

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Nermin TUNÇBİLEK

**MAMOGRAFİK VASKÜLER KALSİFİKASYON
VE
RADYOTERAPİ İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gökhan KARATAŞ

EDİRNE – 2013

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki tüm aŐamalarda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Nermin TUNÇBİLEK'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı başkanımız Sn. Prof.Dr. Ercüment ÜNLÜ olmak üzere, Sn. Doç.Dr. Hakan GENÇHELLAÇ, Sn. Doç.Dr. Osman TEMİZÖZ, Sn. Yrd.Doç.Dr.Sedat TUNCEL ve Sn. Yrd.Doç.Dr. Bekir ÇAğLI'ya teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ	3
MEMENİN GENEL ANATOMİSİ	4
MEME KANSERLERİNDE HİSTOPATOLOJİ	7
MEME KANSERİNDE EVRELEME	8
MEME GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	10
MEMENİN BENİGN KALSİFİKASYONLARI	13
ATEROSKLEROZ	14
MEME KORUYUCU CERRAHİ ve RADYOTERAPİ	15
GEREÇ VE YÖNTEM	17
BULGULAR	24
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR	44
ÖZET	46
SUMMARY	48
KAYNAKLAR	50
EKLER	

KISALTMALAR

ACR	: American College of Radiology
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AS	: Ateroskleroz
CC	: Craniocaudal (Kraniokaudal)
DKIS	: Duktal Karsinoma In Situ
KT	: Kemoterapi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LKIS	: Lobüler Karsinoma In Situ
MAK	: Meme Arteryal Kalsifikasyonu
MG	: Mamografi
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MLO	: Mediolateral Oblik
MR	: Manyetik Rezonans
Post-RT	: Radyoterapi sonrası
Pre-RT	: Radyoterapi öncesi
RT	: Radyoterapi (Radiotherapy)
TNM	: Tümör Nod Metastaz
US	: Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada prevalansı en yüksek kanser tipi olan meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malign tümördür. Kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %30'u meme kanseridir. Akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra kadınlarda kansere bağlı ölümlerin % 18'ini meme kanseri oluşturmaktadır (1).

Meme kanserlerinde ilk kullanılan tedavi yöntemi radikal mastektomi olmakla birlikte sonraki yıllarda cerrahi yeniliklere paralel modifiye radikal mastektomi ve sonrasında meme koruyucu cerrahi+radyoterapi (MKC+RT) ön planda kullanılmıştır. Tanısal yöntemlerin gelişmesi sonucu meme kanserinin erken evrede yakalanabilmesiyle MKC ile tedavinin daha yaygın olarak yapılmasına olanak sağlamıştır. 1990'lı yıllardaki çalışmalarda prognoz açısından MKC sonuçları modifiye radikal mastektomi sonuçları ile eşdeğer olarak bildirilmiştir. MKC yapılan olgularda cerrahi sonrası RT standart uygulanan bir tedavi yöntemidir (2,3).

Radyoterapi vasküler endotelinde sitokinlerin, büyüme faktörlerinin rol oynadığı inflamatuvar bir süreci tetikleyerek uzun dönemde ateroskleroz gelişimine neden olan çok basamaklı bir süreçtir (4). Radyoterapi vasküler sistemde akut ve kronik dönemde çeşitli etkiler oluşturmaktadır.

Malignite nedeniyle baş boyun bölgesine RT almış olgularda karotid vasküler sistem direkt ve/veya indirekt olarak radyasyon etkisi altında kalmaktadır. Baş boyun kanserli olgularda RT almış ve almamış olgularda iskemik stroke oranları karşılaştırıldığında RT ile 10 yıl sonrasında inme riski artışı arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır (5).

Meme arteriyal kalsifikasyonları (MAK) tarama amaçlı yapılan mamografilerde (MG) sıklıkla rastlanmaktadır ve damar trasesinde lineer hiperdensiteler olarak görülmektedir.

Meme arteryal kalsifikasyonların görülme sıklığı yaş ile paralel olarak artmaktadır. Meme arteryal kalsifikasyonları 50 yaş altında %9.1 oranında görülürken, 65 yaş üzeri popülasyonda %9-17 insidansa sahiptir (6). Birçok genel popülasyon üzerinde yapılan çalışmalarda MAK ile hipertansiyon, diabet, kardiovasküler hastalık (KVH) ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır (7). Meme arteryal kalsifikasyonları görülen olgularda diabet ve hipertansiyon gibi koroner arter hastalıklarının görülme sıklığının daha fazla olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (8,9).

Biz bu çalışmada MKC yapılan ve sonrasında RT almış olguların RT öncesi ve RT sonrası mamografilerini karşılaştırarak RT'nin meme vaskuler yapılarına etkisi olup olmadığını ve uzun dönemde komorbidite üzerindeki etkilerini araştırmayı hedefledik.

GENEL BİLGİLER

MEMENİN EMBRİYOLOJİSİ

Meme bezi embriyolojik gelişimi farklı hücre tipleri arasındaki etkileşimi içeren çok sıralı bir dizi olaydan meydana gelir (10). Bu etkileşimler büyüme faktörleri ve hormonlar gibi birtakım sistemik ve lokal faktörler tarafından düzenlenir. Başlangıçta gelişme aynı türün erkek ve kadınlar arasında aynıdır (11).

Gebeliğin dördüncü haftasında aksilladan medial uyluk orta hatta doğru uzanan kurvilineer hat üzerinde süt çizgisi veya meme çıkıntısı denilen ektodermal kalınlaşma meydana gelir. Bu meme bezi gelişiminin ilk morfolojik kanıtıdır. Normal insanda gelişimsel olarak meme çıkıntısı meme bezinin geliştiği dördüncü interkostal seviye dışında kaybolur (12). Bazen bu basamakta yaşanan aksama nedeniyle en sık aksillada olmak üzere aksilladan inguinal bölge düzeyine dek aksesuar meme dokusunun gelişmesine yol açar. Aksesuar meme dokusu (polimasti) veya meme başı (polithelia) normal meme lokalizasyonunun süperioru ya da inferiorunda bulunabilir. Aksesuar meme dokusundan da meme kanseri gelişmesi açısından risk taşımakta olup görüntülemeye dikkat edilmesi gerekmektedir (13).

Diğer birçok memeli türlerde çoklu eşleştirilmiş meme bezleri karın, göğüs ve kasık bölgeleri boyunca gelişir. Eşleştirilmiş bezlerinin sayısı memeli türler arasında büyük ölçüde değişir ve her bir doğumdaki yavruların sayısı ile ilgilidir. Gebeliğin beşinci haftasında meme çıkıntısı ektoderm kalıntısı çoğalmaya başlar ve primer meme tomurcuğu adını alır. Primer tomurcuk yedinci hafta boyunca dermis altında aşağıya doğru solid divertikül olarak büyümeye başlar. 10. haftasında primer tomurcuk dallanmaya başlar 12. haftada sonunda yetişkin meme meme lobülleri dönüşecek ikincil tomurcuğa dönüşür. Gebelik süresince tomurcuklarda uzama ve dallanma devam eder. 20. haftada tomurcuklar içinde küçük

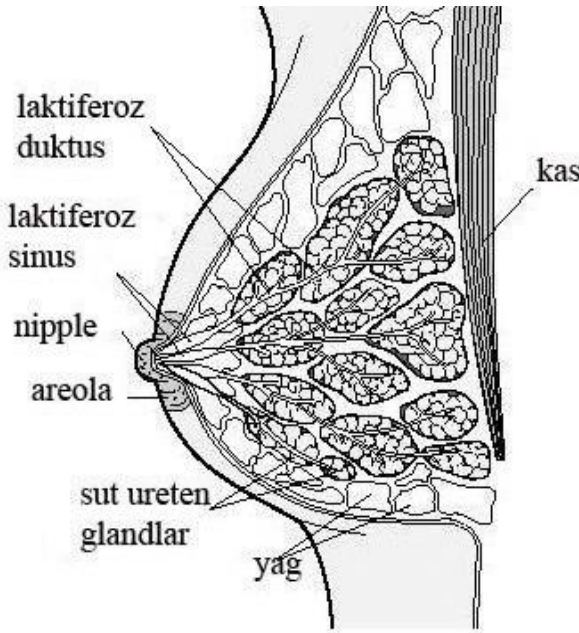
lümenler gelişir ve laktifer duktusları oluşturmak için uzar ve birleşirler. Meme tomurcuklarının kanallaşması ve laktifer duktusların formasyonu fetal dolaşıma giren progesteron, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü, östrojen, prolaktin, adrenal kortikoidler, ve triiyodotironin gibi plasental hormonlar tarafından indüklenir. Doğumda glanduler dokuda her biri bir adet laktifer duktus içeren ortalama 15-20 adet lob oluşur. Meme desteklemek için deri i yüzeyi ve Cooper ligamanları memeyi pektoralis major fasyasına yapıştırır. Laktifer duktuslar retroerolar ampullaya konverjan Şekilde drene olmaktadır. Meme bezinin her bir 15-20 lobu bu meme ukurana açılan ampuller ağzı vardır. Bu düzeyde ektodermin içsel uyarısı sonucu bu alanı çevreleyen mezoderm gelişerek sirküler ve longitudinal oryantasyonlu düz kas liflerinden oluşan meme başını oluşturur. Areola gebeliğin 5. ayında ektodermden oluşur. Areola Montgomery tüberkülleri (areola yağlanmasını sağlayan yağ bezleri) dahil olmak üzere diğer epidermal bezleri içerir (12).

Meme gelişimi 3 ana döngüye uğrar. İlk aşama doğum ve ergenlik arasında meme stroma ve glandüler dokusunun giderek artışıdır. Meme bezlerinin gelişimi embriyolojik dönemde başlar ve erişkin kadında postpartum laktasyon döneminde tamamlanır (12). Yenidoğanda prolaktin uyarısına bağlı geçici salgı sonrasında, meme bezleri ve nispeten basit mimarisi ergenliğe kadar pasif kalır. Bu süre içerisinde, destek stromal yapı ve kanallar bireysel vücut büyüklüğü artışı ile doğru orantılı olarak büyür ancak lobular gelişme oluşmaz. Telarş, ergenlik başlangıcında meydana gelen yağ ve periduktal bağ dokusu birikiminde ve duktal sistemin uzama ve kalınlaşmasında hızlı büyümedir. Duktal büyüme dolaşımdaki östrojen, büyüme hormonu ve prolaktin etkisi altında oluşur ve progesterondan bağımsızdır. Ergenlik başlangıcında başlayan gelişme genel olarak 20 yaş civarında tamamlanır. Gebelik oluşursa, bezler farklılaşmalarını tamamlayarak ve intralobuler dallanan duktuslar içeren salgı alveollerini oluşturarak fonksiyonel olgunluğa erişirler. Olgunlaşma dolaşımdaki progesteron, östrojen, prolaktin ve plasental laktojen düzeylerinin sürekli artışına bağlı gerçekleşir. Alveol epitel hücreleri postpartum dönemde laktasyon sürdürmek için gerekli sitoplazmik organeller biriktirmeye başlar (14).

MEMENİN GENEL ANATOMİSİ

Meme orjinini epidermisten alan, süt salgılayan, yağlı doku ve glanduler doku içeren apokrin bezdir. Erkeklerde rudimenter ve fonksiyonsuzdur. Meme içinde bulunan glandüler doku ve yağ dokusu oranı kişiden kişiye farklılık gösterir. Menopoz başlangıcında (strojen düzeylerinde azalma nedeniyle) glandüler doku azalıp yağ dokusu göreceli miktarı artar.

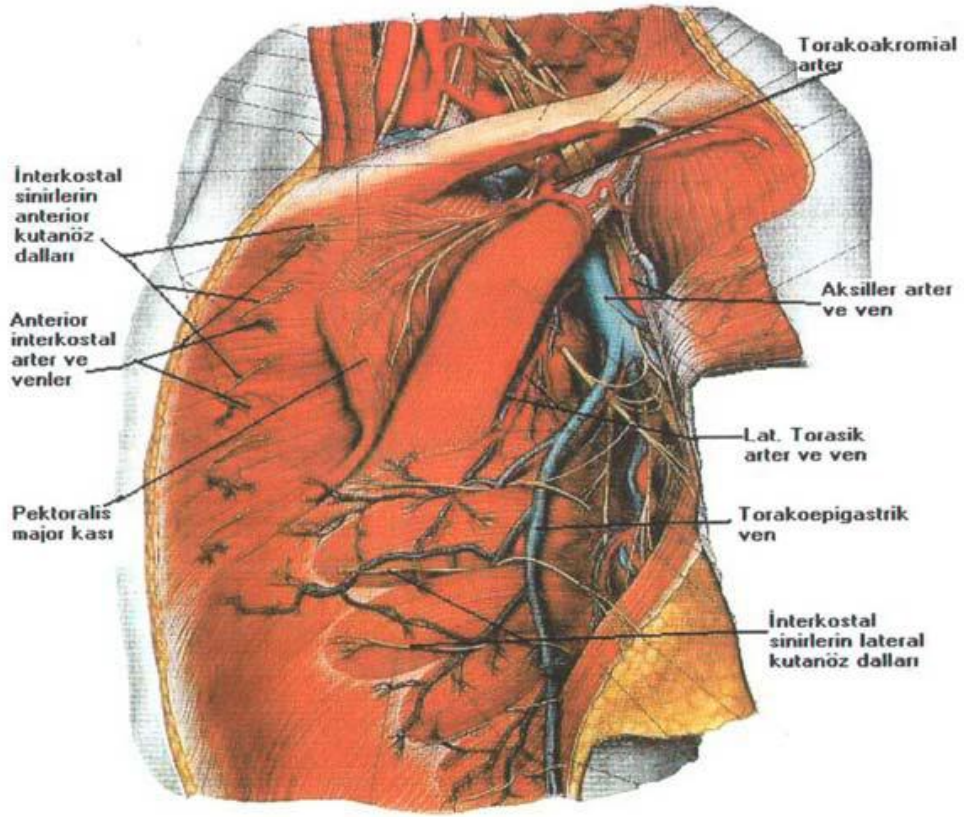
Meme tabanı ikinci ve altıncı kaburgalar arasındaki pektoralis major kası üstünde nonpototik şekilde uzanır. Memenin yaklaşık dörtte üçü pektoralis major kası üzerinde olup, altta kısmen serratus anterior ve eksternal oblik kasları, dışta serratus anterior, içte ise rektus kılıfının üst kısmını örter. Bez ilk 1840 yılında Astley Cooper tarafından tariflenen asıcı bağlar ile pektoralis major fasyasına bağlanmıştır. Cooper ligamanları memeyi deri iç yüzeyi ile pektoralis major fasyasına yapıştırır. Ligamentler gergin olmadığından meme doğal hareketlerine izin verir. Bu ligamentlerin yaş ve zamanla gevşemesi sonucu memede pitozis meydana gelir. Meme alt kutbu üst kutbuna göre daha dolgundur. Spence'in kuyruğu oblik olarak aksilla medial duvarı içine uzanır ve meme kitleleri genellikle üst dış uçta yerleşim göstermektedir. Meme ucu midklavikuler hat lateralinde dördüncü kaburga seviyesinde meme altı kırışıklığı üstünde uzanmalıdır. Genç erişkinde iyi gelişmiş memede ortalama memesternal çentik ölçümü 21-22 cm dir (15). Memenin anatomisi şekilde gösterilmiştir (Şekil 1)



Şekil 1. Sagittal kesitte normal memenin glandüler ve duktal anatomisi (16)

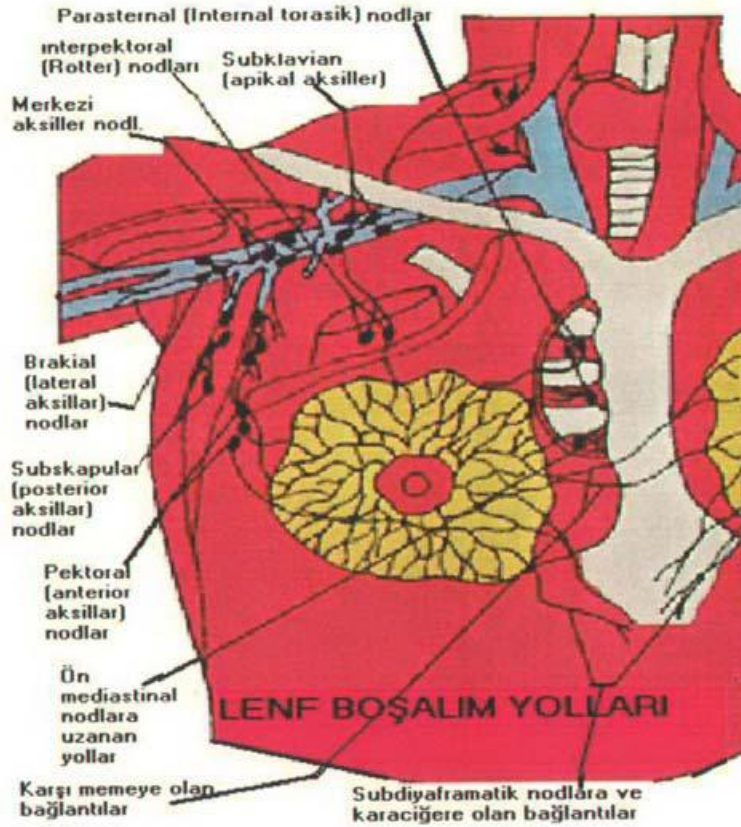
Meme cilt kan akımı meme parankimi besleyen daha derin damarları ile iletişim içindeki subdermal pleksusa bağlıdır. Meme arterial beslenmesini internal mamarian perforan dalları, torakoakromial arter, serratus anterior damarları, lateral torasik arter ve 3-8. interkostal perforan arterlerin terminal dallarından almaktadır (15).

