The role of 99m Tc-sestamibi scintimammography and colour Doppler ultrasonography in the evaluation of breast lesions. *Nucl Med Commun.* 2001 Nov;22(11):1243-8.
93. Wang HC, Sun SS, Kao A, Lin CC, Lee CC. Comparison of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography and ultrasonography in the diagnosis of breast cancer in patients with mammographically dense breast. *Cancer Investigation* 2002; 20(3): 318-23
94. Tofani A, Sciuto R, Semprebene A, Festa A, Pasqualoni R, Giunta S, Mottolose M, Benevolo M, Botti C, Maini CL. 99Tcm-MIBI scintimammography in 300 consecutive patients: factors that may affect accuracy. *Nucl Med Commun.* 1999 Dec;20(12):1113-21
95. Danielsson R, Bone B, Gad A, Sylvan M, Aspelin P. Sensitivity and specificity of planar scintimammography with 99mTc-sestamibi. *Acta Radiol.* 1999 Jul;40(4):394-9
96. Kao CH, Wang SJ, Liu TJ. The use of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses. *Eur J Nucl Med.* 1994, 21(5):432-6
97. Tolmos J, Cutrone JA, Wang B, Vargas HI, Stuntz M, Mishkin FS, Diggles LE, Venegas RJ, Klein SR, Khalkhali I. Scintimammographic analysis of nonpalpable breast lesions previously identified by conventional mammography. *J Natl Cancer Inst.* 1998 3;90(11):846-9
98. Scopinaro F, Schillaci O, Ussof W, Nordling K, Capoferro R, De Vincentis G, Danieli R, Ierardi M, Picardi V, Tavolaro R, Colella AC. A three center study on the diagnostic accuracy of 99mTc-MIBI scintimammography. *Anticancer Res.* 1997, 17(3B): 1631-4
99. Prats E, Aisa F, Abos MD, Villavieja L, Garcia – Loper F, Asenjo MJ, Razola P. Mammography and 99mTc-MIBI scintimammography in suspected breast cancer. *J Nucl Med.* 1999 Feb;40(2):296-301.

100. Palmedo H, H. Bender, F. Grünwald, P. Mallmann, P. Zamora, D. Krebs, H. J. Biersack. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours. *Eur J Nuc Med.* 1996; 23:940-946
101. Karahan İ.Ö, Tutuş A, Kula M, Çoşkun A, Canöz Ö, Yılmaz Z. Palpabl meme lezyonlarının benign ve malign ayrımında kontrastlı dinamik MRG ve Tc-99m tetrafosmin planar sintimamografinin (SMG) etkinkliğinin karşılaştırılması. *Tanısai ve Girişimsel Radyoloji* 2001, cilt 7,sayı 2, sayfa 170-176