Meme venöz drenajı temel olarak ipsilateral aksiller vene ve kısmen internal torasik venedir (17). Memenin vasküler anatomisi ve inervasyonunu sağlayan sinirler şekilde gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Memenin vasküler anatomisi ve innervasyonunu sağlayan sinirlerin dağılımı (16)

Metastatik yayılımda temel bir görev aldığı için memenin lenfatik drenajı oldukça önemlidir. Meme başı, areola ve glandüler dokunun lenfatik drenajı subareolar lenfatik pleksus ile toplanır. Memenin dış yan ve kısmen alt bölümlerinin lenfatik drenajı aksiller lenf nodlarına olup lenf yapımının yaklaşık % 75'ini içermektedir. Ayrıca bu bölgenin lenfatik drenajı anterior pektoral, interpektoral, deltopektoral, supraklavikular ya da inferior derin servikal lenf nodlarına da gerçekleşebilir. Memenin medial bölgesinin lenf drenajı parasternal lenf nodlarına, karşı meme lenfatik sistemine ya da inferior frenik (abdominal) lenf nodlarına olur. Aksiller lenf nodlarında toplanan meme lenfi, üst ekstremitiyi drene eden subklaviyan lenfatik trunkusa, parasternal lenf nodlarında toplanan lenf ise bronkmediastinal trunkusa drene olur. Genellikle bu lenfatik trunkuslar baş ve boyunu drene eden juguler lenfatik trunkusa dökülür. Juguler lenfatik trunkus kısa bir segment olup sağda sağ lenfatik duktusa, solda ise torasik duktusa drene olur. Bununla birlikte, birçok hastada bu duktuslar direkt olarak internal juguler ven ve subklaviyan ven bileşkesine açılarak brakiosefalik vene dökülür. Bazı olgularda ise bu venlerin hepsine ayrı ayrı drenaj gerçekleşebilir (18). Memenin lenfatik drenajı şekilde gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Memenin lenfatik drenajının şematik görünümü (19)

MEME KANSERLERİNDE HİSTOPATOLOJİ

Meme kanseri preinvaziv ve invaziv olarak ikiye ayrılır. Preinvaziv kanserler duktal karsinoma in situ (DKİS) ve lobüler karsinoma in situ (LKİS) olarak ayrılmaktadır. İnvaziv tümörler ise invaziv duktal karsinoma (IDK), invaziv lobuler karsinoma (ILK), medüller karsinoma, tubuler karsinoma, musinöz karsinoma, adenokistik karsinoma, invaziv mikropapiller karsinoma, metaplastik karsinoma ve primer nöroendokrin küçük hücreli karsinomlardır (20).

Preinvaziv Tümörler

Duktal karsinoma in situ (DKİS) meme duktus hücrelerinde kontrolsüz büyüme olarak tanımlanabilir. Bu nedenle, bazı uzmanlar DKİS'in prekanseröz bir durum olduğuna inanmaktadır. Bazıları ise, atipik hiperplazi ötesinde herhangi bir hücresel değişikliği kanser olarak sınıflandırmaktadır. Tarama amaçlı MG'nin artan kullanımı DKİS saptanmasında dramatik bir artışa yol açmıştır. Duktal karsinoma in situ, noninvaziv meme kanserleri içinde en sık görülen tip olup Amerika Birleşik Devletlerinde saptanan tüm yeni meme kanseri

vakalarının yaklaşık % 15'i oluşturmaktadır. Duktal karsinoma in situ vakalarının %90'ı doğrusal, kümelenmiş, segmental, fokal veya karışık dağılımlı şüpheli mikrokalsifikasyonlar olarak mamografi ile tespit edilmektedir. Duktal karsinoma in situ, komedo (kribriform, mikropapiller, papiller, solid) ve nonkomedo alt tiplerine ayrılır. Histolojik olarak yapılan bu ayırım DKIS progresyonu veya lokal nüks olasılığı hakkında ek prognostik bilgi sağlamaktadır (20).

Lobüler karsinoma in situ (LKIS) memenin lobul ya da loblarındaki süt üreten hücrelerin anormal değişimlerinden gelişmektedir. İnvaziv kanserlere oranla çok daha az görülmekte olup (Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 4.200 yeni vaka) invaziv kansere dönüşme riski DKIS'dan daha azdır. Ayrıca lobüler intraepitelyal neoplazi olarak adlandırılan, LKIS aslında çoğu tip uzmanı tarafından kanser ya da premalign lezyon olarak kabul edilmemekte olup bunun yerine invaziv meme kanseri riski olan kadınları tanımlayan bir işaret olarak görülmektedir. Genellikle birden fazla lezyon olup sıklıkla iki taraflıdır. Genellikle meme biyopsisinde rastlantısal olarak tespit edilmekte olup nadiren klinik veya mamografik bulgu göstermektedir (20).

İnvaziv Kanserler

İnvaziv meme kanserinde en sık görülen ve tüm hastaların %50'sini oluşturan histopatolojik tip IDK'dır. Duktal hücrelerin solid gruplar oluşturduğu, nekrozun nadir ve çoğunlukla in situ komponentin eslik ettiği meme kanseri tipidir. Daha nadir görülen diğer histopatolojik tipler; ILK, medüller karsinoma, tubuler karsinoma, musinöz karsinoma, adenokistik karsinoma, invaziv mikropapiller karsinoma, metaplastik karsinoma ve çok daha nadir görülen primer nöroendokrin küçük hücreli karsinomadır. ILK prognostik açıdan IDK ile benzerlik göstermekteyken, tubuler, meduller ve musinöz karsinoma IDK'dan daha iyi prognoza sahiptirler (21).

MEME KANSERİNDE EVRELEME

Meme kanseri evrelemesinde AJCC 2002 (American Joint Committee on Cancer) evreleme sistemi kullanılmaktadır ve TNM (Tümör-Nod-Metastaz) sınıflamasına göre yapılmaktadır (22).

Meme Kanserinde Evreleme AJCC'ye göre Meme Tümörlerinin TNM Sınıflaması

Primer Tümör Boyutu (T) : T ölçümünde tümörün en büyük çapı göz önüne alınır.

TX: Primer tümör saptanamıyor

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: Karsinoma in situ

Tis (DKİS): Duktal karsinoma in situ

Tis (LKİS): Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget): Meme başının tümörsüz Paget hastalığı (tümör ile ilişkili Paget hastalığında sınıflama kitle boyutuna göre yapılır)

T1: Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az olan tümörler

T1mic: En büyük boyutu 0.1 cm veya daha az mikroinvazyon

T1a: En büyük boyutu 0.1 cm'nin üzerinde ancak 0.5 cm'den az

T1b: En büyük boyutu 0.5 cm'nin üzerinde ancak 1 cm'den az

T1c: En büyük boyutu 1 cm'nin üzerinde ancak 2 cm'den az

T2: Tümörün en büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük

T3: Tümörün en büyük boyutu 5 cm'den büyük

T4: Herhangi bir boyutta ancak göğüs duvarına veya cilde direk yayılım

T4a: Pektoral kası tutmayan göğüs duvarı yayılımı

T4b: Ciltte ödem ('peau d'orange' dahil) veya ülserasyon yada aynı taraf meme cildinde satelit deri nodülleri

T4c: T4a ve T4b'nin birlikte olması

T4d: İnflamatuar karsinom

Bölgesel lenf bezleri (N):

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor

No: Bölgesel lenf bezi metastazı yoktur

N1: Mobil, ipsilateral aksiller nod (lar) a metastaz

N2: Birbirine yada diğer yapılara fikse ipsilateral aksiller nod (lar) a metastaz

N3: Ipsilateral internal mamarial nod (lar) a metastaz

Uzak metastaz (M):

Mx: Uzak metastazın varlığı değerlendirilemiyor

Mo: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz (ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastaz dahil) var (22)

Meme Kanserinde TNM Evrelemesi

Evre 0: Tis N0 M0

Evre 1: T1 N0 M0

Evre 2A: T0 N1 M0

T1 N1 M0

T2 N0 M0

Evre 2B: T2 N1 M0

T3 N0 M0

Evre 3A: T0-2 N2 M0

T3 N1-2 M0

Evre 3B: T4 N0-2 M0

Evre 3C: Herhangi bir T N3 M0

Evre 4: Herhangi bir T herhangi bir N M1 (22) .

MEME GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Mamografi

Mamografi, kadınlarda meme kanseri tarama ve tanısında yüksek sensitiviteye sahip görüntüleme yöntemidir. Memeyi oluşturan dokuların radyolojik görünüm farklılıklarından yararlanır. Fibröz doku, duktal ve glandüler yapılar yüksek dansitede, yağ dokusu düşük dansitede izlenir. Mamografik olarak lezyonlar belirli özelliklerine göre tanımlanmakta olup malign lezyonların sınırları düzensiz ve silik, marjinleri spiküle görünümdeyken, benign lezyonlarda iyi sınır, lobüle ve düzgün kontur daha sıklıkla izlenmektedir. Mamografi memenin makro ve mikrokalsifikasyonlarını görüntülemeye duyarlılığı en yüksek olan tetkiktir. Mamografide dens meme dokularında duyarlılık az olup yağdan zengin meme dokularında duyarlılık fazladır. Meme koruyucu cerrahili olgularda izlenen skar dokularında ve meme implantı bulunan kadınlarda MG'nin tanısal duyarlılık oranları düşüktür (23).

Tanısal ve tarama amaçlı rutin MG'ler iki planda çekilmekte olup grafilere meme dokusu medialde sternuma, lateralde latissimus dorsi anterior sınırına, süperiorda aksilla apeksi ve klavikulaya, inferiorda ise inframammarian katlantının aşağısına kadar dahil edilmelidir. Meme sıkıştırılarak yeterli kompresyon sağlanarak superpozisyon gibi MG de değerlendirmeyi etkileyecek teknik hatalar giderilir. Rutinde mediolateral oblik (MLO) ve kraniokaudal (CC) grafilere çekilir. Tarama MG'sinde veya tanısal MG'de şüphelenilen dansiteler saptandığı takdirde rutin çekim protokolüne ilaveten modifiye projeksiyonlar, spot kompresyon ve magnifikasyon gibi grafilere eklenilerek MG'nin tanısal doğruluğu artırılır. Mediolateral oblik grafide meme pektoralis majör kasının düzlemine paralel komprese edilir, X-ışını yönü ise memenin süperomedialinden inferolateraline doğru yönlendirilerek çekim

gerçekleştirilir. Mediolateral oblik grafide özellikle üst dış kadranı, aksiller kuyruğu çok iyi göstermekte olup diğer projeksiyonlardan daha fazla meme dokusu görüntü alanına girmektedir. Subareolar, santral ve medial meme dokusu CC grafide iyi bir şekilde görüntülenir (24).

Çalışmalarda, MG'nin meme kanseri tanısını daha erken bir aşamada artırdığı gösterilmiştir. Birçok randomize çalışmada 50-69 yaş arası tüm kadınlara rutin tarama MG çekiminin gerekliliği konusunda tutarlı verilere dayanarak, güçlü bir görüş birliğine varılmıştır. Ancak çalışmalar sonucu 40-49 yaş arası ve 70 yaşın üzerindeki popülasyonda rutin tarama ve tarama sıklığı açısından ortak bir görüş birliğine varılamamıştır (25-28).

Amerikan Tıp Derneği, Amerikan Kanser Derneği, Amerikan Radyoloji Koleji, Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji, Ulusal Kanser Enstitüsü ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı rutin tarama başlangıcını 40 yaş olarak tavsiye etmektedir. Aile Hekimleri American Akademisi 40 yaş ve üstü kadınlar için 1-2 yılda bir tarama MG önermektedir (23). Buna karşın, Birleşik Devletler Önleyici Hizmetler Görev Gücü, Amerikan Hekimler Koleji ve Kanada Peryodik Sağlık Tarama Görev Gücü rutin tarama başlangıcını 50 yaş olarak önermektedir. Grupların çoğu açıkça meme kanseri taramasının hangi yaş aralığında durması gerektiğini belirtmemiştir (29). Birleşik Devletler Önleyici Hizmetler Görev Gücü mamografi taramasını 74 yaşına kadar yapılmasını önermektedir (26). Amerikan Radyoloji Koleji yaş ve/veya komorbiditeler temelinde yaşam beklentisi 5-7 yıl olana kadar taramaya devam edilmesini önermektedir (27).

Tanısal MG meme başı akıntısı veya fokal ağrı gibi meme semptomları olan, ele gelen kitle gibi anormal klinik bulguları olan, ya da tarama MG'sinde tespit edilen mamografik anormalliği olan kadınlara uygulanmaktadır. Tanısal MG lezyonun morfolojisini göstermek için farklı ek projeksiyonlara veya US kullanımının gerekip gerekmediğine karar verebilecek olan bir radyoloğun doğrudan denetimi altında yapılmalıdır. Tanısal MG'de modifiye projeksiyonlar, lateral grafi, spot kompresyon, magnifikasyon veya yuvarlamalı grafi gibi ek mamografik incelemeler yapılmaktadır (24).

Ultrasonografi

Ultrasonografi palpabl bir lezyonun varlığında ya da MG'de saptanan fokal bir lezyonun varlığında lezyonun kistik-solid ayırımında ve solid lezyonun karakterizasyonu açısından kullanılan temel görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografinin avantajı hem yoğun ve hem yağlı memeyi iyi bir şekilde değerlendirilebilmesidir (30).

Ultrasonografi'nin temel endikasyonları arasında ele gelen anormallik, MG'de fokal abnormalite, meme ağrısı, meme başı akıntısı, biyopsisi yapılmamış lezyonların takibi (çoğunlukla meme görüntüleme ve arşivleme sisteminde-3 lezyonlar), şüpheli veya malign nodülü olan hastalarda lezyonun yaygınlığının belirlenmesi, şüpheli veya malign lezyonu olan hastalarda bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi ve girişimsel işlemlere rehberlik sayılmaktadır (31).

Memenin US ile değerlendirilmesinde yüksek çözünürlüklü lineer transduserlar kullanılmaktadır. Daha iyi yakın alan çözünürlükleri nedeniyle 7-12 MHz frekanslı transduserler tercih edilmektedir (32). Günümüzde gelişen teknolojiyle meme US'de 14-18 MHz frekanslı transduserler rutinde kullanılmaktadır.

Ultrasonografi, bazı uluslararası rehberlerde meme kanseri taramasında MG'ye ek bir yöntem olarak önerilmekle birlikte, meme kanserinde tarama amaçlı primer modalite olarak tek başına önerilmemektedir. Glandüler doku oranı yoğun memede MG'de yalancı negatiflik oranı glandüler doku oranı düşük olanlara göre daha fazladır. Özellikle glandüler doku oranı fazla olan memelerde tek başına kullanılan MG'ye göre US+MG kullanımının meme kanser saptama oranını artırdığı bildirilmektedir (31-37).

Ultrasonografinin dezavantajı operatöre bağımlı olması, zaman alıcı bir yöntem olması ve mikrokalsifikasyonları tespit edememesidir. Operator bağımlı olmasından dolayı yalancı pozitiflik oranı yüksektir (38).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Mamografi ve US memenin temel görüntüleme yöntemleridir. Ancak bazı lezyonlarda meme görüntülemesinde manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılmaktadır. Yüksek yumuşak doku kontrastı, kesitsel ve multiplanar görüntülemeye izin vermesi, iyonize radyasyon içermemesi nedeniyle meme MR bazı lezyonlarda daha üstün bir modalitedir. Ancak tek başına problem çözücü olarak kullanılmamalıdır. Okült meme kanserinde, multisentrik-multifokal ayrımında veya rezidüel maligniteyi görüntüleyebilmesi, dinamik kontrastlı incelemelere olanak sağlaması, tüm meme hacmi ve göğüs duvarını görüntüleme yeteneği ile meme kanseri görüntülenmesinde seçilmiş olgularda MG'yi tamamlayıcı bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (39). Yüksek riskli olgularda ise MR tarama amaçlı kullanılabilir. Memenin malign lezyonlarının saptanmasında duyarlılığı diğer yöntemlere göre oldukça yüksektir. Kontrastlı dinamik çalışmaların eklenmesi ile duyarlılık ve özgüllük değerleri yükselmektedir. Son yıllarda hızlı görüntüleme sekanslarının

geliştirilmesi, software ve postprosesing teknolojisindeki gelişmeler ile uygulamaya giren spektroskop ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerin kullanılması ile özgüllük değerleri daha da yükselmektedir (40).

MEMENİN BENİGN KALSİFİKASYONLARI

Memenin tipik olarak, biyopsi gerektirmeyen benign kalsifikasyonları arasında; dermal kalsifikasyonlar, vasküler kalsifikasyonlar, lusent merkezli kalsifikasyonlar, yumurta kabuğu kalsifikasyonlar, kaba veya patlamış mısır kalsifikasyonlar, büyük çubuk benzeri kalsifikasyonlar, yuvarlak ve noktasal kalsifikasyon, kalsiyum sütü kalsifikasyonları, sütür kalsifikasyonlar ve distrofik kalsifikasyonlardır sayılmaktadır (41).

Cilt veya dermal kalsifikasyonlar genellikle meme periferinde özellikle inferior, posterior ve medial yönlerde, lusent merkezli küresel kalsifikasyonlar olarak tanımlanır (42).

Vasküler kalsifikasyonlar sıklıkla yaşlı kadınlarda, mamografilerde görülen aterosklerotik, arteryal kalsifikasyonlardır. Tipik olarak iki paralel çizgi ya da demir yolu görünümündedir. Bazen arteryal kalsifikasyonu DKIS' in lineer kalsifikasyonundan ayırmak zor olabilir. Memenin arteryal kalsifikasyonları diabetes ve hiperparatiroidizm ile ilişkili olabilir (43). Meme vasküler kalsifikasyon varlığı artmış kardiyovasküler hastalık risk profillerine sahip kadınların tespiti için kullanılabilmesine dair çalışmalar mevcuttur (44).

Yumurta kabuğu kalsifikasyonlar bir kürenin yüzeyinde biriken kalsiyum olarak görünür ve incedir. Yumurta kabuğu kalsifikasyonlarının duvarları lusent merkezli kalsifikasyonlardan daha incedir. Yumurta kabuğu kalsifikasyonun iyi huylu bir bulgu temsil etmek tüm çevresinin tamamen kalsifiye olmasına gerek yoktur. Yağ nekrozu yumurta kabuğu kalsifikasyon ile sonuçlanabilmesine rağmen, kist duvarı kalsifikasyonu yumurta kabuğu kalsifikasyonlarının en sık nedenidir (45).

Kaba veya patlamış mısır kalsifikasyonları fibroadenomların involüsyonu ve hyalin dejenerasyonu ile ilişkilidir. Kalsifikasyonlar genellikle fibroadenomun periferinden başlayarak santrale doğru ilerler. Fibroadenomlar mamografi tarafından fark edilebilecek bir kitle olmadan tamamen kalsifiye olabilir (46).

Büyük çubuk benzeri veya sekretuar kalsifikasyonlar duktal sistemin eksenleri boyunca seyreden duktal sekresyonların kalsifikasyonu olup periferden kalsifiye olmaya başlarsa santrale lusent olabilir. Genel olarak, malign kalsifikasyonlara göre daha kaba ve geniştir (genellikle çapı > 1 mm). Büyük çubuk benzeri kalsifikasyonlar genellikle bilateral ve diffüz olup sekretuar hastalık, plazma hücreli mastit ve kanal ektazisi ile ilişkilidir (41).

Noktasal tarzda kalsifikasyonlar, iyi sınırlı sferik kalsifikasyonlardır. Punktat kalsifikasyonlar genellikle çapı 0.5 mm'den az olanlar için tanımlanmıştır. Yuvarlak kalsifikasyonlar değişik boyutlu iyi huylu küresel kalsifikasyonlar olup 1 mm'den küçükse lobüllerin asinilerinde meydana gelir. İzole punktat kalsifikasyon kümesi kesinlikle yakın takip hatta biyopsi gerektirir (46).

Kalsiyum sütü, özellikle magnifiye CC ve gerçek lateral (mediolateral) projeksiyonlarda, mamografi sırasında kolaylıkla teşhis edilebilen iyi huylu bir süreçtir. Kraniokaudal projeksiyon dikey x-ışını ile görüntüleme olduğundan kalsiyum sütü kötü sınırlı ve is lekisi gibi görünür. Magnifiye görüntülerde kalsifikasyonlar keskin sınırlı, hilal şekilli, yarım ay, kurvilineer ya da lineer gibi karakteristik kalsiyum sütü şeklinde görülür (47).

Sütür kalsifikasyonu genelde bilinen bir cerrahi bölgede meydana gelen doğrusal ya da boru şeklinde kalsifikasyonlardır. Sütür kalsifikasyonlar olasılıkla katküt sütürler gibi rezorpsiyonu geç olan sütürlerin kalsifikasyon için oluşturduğu ortam nedeniyle meydana gelir. Sütür kalsifikasyonları benign meme biyopsi yapılmış olanlar ile karşılaştırıldığında radyasyon tedavisi geçirmiş kadınlarda daha sık görülür. Radyasyon tedavisi gecikmiş doku iyileşmesi ile sonuçlanır ve muhtemelen sütür rezorpsiyon zamanınıda uzatmaktadır. Kalsifiye dikiş malzemesi en erken ameliyat sonrası 2 yıl içinde mamografide belirgin hale gelir (48).

Distrofik kalsifikasyonlar cerrahi ya da radyasyon sonucunda kaba, düzensiz, 0.5 mm den büyük olup sıklıkla merkezi lusenttir (49).

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz (AS), büyük ve orta boy arterlerin duvarlarında asimetrik ve fokal olarak ortaya çıkan, temel olarak intima tabakasında oluşan, damar lümeninde daralmaya yol açan kalınlaşmadır (50).

Epidemiyoloji

Medikal, girişimsel ve cerrahi tedavideki ilerlemelere rağmen, aterosklerotik hastalık gelişmiş ve gelişmemiş ülkelerde ölümlerin en önemli nedenidir (51).

Amerika Birleşik Devletlerinde koroner arter hastalığı yılda 400,000 'den fazla ölüm ile yaklaşık her 6 ölümden 1'ine neden olmaktadır. Her yıl yaklaşık 785,000 Amerikalı ilk kez miyokard infarktüsü geçirmekte olup 470,000 Amerikalı'da ise tekrarlayan atak izlenmektedir (52).

Etiyoloji

Aterosklerozun etiyolojisi bilinmemektedir, ancak aterosklerotik plak ilerlemesine katkıda bulunan birden fazla faktör vardır. Bunlar genetik ve kazanılmış faktörlerdir.

Ateroskleroz gelişiminde koagülasyon, inflamasyon, lipid metabolizması, intimal hasarı ve düz kas hücre proliferasyonu gibi süreçler yer almaktadır. Bu süreçleri etkileyen faktörler aterosklerozu yavaşlatabilir veya hızlandırabilir. En yaygın risk faktörleri aile öyküsü, hiperlipidemi, cinsiyet, metabolik hastalıklar (diabetes mellitus vb), sigara, hipertansiyon ve antioksidanların eksiklikleri vardır (53).

Patogenez

Ateroskleroz, arter ve arteriollerin intimasında fibröz-yaglı plakların oluşumu ile karakterizedir. En sık etkilenen bölgeler: ana karotis arterinin bifurkasyonu, karotis arterinin sifonu, proksimal orta serebral arter, distal vertebral arter, proksimal basiler arter ve arkustan ayrılan ana damarların başlangıçlarıdır (54). Bu bölgelerde, intimada küçük yağ birikintileri olarak başlayan aterosklerotik lezyonlar düz kas hücreleri ve makrofaj içeren kalın intimal plaklara dönüşürler. Yağ dolu düz kas hücreleri (köpüksü hücreler) AS'nin ilk lezyonları olarak kabul edilirler. Bu dönemde yağlı birikintiler obstrüksiyona ya da herhangi bir semptomu yol açmaz. Lezyonlar 10 yaşından sonra birçok çocuğun aortasında izlenebilir ve gelecekteki AS riski hakkında bir fikir vermez. Ancak erken yaşlarda koroner arterlerde görülmesi AS olasılığını artırır. Fibröz plaklar, intimal kalınlaşma ile birlikte giden ileri evre AS'nin en karakteristik lezyonlarıdır (55).

Koroner, karotis, serebral, renal arterler ve aorta en sık tutulan damarlardır. Alt ekstremitte arterleri de hastalığa duyarlıdır. Aterosklerotik plaklar damar lümeninde pıhtı oluşumunu başlattığında ve kan akımını bozduğunda yaşamı tehdit eden akut koroner sendrom ve inmeye yol açar (56).

MEME KORUYUCU CERRAHİ VE RADYOTERAPİ

Meme koruyucu cerrahi (aynı zamanda lumpektomi yada geniş lokal eksizyon olarak adlandırılmaktadır) evre 1 veya evre 2 hastalığı bulunan kadınların yaklaşık %70'i tarafından mastektomiye tercih edilen bir tedavi yöntemidir (57,58).

Meme koruyucu cerrahi hemen her zaman memenin RT'si ile takip edilen iki aşamalı tedavinin ilk adımıdır. Meme koruyucu cerrahi yapılan olgular ile mastektomi yapılan olgular arasında genel sağkalım arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (59).

Birçok çalışma kombine tedavi sağkalım oranlarının total mastektomi ile aynı olduğunu göstermektedir. Meme korunur ve seçilen uygun kriterler ile memede tümör nüksü riski 5 yıllık takiplerde yaklaşık % 5 ve 10 yıllık takiplerde yaklaşık % 10'dur. Memede tümör nüksü olan hastaların bir kısmında kurtarma mastektomisi yapılır. Ortalama sağkalım oranları eşit olan mastektomi veya meme koruyucu seçen hastalar için toplam lokal kontrol oranları aynıdır. Radyoterapi olmadan meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen hastalarda 5 yılda en az % 30 lokal nüks oranı varken, iyi sınırlı küçük tümörü olan hastalar için (yaklaşık% 20) daha düşüktür (59,60).

Günümüzde invaziv meme kanserinde MKC sonrası standart yaklaşımlar tüm meme 45-50 Gy RT sonrası tümör yatağına ek 10-15 Gy doz verme şeklinde iken DKİS'de sadece tüm memeye 45-50 Gy verilmektedir (61).

Radyoterapiden kaçınan hastalarda yüksek lokal nüks riski nedeniyle düşük sağ kalım oranları mevcuttur. Meme koruyucu cerrahi sonrası RT genellikle en fazla 6-7 hafta kadar süren günlük tedaviden oluşmakta olup 25 fraksiyonda verilmektedir. Günde bir kez olmak üzere haftada 5 kez uygulama yapılmaktadır. Bu durum küçük bir tümörü olsada bazı hastalar için mastektomiye meme koruyucu cerrahiden daha pratik bir seçenek yapılabilir (62).

Meme koruyucu cerrahi meme boyutuna göre büyük tümörü olan, multisentrik hastalığı bulunan veya RT sonrası lokal nüksü bulunan hastalar için kontrendikedir. Ayrıca RT ciddi kollajen vasküler bozukluğu olan kadınlarda nispeten daha kötü kozmetik sonuçlar oluşturabileceğinden kontrendikedir (63).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 15/12/1999-10/07/2009 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde meme kanseri nedeniyle MKC olan ve ardından RT alan 123 kadın olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak başlanmış olup 22/02/2012 tarihli, TÜTF-GOKAEK 2012/179 protokol kodlu etik kurul kararı ekte sunulmuştur (Ek-1).

Tüm olgular MKC ve RT tedavisi almış olup Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında rutin kontrol mamografi yapılmıştır. Çalışmaya sadece MKC ve RT tedavisi almış rutin kontrol MG çekilmiş hastalar dahil edilmiştir. Çalışma kapsamına MKC sonrası RT yapılan olgularda RT sonrası en az 2 yıl geçme şartı arandı. 2 yıldan daha kısa süreye sahip olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca kişisel özgeçmiş bilgilerine ulaşılamayan olgular çalışma kapsamına dahil edilmedi. Cerrahi öncesi dönemde rutin olarak tüm olgularda yaş, sigara, diyabet, hipertansiyon, kardiyak hastalıklar, malignite ve inme gibi kronik hastalıkları sorgulayan kişisel özgeçmiş formu doldurulmuştu.

Aralık 2001-Temmuz 2011 tarihleri arasında başvurmuş olan olguların mammografi görüntüleri, Radyoloji Anabilim Dalında bulunan tam alanlı digital mammografi 'Selenia Digital Mammography System' (2008 Lorad, Hologic, USA) cihazının digital arşivi MIMS'ten (Mammography Image Management Solutions) iş istasyonuna geri çağırılarak veya eski konvansiyonel mamografi filmleri incelenerek değerlendirilmiştir.

Selenia dijital mammografi sistemde direkt dönüştürücü teknoloji mevcuttur. Bu sistem ile ışık diffüzyonu elimine edilerek görüntü kalitesi artırılmaktadır.

Mammografi çekiminde görüntüleme alanı (Field of view / FOV) 24x29 cm olup hemen hemen tüm meme dokusu bu alana yerleştirilebilmektedir ve tek bir ekspoşur ile görüntü elde edilebilmektedir. Tam alanlı digital mammografide 26-31 mAs, 55-75 kVp aralığında x-ışınları kullanılarak görüntüler elde edilmiştir. Bu sistemde meme için otomatik kompresyon sistemi kullanılmış olup kompresyon gücü meme kalınlığı ve fibroglandüler doku dağılımına bağlı değişkenlik göstermektedir (CC pozisyonlarda 80-123 Newton, MLO pozisyonlarda 81-183 Newton).

Tam alan dijital mammografi ile değerlendirilen tüm olgularda her iki memeye standart CC ve MLO pozisyonlarda olmak üzere görüntüler elde olunmuştur. Gerekli görülen olgularda tanısal amaçlı ek grafipler (spot kompresyon, magnifikasyon, aksiller, mediolateral, yuvarlamalı iç ve dış kadran görüntüleri) alınmıştır. Dijital mammografi arşiv sisteminde mammografi görüntüleri 1/3 oranında sıkıştırılarak arşivlenmekte ve bilgi kaybı olmaksızın görüntüler geri çağırılabilir. Digital mammografi görüntüleri Barco MGD 521 M, 2x2.5 K medikal monitörde değerlendirilmiştir. Bu monitör digital mammografi görüntülerini sergilemek için tasarlanmış 5 Megapiksel çözünürlüğe sahip medikal monitördür. Sistemde modülasyon transfer fonksiyonu daha iyi olup daha iyi bir parlaklık ve kontrast oranı sağlamaktadır.

Mamografi ve Meme Arteryal Kalsifikasyon Değerlendirilmesi

Radyoloji Anabilim Dalında bulunan tam alanlı digital mammografi 'Selenia Digital Mammography System' (2008 Lorad, Hologic, USA) cihazının digital arşivi MIMS'ten (Mammography Image Management Solutions) iş istasyonuna geri çağırılarak ve konvansiyonel MG'leri incelenerek yeniden değerlendirilmiştir. Konvansiyonel MG'ler olguların kendilerinden istenerek veya hastane arşivinden temin edilerek değerlendirilme yapılmıştır. Mamografiler MAK yönünden aynı radyolog tarafından yeniden değerlendirildi.

Mamografi ile görülebilen vasküler kalsifikasyonlar arterlerin orta tabakasında görülmekte olup Mönckeberg kalsifikasyonları olarak adlandırılır. Bu kalsifikasyonlar genellikle yaygın ve ince olup periferik arterlerin duvarlarını çevreleyerek arter duvarında sertliğe neden olarak damar elastisitesini kısıtlar. Bu durum arteri gerilmeye dayanıksız hale getirmektedir (64). Meme arteryal kalsifikasyonları arter duvarı longitudinal görüntülendiğinde bir konik periferinde iki paralel lineer kalsiyum depozisyonu ya da arter transvers kesildiğinde kalsifik halka olarak saptanır (65).

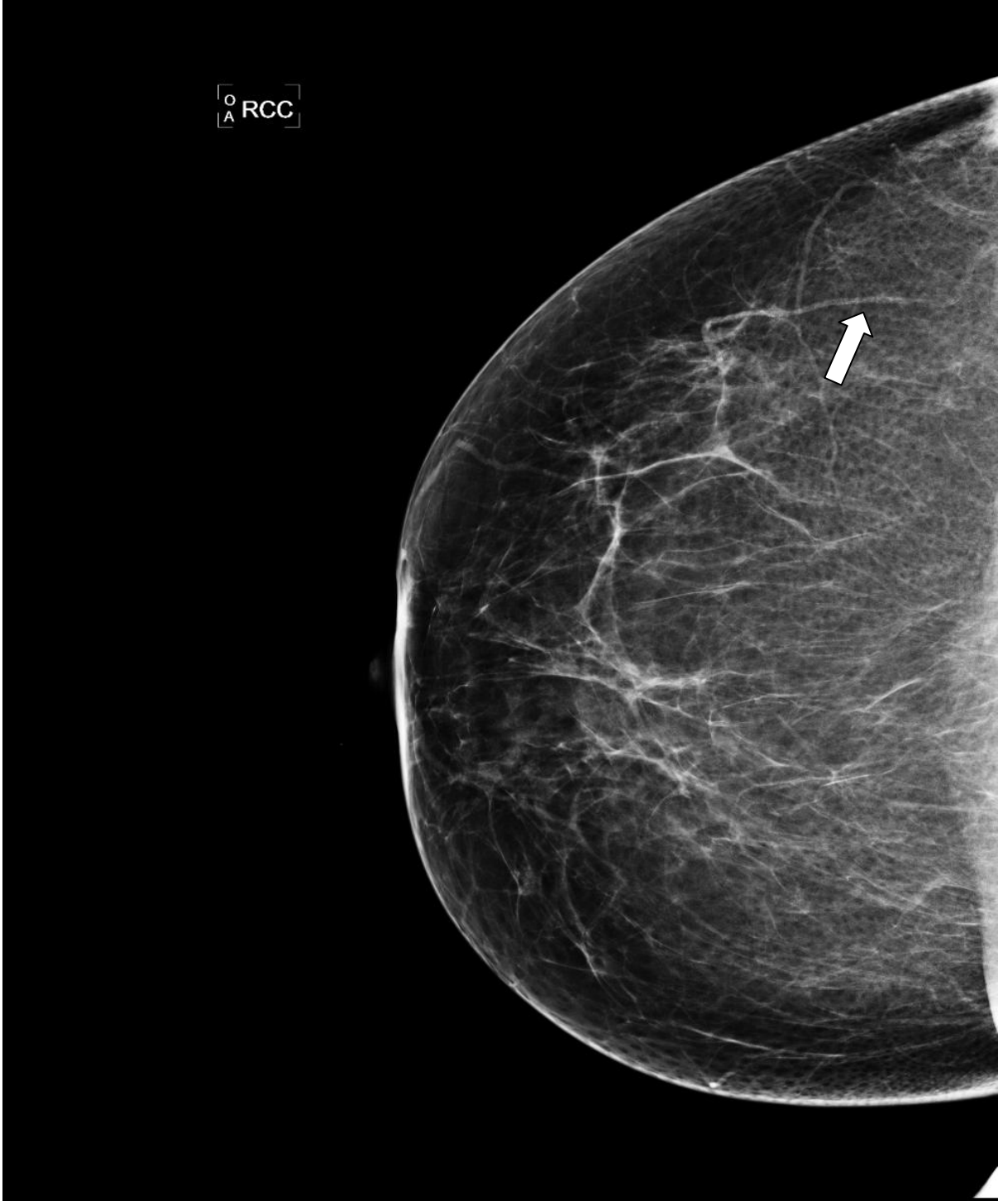
Mammografik olarak saptanan MAK'lar literatüre göre sıfırdan üçe kadar derecelendirildi (66).

Grade 1 hafif: Arter veya arterler hafifçe kalsiyum tarafından çevrelenmiş (Şekil 1).

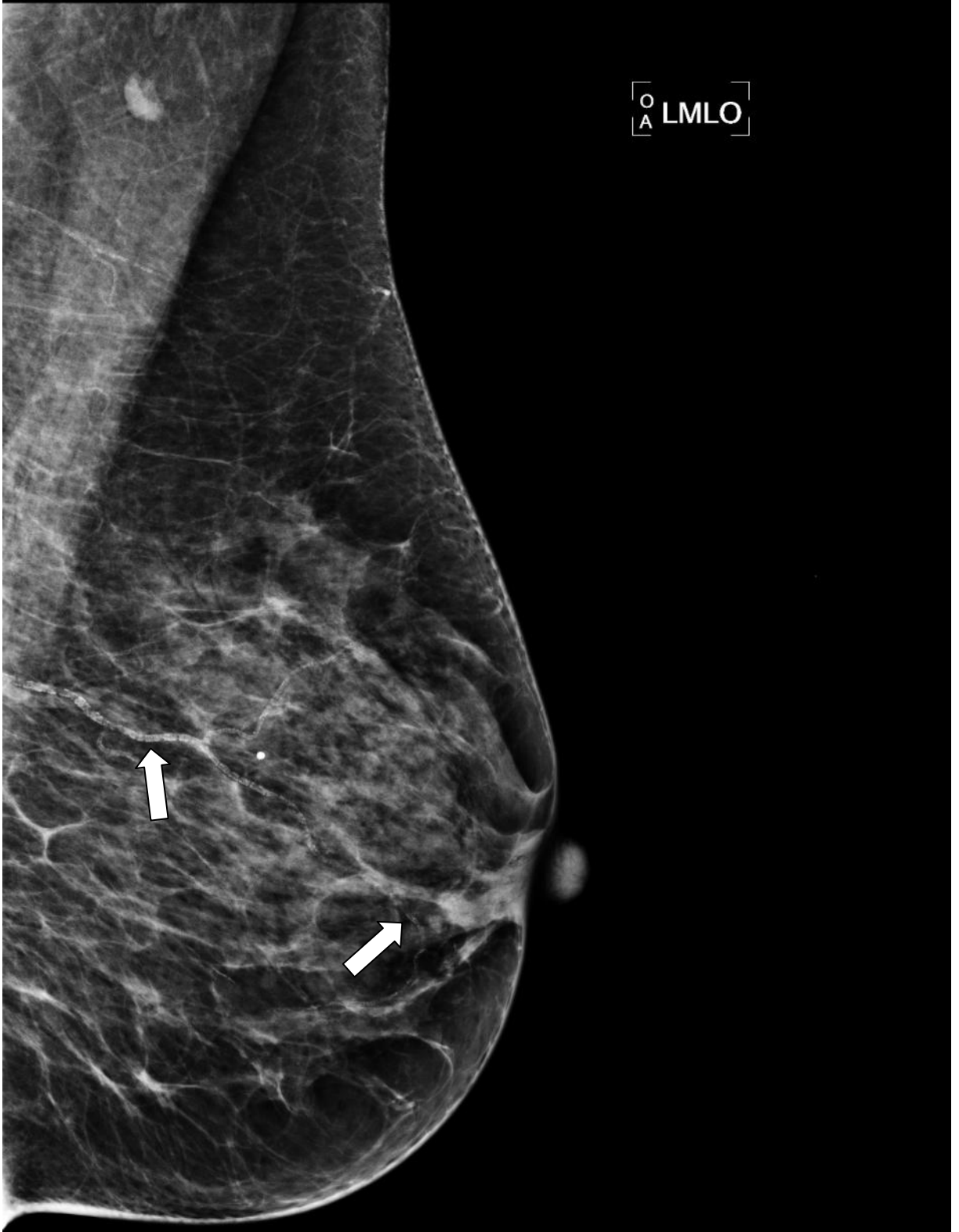
Grade 2 orta: Arter veya arterler belirgin olarak kalsiyum tarafından çevrelenmiş (Şekil 2).

Grade 3 şiddetli: Arter veya arterler belirgin ve kalın bir sütun halinde kalsiyum tarafından çevrelenmiş (Şekil 3).

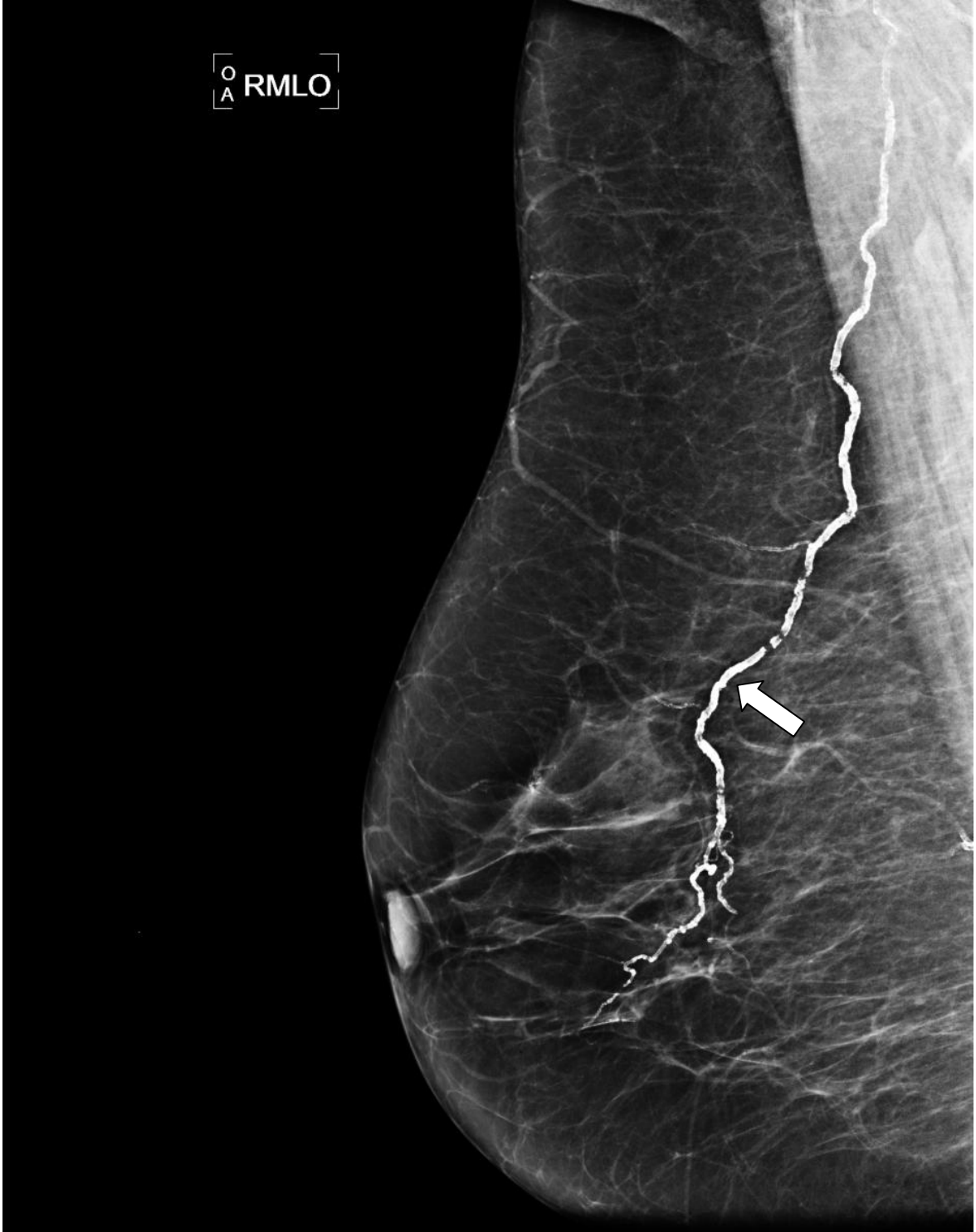
Bu derecelendirme sistemi ile tüm olguların RT öncesi ve sonrası mamografileri MAK açısından değerlendirilerek kaydedilmiştir.



Şekil 1. Grade 1 meme arteryal kalsifikasyonu



Şekil 2. Grade 2 meme arteryal kalsifikasyonu



Şekil 3. Grade 3 meme arteryal kalsifikasyonu

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olan veriler için karşılaştırmalarda eşleştirilmiş t testi ve bağımsız gruplarda t testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Normal dağılıma uygun olmayan verilerde ise Wilcoxon T ve Mann-Whitney U testleri ile analizler gerçekleştirildi ve tanımlayıcı istatistikler medyan (%25-%75 persantil) biçiminde gösterildi. RT süresi ile MAK artışı arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman Korelasyon analizi kullanıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde STATISTICA paket programı kullanıldı (Lisans no: AXA507C775506FAN3). Tüm istatistiksel testlerde $p < 0.05$ anlamlılık seviyesi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan olguların yaş ortalaması 30-76 arasında değişmekte olup ortalama 48 idi. Çalışmaya katılan 123 olgunun tümünde primer meme kanseri tanısı mevcut olup MKC+RT tedavisi almıştı (Tablo 1).

Olguların RT tedavileri üzerinden geçen süre minimum 3 yıl, maksimum 13 yıl arasında değişmekteydi (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların ortalama yaşı ve radyoterapi sonrası geçen süre

	Yaş	RT sonrası süre (yıl)
Minimum	30	3
Maksimum	76	12
Ortalama	48	7
Standart sapma	8,872	2,4

RT: Radyoterapi

Olgularda eşlik eden sistemik hastalıklar araştırıldığında 14 olguda (%11,4) HT, 11 olguda (%8,9) birden çok, 1 olguda (%0,8) kronik karaciğer hastalığı, 1 olguda (%0,8) kronik böbrek hastalığı, 1 olguda (%0,8) hipotroidi, 1 olguda (%0,8) hipertroidi olduğu görüldü. Kalan 94 olguda (%76,4) ise herhangi bir sistemik patoloji görülmedi (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya alınan olgularda eşlik eden komorbit hastalık oranı

Komorbit hastalık	Sayı	Yüzde (%)
Yok	94	76,4
Hipertansiyon	14	11,4
Birden çok	11	8,9
Karaciğer	1	0,8
Böbrek	1	0,8
Hipertiroidi	1	0,8
Hipotiroidi	1	0,8

Çalışmaya alınan 123 olgunun 20'si (%16,3) sigara kullanmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya alınan olgularda sigara kullanım oranı

	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Sigara kullanan	20	16,3
Sigara kullanmayan	103	83,7

Olgularda MKC ve RT yapılan memenin RT öncesi dönemde MAK açısından karşılaştırıldığında MAK 9 olguda (%7,3) saptanmış olup, 114 olguda (%92,7) MAK saptanmamıştır (Tablo 4).

Olgular karşı memede MAK açısından karşılaştırıldığında RT öncesi dönemde MAK 9 olguda (%7,3) saptanmış olup 114 olguda (%92,7) saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Mamografik olarak radyoterapi öncesi meme arteryal kalsifikasyonu saptanan kişi sayısı

	Pre-RT MAK (+) olgu sayısı	Toplam	Yüzde (%)
MKC yapılan meme	9	123	7,3
Karşı meme	9	123	7,3

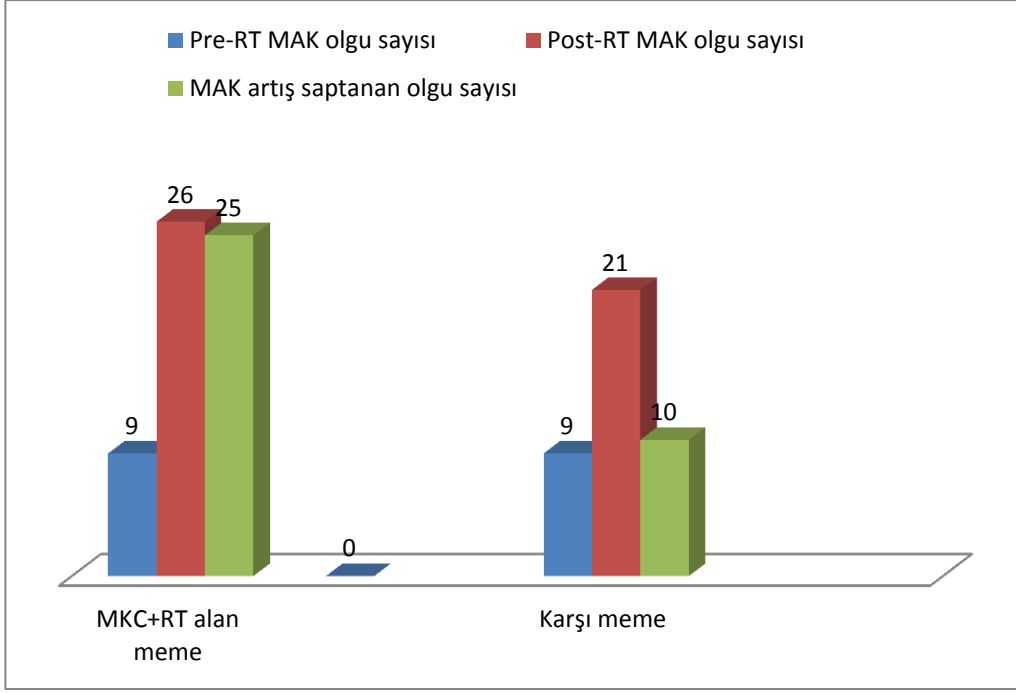
Pre-RT: Radyoterapi öncesi, **MAK:** Meme Arteryal Kalsifikasyonu, **MKC:** Meme Koruyucu Cerrahi.

Olgularda MKC ve RT yapılan memenin pre-RT ve post-RT MAK açısından karşılaştırıldığında 25 olguda (%20,3) MAK artışı mevcut olup bu olgulardan 7'sinde (%5,7) heriki memede MAK artışı saptanmıştır. Olgularda MKC ve RT almış taraftaki MAK artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 5, Şekil.4).

Tablo 5. Her iki memenin radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrası mamografilerinde meme arteryal kalsifikasyonu artışı

	Pre-RT MAK olgu sayısı	Post-RT MAK olgu sayısı	MAK artış saptanan olgu sayısı	Yüzde (%)
MKC+RT alan meme	9	26	25	% 20,3
Karşı meme	9	21	10	% 8,1

Pre-RT: Radyoterapi öncesi, **Post-RT:** Radyoterapi sonrası, **MAK:** Meme Arteryal Kalsifikasyon, **MKC:** Meme Koruyucu Cerrahi.



Pre-RT: Radyoterapi öncesi, **Post-RT:** Radyoterapi sonrası, **MAK:** Meme Arteryal Kalsifikasyon, **MKC:** Meme Koruyucu Cerrahi.

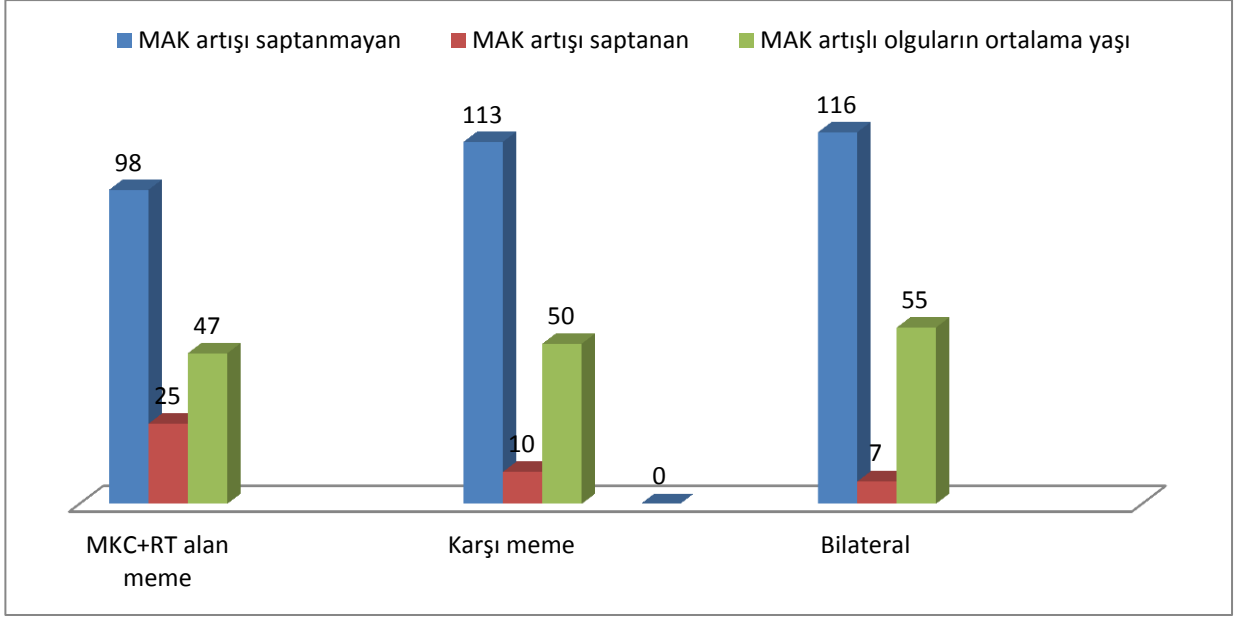
Şekil 4. Her iki memenin radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrası mamografilerinde meme arteryal kalsifikasyonu artışı

Her iki memedeki pre-RT, post-RT MAK artışı 7 (%5,6) olguda saptanmış olup ortalama yaşları 55 saptanmıştır. Olgulardaki MAK artışının yaş ile uyumlu olduğu istatistiksel anlamlı olarak saptanmıştır ($p < 0.001$) (Tablo 6, Şekil.4).

Tablo 6. Radyoterapi alan ve almayan meme arasındaki meme arteryal kalsifikasyonu artışı ilişkisi

	MAK artışı saptanmayan	MAK artışı saptanan	MAK artışı olguların ortalama yaşı
MKC+RT alan meme	98	25	47
Karşı meme	113	10	50
Bilateral	116	7	55

RT: Radyoterapi, **MAK:** Meme Arteryal Kalsifikasyonu, **MKC:** Meme Koruyucu Cerrahi.



RT: Radyoterapi, MAK: Meme Arteryal Kalsifikasyonu, MKC: Meme Koruyucu Cerrahi.

Şekil 5. Radyoterapi alan ve almayan meme arasındaki meme arteryal kalsifikasyonu artışı ilişkisi

Post-RT sonrası MAK artışı saptanan olgularda sigara kullanımı mevcut değildi. Çalışmamızda pre-RT MAK ile post-RT MAK karşılaştırıldığında sigara kullanımı ile MAK artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Sigara kullanımı ile meme arteryal kalsifikasyonu artışı arasındaki ilişki

		Toplam olgu sayısı	Karşı tarafta MAK artış olan	MKC+RT almış tarafta MAK artış olan
Sigara kullanımı	Var	20	0	0
	Yok	103	25	10

RT: Radyoterapi, MAK: Meme Arteryal Kalsifikasyonu, MKC: Meme Koruyucu Cerrahi.

Olguların RT tedavileri üzerinden geçen süre minimum 3 yıl, maksimum 13 yıl arasında değişmekteydi. RT sonrası geçen süre ile MAK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Meme arteryal kalsifikasyonu artışı saptanan olgularla radyoterapi sonrası geçen süre ilişkisi

	Olgu sayısı	Post-RT ortalama süresi (yıl)
MAK artışı	25	7,23
MAK değişmeyen	98	7,74

RT: Radyoterapi, **MAK:** Meme Arteryal Kalsifikasyonu.

Olgularda eşlik eden sistemik hastalıklar araştırıldığında 14 olguda (%11,4) HT, 1 olguda (%0,8) kronik karaciğer hastalığı, 1 olguda (%0,8) kronik böbrek hastalığı, 1 olguda (%0,8) hipotroidi, 1 olguda (%0,8) hipertroidi olduğu görüldü. 94 olguda (%76,4) sistemik patoloji görülmedi. 94 olguda (%76,4) sistemik patoloji görülmedi. Çalışmada komorbid hastalıkla ile MAK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 9).

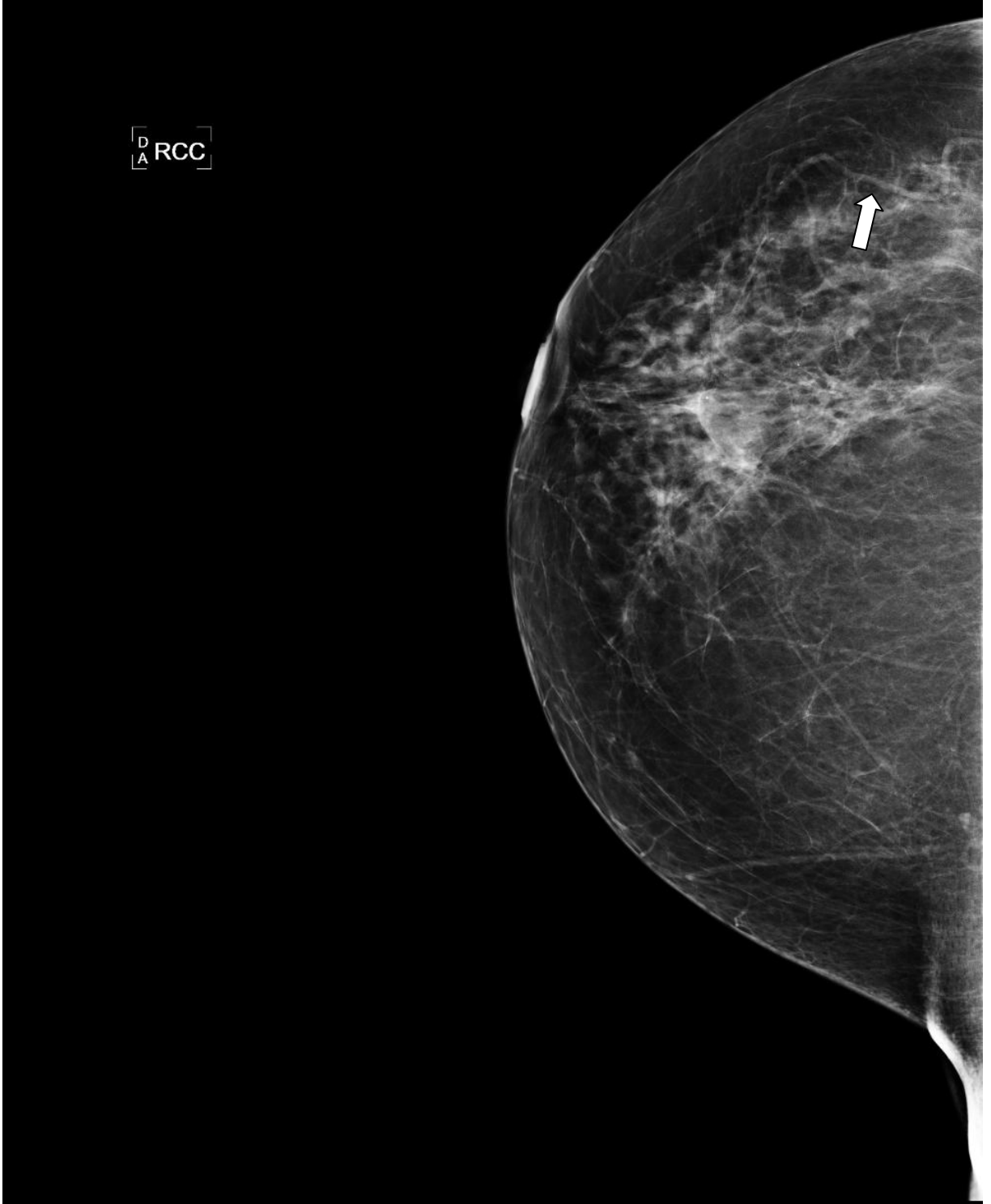
Tablo 9. Komorbid hastalık meme arteryal kalsifikasyonu artışı ilişkisi

		MKC+RT tarafında MAK artışı olan	Karşı tarafta MAK artışı olan	MAK değişiklik olmayan
Komorbid hastalık	Yok	22	8	74
	Hipertansiyon	3	2	9
	Birden çok	0	0	11
	Karaciğer	0	0	1
	Böbrek	0	0	1
	Hipertiroidi	0	0	1
	Hipotiroidi	0	0	1

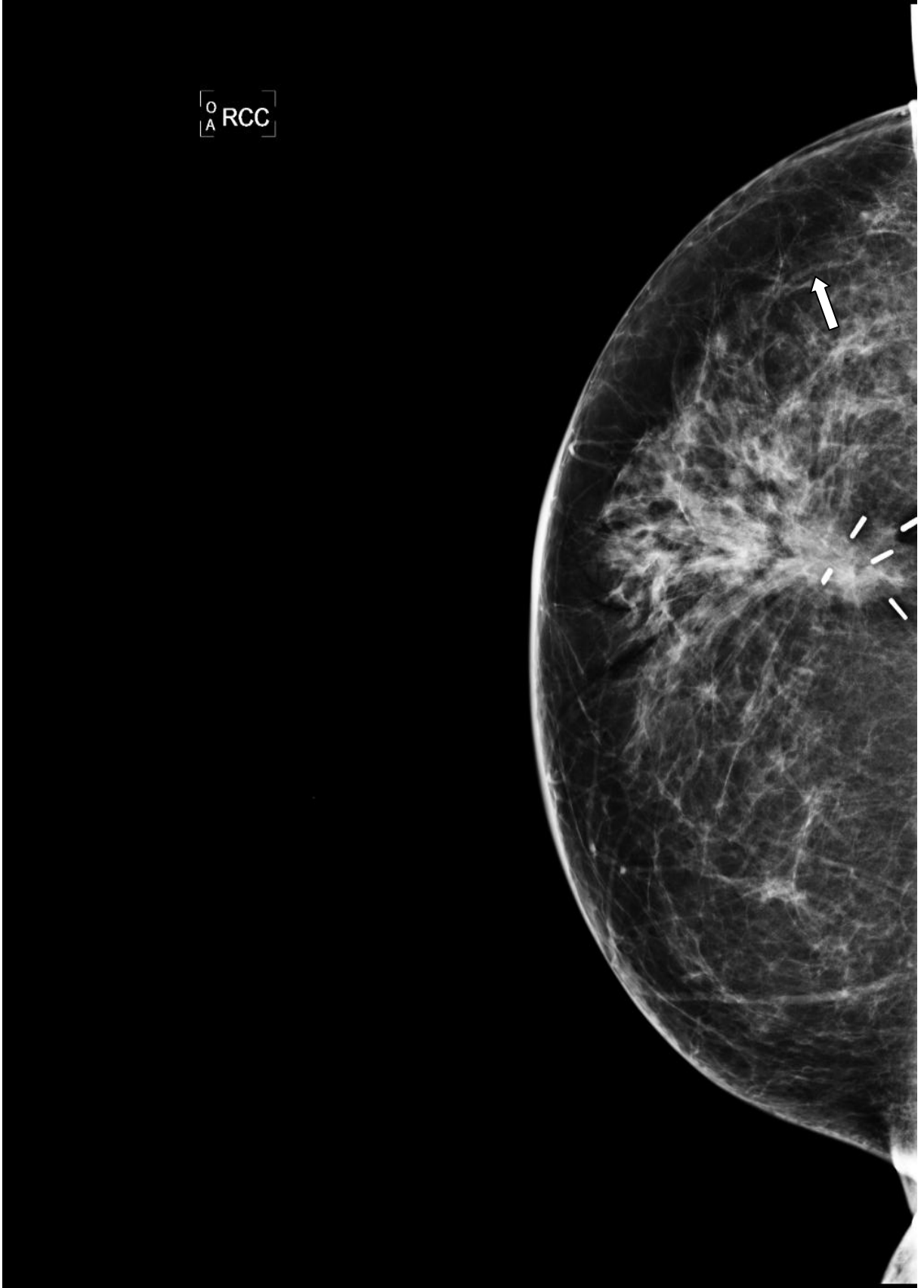
RT: Radyoterapi, **MAK:** Meme Arteryal Kalsifikasyonu, **MKC:** Meme Koruyucu Cerrahi.

Çalışma kapsamına alınan bazı olgulara ait örnekler şekil 6-13’de gösterilmiştir.

Olgu 1; MKC sonrası RT almış 64 yaşında, özgeçmişinde 5 yıldır bilinen HT hastalığı olan, sigara kullanmayan olgunun 3 yıl sonrası kontrol MG’ sinde MAK artışı saptanmamıştır (Şekil 6,7).



Şekil 6. Radyoterapi öncesi grade 1 meme arteryal kalsifikasyonu



Şekil 7. Radyoterapi sonrası meme arteryal kalsifikasyonunda değişim saptanmadı

Olgu 2; MKC sonrası RT almış 50 yaşında, özgeçmişinde komorbid hastalığı olmayan, sigara kullanmayan olgunun 4 yıl sonrası kontrol MG' sinde MKC olan ve RT alan tarafta MAK artışı saptanmıştır (Şekil 8,9).



Şekil 8. Radyoterapi sonrası 1. yılda meme arteryal kalsifikasyonu

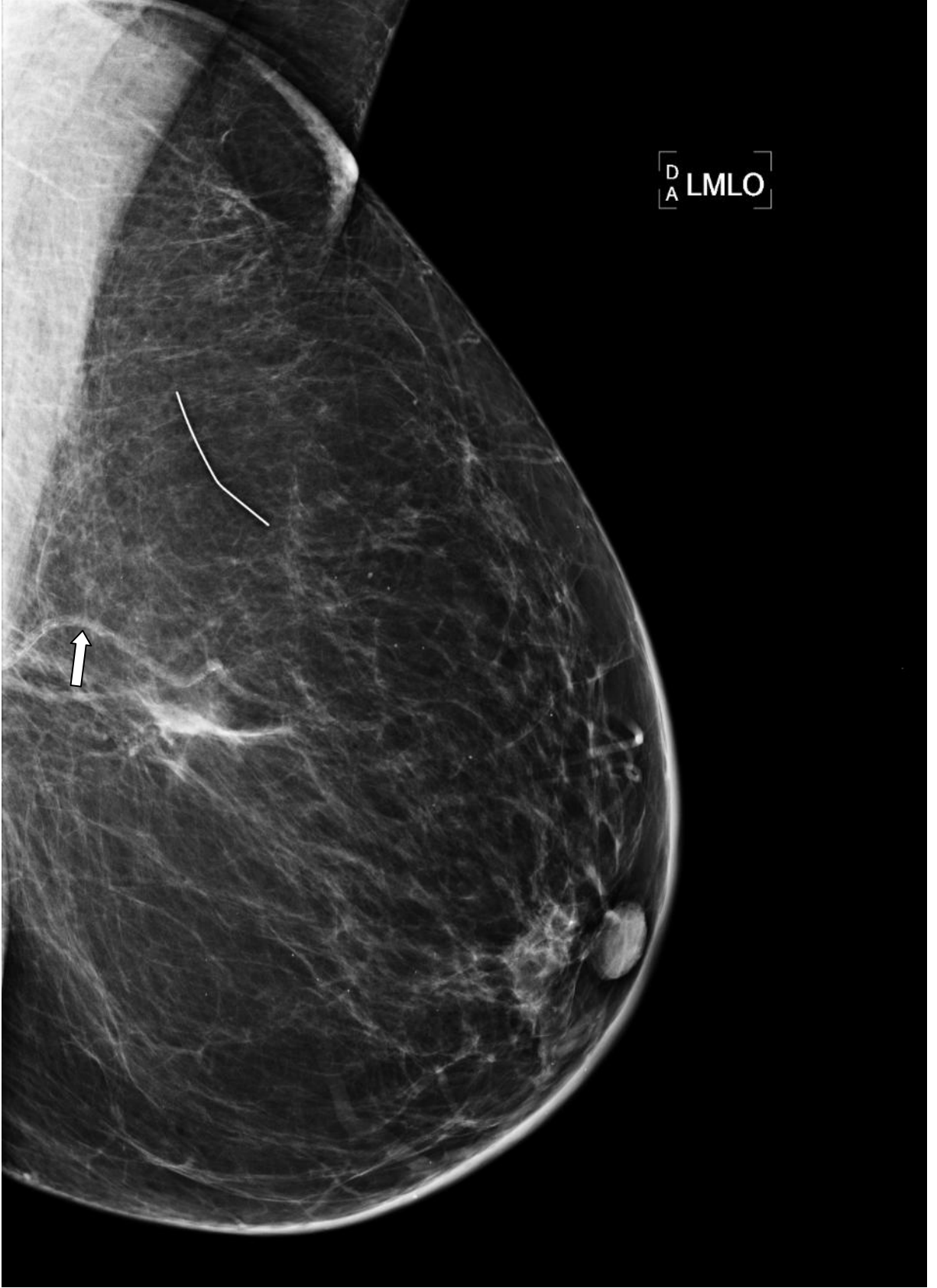


Şekil 9. Radyoterapi sonrası 4. yılda meme arteriyal kalsifikasyonunda artış

Olgu 3; MKC sonrası RT almış 62 yaşında, özgeçmişinde komorbid hastalığı olmayan, sigara kullanmayan olgunun 4 yıl sonrası kontrol MG' sinde her iki memesinde de MAK artışı saptanmıştır (Şekil 10-13).



Şekil 10. Radyoterapi sonrası 1. yılda meme koruyucu cerrahi olmuş taraftaki hafif meme arteryal kalsifikasyonu



Şekil 11. Radyoterapi sonrası 4. yılda meme koruyucu cerrahi olmuş taraftaki meme arteryal kalsifikasyonunda artış



Şekil 12. Radyoterapi sonrası 1. yılda meme koruyucu cerrahi olmamış taraftaki hafif meme arteryal kalsifikasyonu



Şekil 13. Radyoterapi sonrası 4. yılda meme koruyucu cerrahi olmamış taraftaki meme arteryal kalsifikasyonunda artış

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malign tümördür. Kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %30'u olan meme kanseri, dünyada prevalansı en yüksek olan kanserdir. Akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'ini meme kanseri oluşturmaktadır (1).

Meme kanserlerinde ilk kullanılan tedavi yöntemi radikal mastektomi olmakla birlikte sonraki yıllarda modifiye radikal mastektomi ve sonrasında MKC+RT ön planda kullanılmıştır. Tanısal yöntemlerin gelişmesi sonucu meme kanserleri erken evrede yakalanabilmekte ve MKC ile tedavi mümkün olmaktadır. 1990'lı yıllardaki çalışmalarda MKC sonuçları modifiye radikal mastektomi ile eşdeğerdir. Meme koruyucu cerrahi sonrası tedavide RT standart olarak uygulanmaktadır (2,3). Meme koruyucu cerrahi sonrası standart yaklaşımda tüm meme 45-50 Gy RT sonrası tümör yatağına ek 10-15 Gy doz verme şeklinde iken DKİS'de sadece tüm memeye 45-50 Gy verilmektedir (61).

RT genellikle en fazla 6-7 hafta kadar süren günlük tedaviden oluşmakta olup 25 fraksiyonda verilmektedir. Günde bir kez olmak üzere haftada 5 kez uygulama yapılmaktadır (62).

Radyasyonun meme kanseri ya da akciğer kanseri gibi birçok tümörün tedavisinde kullanılmaya başlanmasından sonra hastaların yaşam sürelerinde belirgin derecede artış saptanmıştır (67). Ancak radyasyon vasküler endotelinde sitokinlerin, büyüme faktörlerinin rol oynadığı inflamatuvar bir süreci tetikleyerek ateroskleroz gelişimine neden olmaktadır (4). Radyoterapi sonrası 2-20 yıl arasında vasküler hasarlanma ortaya çıkmaktadır. Akut hasar; vasküler dilatasyon, lokal ödem ve inflamasyon ile karakterizedir. Kronik hasar ise fibrozisle birlikte küçük damarların daralması ve tıkanması şeklinde görülür ve sıklıkla parankimal

hücrelerin miktarında bir azalma ile birlikte. Büyük damarlardaki kronik etkilerin mekanizması ise tam olarak bilinmemekle birlikte media tabakasındaki kas hücreleri parçalanarak kistik medial nekrozu oluşturur ve damar duvarı zayıflayarak rüptüre olur (68).

Literatürde MAK ile KVH'lar arasındaki ilişkiyi çeşitli yönleriyle inceleyen pek çok çalışma ve post RT karotis İMK arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç çalışma mevcuttur (69,70). Ancak MKC ve RT almış olgularda RT ile MAK arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma mevcut değildir. Biz çalışmamızda RT sonrası MAK arasındaki olası ilişkiyi mammografik olarak inceledik.

Wolbach ve ark. (71) 1909 yılında radyasyona sekonder gelişen kronik dermatit üzerine yaptıkları çalışmada radyasyonun kapiller damarlarda ve daha geniş venöz-arterial yapılarda intima dokusunda bağ dokusu yapımını artırdığını ve buna bağlı endotelial proliferasyonu saptamışlardır. Endotelial hasar gelişen vasküler yatakta meydana gelen tromboz sonucunda kapiller obliterasyonun geliştiğini histopatolojik olarak saptamışlardır. Bu tanımlama kapiller damarlardaki değişiklikleri kapsamaktadır. Sheehan ve ark. (72) 1944 yılında yaptıkları çalışmada pelvik radyasyon almış olgularda 100-500 mm genişliğindeki damarların intimal tabakalarında aterosklerotik plak gelişiminde ilk basamaklardan olan lipid yüklü makrofajları ifade eden köpüksü hücre birikimini göstermişlerdir. Thomas ve Forbus (73), 1959 yılında radyasyona bağlı akciğer ve aorta hasarı üzerine yaptıkları çalışmaya dek araştırmacılar radyasyonun küçük damarları etkilediğini düşünmekteyken bu çalışmada radyasyonun daha büyük damar yapılarının etkilendiği gösterilmiştir.

Lindsay ve ark. (74) lokalize radyasyon verilen köpeklerde aorta lezyonlarını araştırdıkları çalışmada AS'un patogenezinde yer alan intimal fibrozis ve lokalize fibrotik plak değişikliklerle sonuçlanan iç elastik membranda mukopolisakkarit birikimi, elastik membranda parçalanma ve yeniden çoğalmayla giden değişiklikleri mikroskopik düzeyde göstermişlerdir. Radyasyona bağlı vasküler değişiklikler erken dönemde nonspesifik olarak değerlendirilmiş olup ilerleyen dönemlerde intimal tabakada AS ile sonuçlanan fibrotik skar dokusunun geliştiği gösterilmiştir. Sonuç olarak büyük damarlarda radyasyona sekonder olarak gelişebilecek hasarlanmanın şiddetinin alınan radyasyonun dozu, radyasyona maruziyet süresi ve radyasyon maruziyeti sonrasında geçen süre ile doğru orantılı olarak arttığını saptamışlardır. Fondalsrud ve ark. (75) yapmış oldukları eksperimental çalışmada radyasyonun; damar duvar yapısında intimada proliferasyon, media tabakasında nekroz ve adventisyal tabakada fibrozis gibi direkt hasarlanmaların yanında, adventisyal vaza vazorumlarda obliterasyon gibi indirekt nedenlerin kombinasyonu sonucu olarak aterosklerotik süreci hızlandırdığını göstermişlerdir. Büyük arterlerde akut fazda endotelial

hasarlanmanın oluştuğunu ve bunu media ve adventisyal tabakada inflamasyon ve fibrozisin takip ettiğini bildirmişlerdir.

Warren ve ark. (76) 1942 yılında radyasyonun normal dokulara olan etkilerini araştırmış olup ve arterial yapılardaki değişikliklerin radyasyon maruziyetinden 4 yıl sonra başladığını bildirmiştir. Muzaffer ve ark. (77) baş-boyun RT'si uygulanan olgularda US ile prospektif olarak pre-RT ve post-RT 1. ve 2. yılda karotis arterin ön duvar intima-media kalınlığını ve AS plak boyutlarını ölçmüşlerdir. Epidemiyolojik serilerle karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak RT'den 1 yıl sonra intima-media kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu saptamışlardır.

Servikal arterlerde hasara neden olan minimal RT dozu 40 Gy olarak kabul edilmektedir (78). Elerding ve ark. (79) yaptıkları retrospektif çalışmada servikal bölgeye RT almış ve inme geçirmiş hasta gruplarında RT'nin karotis arter stenozu üzerine etkilerini araştırmışlardır. Ancak çalışmaya alınan grubun aldıkları RT doz miktarları farklıdır. Sonuç olarak inme geçiren RT almış grupta, normal popülasyonda inme riskinin beklendiği ortalama yaşı karşılaştırdıklarında RT almış grupta inme geçirme ortalama yaşını anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada aynı hastada servikal bölgede daha yoğun RT almış taraf karotis arterle, karşı taraf karotis arteri karşılaştırdıklarında RT'yi fazla almış tarafta karotis arter stenozunun geliştiğini göstermişlerdir. Sonuç olarak radyasyonun karotis arterlerde AS'u artırıcı etkisi olduğunu saptamışlardır.

Benzer bir çalışmada Dorresteijn ve ark. (5) 60 yaş altı boyun bölgesine eşit dozda RT almış ve adjuvan kemoterapi (KT) almamış olgularda inme riskinde artışı değerlendirmişlerdir. Olgularda alınan RT dozlarının eşit olması ve KT almamış olmaları nedeniyle daha homojen bir grup oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan grubun 60 yaş altı olması ve eşit doz RT almış olmasından dolayı inme riski ile RT arasında doğrudan bir ilişki gösterebilmişlerdir. Çalışmanın sonucunda RT ile 10 yıl sonrasında inme riski artışı arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır.

Woodward ve ark (80) yapmış olduğu retrospektif çalışmada 8 yıl veya daha uzun zaman önce meme kanseri tedavisi amacıyla supraklavikular RT almış olgularda, kontralateral karotis arter ile karşılaştırarak, ipsilateral karotis arteri stenoz açısından değerlendirmişlerdir. Çalışmaları sonucunda ipsilateral karotis arterde klinik olarak anlamlı darlık, intima-media kalınlık artışı veya pik sistolik karotis hızında artış saptanmamıştır

Literatürde başka bir çalışmada meme kanseri nedeniyle supraklavikuler RT almış olgularda bilateral karotis arteriyel sistem Doppler USG tetkiki sonuçları şöyle bulunmuştur. Olguların hiç birinde karotis arteriyel sistemde plak varlığı ve karotis arteriyel sisteminde

stenoz lehine bulgu saptanmadı. Buna karşın olguların RT alan tarafında karotis arteriyel sistemi intima-media kalınlıklarında ve damar çaplarında RT almayan tarafa göre yükseklik saptandı. Çalışmaya katılan hastaların İMK'ları ile RT sonrası geçen süre arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Diabetes Mellitus, HT ve diğer sistemik hastalıkların stenoz ve İMK değerlerini etkilemediği saptandı (81).

Yirmi birinci yy başlarında RT almış uzun dönem sağ kalım gösteren erken evre meme kanserli hasta grubunda yapılan metaanalitik bir çalışmada RT'yi takip eden 10 yıl sonrasında vaskular mortalite anlamlı bir artışın olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma uzun dönemde RT'nin vasküler hastalığa neden olduğunu göstermesi açısından anlamlıdır (82).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda sadece MKC ve RT almış grup alınmıştır. Ancak çalışmamızda olguların tümü adjuvan KT almış olup yaş sınırlaması göz önünde bulundurulmamıştır. Bu nedenle vasküler hasarın değerlendirilmesinde yan etkenler söz konusu olabilir. Bizim çalışmamızda olguların RT tedavileri üzerinden geçen süre minimum 3 yıl, maksimum 13 yıl arasında değişmekteydi. MAK artışı saptanan ve saptanmayan gruplar arasındaki süre ortalaması yaklaşık 7.5 yıl olup gruplar arasında süre ile MAK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 8).

Doll ve ark. (83) yaptıkları çalışmada KT ajanlarının AS'u hızlandırıcı etkilerini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda tüm olgular standart tedavide KT almış oldukları için KT ile AS arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir.

Hancock ve ark. (84) yaptıkları çalışmada mediastinal RT tedavisi alan Hodking lefomalı olgularda RT'den 10 yıl sonra kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını göstermişlerdir. Buna karşın Dorresteijn ve ark. (5) baş-boyun tümörü nedeniyle servikal RT almış olgularda inme riski ile RT sonrası geçen süre arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır.

Silverberg ve ark. (85) yapmış oldukları çalışmada radyasyona sekonder ateroskleroz gelişiminde hiperkolesteroleminin önemli bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Feehs ve ark. (86) yaptıkları çalışmada ise majör risk faktörlerinin olmaması durumunda radyasyonun tek başına aterosklerotik damarsal değişikliklere neden olduğu ve mevcut aterosklerotik damarsal değişiklikleri progrese ettiği bildirilmiştir.

Mamografi ile görülebilen vasküler kalsifikasyonlar arterlerin orta tabakasında görülmekte olup Mönckeberg kalsifikasyonları olarak adlandırılır. Bu kalsifikasyonlar genellikle yaygın ve ince olup periferik arterlerin duvarlarını çevreleyerek arter duvarında sertliğe neden olur. Bu durum arteri gerilmeye dayanıksız hale getirmektedir (64).

Meme arteriyel kalsifikasyonları tarama amaçlı MG'lerde sık görülmektedir. Birçok genel popülasyon üzerindeki çalışmalarda MAK ile hipertansiyon, diyabet, KVH ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır (7).

Meme arteriyel kalsifikasyonu görülme sıklığı yaşla artmakta olup 50 yaş üstü kadınların % 9-12'sinde görülmektedir (87).

Bizim çalışmamıza alınan 123 olgunun en küçüğü 30, en büyüğü 76 yaşında olup ortalama yaş 48 bulunmuş olup pre-RT MG filmlerinin karşılaştırılması sonucu MAK saptanan olgularda yaş ile MAK arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı. Ancak tedavi sonrası yapılan karşılaştırmalarda her iki memesinde MAK artışı saptanan 7 (%5,6) olgunun, MAK artışı saptanmayan veya sadece RT almış tarafta saptanan olgularla karşılaştırıldığında ortalama yaşları 55 saptanmış olup yaş ile uyumlu olduğu istatistiksel anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Bu sonuçlar arteriyel kalsifikasyon görülme sıklığının yaş ile uyumlu olarak arttığını desteklemektedir.

Meme arteriyel kalsifikasyonları ile KVH, diyabet ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma vardır (88).

Sickles ve ark (9) diyabet ile MAK arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında hem diyabetik olan hemde diyabetik olmayan hasta gruplarında MAK görülme sıklığının ilerleyen yaş ile arttığını bulmuşlardır. Sonuç olarak yaşın diyabete göre MAK ile daha güvenilir bir ilişkisi olduğunu söylemişlerdir. Buna karşılık Schmitt ve ark. (89) aynı yaş grubunda diyabetik olan ve olmayan olguları karşılaştırmış ve sonuçta MAK sıklığında 2 grup arasında fark saptamamışlardır.

Moshyedi ve ark. (90) çalışmalarına aldıkları 59 yaş altı MAK'ı olan neredeyse tüm kadınların koroner arter hastalığı ve diyabeti olduğunu saptamışlardır. Sommer ve ark. (91) kronik böbrek yetmezliği olan hastalarla normal renal fonksiyonları olan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında MAK'nın böbrek yetmezliği olanlarda (% 45), normal renal fonksiyonu olanlardan (% 8) daha yüksek sıklıkla görüldüğünü bulmuşlardır. Yine koroner kalsiyum skoru ile MAK arasındaki ilişkiyi inceleyen Maas ve ark (66) ise çalışmalarını sonucunda MAK'ı koroner arter kalsifikasyonu sonrası oluşan bir gelişme olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmaya göre vasküler kalsifikasyonun intimal ve medial her iki tipinde de yaşlanma majör belirleyicidir. Çoğu koroner arter hastalığı risk faktörü (geçirilmiş KVH, sigara, hiperkolesterolemi gibi) koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olmasına rağmen MAK ile ilişkili değildir. Parite ve anne sütü MAK için majör belirleyici olmuştur. Topal ve ark.(8) MG'de saptanan MAK ile KVH arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında; MAK ile yaş ve menapoz süresi arasında ilişki saptamışlardır. Bu çalışmada MAK ile hipertansiyon,

diabet, sigara, aile öyküsü ve hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak MAK artışı ile sigara kullanımı ve komorbid hastalık arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda olgularda eşlik eden sistemik hastalıklar araştırıldığında 14 olguda (%11,4) HT, 1 olguda (%0,8) kronik karaciğer hastalığı, 1 olguda (%0,8) kronik böbrek hastalığı, 1 olguda (%0,8) hipotroidi, 1 olguda (%0,8) hipertroidi olduğu görüldü. 94 olguda (%76,4) sistemik patoloji görülmedi. Olguların 29 tanesinde eşlik eden komorbid hastalık mevcut olup 94 olguda mevcut değildi. Olguların MKC ve RT almış taraftaki memelerinin post-RT MG filmleriyle pre-RT mamografi filmlerinin karşılaştırılması sonucu MAK artışı saptanan olguların 3 tanesinde komorbid hastalık eşlik etmekte olup komorbid hastalık ile MAK artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı.

Bu çalışmaya alınan olgularda MKC ve RT yapılan memenin pre-RT ve post-RT MAK açısından karşılaştırıldığında 25 olguda (%20,3) MAK artışı mevcut olup bu olguların 7'sinde (%5,7) heriki memede MAK artışı saptanmıştır. Olgularda MKC ve RT almış taraftaki MAK artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 5).

Bu çalışmanın sonucunda MAK da anlamlı artış saptanmakla birlikte daha geniş serilerde KT alıp almadığı göz önünde bulundurularak yaş, RT sonrası geçen süre ve komorbid hastalık açısından meme arteriyal kalsifikasyon artışı arasındaki ilişkisinin aydınlatılması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda meme kanseri nedeniyle MKC ve RT almış 123 kadın olgunun RT sonrası en az 24 ay sonraki konvansiyonel veya dijital MG tetkiklerinin RT öncesi MG tetkikleriyle karşılaştırılması sonrasında:

1. Olgulardan MKC ve RT almış oldukları memelerinde pre-RT MG filmlerinde 114 olguda MAK saptanmamış olup 9 olguda MAK saptandı. Post-RT MG filmlerinde 97 olguda MAK saptanmamış olup 26 olguda MAK saptandı. Post-RT MG filmlerinde MAK saptanan olguların pre-RT MG filmleri ile karşılaştırıldığında 25 olguda MAK artışı saptandı. İstatistiksel anlamlı artış olarak değerlendirildi ($p<0.001$).

2. Olgulardan MKC ve RT almamış oldukları memelerinde pre-RT MG filmlerinde 114 olguda MAK saptanmamış olup 9 olguda MAK saptandı. Post-RT MG filmlerinde 102 olguda MAK saptanmamış olup 21 olguda MAK saptandı. Post-RT MG filmlerinde MAK saptanan olguların pre-RT MG filmleri ile karşılaştırıldığında 10 olguda MAK artışı saptandı. İstatistiksel anlamlı artış olarak değerlendirilmedi.

3. Yüz yirmi üç olgunun en küçüğü 30 en büyüğü 76 yaşında olup ortalama yaş 48 bulunmuş olup pre-RT MG filmlerinin karşılaştırılması sonucu MAK saptanan olgularda yaş ile MAK arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı. Ancak tedavi sonrası yapılan karşılaştırmalarda her iki memesinde MAK artışı saptanan 7 (%5,6) olgunun, MAK artışı saptanmayan veya sadece RT almış tarafta saptanan olgularla karşılaştırıldığında ortalama yaşları 55 saptanmış olup yaş ile uyumlu olduğu istatistiksel anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0.001$).

4. Olguların 20 tanesinde sigara kullanımı mevcut olup 103 olguda sigara kullanımı mevcut değildi. Olguların MKC ve RT almış taraftaki memelerinin post-RT MG filmleriyle pre-RT mamografi filmlerinin karşılaştırılması sonucu MAK artışı saptanan olgularda sigara kullanımı mevcut olmayıp sigara ile MAK artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı.

5. Olguların 29 tanesinde eşlik eden komorbit hastalık mevcut olup 94 olguda mevcut değildi. Olguların MKC ve RT almış taraftaki memelerinin post-RT MG filmleriyle pre-RT mamografi filmlerinin karşılaştırılması sonucu MAK artışı saptanan olguların 3 tanesinde komorbit hastalık eşlik etmekte olup komorbit hastalık ile MAK artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı.

6. Çalışmaya katılan hastaların MAK artışları ile RT sonrası geçen süre arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malign tümördür. Tanısal yöntemlerin gelişmesi sonucu meme kanserleri erken evrede teşhis edilebilmekte ve meme koruyucu cerrahi ile tedavi mümkün olmaktadır. Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi standart uygulanmaktadır.

Genel populasyon üzerinde yapılan birçok çalışmada meme arteryal kalsifikasyonu ile hipertansiyon, diabet, kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Biz bu çalışmada, meme koruyucu cerrahi olmuş ve radyoterapi almış olguların radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrası mamografilerini karşılaştırarak radyoterapinin meme vasküler yapılarına etkisini araştırmayı hedefledik.

Aralık 2001-Temmuz 2011 tarihleri arasında başvurmuş olan ve meme kanseri teşhisi konulmuş olup meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi almış 123 kadın olgunun radyoterapiden en az 24 ay sonraki konvansiyonel veya digital mamografi tetkikleri ile radyoterapi öncesi mamografi tetkikleri karşılaştırıldı.

Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi almış 25 olguda meme arterial kalsifikasyonunda istatistiksel anlamlı artış saptandı. Olgulardan meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi almamış oldukları memelerinde 10 olguda meme arteryal kalsifikasyonu artışı saptandı. Ancak istatistiksel anlamlı artış olarak değerlendirilmedi.

Olguların ortalama yaşı 48'di. Eşlik eden ko-morbit hastalık 29, sigara kullanımı 20 olguda mevcuttu. Radyoterapi sonrası geçen süre ortalama 7 yıldır. Yaş, ko-morbit hastalık, sigara kullanımı ve radyoterapi sonrası geçen süre ile meme arteryal kalsifikasyonu artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı.

Bu çalışmanın sonucunda radyoterapiye bağlı meme arteryal kalsifikasyonunda anlamlı artış saptamakla birlikte daha geniş serilerde kemoterapi alıp almadığı göz önünde bulundurularak yaş, radyoterapi sonrası geçen süre ve komorbit hastalık açısından meme arterial kalsifikasyon artışı arasındaki ilişkisinin aydınlatılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Meme, Meme arteryel kalsifikasyonu, Radyoterapi

RELATIONSHIP BETWEEN BREAST ARTERIAL CALCIFICATIONS DETECTED ON MAMMOGRAPHY AND RADIATION THERAPY

SUMMARY

The most common malign tumour prevailed among women is the breast cancer. Thanks to the developments in the diagnostic methods of breast cancer, the disease can be diagnosed in early stages, which makes it possible to treat breast cancer with the breast-conserving surgery. As a standard approach, radiotherapy is given after the surgery.

Numerous studies conducted on general population investigated the relationship between mamarian arterial calcsifications with the diseases such as hypertension, diabetes, cardio-vascular disease and cardiovascular mortality. In this study, it is aimed to investigate the effect of radiotherapy on the mamarian vascular structures by making a comparison between mamography results of patients before and after the radiotherapy.

The target patient group consists of 123 patients who were admitted to the clinic with the diagnosis of breast cancer and having breast conserving surgery and radiotherapy, between the dates of December 2001 and July 2011. In the study, the conventional or digital mammography examinations before the radiotherapy are compared with the conventional or digital mammography examinations at least 24 months after radiotherapy.

Breast arterial calcsifications increase detected in 25 patients, on their side of breast received conserving surgery and radiotherapy and it is statistically significant. Also breast arterial calcification increase detected in 10 patients, on their side of breast unreceived conserving surgery and radiotherapy, which is statistically insignificant.

The average age of patients was 48. Accompanied co-morbid disease was found in 29 patients and 20 patients were cigarette addicts. The average duration after radiotherapy was 7 years. It was not found a statistically significant relationship between the variables of age, co-morbid disease, smoking, duration after radiotherapy and breast arterial calcifications increase.

Our study found a significant relationship between radiotherapy and the increase of breast arterial calcification. As a suggestion for the following studies, it is necessary to clarify the relationship between the variables of age, chemotherapy background, time elapsed after radiotherapy, co-morbid diseases and the increase in the breast arterial calcifications with larger series.

Key words: Breast, Breast arterial calcification, Radiotherapy

KAYNAKLAR

1. Topuz E, Aydiner A. Meme Kanseri. Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi 1. basım. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2000:136-38
2. Gage I, Recht A, Gelman R. Long-term outcome following breastconserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:245-51.
3. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995;75:2328-36.
4. Basset LW. Diagnosis of diseases of the breast. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier, 2005: pp.391-517.
5. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W, Klokman WJ, Balm AJM, Keus RB et al. Increased Risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 2002;20:282–8.
6. Reddy J, Son H, Smith SJ, Paultre F, Mosca L. Prevalence of breast arterial calcification in an ethnically diverse population of women. *Ann Epidemiol* 2005;15:344–50.
7. Rotter MA, Schnatz PF, Currier AA Jr, O'Sullivan DM. Breast arterial calcifications (BACs) found on screening mammography and their association with cardiovascular disease. *Menopause* 2008;15(2):276-81.
8. Topal U, Kaderli A, Topal NB, Ozdemir B, Yeşilbursa D, Cordan J. ve ark. Relationship between the arterial calcification detected in mammography and coronary artery disease. *Eur JI of Radiol* 2007; 63:391–95.
9. Sickles EA, Galvin HB. Breast arterial calcification in association with diabetes mellitus: too weak correlation to have clinical utility. *Radiology* 1985; 155:577-79.
10. Forsyth IA. The mammary gland. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1991;5(4):809-832.

11. Medina D. The mammary gland: a unique organ for the study of development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1996;1(1):5-19.
12. Robinson GW, Karpf AB, Kratochwil K. Regulation of mammary gland development by tissue interaction. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999;4(1):9-19.
13. Casey HD, Chasan PE, Chick LR. Familial polythelia without associated abnormalities. *Ann Plast Surg* 1996;36:101-104.
14. Gilbert SF. Cell interactions at a distance: hormones as mediators of development. In: *Developmental Biology*. 5th ed. Sunderland, Mass: Sinauer; 1997:733-72.
15. Maxwell GP, Gabriel A. Breast Reconstruction. In: Aston SJ, Steinbrech DS, Walden JL. *Aesthetic Plastic Surgery*. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2009:chap 57.
16. Jones, GE, ed. *Bostwick's Plastic and Reconstructive Breast Surgery*. 3rd ed. St. Louis, Mo: Quality Medical Pub; 2010.
17. Arıncı K, Elhan A, *Anatomi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1995:401-5.
18. Sadove AM, Aalst JA. Congenital and Acquired Pediatric Breast Anomalies: A Review of 20. Years' Experience. *Plast. Reconstr Surg* 2005;115:1039.
19. Pansky B. *Review of Gross Anatomy*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1996.
20. Early-stage breast cancer rates rise sharply as invasive breast cancer levels off. *Oncology (Williston Park)*. 2005;19(9):1176.
21. Bruce G.Haffty, Thomas A. Buchholz, Carlos A. Perez. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5. baskı. Lippincott Williams and Wilkins 2008; Chapter 53,1175-1291.
22. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17):3628-36.
23. Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, Buist DS, Vacek PM, Smith-Bindman R. Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 7 2007;99(5):386-95.
24. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353(17):1773-83.
25. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, Ichikawa L, Carney PA, Kerlikowske K. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer* 2006;106(4):732-42.
26. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151(10):727-37.

27. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Eaton A, Ernster V. Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *JAMA* 1993;270(20):2444-50.
28. Lidbrink E, Elfving J, Frisell J, Jonsson E. Neglected aspects of false positive findings of mammography in breast cancer screening: analysis of false positive cases from the Stockholm trial. *BMJ* 1996;312(7026):273-6.
29. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(17):1784-92.
30. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995;196(1):123-34.
31. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 2009;20(9):335.
32. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast Cancer Screening With Imaging: Recommendations From the Society of Breast Imaging and the ACR on the Use of Mammography, Breast MRI, Breast Ultrasound, and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer. *J Am Coll Radiol* 2010;7:18-27
33. Dershaw DD. Mammographic screening of the high-risk woman. *Am J Surg* 2000; 180:288–89.
34. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317–25.
35. Podo F, Sardanelli F, Canese R, D’Agnolo G, Natali PG, Crecco M, et al. The Italian multi-center project on evaluation of MR and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21: 115–24.
36. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, Pisano ED, Ascher SM, Weatherall PT, et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology* 2007;244:381-8.
37. Arıbal E, Tunçbilek N, Çelik L. Türk radyoloji derneği meme radyolojisi çalışma grubu meme kanseri radyolojik tarama standartları. *J Breast Health* 2012;8(1):3-10.
38. Madjar H, Mandelson EB. The practice of breast ultrasound. techniques, findings, differential diagnosis. 2nd. Stuttgart Germany: Georg Thieme Verlag; 2008:28-42.
39. Lehman CD, Smith RA. Role of MRI in breast cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(10):1109-15.

40. Wasif N, Garreau J, Terando A, Kirsch D, Mund DF, Giuliano AE. MRI versus ultrasonography and mammography for preoperative assessment of breast cancer. *Am Surg* 2009;75(10):970-5.
41. Stephens TW, Whitman GJ, Stelling CB. Typical benign calcifications of the breast that do not require biopsy. *The Radiologist* 2003;10:1-9.
42. Kopans DB, Meyer JE, Homer MJ, Grabbe J. Dermal deposits mistaken for breast calcifications. *Radiology* 1983;149(2):592-4.
43. Molloy S, Xu T, Ducote J, Iribarren C. Quantification of breast arterial calcification using full field digital mammography. *Med Phys* 2008;35(4):1428-39.
44. Kataoka M, Warren R, Luben R, Camus J, Denton E, Sala E, et al. How predictive is breast arterial calcification of cardiovascular disease and risk factors when found at screening mammography?. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187(1):73-80.
45. Whitman GJ, Stephens TW, Hopkins K. Benign and malignant breast calcifications. *Con Diag Radiology* 2002;25:1-6.
46. Muttarak M, Kongmebhol P, Sukhamwang N. Breast calcifications: which are malignant? *Singapore Med J* 2009;50(9): 907.
47. Sickles EA, Abele JS. Milk of calcium within tiny benign breast cysts. *Radiology* 1981;141(3):655-8.
48. Davis SP, Stomper PC, Weidner N, Meyer JE. Suture calcification mimicking recurrence in the irradiated breast: a potential pitfall in mammographic evaluation. *Radiology* 1989;172(1):247-8.
49. Stomper PC, Weidner N, Meyer JE. Suture calcification mimicking recurrence in the irradiated breast: a potential pitfall in mammographic evaluation. *Radiology* 1989;172(1):247-8.
50. Gimbrone MA. Vascular endothelium hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J Pathol* 1999;155:1-5.
51. Celermajer DS, Chow CK, Marijon E, Anstey NM, Woo KS. Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(14):1207-16.
52. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 3 2012;125(1): 2-e220.
53. Burke AP, Farb A, Pestaner J, et al. Traditional risk factors and the incidence of sudden coronary death with and without coronary thrombosis in blacks. *Circulation* 29 2002;105(4):419-24.
54. Wissler RW. Principles of the pathogenesis of atherosclerosis. In Braunwald, E. *Heart disease: A Textbook of cardiovascular medicine*, 2nd ed. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1984;pp. 1183.

55. Ross R, Glomset AJ. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295:314-488.
56. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, et al. Sustained progression and loss of the gender-related difference in atherosclerosis in the very old: a pathological study of 1074 consecutive autopsy cases. *Atherosclerosis* 2006;186(2):374-9.
57. Spilsbury K, Semmens, JB, Saunders CM. Subsequent surgery after initial breast conserving surgery: a population based study. *Aust NZ J Surg* 2005;75:260.
58. Boyages J, Jayasinghe U, Heard G, et al. The management of breast cancer in New South Wales in 1995. New South Wales Breast Cancer Institute: Sydney, 2004.
59. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-41
60. Silverstein MJ, Lagios MD. Should all patients undergoing breast conserving therapy for DCIS receive radiation therapy? No. One size does not fit all: an argument against the routine use of radiation therapy for all patients with ductal carcinoma in situ of the breast who elect breast conservation. *J Surg Oncol* 2007;95(8):605-9.
61. Fisher B, Jeong JH, Dignam J. Findings from recent national surgical adjuvant breast and bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:62-66.
62. Shukla HS, Melhuish J, Mansel MS, Hughes LE. Does local therapy affect survival rates in breast cancer? *Ann Surg Oncol* 1999;6:455-60.
63. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast conserving surgery with or without radiotherapy: pooled analysis for risks of ipsilateral breast tumour recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:115-21.
64. Kim H, Greenberg JS, Javitt MC. Breast calcifications due to Mönckeberg medial calcific sclerosis. *Radiographics* 1999;19(5):1401-3.
65. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. In: Thorax: Breast. MooreKL. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins, 4th edition. pp.1999 :72-79.
66. Maas AH, van der Schouw YT, Mali WP, van der Graaf Y. Prevalence and determinants of breast arterial calcium in women at high risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2004;94:655-59.
67. Cox JD, Ang KK. Radiation Oncology the C.V. Mosby Company 1989;387-90.
68. Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *J Can Assoc Radiol* 1974;25:94-103.
69. Sedighi N, Radmard AR, Radmehr A, Hashemi P, Hajizadeh A, Taheri AP. Breast arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis: focusing on the preferentially affected layer of the vessel wall. *Eur J Radiol* 2010; 4751:57.

70. Yıldız S, Yıldız A, Ertuğ N, Kaya I, Yılmaz R, Yüksel E, Ziylan SZ ve ark. Association of breast arterial calcification and carotid intima-media thickness. *Heart Vessels* 2008; 23(6):376-82.
71. Wolbach SB. The pathologic history of chronic x-ray dermatitis and early x-ray dermatitis. *J Med Res* 1909;21:415-49.
72. Sheehan JF. Foam cell plaques in the intima of irradiated small arteries. *Arch Pathol* 1944;37:297–309.
73. Thomas E, Forbus WB. Irradiation injury to the aorta and the lung. *Arch Pathol.* 1959;67:256–263
74. Lindsay S, Kohn HI, Dakin RL, Jew J. Aortic arteriosclerosis in the dog after localized aortic irradiation. *Circ Res* 1962;10:51-9.
75. Fondalsrud EW, Sanchez M, Zerubavel R, Mahoney A. Serial changes in arterial structure following radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1977;145:395-440.
76. Warren S. Effects of radiation on normal tissue, VI: effects of radiation on the cardiovascular system. *Arch Pathol* 1942;34:1070–1089.
77. Muzaffar K, Collins SL, Labropoulos N, Baker WH. A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. *Laryngoscope* 2000;110:1811-14.
78. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1985;64:16-35.
79. Elerding SC, Fernandez RN, Grotta JC, Lindberg RD, Causay LC, McMurtrey MJ. Carotid artery disease following external cervical irradiation. *Ann Surg* 1981;194:609-15.
80. Woodward WA, Durand JB, Tucker SL, Strom EA, Perkins GH, Oh J, et. al. Prospective Analysis of carotid artery flow in breast cancer patients treated with supraclavicular irradiation 8 or more years previously no increase in ipsilateral carotid stenosis after radiation noted. *Cancer* 2008;112(2):268-74.
81. Kutlutürk G, Meme kanserli olgularda supraklavikuler radyoterapinin karotis arter üzerine olan etkileri. Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Radyoloji; 2010.
82. Joshi SC, Khan FA, Pant I, Shukla AN. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials—Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1757-70.
83. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *J Clin Oncol* 1986;4:1405-17.
84. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT: Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270:1949-55.
85. Silverberg GD, Britt RH, Goffinet DR. Radiation induced carotid artery disease. *Cancer* 1978;41:130-7.

86. Feehs RS, McGuirt WF, Bond MG, Strickland HL, Craven TE, Hiltbrand JB. Irradiation. A significant risk factor for carotid atherosclerosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:1135-7.
87. Schmitt EL, Threatt B. Mammographic intra-arterial calcifications. *J Can Assoc Radiol* 1984;35(1):14-6.
88. Calisir C, Yavas US, Erol N. The Relationship between the Breast Arterial Calcification Detected by Mammography and the Hypertensive Retinopathy in Hypertensive Women. *Korean J Radiol* 2008;9(4):320–24.
89. Schmitt EL, Norbeck JM, Threatt B. Incidence of mammary intra-arterial calcification: an age-matched control study. *South Med J* 1985; 78:1440-42.
90. Moshedy AC, Puthawala AH, Kurland RJ, O'Leary DH. Breast arterial calcification: association with coronary artery disease. *Radiology* 1995;194:181-3.
91. Sommer G, Kopssa H, Zazgornil J, Salomonowitz E. Breast calcification in renal hyperparathyroidism *AJR* 1987; 148:855-7.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/179				
	PROTOKOL ADI	Mammografik Vasküler Kalsifikasyon ve Radyoterapi İlişkisi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Nermin TUNÇBİLEK				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 19/21	Tarih: 19.09.2012				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim-Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Nermin TUNÇBİLEK'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Gökhan KARATAŞ'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödlenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi						
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. C. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tip Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tip Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Hast. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Bakı KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki

**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı