

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**ELE GELMEYEN MEME LEZYONLARININ CERRAHİ ÖNCESİ
LOKALİZASYONUNDA TEL ve RADYOAKTİF MADDE İLE
İŞARETLEME (ROLL) YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. NAZIM BARIŞ KANAT
UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2012

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

ELE GELMEYEN MEME LEZYONLARININ CERRAHİ ÖNCESİ
LOKALİZASYONUNDA TEL ve RADYOAKTİF MADDE İLE
İŞARETLEME (ROLL) YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. NAZIM BARIŞ KANAT
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI
PROF. DR. BİRAY CANER
PROF. DR. MELTEM ÇAĞLAR TUNCALI

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşumu ve hazırlanması aşamalarında değerli katkı ve emeklerinden dolayı başta tez danışmanlarım Sayın Prof. Dr. Biray CANER ve Sayın Prof. Dr. Meltem ÇAĞLAR TUNCALI' ya, Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Figen BAŞARAN DEMİRKAZIK' a, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Demirali ONAT ve Sayın Prof. Dr. Volkan KAYNAROĞLU' na, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Murat TUNCEL' e ve Radyoloji Anabilim Dalı Öğr. Gör. Sayın Dr. Işıl TÜRKMEN SOYGÜR' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve deneyimlerinden yararlandığım Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Belkıs ERBAŞ' a, Sayın Prof. Dr. Ömer UĞUR' a, Sayın Prof. Dr. Pınar ÖZGEN KIRATLI' ya, Sayın Prof. Dr. Eser LAY ERGÜN' e, Sayın Doç. Dr. Murat Fani BOZKURT' a ve Öğr. Gör. Sayın Dr. Bilge VOLKAN SALANCI' ya teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Nükleer Tıp Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm teknik ve idari personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteklerini benden esirgemeyen eşim Dr. Derya ÖZCAN KANAT' a ve bu günlere gelmemi sağlayan sevgili aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Nazım Barış KANAT, Ele Gelmeyen Meme Lezyonlarının Cerrahi Öncesi Lokalizasyonunda Tel ve Radyoaktif Madde ile İşaretleme (ROLL) Yöntemlerinin Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2012. Fizik muayenede ele gelmeyen ancak USG veya mamografide malignite açısından şüpheli bulunan meme lezyonlarının cerrahi olarak eksize edilebilmesi için ameliyat öncesi işaretlenmeleri gerekmektedir. İşaretlemedeki temel amaç, minimum doku hacmini çıkartarak lezyonun tam olarak eksizyonunu sağlamak ve iyi kozmetik sonuçlar elde etmektir. Günümüzde tel ile işaretleme, ele gelmeyen meme lezyonlarının (EGML) ameliyat öncesi işaretlenmesinde en sık kullanılan lokalizasyon yöntemidir. Ancak son yıllarda bu yönetime alternatif olarak giderek popülerleşen bir yöntemde radyoaktif madde ile işaretleme [Radioguided occult lesion localization (ROLL)] yöntemidir. Bu çalışmada, fizik muayenede EGML' nin cerrahi öncesi işaretlemede standart bir yöntem olan tel ile işaretlemeyle alternatif bir yöntem olan ROLL yöntemini karşılaştırmak ve SPECT-BT kullanımının lezyon lokalizasyonuna katkısının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda mamografi veya USG' de şüpheli bulgu veren 36 hasta; ROLL (n:25) ve tel (n:11) yöntemi ile işaretlendi. ROLL grubunda hastaların 3 tanesinde iki ayrı odak olmak üzere toplam 28, tel grubunda ise toplam 11 lezyon işaretlendi. ROLL grubu hastalara işaretleme işlemi sonrasında radyoaktivite enjeksiyonun kontrolü için planar sintigrafi çekildi. İlave olarak lezyon lokalizasyonuna katkıda bulunmak amacıyla 12 hastaya SPECT-BT görüntüleme yapıldı. Ayrıca ROLL grubunda 23 hastada çıkarılan spesimenlere sintigrafi çekilerek radyoaktivite kontrolü yapıldı. Her iki grup, radyolojik bulgular, isabetli işaretleme oranı, eksizyon süresi, spesimen ağırlığı, pozitif cerrahi sınır, ağrı, kozmetik sonuçlar, komplikasyon oranları ve hastanede kalış süreleri açısından karşılaştırıldı. Ayrıca SPECT-BT görüntülemenin cerrahiye katkısı araştırıldı. Her iki yöntemde çeşitli kriterler kullanılarak hesaplanan isabetli işaretleme oranı yüksekti (%95,6-%100). Komplikasyon oranı ve ağrı hissi ROLL grubunda tel grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu (sırasıyla p:0.018 ve p:

0.037). Hastanede kalış süresi, pozitif cerrahi sınırlar, kozmetik sonuçlar ve eksizyon süresi ROLL grubunda daha iyi olmasına rağmen tel grubuna kıyasla aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Spesimen ağırlığı tel grubunda daha az olmasına rağmen, ROLL grubundaki standart sapmanın geniş aralıklarda olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). SPECT-BT görüntüleme, planar görüntülemeye kıyasla sadece 4 hastada (%33,3) ameliyatı yapan cerraha ek katkı sağladı. Çalışmamız, EGML' nin cerrahi öncesi işaretlenmesinde ROLL yönteminin tel ile işaretleme yöntemine alternatif olabilecek basit, konforlu ve güvenilir bir metot olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Ele gelmeyen meme lezyonu, ROLL, Tel ile işaretleme, SPECT-BT

Destekleyen Kurumlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi, (proje no: 011.D01.101.007).

ABSTRACT

Nazım Barış KANAT, Comparison of the Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) and Wire Guided Localization (WGL) Methods in the Preoperative Localization of Non-palpable Breast Lesions. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Department of Nuclear Medicine, Ankara 2012. Breast lesions which are non-palpable in physical examination but found to be suspicious for malignancy by ultrasound or mammography must be localized before surgical excision. The main aim in localization is to provide total lesion excision with minimum tissue loss and to obtain good cosmetic results. Nowadays, WGL is the most commonly used preoperative localization method for palpable suspicious breast lesions but in recent years, ROLL method is becoming popular as an alternative to this method, Aim of this study is to compare ROLL method with the current standard WGL in preoperative localization of suspicious non-palpable breast lesions and to investigate the contribution of SPECT-CT to the lesion localization. In our study, suspicious lesions in mammographic and ultrasound examination of 36 patients were localized with ROLL (n = 25) and WGL (n = 11) methods. In the ROLL group 28 lesions were localized (two separate focus in three of the patients), whereas a total of 11 lesions in patients with WGL. Planar scintigraphic imaging was performed in patients after the localization with ROLL to control the success of radioactivity injection. In addition SPECT-CT imaging was performed in 12 patients to investigate the contribution to the localization of lesions. Scintigraphic imaging of excised specimen was performed in 23 patients localized with ROLL to control the existence of the radioactivity. Both groups were compared for radiological findings, accurate localization rate, excision period, specimen weight, positive surgical margins, pain, cosmetic results, complication rates and duration of hospitalization. In addition the contribution of SPECT-CT imaging to surgery was investigated. Accurate localization rates were high for both methods (95,6%-100%). In the ROLL group complication rate and pain sensation were lower comparing with the wire WGL group and these results were statistically significant (respectively

p:0.018 and p:0.037). Although the difference was not statistically significant ($p>0.05$), the duration of hospitalization, positive surgical margins, cosmetic results and excision period were better in ROLL group when compared with the WGL group. Although the weight of the specimen was less in WGL group, this was not statistically significant ($p>0.05$) due to the broad range of standard deviation in ROLL group. SPECT-CT imaging compared with the planar scintigraphic imaging made additional contribution to surgeon in only 4 patients (%33,3). Our study showed that ROLL, as a simple, safe and comfortable method, can be alternative to WGL in preoperative localization of non-palpable breast lesions.

Keywords: Non-palpable breast lesion, ROLL, wire guided localization, SPECT-CT

Supported by: Hacettepe University Scientific Research Unit, (project no: 011.D01.101.007).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Benign Meme Hastalıkları	4
2.3. Premalign Meme Lezyonları	9
2.4. Malign (İnvaziv) Meme Kanseri	12
2.5. Ele Gelmeyen Meme Lezyonları	18
2.6. Meme Hastalıklarında Kullanılan Görüntüleme Metotları	18
2.6.1. Mamografi	18
2.6.2. Meme Ultrasonografisi (USG)	23
2.6.3. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	24
2.7. Meme Lezyonlarının Tespitinde Kullanılan Girişimsel Yöntemler	25
2.7.1. İğne Biyopsileri	27
2.7.1.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	27
2.7.1.2. Kesici İğne veya Core Biyopsi	28
2.7.1.3. Vakum Destekli Biyopsi (VDB)	29
2.7.1.4. Gelişmiş Meme Biyopsisi Araçları (ABBİ)	30
2.7.2. Cerrahi Öncesi İşaretleme Yöntemleri	30

2.7.2.1. Tel ile İşaretleme	30
2.7.2.2. Radyoaktif Madde ile İşaretleme (ROLL)	33
2.7.2.3. İntraoperatif USG Eşliğinde İşaretleme	36
2.7.2.4. Boya ile İşaretleme	37
2.7.2.5. Karbon Partikülleri ile İşaretleme	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Hasta Seçimi	38
3.2. İşaretleme İçin Rehber Yöntem Seçimi	40
3.3. Tel ile İşaretleme	40
3.3.1. Mamografide Steriotaksi Rehberliğinde İşaretleme	40
3.3.2. USG Rehberliğinde İşaretleme	42
3.3.3. Cerrahi Teknik	42
3.3.4. Cerrahi Sonrası Spesimen Grafisi	42
3.4. Radyoaktif Madde ile İşaretleme (ROLL)	42
3.4.1. Mamografide Steriotaksi Rehberliğinde İşaretleme	42
3.4.2. USG Rehberliğinde İşaretleme	44
3.4.3. Sintigrafik Görüntüleme	44
3.4.4. Cerrahi Teknik	46
3.4.5. Cerrahi Sonrası Spesimen Grafisi ve Radyoaktivite Kontrolü	47
3.5. Histopatolojik Değerlendirme	48
3.6. Değerlendirilen Veriler	49
3.7. İstatiksel Analiz	51
4. BULGULAR	52
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	52
4.2. Radyolojik Bulgular	55
4.3. Histopatolojik Bulgular	57

4.4. Diğer Bulgular	59
4.4.1. Spesimen Ağırlığı	59
4.4.2. Lezyonun Eksizyon Süresi ve Hastanede Kalış Süresi	60
4.4.3. Komplikasyon, Ağrı ve Kozmetik Sonuçlar	61
4.5. İisabetli İşaretleme Oranı	64
5. ÖRNEK VAKALAR	66
6. TARTIŞMA	72
6.1. Hastaların Genel Özellikleri, Radyolojik ve Histopatolojik Bulgular	73
6.2. Spesimen Ağırlığı	76
6.3. Eksizyon Zamanı ve Hastanede Kalış Süresi	77
6.4. Ağrı ve Kozmetik Sonuçlar	78
6.5. Komplikasyon Oranı	79
6.6. İisabetli İşaretleme Oranı	79
6.7. SPECT-BT Katkısı	80
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	81
KAYNAKLAR	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABBI:	Gelişmiş Meme Biyopsi Araçları
ACR:	American College of Radiology
ADH:	Atipik Duktal Hiperplazi
ALH:	Atipik Lobüler Hiperplazi
BI-RADS:	Breast Imaging Reporting and Data System
DKİS:	Duktal Karsinoma İn Situ
EGML:	Ele Gelmeyen Meme Lezyonları
G:	Gauge
İDK:	İnvaziv Duktal Karsinom
İİAB:	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KİB:	Kesici İğne Biyopsisi
LKİS:	Lobuler Karsinoma İn Situ
MAA:	Makro Agregat Albumin
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PÖD:	Pozitif Öngörü Değeri
ROLL:	Radioguided Occult Lesion Localization
SLN:	Sentinel Lenf Nodu
SNOLL:	Occult Breast Lesion Localization Plus Sentinel Lymph Node Biopsy
USG:	Ultrasonografi
VDB:	Vakum Destekli Biyopsi
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.6. A) Klasik mamografi cihazı	20
B) Dijital mamografi cihazı	20
2.7. Delikli plaklar kullanılarak mamografi eşliğinde tel ile işaretleme	32
3.1. ROLL grubu hastalarda akış şeması	39
3.3. x ve y koordinatlarına göre işaretleme	41
3.4. Kontrol spesimen radyografisinde şüpheli kalsifikasyonların teyit edilmesi	41
3.5. İşaretleme iğnesiden radyoaktif madde enjeksiyonu	43
3.6. A) İğne ucu şüpheli lezyon içerisinde	43
B) Kontrast madde verildikten sonra meydana gelen dansite artışı	43
3.7. A) USG' de iğne ucu şüpheli lezyon içerisinde	44
B) Radyoaktivite enjeksiyonu sonrası kitle ekosunda meydana gelen değişim	44
3.8. ROLL ile işaretleme sonrası SPECT-BT ile görüntüleme	45
3.9. Üç farklı planda (koronal, sagittal ve aksiyel) çekilmiş SPECT-BT görüntüsü	46
3.10. Ameliyat öncesi gama proba cilt üzerinden işaretleme	47
3.11. Gama prob ile cerrahi kavitede rezidü radyoaktivite kontrolü	47
3.12. İşaret sütürleri konularak cerrahi sınırların belirlenmesi	48
3.13. Spesimende sintigrafik olarak radyoaktivite kontrolü	48
3.14. Vizüel Ağrı Skalası (VAS)	50
4.2. Her iki gruptaki lezyonların BI-RADS sınıflaması	56
4.3. A) ROLL grubunda malignite oranı	57
B) Tel grubunda malignite oranı	57
4.4. ROLL ve Tel grubundaki spesimen ağırlıklarının dağılımları	60
4.5. ROLL ve Tel gruplarında hastanede kalış sürelerinin dağılımları	61

4.6. ROLL ve Tel gruplarındaki komplikasyon oranları	62
4.7. ROLL ve Tel gruplarındaki ağırlı dağılımları	64
5.1. Vaka no: 42. 43 yaş, İDK, telin yerinden kayması	66
5.2. Vaka no: 15. 44 yaş, DKİS, telin kopması	67
5.3. Vaka no: 20. 63 yaş, sklerozan adenozis, SPECT-BT görüntülemenin katkısı	68
5.4. Vaka no: 18. 27 yaş, kompleks sklerozan adenozis, USG rehberliğinde ROLL işaretleme	69
5.5. Vaka no: 4. 50 yaş, LKİS, başarılı ROLL işaretleme	70
5.6. Vaka no: 22. 62 yaş, İDK, mamografi rehberliğinde ROLL işaretleme	71

TABLULAR

Tablo	Sayfa
2.6. BI-RADS' a göre mamografik bulguların sınıflanması	21
2.7. BI-RADS' a göre kalsifikasyonların ve kitlelerin özelliklerinin sınıflandırılması	22
4.1. Hastaların demografik özellikleri	52
4.2. Hastaların genel özellikleri, histopatolojik ve radyolojik bulgular	53
4.3. Hastaların diğer verileri ve sintigrafik bulgular	54
4.4. Rehber yöntem açısından her iki grubun değerlendirilmesi	55
4.5. Her iki gruptaki radyolojik bulgular	55
4.6. Her iki gruptaki lezyonların histopatolojik inceleme sonuçları	58
4.7. Her iki grupta patolojisi malign olan vakaların cerrahi sınırlarının değerlendirilmesi	59
4.8. Gruplardaki ortalama spesimen ağırlıkları	59
4.9. Gruplar arasında eksizyon zamanı ve hastanede kalış süreleri	61
4.10. Gruplar arasında 1. ve 6. ay kozmetik sonuçlar	63
4.11. Gruplar arasında işaretleme esnasındaki ağrı hissi açısından karşılaştırma	63

1. GİRİŞ

Fizik muayene ile saptanamayan, ancak mamografi ve USG gibi görüntüleme yöntemlerinde asimetri, mikrokalsifikasyon ve distorsiyon gibi radyolojik bulgular saptanan lezyonlar "ele gelmeyen meme lezyonu" olarak tanımlanmaktadır. Son 20 yılda mamografi ve USG ile yapılan meme tarama programlarının uygulanması ile birlikte ele gelmeyen meme lezyonlarının (EGML) saptanmasında artış saptanmıştır. 2003 yılında National Health Service (NHS) meme tarama sonuçlarına göre her 1000 kadından 5' inde invaziv kanser saptanmış olup, kanser olgularının %54' ünde tümör çapının 15 mm' den küçük olduğu görülmüştür. Bu küçük, ele gelmeyen meme malignitelerinin erken dönemde saptanması hastalardaki mortalite ve morbiditeyi önemli oranda azaltmaktadır.

Mamografi ve USG gibi görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen ancak ele gelmeyen şüpheli meme lezyonlarının cerrahi öncesi doğru olarak lokalize edilmesi önemlidir. Cerrahin şüpheli bir kitleyi doğru bir şekilde çıkarabilmesi için EGML' nin cerrahi öncesinde işaretlenmesi gerekmektedir. Genelde işaretlemenin yapılacağı şüpheli alanlar; USG' de saptanmış olan solid ve kompleks kistler, mamografi ile saptanan şüpheli mikrokalsifikasyon ve parankimal distorsiyonlardır (sıklıkla BIRADS-4 ve BIRADS-5). Günümüzde en çok kullanılan işaretleme yöntemi tel ile işaretlemedir. Bu yöntemde ucu kıvrık tel, mamografi ve USG kılavuzluğunda şüpheli lezyon içerisine yerleştirilmektedir. Ancak bu yöntemde telin kopması, telin yerinden oynaması, ağrı ve pnömotoraks gibi bazı komplikasyonlar vardır.

Ele gelmeyen, şüpheli meme lezyonlarının işaretlenmesinde tel yöntemine alternatif diğer bir metot radyoaktif madde ile işaretleme (ROLL) yöntemidir. Bu teknikte görüntüleme metotları ile tespit edilen mikrokalsifikasyon veya şüpheli solid lezyonun içerisine mamografi veya USG rehberliğinde radyoaktif madde enjeksiyonu ve sonrasında ameliyathanede gama prob ile lezyonun eksizyonu prensibine dayanmaktadır

Literatürde EGML' nin cerrahi öncesi lokalize edilmesinde tel ve ROLL yöntemlerini karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Özellikle ameliyat süresi, çıkarılan doku hacmi, ağrı, estetik sonuçlar, hasta konforu, temiz cerrahi sınır gibi parametreler ve aynı seansta sentinel lenf nodu (SLN) çıkarılabilmesi gibi avantajları nedeniyle ROLL tekniğinin daha üstün olduğu belirtilmiştir. Ancak bu veriler işlemi yapan cerrah ve uygulanan merkezler arasında farklılıklar göstermektedir.

Bu çalışmada;

1. Fizik muayene ile ele gelmeyen ancak görüntüleme bulgusu olarak şüpheli olan meme lezyonlarının cerrahi öncesi lokalizasyonunda uzun zamandır kullanılan tel yöntemine alternatif olarak ROLL yöntemini kendi merkezimizde, kendi cerrahlarımıza tanıtmak,
2. Her iki yöntemi hasta ve lezyon özellikleri, işaretleme yöntemi, eksizyon süresi, spesimen ağırlığı, isabetli işaretleme oranı, patolojik tanı, pozitif cerrahi sınır, ağrı, kozmetik sonuçlar, komplikasyonlar ve hastanede kalış süreleri açısından karşılaştırmak,
3. ROLL grubunda lezyon lokalizasyonunda SPECT-BT' nin cerrahiye katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir ve kansere bağlı ölümler içinde akciğer kanserinin ardından ikinci sırada gelmektedir. Kadınlarda yaşam boyu meme kanseri görülme riski %12,3' tür ve her 8 kadından 1' inde meme kanseri gelişme riski vardır. Hayat boyu meme kanserinden ölüm riski %3,6 olup, 40-55 yaş arası kadınlarda kanserden en sık ölüm nedenidir (1).

Risk faktörleri:

1. Genetik faktörler: Tüm meme kanseri olgularının %5-7' sinde genetik faktörler rol oynar. Özellikle BRCA-1, BRCA-2 ve p-53 gibi genlerle meme kanseri arasında yüksek ilişki vardır. PTEN ve Cowden sendromunda ise hafif artmış risk söz konusudur.

2. Aile öyküsü: 1. Derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olan bir kadında genel meme kanseri riski 1,7 kat artmıştır. Bu risk eğer akrabalarında kanser premenapozal dönemde görülmüş ise 3 kat, postmenapozal dönemde ortaya çıkmış ise 1,5 kat artmış olarak tanımlanmıştır.

3. Kanseri öyküsü: Kişinin geçmişinde meme kanseri öyküsü olması, yeni meme kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (ilk kanser teşhisinden sonra her yıl için %1). Ayrıca kişinin özgeçmişinde BRCA geni ile ilişkili kanser öyküsü mevcut ise karşı taraf memede kanser riski her yıl için %3-5 oranında artmaktadır (2).

4. Menstrual ve Reprodüktif faktörler: Erken menarş (<12 yaş) gören kadınlarda meme kanseri riski ılımlı (2 kat veya daha az) artmışken, erken menapoza (<30 yaş) girenlerde geç menapoza (>55 yaş) girenlere kıyasla meme kanseri riski 2 kat artmıştır. Benzer şekilde 30 yaş altında doğum yapan kadınlar meme kanseri görülme riski daha düşük iken, daha geç yaşta

doğum yapan veya nullipar olan kadınlarda artmış meme kanseri riski mevcuttur (2).

5. Eksojen hormon maruziyeti: Östrojen ağırlıklı oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi gören kadınlarda, tedavi almayanlara oranla risk ılımlı oranda (%24) artmaktadır.

6. Alkol: Orta derecede alkol tüketen kadınlarda (günde 1-2 kadeh) hiç içmeyenlere kıyasla meme kanseri riski hafif derecede fazladır.

7. Obesite ve yüksek yağlı diyet ile beslenme yağ depolarında östrojen sentezine neden olarak meme kanseri riskini arttırmaktadır.

8. Cinsiyet ve yaş: Meme kanserinde en önemli iki faktördür. Kadın cinsiyette erkeklere oranla 100 kat daha sık görülür. 20 yaş altında nadir görülürken, 35 yaş sonrasında sıklık artmaktadır.

9. Irksal ve sosyoekonomik faktörler: Beyaz ırkta ve sosyoekonomik düzeyi yüksek kadınlarda daha sık görülmektedir.

10. Bazı benign ve malign meme hastalıklarında meme kanseri riski farklı oranlarda artmaktadır. Örneğin florid duktal hiperplazi ve sklerozan adenozipte risk hafifçe (1-2kat), atipik duktal ve lobuler hiperplazide orta derecede (4-5 kat) ve Lobuler karsinoma in situ (LKİS) risk belirgin olarak (8-11 kat) artmıştır.

2.2. Benign Meme Hastalıkları

Benign meme hastalıkları, geniş bir yelpazede semptom veya rastlantısal mikroskobik bulguları kapsayan heterojen bir hastalık grubu olarak adlandırılabilir. Benign meme hastalıkları 2. dekatta başlayıp 40-50 yaşlarda pik yapar. Buna karşın malign meme hastalıklarının insidansı menapozdan sonra daha hızlı bir şekilde artarak devam eder (3,4).

Fibroadenom:

Genç kadınlarda en sık görülen, östojen hormonuna bağlı olarak yavaş büyüyen, glandüler yapı ve stromanın proliferasyonu ile karakterize solid bir tümördür (5). Düşükte (%0,1) olsa malignite geliştirme riski vardır. Fibroadenomlardan gelişen en sık kanser tipi lobuler karsinomdur. Bu hastalık sıklıkla erken reproduktif çağda görülür ve pik insidansı 15-35 yaş arasındadır.

Fibrokistik Hastalık:

Fibrokistik değişiklikler memenin en sık görülen benign hastalığıdır. Genel olarak 20-50 yaş arasındaki premenapozal dönemdeki hastaları etkiler. Klinik spektrumu oldukça geniştir. Asemptomatik olabileceği gibi ağrı, hassasiyet ve ele gelen kitle şikâyetleri de olabilir. Fibrokistik hastalık sıklıkla multifokal ve bilateraldir. Her ne kadar patogenezi net olmasa da, hormonal dengesizlik ve özellikle östrojen hormonun etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir (6). Fibrokistik hastalığın histopatolojik ve radyolojik olarak adenozis, fibrozis, duktal ektazi ve kist gibi çeşitli alt tipleri vardır (7).

- a) Meme Kistleri:** Kistler sıvı dolu ve yuvarlak ya da ovoid yapıda olup, 35-50 yaş arasındaki kadınların üçte birinde görülürler. Kistlerin çoğu subklinik "mikrokistler" olmasına karşın, vakaların yaklaşık %20-25' de palpabl (gross) değişiklikler izlenmektedir (8,9). Fibrokistik hastalığın komponenti olabileceği gibi soliter olarak da görülebilirler.
- b) Adenozis:** Memenin adenozisi, çoğunlukla lobüller ünite içeren glandüler komponentlerin sayı ve boyutlarının artması ile karakterize proliferatif bir lezyondur. Histopatolojik olarak lobül hiperplazisinden, sklerozan adenozis, fibrozis ve mikroglandüler kalsifikasyona uzanan değişiklikler içerirler (10). Duktal adenozis, sklerozan adenozis, radyal skar ve mikroglandüler adenozis olmak üzere başlıca dört gruba ayrılırlar (11).
- c) Duktal ektazi:** Daha çok 40 ve 50 yaş grubundaki kadınlarda görülür. Duktus duvarındaki elastinin azalmasına bağlı ve kronik inflamatuvar

hücre infiltrasyonu ile karakterize bir durumdur. Hastalar genelde koyu kıvamlı, yeşil-siyah renkli meme başı akıntısından şikâyet ederler. Bu hastalık genelde iyi huylu meme hastalıklarına (epitelyal hiperplazi ve papillomatozis) eşlik etmekle birlikte meme kanseri ile de ilişkili olabilir (12).

- d) Fibrozis:** Memenin aselüler fibröz bağ dokusundaki artışı ifade eder. Özellikle lobüllerin sayısı ve boyutu azalır. Bu fibrozis fokal kitle lezyonu oluşturacağı gibi, mamografide saptanabilen belirsiz sınırlı veya spiküle konturlu kitle ya da parankimal distorsiyona neden olabilir. Bu hastalığın bir varyantı da uzun süre insülin kullanan Tip 1 diyabet hastalarında görülen görülen “diyabetik fibröz mastopati” dir (13).

Intraduktal Papillom ve papillamatozis:

En sık subareolar bölgede yerleşimli, duktus epitelinden kaynaklanan benign neoplazmlardır. Papillomlar, luminal ve dış myoepitel tabakalarının oluşturduğu epitelyal yapraklar ile bunu destekleyen fibrovasküler stromadan oluşurlar. Papillomların epitelyal komponenti, metaplaziden hiperplaziye, atipik duktal hiperplazi ve hatta in situ karsinoma kadar geniş bir aralıkta değişik morfolojiler gösterebilirler (14).

Papillomlar her yaşta saptanabilmekle birlikte en sık reproduktif ve postmenapozal dönemde görülürler. Genelde asemptomatik olmakla birlikte bazen seröz veya seröanginöz meme başı akıntısına neden olurlar. Merkezden gelişen papillomlar soliter olma eğiliminde iken periferden gelişenler genelde çok sayıdadır. Santral soliter papillom atipi ile birlikte olmadığından premalign özellik taşımaz. Hastalar memelerinin bir segmentine lokalize olmuş, en az 5 ayrı papillom görülmesi durumunda papillamatozis (çok sayıda papillomlar) tanısı alır ve bu papilomlar sıklıkla periferal yerleşimlidir. Papillamatozis’ in bilateral olma olasılığı yüksektir ve in situ ya da invaziv kanserle birlikte olma riski santral yerleşimli soliter adenomdan daha fazladır (15).

Yağ Nekrozu:

Adipoz dokunun nonsüpüratif benign inflamatuvar bir sürecidir. Yağ nekrozu sıklıkla asemptomatik olabilen veya ele gelen kitle, hassasiyet, meme başında çekinti ya da ciltte kalınlaşmaya yol açan benign bir lezyondur. Patogenezi travma sonucu yağ hücreleri içindeki lipitlerin açığa çıkması ve yabancı cisim reaksiyonu meydana getirmesidir. Sıklıkla travma ve cerrahiye ikincil meydana gelebildiği gibi kist rüptürü, duktus ektazisi gibi nedenlerle de oluşabilir. Eğer yağ nekrozu ciltte kalınlaşma, eritem, ekimoz, çekinti ve spiküle dens bir kitleye sebep olursa meme kanserini taklit edebilir (16). Mamografi, meme ultrasonografisi (USG) ve meme manyetik rezonansı (MRG) yağ nekrozunu maligniteden ayıramaz ve bu durumda eksizyonel biyopsi ile kesin tanı konulur (17).

Mastit ve Apseler:

Mastit ve apse sıklıkla laktasyon döneminde görülen meme enfeksiyonudur. Akut mastit genellikle doğumdan sonraki ilk 3 hafta içinde oluşur ve puerperal mastit olarak adlandırılır. Etyolojisinde yanlış emzirme tekniği, meme başındaki çatlaklar ve sistemik hastalıklar rol alır. Hastalık meme dokusu içerisindeki interlobuler bağ dokunun selülit olup apse ve septisemiye neden olabilir. Tanı klinik bulgular ve inflamasyon belirteçlerine dayalı olarak konulur. Sistemik semptomları, ateş, beyaz küre ve serum reaktif proteinin artışı ile karakterizedir. Radyolojik olarak inflamatuvar meme kanserini taklit eder. Antibiyotik tedavisine hızlı bir şekilde yanıt verir (18).

Kronik (plazma hücreli) mastit yaşlılarda görülen memenin aseptik bir inflamasyonudur. Patogenezinde duktuslardaki sıvının periduktal bağ dokusuna sızması rol oynamaktadır. Mamografide tipik olarak kaba, lineer ve yuvarlak kalsifikasyonlar izlenir.

Granülamatoz mastit, meme dokusunda infeksiyöz, yabancı cisim veya sistemik otoimmün hastalıkların neden olduğu granülamatöz reaksiyonlara bağlı oluşan bir hastalıktır. Sıklıkla genç kadınlarda ve doğumdan sonraki 6 yıl içinde görülür. Mamaografide kanseri taklit etmele

beraber meme USG' de tipik görünüm mevcuttur (çok sayıda gruplar halinde tübüler hipoeoik lezyonlar ve geniş hipoeoik kitleler). Tedavisinde cerrahi eksizyon ve sonrasında steroid verilmelidir (19, 20).

Radial skar ve kompleks sklerozan lezyon:

Radial skar ve kompleks sklerozan lezyonlar etyolojisi bilinmeyen, nadir görülen iyi huylu meme lezyonlarıdır. Bu lezyonların karakteristik mikroskopik görünümü fibroelastik santral bir çekirdekten dışarıya doğru ışınsal bir uzanım gösteren konnektif doku bantlarından oluşan nonneoplastik yapılardır. Radial skar; santral skleroz ve değişen derecede epitelyal proliferasyon, adenozis, duktal ektazi ve papillomatozis ile karakterizedir (21). Radial skar eğer >1cm üzerinde ise kompleks sklerozan lezyon adını alır. Mamografik görünümü asimetrik dansite artışı ve çevre dokuda bozulmaya neden olan yıldız şeklindeki santral radyolusensiden oluşur (22). Radial skarın önemi radyolojik ve histolojik olarak meme kanserini taklit etmesi ve hatta bu iki patolojinin bir arada görülmesinden dolayıdır. Bu nedenle radial skarın cerrahi olarak çıkarılması savunulmaktadır (22, 23).

Lipom:

Meme lipomu matür yağ hücrelerinden oluşan, yavaş büyüyen, düzgün sınırlı ve genelde soliter olan benign kitlelerdir. Mamografik olarak ince yoğun bir kapsül ile çevrili düzgün sınırlı radyolusent lezyondur. Seyrek olarak lipomlar hem mamografik hem de sonografik olarak bulgu vermeyebilir ve memenin diğer patolojileri ile ayırıcı tanı gerekebilir. Yapılan ince iğne biyopsisinde normal epitel ve yağ hücrelerinin görülmesi tanı için yeterlidir (8, 24).

Filloides Tümör (Sistosarkoma filloides):

Memenin filloides tümörü primer meme neoplazmalarının %1' den azını, tüm fibroepitelyal tümörlerin ise %2-3' ünü oluşturan nadir görülen fibroepitelyal bir tümördür (25, 26). Bu tümör genellikle 35-55 yaş arası kadınlarda görülür. Boyutu hızla artıp 10 cm üzerine çıkabilirler. Benign

fibroadenomlara benzemekle beraber fibroadenomlardan histolojik olarak artmış selülarite, boyut ve klinik olarak nüks ve metastatik yayılım gösterilebilmesi ile ayırt edilirler. Bu tümörler hücresel atipi, artmış mitoz, stromal doku miktarı, infiltrasyon ve nüks sıklığına göre benign, borderline ve malign olarak 3 gruba ayrılırlar. Çoğu benign karakterde olup %5-20' si malign davranış gösterir. Eğer hastalık tekrarlırsa mastektomi kaçınılmazdır (27, 28).

Hamartom:

Meme hamartomu fibroadenolipom olarakta bilinen nadir görülen iyi huylu tümör benzeri bir nodüldür. Lipomatöz doku içerisinde fibröz ve adenomatöz doku proliferasyonları mevcuttur. Klinik olarak kapsüllü, ağrısız kitle olarak bulgu verir. Bazı vakaların Cowden sendromu adı verilen genetik hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (29). Mamografide tipik olarak ince bir radyopak psödokapsül ile çevrili yumuşak doku ve yağ dansitesi içeren alanlar olarak görülürler (30).

2.3. Premalign Meme Lezyonları

Başlıca prekanseröz olarak tanımlanan meme lezyonları atipik duktal ve lobuler hiperplazi, atipik kolumnar hiperplazi, LKİS, duktal karsinoma in situ (DKİS) içermektedir. İn situ karsinomlar terminal duktus ve lobüllerde sınırlıdır ve bazal membranı aşmazlar. Anormal proliferasyon gösteren ve in situ karsinom olarak tanımlanmayan diğer lezyonlar ise atipik hiperplazi olarak sınıflandırılmışlardır. Tüm prekanseröz lezyonlarda, malign tümörlerde olduğu gibi büyüme kontrolleri görece kaybolmuştur ancak invazyon ve metastaz yetenekleri olmadığından premalign olarak adlandırılmaktadırlar. Bazı büyüme kontrol mekanizmalarındaki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan büyüme dengesizlikleri anormal proliferasyona katkıda bulunurlar (31). Erken dönemde tedavi edilirse tam kür olma şansı olduğundan meme kanseri öncüsü olan bu lezyonların tanı yöntemleri oldukça güncel bir konudur. Bu lezyonların görüntüleme tetkikleri ile saptanan morfolojik görünümüleri tanı için

tipik ve patognomik olmadığından dolayı sadece girişimsel yöntemlerle histolojik olarak inceleme gereklidir (32).

Atipik Duktal Hiperplazi (ADH):

ADH, morfolojik olarak düşük grade' li DKİS' i taklit eder. Tipik olarak hücreler uniform dizilim gösterirler. Bir duktusun sadece bir kısmında veya birkaç küçük duktusta atipik özelliklerin olması ve etkilenen mesafenin 2 mm' den kısa olduğu durumlarda ADH tanısı konulur. ADH tanısı, DKİS' e benzeyen yapısal özellikleri içeren, ancak bu özelliklerin sınırlı olduğu ve lezyonun her yerinde saptanmadığı hiperplastik bir yapıyı tarifler (33, 34). ADH tanısı alan kadınlarda meme kanseri riski genel popülasyona göre 4- 5 kat, eğer hastanın birinci derece akrabalarında meme kanseri varsa risk 10 kat artmıştır. ADH' li kadınlarda genellikle tanı anından sonraki 10-15 yıl içerisinde meme kanseri gelişebilir. Meme kanseri riski hastanın menapoz durumu ile ilişkili olup, premenapozal kadınlarda risk daha fazladır.

Atipik Lobuler Hiperplazi (ALH) ve Lobuler Karsinoma İn situ (LKİS):

Terminal duktal lobuler ünite (TDLÜ) oluşan ve hafif derece ALH' den, LKİS' e kadar uzanan epitel proliferasyonunu tanımlayan bir spektrum "lobuler neoplazi" adı altında sıralanmıştır. Bu durumun başlıca sebebi hem ALH hem de LKİS' i oluşturan hücrelerin aynı oluşu, sadece TDLÜ' yü oluşturan epitel hücrelerini tutuş şekli ve miktarının farklılığıdır. Lobuler neoplazi oldukça nadir (tüm biyopsilerin %1' i) görülen bir meme lezyonudur. Genelde lobuler neoplazilerin tipik bir mamografik bulgusu yoktur ve diğer meme lezyonları için yapılan biyopsilerde tesadüfî olarak saptanırlar. Bu lezyonun klinik önemi ise biyopsiyi izleyen yıllarda artmış invaziv kanser riskidir. Bu risk ALH için 4 kat iken, LKİS için ise 10 kat artmıştır. Oluşan kanserlerin %80' i DKİS iken, kalan %20' si ise invaziv kanserdir (35). LKİS' in, toplumdaki sıklığı %0,8-6 arasındadır. Multisentrik (>%50) ve bilateraldir (%30) (36). LKİS sonrası invaziv kanser riski aynı taraf ve karşı memenin her ikisinde de aynı orandadır.

Duktal Karsinoma İnusu (DKİS):

Bu deyim 1950 yılında Stewart tarafından kullanılmıştır. DKİS, meme duktusuna sınırlı, malign epitel hücre proliferasyonu ile karakterize, patolojik ve biyolojik davranış özellikleri gösteren heterojen bir lezyon grubudur (37). DKİS tanımı, duktus içerisinde sınırlı kalmış, stromal invazyon göstermeyen malign hücre proliferasyonunu ifade etmektedir. İnsidansı 1980' li yıllarda %2 iken, tarama amaçlı mamografinin yaygınlaşması ile tüm meme tümörlerinin %20' sini, mamografide saptanabilen tümörlerin ise %30' unu oluşturmaktadır (37, 38). DKİS' de bilateralite %6-22; multisentrite ise %64-80 gibi değişen oranlardadır. En sık 40-60 yaş arasında görülmektedir. Histolojik olarak solid, kribriform, komedo, papiller ve mikropapiller karsinom olmak üzere 5 alt tipi mevcuttur. Bu alt tipler arasında bulunan komedo karsinom, lümen içi nekroz ve sitolojik atipi ile en kolay tanınabilen varyanttır. Bunun dışındaki tipler ise non-nekrotiktir. Komedo alt tipi en malign seyirli grup olup invaziv duktal karsinomun prekürsörü olarak değerlendirilir. Komedo tiplerinin çaplarının daha büyük ve nükleer derecelerinin daha yüksek olduğu, anöploidi, yüksek proliferasyon hızı ve c-erbB2 pozitifliği oranının daha yüksek olduğu, çok odaklılığın daha sık rastlandığı ve mikroinvazyonun da daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir. Bir biyopsi materyalinde birden fazla tipin bir arada bulunmasına %70 vakada rastlanmaktadır. Doğal gidiş ve prognoz açısından ele alındığında, DKİS tanısı alan hastalarda invaziv kanser gelişme riskinin dokuz kat arttığı ve sadece eksizyonel biopsi ile yetinilen hastaların %36' sında invaziv kanser geliştiği ve bunların da 2/3' ünün ilk on yıl içinde ortaya çıktığı belirlenmiştir (39).

DKİS tanısında palpabl kitle, memebaşı akıntısı ve paget görünümü halen önemini taşımakla birlikte hastalık mamografilerde şüpheli kalsifikasyonlar yanında asimetric yoğunluklar, distorsiyon gibi daha atipik tablolarla kendini göstermektedir. Ancak en spesifik mamografi bulgusu duktustaki tümörün nekrozuna bağlı izlenen çizgisel kalsifikasyondur (40). Mamografide şüpheli alana yapılacak ince iğne aspirasyon biopsisi malign gelişim hakkında doğru bilgi verse de, invazyonu saptamada yetersiz kalır.

Sterotaktik "core" biyopsi ise ancak %60 vakada güvenilirlik taşımaktadır. Bu nedenlerden dolayı DKİS şüphesi taşıyan mamografik görüntü için günümüzde en sağlıklı yaklaşım işaretlenen alanın eksizyonel biyopsisidir.

DKİS tedavisinde basit mastektomi ile hastaların %97-98' inde yaşam kurtarılır ve hastalar %3 gibi düşük bir lokal nüks riski ile izlenirler. Ancak, invaziv kanserlerde bile memenin korunmasının amaçlandığı günümüzde noninvaziv bir kanser için mastektominin savunulması tartışılabilir. Gene de mastektomiye haklı kılan gerekçelerin başında mastektomi piyeslerinin incelenmesinde vakaların %80' ninde başka DKİS odaklarının saptanması, boyutu 25 mm' yi geçen DKİS' lerde mikroinvazyon bulunma riskinin fazla olması, komedo alt tipi olması ve mamografide birden fazla odağın saptanması gibi durumla yer alır (41, 42). Buna karşın boyutu 25 mm' den küçük, nonkomedo, cerrahi sınırlar en az 1 cm sınıra kadar negatif, tanısı mamografik olarak konulmuş ve şüpheli alanın tamamen çıkarıldığı mamografiler ile kanıtlanmış olan durumlarda eksizyona eklenecek radyoterapi ile alınacak sonuçlar mastektomiye yakındır.

2.4. Malign (İnvaziv) Meme Kanseri

İnvazyon terimi, tümör hücrelerinin bazal membranı aşması ve stromaya metastaz yapma özelliği göstermesidir. Bu nedenle invaziv karsinomlar kan ve lenfatik damarları invaze ederek lenf nodları ve uzak organlara metastaz yapabilirler. İnvaziv karsinomlar morfolojik olarak birbirinden farklı fenotipik özellikler gösteren tümörlerdir. Tümörlerin histopatolojik olarak sınıflanmasında tümör hücrelerinin sitolojik özellikleri yanı sıra oluşturdukları yapısal paternler de göz önünde bulundurulmalıdır. İnvaziv karsinoma değişik oranlarda in situ komponent eşlik edebilmektedir. Bu iki komponentin morfolojik özellikleri her zaman birbiriyle paralellik göstermeyeceğinden invaziv komponentin tip tayini in situ komponentten ayrı olarak yapılması gerekmektedir. İnvaziv meme kanserlerinin büyük bölümünü duktus epitelinden kaynaklanan ve belirgin bir histolojik diferansiyasyon

göstermeyen nonspesifik karsinom formları (not otherwise specified/NOS) oluşturmaktadır (43).

Meme kanserlerinin WHO tarafından histolojik sınıflanması (44):

İn situ karsinomlar:

- İn situ duktal karsinom
- İn situ lobüler karsinom

İnvaziv karsinom:

- İnvaziv duktal karsinom
- İnvaziv lobüler karsinom
- Tubuler karsinom
- İnvaziv kribriform karsinom
- Medüller karsinom
- Müsinöz karsinom
- İnvaziv papiller karsinom
- İnvaziv mikropapiller karsinom
- Apokrin karsinom
- Sekretuar (juvenil) karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Metaplastik karsinom
- Nöroendokrin karsinom
- İnflamatuvar karsinom

İnfiltratif Duktal Karsinom (skiröz karsinom):

İnvaziv meme kanserlerinin en sık görülen tipi olan, ancak invaziv kanserlerin diğer hiçbir alt tipine ait spesifik özellikleri taşımayan malign tümörlerdir. Bu nedenle özellik göstermeyen (NST: non special type veya NOS: not otherwise specified) invaziv duktal karsinom (İDK) veya "klasik İDK" gibi adlarla adlandırılırlar. Memenin duktus epitelinden gelişen tümörlerdir. Günümüzde hem duktal hem de lobuler karsinomların TLDÜ' den

geliştiği kabul edilmekle birlikte, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından duktal terimi kullanılmakta ve kabul görmektedir. İnvaziv karsinomların yaklaşık %45-75' sini oluşturlar (39).

Makroskopik olarak olguların çoğu sert kıvamlı ve düzensiz sınırlıdır. Kesit yüzeyi sarımsı-gri renkte ve kumlu görünümde olup çevre meme dokusuna doğru yıldızsı uzantılar göstermektedir. Kitlenin orta kesiminde elastotik stromanın bulunduğu beyaz renkli noktasal odaklar ve çizgiler bulunabilir. Tümör çapı birkaç mm ile 14 cm arasında değişebilir. Özellikle büyük boyutlu tümörlerde nekroz, kanama ve kistik dejenerasyon görülebilir. Bu tümörlerin yoğun fibröz stromaya sahip formları önceleri "skirrö karsinom" olarak isimlendirilmişse de, günümüzde ayrı bir mikroskopik tip olarak tanımlanmamaktadır (43).

İDK' de, fibröz stromal komponent tümörün karakteristik klinik ve mamografik özelliklerini belirler. İnvaziv meme kanserinin tipik mamografik bulgusu düzensiz sınırlı veya spiküle kitledir. Meme USG' de düzensiz ve belirgin olmayan konturlu, heterojen ve düşük ekolu kitle şeklinde görülürler. Olguların %40-60' ında posterior akustik gölgelenme mevcuttur (45).

Tüm invaziv meme kanserlerinin %5-15' ini oluşturmakta ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda daha fazla görülmektedirler. Diğer tip invaziv meme kanserlerine göre daha sık bilateral ve multifokal olurlar. Bu kanser türü fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile zor tanı aldıklarından daha ileri evrelerde yakalanırlar.

Makroskopik olarak çevre ile olan sınırı İDK' ye göre daha düzensiz tümörlerdir. Boyutları çok değişkendir bazen sert kıvamlı düzensiz sınırlı kitle oluşturabildiği gibi, bazen de belirgin bir kitle olmaksızın sınırları belirsiz bir indürasyon şeklinde görülebilir. Yaklaşık olarak tüm invaziv lobüler karsinomların yarısı histolojik olarak klasik tiptedir. Bunlar dar sitoplazmalı küçük yuvarlak hücrelerden oluşur ve diffüz yayılım ya da tek sıralı kordon yapıları (indian file) oluşturlar (43, 46). Arada normal yapıda duktuslar ve lobüler üniteler izlenebilir. Klasik tip dışında solid, alveoler, pleomorfik ve

tubulolobüler gibi histolojik alt tipleri vardır. Histolojik alt tipler invaziv lobüler karsinomun prognozunu belirlemektedir. Klasik tipe göre tubulolobuler tip daha iyi, plemorfik ve solid tip daha kötü prognoz göstermektedir. Mamografide en sık belirgin konturu olmayan asimetric dansiteler şeklinde görülmekte olup parankimal distorsiyon veya düzensiz, silik sınırlı kitle lezyonu şeklinde de görülebilmektedirler. MRG' de ise invaziv lobüler karsinomun görünümü değişkendir ve en kolay tanı alan görünümü fokal kontrast tutan kitle şeklindedir.

Tübüler Karsinom:

Tüm meme karsinomlarının %2' sini, mamografide tespit edilen karsinomların %8-20' sini oluştururlar. Makroskobik olarak düzensiz sınırlı, çevreye doğru yıldızsı uzantıları olan sert kıvamlı kitle oluştururlar ve çoğunun çapı 1 cm' nin altındadır. Mikroskobik olarak çok iyi diferansiye karsinomlardır. Oldukça uniform görünümlü hücrelerin oluşturduğu oval, yuvarlak şekilli tubuler yapı görülür ve bu nedenle sklerozan adenozis, radial skar gibi benign lezyonlarla ayırıcı tanıda güçlükler oluşturabilir. Tübüler karsinomların aksiler lenf nodu metastazı nadir görülür bu nedenle prognozu iyidir. Mamografik olarak spiküle ve belirsiz sınırlı, sıklıkla da periferik yerleşimli olarak görülürler. Ayrıca tübüller mamografide %60' a varan oranda mikrokalsifikasyon içerirler.

Medüller Karsinom:

Meme kanserlerinin %1-5' ini oluşturmakta olup özellikle 50 yaş altında ve BRCA-1 geni taşıyan kadınlarda görülür. İyi sınırlı ve yumuşak kıvamlı kitle oluşturur bu nedenle klinik ve radyolojik olarak fibroadenom gibi benign meme lezyonu olarak yorumlanabilir. Nekroz ve kanama sıktır. Medüller karsinom tanısı için iri, veziküler ve pleomorfik nükleuslu, belirgin nükleollü tümör hücrelerinin oluşturduğu sinsiyal büyüme paterninin tümörün %75' inden fazlasını oluşturması gereklidir. Düşük grade' li ve iyi prognozlu tümörlerdir. Mamografide iyi sınırlı kitle görünümündedir (47).

Müsinöz (kolloid) Karsinom:

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %2' sini oluştururlar. Özellikle postmenapozal kadınlarda sık görülürler. Tipik olarak düzgün sınırlı ve bazen de lobüle şekilde büyürler. Hücreler küçük ve tek tip olup, minimal atipi gösterirler. Diğer meme tümörlerine nazaran daha yavaş büyüyen ve aksiller metastazı nadir görülen iyi prognozlu bir tümördür. Müsin içeriği nedeniyle çok yumuşak kıvamlı, parlak jelatinöz kitle bulgusu verirler. USG' de çoğunda ince hipoeoik kapsül mevcut olmakla birlikte akustik gölgelenme mevcut değildir (48).

Papiller Karsinom:

Genelde in situ tümörlerdir. İnvaziv papiller karsinomlar çok seyrek. Daha çok postmenapozal kadınlarda görülürler (39). Mamografide iyi sınırlı geniş kitleler halinde görülürler ve mikrokalsifikasyon sıktır. USG' de ise kompleks kistik kitle olarak görülürler.

Paget Hastalığı:

Özel bir morfolojik tip olmayıp, karakteristik klinik özelliğe sahip bir tümördür. Paget hastalığı, meme başının kronik ekzamatoid görünümü ile birlikte santral duktal karsinomun bir arada bulunması durumudur. Hastalık ileri yaşlarda daha sık görülmektedir. Tüm meme kanserlerinin %1-5' inde görülür ve sıklıkla tek taraflıdır. Hastaların 1/3-1/4' ünde tanı anında koltuk altı lenf bezlerine yayılım vardır. Meme başında yanma, ağrı ve kaşıntı ile başlar. Zamanla ciltte hiperemi ve ülserasyon meydana gelir. Paget hastalığı, duktus yolu ile areolaya yayılan herhangi bir meme kanseri tipi tarafından oluşturulabilir (47). Bazı Paget hastalarında mamografi normal olabilir. Mamografide en sık meme başında kalınlaşma, subareolar kitle ve kalsifikasyonlar izlenir. Mamografik bulguların normal ve hastalık yayılımının net olmadığı hastalarda MRG görüntüleme etkili bir yöntemdir (49).

İnflamatuvar Meme Kanseri:

Memede ödem, hiperemi, hassasiyet ile karakterize tümörler için bu tanım kullanılmaktadır. Bu kanser tipinin prognozu çok kötüdür. Tümörün dermal lenfatiklere yayılımı bu görüntüye neden olmaktadır. Ancak dermal invazyon olmadan da inflamatuvar karsinom görünümü olabilir (17). En tipik mamografik görünüm memede diffüz artmış doku dansitesi, cilt ve ciltaltı doku kalınlığında artış izlenmesidir. Ayrıca meme başında çekinti ve aksiler lenfadenopatiler de izlenebilmektedir.

Adenoid Kistik Karsinom:

Seyrek görülen bir tümördür. Sıklıkla subareolar bölgede bir kitle tarzında ortaya çıkar. Histolojik olarak tükrük bezlerinin adenoid kistik karsinomu ile benzer bir tümördür (50). Makroskopik olarak çevre dokudan iyi sınırlı, sarı-gri renkte, ortalama 1-3 cm çapında kitle oluşturur. Meme kanserlerinin %1' den daha küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Aksiller lenf nodu tutulumu ve uzak metastazlar nadir görülür. Mamografide diğer benign ve malign tümörlere benzer yuvarlak, lobüle nodüller şeklinde görünürler (47).

Apokrin Karsinom:

Apokrin karsinomu, meme tümörlerinin oldukça nadir bir formu olup görülme sıklığı %1-4 arasında değişmektedir. Bu kanserler genelde in situ ve invaziv duktal karsinomun bir varyantıdır. Tanı, tümör hücrelerinin %90' dan fazlasının sitolojik ve immünokimyasal olarak apokrin hücre özelliklerini göstermesi ile konulur. Apokrin karsinom, 19-86 yaş gibi geniş bir yaş aralığında görülebilse de sıklıkla postmenapozal veya yaşlı kadınlarda görülür. Klinik ve mamografik olarak apokrin dışı duktal karsinomlar ile dikkat çekici farklılıkları yoktur (39, 51).

2.5. Ele Gelmeyen Meme Lezyonları (EGML)

Fizik muayene ile tespit edilemeyen, ancak görüntüleme yöntemleri ile ortaya konulmuş olan asimetri, distorsiyon, mikrokalsifikasyon gibi meme dansitesindeki artışlar EGML olarak tarif edilmektedir (52). Son 20 yılda mamografi ile beraber meme tarama programlarının uygulanması ile birlikte ele gelmeyen meme kanseri oranlarında artış saptanmıştır. EGML' nin insidansı %17-%58 arasında değişmekte olup görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemelere bağlı olarak son 10 yılda yaklaşık olarak iki katına çıkmıştır. Bu şekilde küçük ve ele gelmeyen meme malignitelerinin erken dönemde saptanması halinde morbidite ve mortalite önemli oranda azalmaktadır.

Özellikle 10 mm' den küçük tümörler en iyi prognozlu kanserlerdir (53). Bu evredeki kanserlerin %90' nında küratif tedavi mümkündür ve palpabl kanserlerden daha iyi prognoza sahiptir. Bu nedenle son yıllarda meme kanseri tedavisinde büyük gelişmeler kaydedilmesine rağmen iyi bir tedavi sonucu elde etmek için erken tanı önemini hala korumaktadır.

2.6. Meme Hastalıklarında Kullanılan Görüntüleme Metodları

Meme görüntülemesi, meme kanserinin mümkün olan en erken evrede saptanmasını amaçlamaktadır. Teknolojik gelişmeler ve mamografinin sık kullanılmasına bağlı olarak görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen meme lezyonlarının sayısında belirgin artış olmuştur. Meme hastalıklarının görüntülemesinde rutin uygulamada en sık kullanılan yöntemler; mamografi, USG ve MRG' dir (54).

2.6.1. Mamografi

Mamografi eksik yanlarının olmasına rağmen, meme kanseri tanısında en iyi görüntüleme yöntemidir (55). Bu görüntüleme tekniği, yoğunlukları ve atom numaraları birbirine yakın olan kas, yağ ve memenin glandüler

yapılarını incelemek amacı ile kullanılan bir yumuşak doku radyografisi yöntemidir. Mamografide; düşük dozajlı x ışını, yüksek kontrastlı ve yüksek yoğunluklu filmler ve özel olarak tasarlanmış röntgen cihazları kullanılır. Günümüzde mamografinin meme kanserindeki asıl rolü, tarama amaçlı olarak kullanımıdır. Bunun yanında semptomatik olgularda tanı amaçlı, tanı almış hastalarda tedavi planlaması için ve tedavi sonrası takipte kullanılan ana görüntüleme metodudur (39). Mamografi tekniğinde başlıca üç konu önemlidir:

- 1) Düşük yoğunluk farkı olan meme yapılarının birbirinden ayırt edilmesi ve mikrokalsifikasyonların tanısı için düşük kilovoltaj uygulanmalıdır,
- 2) Kanser riski olan memeye mümkün olan en düşük doz verilmelidir,
- 3) Meme kompresyonu ve hastaya doğru pozisyon verilmesi önemlidir.

Mamografi aygıtlarında 25-50 kV, 25-100 mA ve 0,1-0,2 sn' lik süreler kullanılmaktadır. 100 mA kadar yüksek akımların kullanıldığı tüplerde döner anot bulunmaktadır ve genellikle 0,1 mm ile 0,6 mm' lik fokal spotlar kullanılır (56). İstenilen yumuşak doku konsantrasyonunu sağlamak için anodu molibdenden imal edilmiştir.

Film (analog, konvansiyonel) ve dijital olmak üzere başlıca iki farklı tipte mamografi cihazı bulunmaktadır. Analog tipte X ışını reseptörü film iken, dijital mamografide alıcı bir dedektör sistemdir (46). Arşivleme, görüntüleri işleme, yüksek kontrast çözünürlüğü, azalmış radyasyon maruziyeti, telemamografi ve telekonsultasyon özelliği dijital mamografinin avantajları iken; yüksek uzaysal çözünürlük ve maliyetinin ucuz olması konvansiyonel mamografilerin avantajları arasında sayılabilir. Dijital mamografi cihazları düşük kontrastlı lezyonları daha iyi gösterdiğinden, özellikle dens (yoğun) meme dokusunun olduğu 50 yaş altı kadın hastalarda konvansiyonel-film mamografiye oranla tercih edilir (Şekil 2.6: A) Klasik B) Dijital mamografi cihazı). Ancak 50 ile 69 yaş arası kadın hastalarda taramalarda her iki mamografi yöntemi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (55, 57).



A) Klasik mamografi

B) Dijital mamografi

Şekil 2.6: Klasik (A) ve Dijital (B) mamografi cihazları

Tarama mamografisi, 50-69 yaş arasındaki kadınlarda meme kanserindeki mortaliteyi %14-32 arasında azaltmakta olup, bu yaş grubundaki kadınlara önerilmektedir (58). Bazı merkezler tarama mamografisini 40 yaşından itibaren önermektedir. Tanısal mamografi ise ele gelen kitle, ağrı, meme başı akıntısı, meme başı çekintisi ve tarama mamografisinde anormallik gibi klinik durumlarda endikedir (59). Mamografi için bildirilen duyarlılık %77 ile %95 ve özgüllük ise %94 ile %97 arasında değişmektedir (60).

Geçmişte mamografi raporlamasında kullanılan terminolojiler sıklıkla yanlışlıklara yol açmaktaydı. American College of Radiology (ACR), raporlamalarda oluşan bu tutarsızlıkları gidermek için Breast Imaging Reporting and Data System' i (BI-RADS) geliştirmiştir (61). BI-RADS' a göre mamografide saptanan lezyonların malign olma olasılığına göre sınıflanması Tablo 2.6' da özetlenmiştir.

Tablo 2.6: BI-RADS' a göre mamografik bulguların sınıflanması

Kategori	Malignite olasılığı %	Öneri
0	–	Ek görüntüleme yöntemleri
1 Negatif	0	Normal aralıklarla takip
2 Benign	0	Normal aralıklarla takip
3 Olasılıkla benign	<2	Kısa aralıklarla takip
4 a,b,c Şüpheli anormallik	4-95	Biyopsi ile örnekleme
5 Yüksek olasılıkla malign	>95	Uygun şekilde tedavi
6 Histolojik olarak kanıtlanmış malignite	100	Uygun tedavi

Mamografide meme kanserinde izlenen başlıca bulgular; kitleler (kitle, asimetrik yoğunluk, yapısal bozulma), kalsifikasyonlar, eşlik eden bulgular (ciltte kalınlaşmalar, trabeküler yapılar, meme başındaki değişiklikler ve aksiler lenf nodları) olmak üzere üç gruba ayrılabilir. BI-RADS sınıflaması farklı değerlendirme kategorisindeki mamografik özellikleri tam olarak açıklayamaz. Yapılan birkaç çalışmada kanser açısından en yüksek PÖD (pozitif öngörü değeri) olan kitleler spiküle kenarlı ve şekilsiz biçimde izlenirken, kalsifikasyonlar ise segmenter veya ince çizgisel morfoloji olarak saptanmıştır (61). (Tablo 2.7: BI-RADS' a göre kitlelerin ve kalsifikasyonların özelliklerinin sınıflandırılmasını göstermektedir).

Tablo 2.7: BI-RADS' a göre kitlelerin ve kalsifikasyonların özelliklerinin sınıflandırılması

Kitle	kategori ≤3	kategori 4	kategori 5
Şekil			
Yuvarlak	X		
Oval	X		
Lobular		X	
İrregüler		X	X
Kenar			
İyi sınırlı	X		
Mikrolobule		X	
Silik		X	
Belirsiz		X	X
Spiküle			X
Dansite			
Yüksek			X
İzodens	X	X	
Hipodens	X		
Yağ dansitesinde	X		
Kalsifikasyon			
Benign	X		
Amorf		X	
Pleomorfik/Heterojen		X	X
Çizgisel/Dallanan			X
Kalsifikasyon Dağılımı			
Kümeler yapan		X	
Çizgisel			X
Segmental		X	X
Bölgesel	X		
Dağınık/Diffüz	X		
Çoklu grup yapan	X		
Özel olgular			
Soliter dilate duktus	X		
İntramamarian lenf nodu	X		
Asimetrik meme dokusu	X	X	
Fokal asimetrik dansite		X	
Yapısal bozulma			X

2.6.2 Meme Ultrasonografisi (USG)

Yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak gerçekleştirilen ve incelenen dokulardan yansıyan sesin görüntüye dönüştürülmesi prensibiyle çalışan USG, memenin önemli bir inceleme yöntemidir. Mamografiyi tamamlayıcı olarak ya da 35-40 yaş altındaki kadınlarda çoğu zaman primer görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. Meme USG, mamografi ile birlikte palpe edilebilen ve edilemeyen meme lezyonlarının değerlendirilmesinde tanı koydurucu bir yöntem olarak kabul görmüş olup genelde USG eşliğinde biyopsi ile birlikte uygulanmaktadır (62).

Meme muayenesinde anormal bulgusu olan kadınlarda mamografi ile birlikte yapılan USG' nin tanısıl değerinin tek başına yapılan mamografiden daha yüksek olduğu gösterilmiş olup bu oran ele gelen kitlesi olan kadınlarda %96-100 arasındadır (63, 64). Yapılan başka bir araştırmada ise semptomu olan ancak mamografi ve meme USG' si normal olan vakaların %98,6' sında kanser saptanmamıştır (62).

Meme USG, özellikle dens meme dokusundaki küçük okült lezyonların tespiti ve solid-kistik lezyon ayırımında kullanılmaktadır. Meme USG; 30 yaşından genç ve ele gelen kitlesi olan kadınlarda ilk inceleme yöntemidir. Yine gebelikte ve laktasyonda mamografinin duyarlılığı düşük olacağından bu grup hastaların meme USG ile değerlendirilmesi uygun olmaktadır.

Meme USG endikasyonları (65):

1. Kistlerin solid kitlelerden ayrımı,
2. Radyografik olarak dens bir memede izlenmeyen palpabl bir kitlenin değerlendirilmesinde,
3. Mamografide saptanan belirsiz nonpalpabl bir kitlenin değerlendirilmesinde,
4. 30 yaş altı, palpabl kitlesi olan genç kadınların değerlendirilmesinde,
5. Enfekte memenin apse açısından değerlendirilmesinde,
6. Asimetrik dansite artışlarının değerlendirilmesinde,
7. Girişimsel işlemlere kılavuz olarak kullanılırlar.

Birçok klinik uygulama da benign ve malign solid kitlelerin ayrımında meme USG ile değerlendirme önermektedir. Bu nedenle de benign solid kitlelere gereksiz yapılan biyopsi sayısını ciddi olarak azaltmaktadır (66).

2.6.3. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Meme MRG, meme kanseri tanısında %94-100 gibi yüksek oranda duyarlılığa, %37-97 oranında ise düşük özgüllüğe sahiptir (67, 68). MRG; multifokal veya multisentrik odakların saptanmasında ve tümör yayılımının gösterilmesinde yardımcı olabilir. Daha iyi evreleme ve tedavi planlama şansı yaratır. En önemli avantajı ise radyasyon maruziyetinin olmamasıdır.

Meme kanseri için yüksek ailesel risk taşıyan hastalarda üç farklı yöntemin (mamografi, USG ve MRG) değerlendirildiği çalışmalarda, MRG' nin invaziv kanserlerin saptanmasında en yüksek duyarlılık, özgüllük ve PÖD sahip olduğu görülmüştür (67, 69). Özellikle invaziv meme kanserlerinde yüksek orandaki duyarlılığa bağlı olarak MRG, İDK tanısında veya dışlanmasında yardımcı olmaktadır. Ancak invaziv lobuler karsinomlarda yalancı negatiflik oranı yüksektir.

Meme MRG endikasyonları:

1. Evreleme ve tedavi planlaması,
2. Meme protezi olanlarda palpabl kitlelerin değerlendirilmesinde,
3. Tedavi sonrası memede rezidüel kanser saptanmasında,
4. Kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde,
5. BRCA-1 ve BRCA-2 pozitif, yüksek riskli kadınlarda tarama amaçlı,
6. Belirsiz mamografi bulguları olan hastaların değerlendirilmesinde,
7. Aksiller lenf nodu metastazı olan, mamografik ve klinik olarak tümörün saptanamadığı hastalarda

MRG çekimi, menstürel siklusun sekretuar fazında parankimal kontrastlanma daha belirgin olacağı için özellikle menstürel siklusun ikinci

haftasında (7-14. günler) ve hormonal tedavi kesildikten sonra yapılmalıdır. Bu şekilde yalancı pozitiflik oranı azaltılmaktadır (70).

MRG' de lezyonlar hem morfolojik hem de kontrast tutuş özelliklerine göre değerlendirilmektedir. Meme kanserleri genellikle kontrast verildikten sonraki ilk 3 dakika içerisinde periferden santrale doğru yoğun kontrastlanma gösterir ve daha geç dönemde ise kontrast kaybeder. Ayrıca spiküle kenar (%75-95 malign), düzensiz şekil (%80-83 malign) ve kitle olmaksızın segmental veya çizgisel/duktal kontrastlanma (%67-86 malign) malignite açısından yüksek PÖD sahip özelliklerdir (46, 68).

2.7. Meme lezyonlarının tespitinde kullanılan girişimsel metodlar

Meme kanserinin erken tanısında mamografi ve USG yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte, rastlantısal olarak saptanan EGML artmış ve bu lezyonların tanı ve tedavisinde perkütan yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Çeşitli görüntüleme yöntemleri ile saptanan EGML' nin eksizyonel biyopsisinde, cerrahın lezyona ulaşmasını sağlamak ve doku kaybının minimal olması için lezyonun görüntüleme rehberliğinde işaretlenmesi zorunludur. Eksizyondaki amaç sadece biyopsi olduğu için normal doku kaybının minimal olması amaçlanmaktadır. Perkütan görüntü kılavuzluğundaki biyopsi, sıklıkla sterotaksi ve USG kılavuzluğunda tercih edilir, bazı araştırmacılar ise MRG görüntüleme eşliğinde perkütan biyopsi tercih etmektedir ve cerrahi biyopsilerde malignite saptama oranı %14-38 arasında değişmektedir (71).

Steriotaksik cihazlar lezyonun meme içerisindeki horizontal (x), vertikal (y) ve derinlik (z) koordinatlarını saptayarak, lezyonu lokalize etmeye yönelik geliştirilmiş cihazlardır. Steriotaksik biyopsiler hem mamografi cihazına eklenebilen biyopsi üniteleri, hem de bu işlem için özel olarak geliştirilen prone biyopsi masaları ile uygulanabilir. Steriotaksi eşliğinde biyopsinin doğruluk oranı %87-96 arasında değişir ve bu yöntem daha çok mamografide saptanan kalsifikasyonlar için önerilmektedir (46, 71).

Meme USG ve biyopsi işlemlerinde yüksek frekanslı lineer probalar kullanılmalıdır. Sonografik olarak görüntülenebilen tüm kitle lezyonlarının biyopsisinde tercih edilen bir rehber yöntemdir. Ancak USG kılavuzluğunda yapılan biyopsiler sterotaksik yöntemle göre daha fazla deneyim gerektirmektedir. USG eşliğinde yapılan biyopsinin avantajları iyonize radyasyon yokluğu, iğne ucunun eş zamanlı görülebilmesi, ucuz, hızlı ve pratik bir yöntem olmasıdır (71).

Meme MRG incelemeleri yaygınlaştıkça sadece MRG ile saptanabilen şüpheli lezyonların sayısı da artmış, bu lezyonlarda işaretleme ve biyopsi ihtiyacı doğmuştur. Bu yöntem ile biyopsi ilk kez Heywang-Köbrunner ve ark. tarafından 1999 yılında uygulanmış ve %98 oranında doğruluk bildirilmiştir. Özellikle MRG kılavuzluğunda yapılan vakum destekli biyopsilerde %99 oranında başarı sağlanmıştır (71, 72).

Endikasyon ve lezyon seçimi:

ARC tarafından geliştirilen BI-RADS' a göre lezyonlar malignite olasılıklarına göre 5 gruba ayrılmışlardır (61). BI-RADS 1: Negatif, 2: Benign, 3: Olasılıkla benign, 4: Şüpheli ve 5: Yüksek olasılıkla malign olarak değerlendirilir. İlk iki grupta malignite riski yoktur; bundan dolayı ileri incelemeye gerek yoktur. Ancak geri kalan diğer 3 grupta artan oranda malignite riski söz konusudur.

BI-RADS 3 lezyonlarda kanser olasılığı %2' nin altında ve bu kanserlerin çoğu küçük boyutlarda olup, lenf nodu veya uzak metastaz olasılığı bulunmamaktadır. Bu nedenle BI-RADS 3 lezyonlarında kısa aralıklı (6 ay) takip yeterlidir. Ancak boyut artışı gösteren lezyonlara yine de biyopsi yapılabilir. Ayrıca yaşlı, takibe gelemeyecek ve çok stresli hastalara da biyopsi planlanabilir (73).

İğne biyopsileri asıl olarak BI-RADS 4 lezyonlarına uygulanmaktadır. Düzensiz sili sınırlı kitleler, grup oluşturan veya segmenter dağılım gösteren nonuniform mikrokalsifikasyonlar ve parankimal distorsiyonlar BI-RADS 4 olarak değerlendirilir. Bu grupta malignite saptama oranı %20-40 arasında

değişmektedir (72). BI-RADS 5 lezyonlarda ise malignite saptama oranı % 75-90 arasındadır (71). Bu gruptaki lezyonlara cerrahi girişim öncesi biyopsi; işaretleme sonrası eksizyonel biyopsi veya perkütan iğne biyopsileri şeklinde uygulanabilir. Bazı cerrahlar tanı veya tedavi amacı ile ilk aşamada eksizyonel biyopsiyi tercih ederler. Böylece tümörün histolojik tipi ve intraduktal komponentinin olup olmadığı belirlenerek cerrahi sınırlar incelenir. Cerrahi sınırlarda tümör saptanması durumunda tekrar eksizyon yapılır. Böylece cerrahi iki aşamada gerçekleşmiş olur.

EGML' nin tanısı için kullanılan girişimsel yöntemler şunlardır;

1. İğne biyopsileri (mamografi ve USG ile)
 - a. İnce iğne aspirasyon biyopsisi
 - b. Kesici iğne veya core biyopsisi
 - c. Vakum destekli biyopsi
 - d. ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation)
2. Cerrahi öncesi işaretleme yöntemleri
 - a. Tel ile işaretleme
 - b. Radyoaktif madde ile işaretleme (Radioguided Occult Lesion Localization: ROLL)
 - c. İntraoperatif ultrasonografi eşliğinde lokalizasyon
 - d. Boya ile işaretleme
 - e. Karbon partikülleri ile işaretleme

2.7.1. İğne Biyopsileri

2.7.1.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Özellikle son yıllarda, meme lezyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanan İİAB basit bir enjektör yardımı ile lezyonlardan hücre alma prensibine dayanır ve eksizyonel biopsi tekniğine alternatif bir yöntem haline gelmiştir. Biyopsi için 20-23 gauge (G) kalınlığında ince iğneler ve 20 ml' lik enjektör yeterlidir. İnce kalibrasyonlu iğnelerle elde edilen örnek

tanısal açıdan daha iyidir; ancak ince iğnelerle yoğun kistik sıvı aspire edilemeyebilir. Biyopsi de kullanılan iğne kitle santraline kadar ilerletilir; farklı açılarda ileri geri hareket ettirilerek, kapiller ve vakum tekniklerinden biri kullanılarak aspirasyon işlemi tamamlanır. Aspirat lam üzerine ince bir tabaka halinde yayıldıktan sonra, lamlar havada kurutularak veya tercihen alkol içinde fiske edilirler (72). Eğer işlem sırasında patolojik değerlendirme mümkün değilse, kitleler için en az 3, kalsifikasyonlar için en az 5 giriş önerilmektedir.

İİAB tekniğinin diğer yöntemlere göre daha az invaziv, maliyetinin ucuz olması, konforlu, basit ve ayaktan uygulanabilir olması avantajlarıdır. Ancak in situ karsinom ve invaziv kanser ayrımı yapamaması, yetersiz materyal ve yanlış negatif tanı oranının yüksek olması bu yöntemin dezavantajlarıdır.

İİAB, tekniğinde yalancı pozitif tanılar nadir olup sıklıkla yorum hatalarına-fibroadenom, mastit, yağ nekrozu ve sklerozan adenozis-bağlıdır. Yalancı negatif tanılar ise örnekleme hataları –düşük grade’ li karsinomlar, lobuler karsinom, skiröz tümörler ve küçük boyuttaki tümörler– ile ilişkilidir. Yakın zamanda yayınlanan derlemeler İİAB yönteminin lezyonlardaki tanı doğruluğunu %72-%94,8 olarak belirtmişlerdir. Ayrıca işlemin duyarlılığının %75,8-%98,7, özgüllüğünün ise %60-%100 arasında olduğu gösterilmiştir (74).

2.7.1.2. Kesici iğne veya core biyopsi

Kesici İğne Biyopsisi (KİB), lezyondan ufak parçalar halinde doku örnekleri alınması ve bunların histolojik incelenmesidir. İlk olarak 1993 yılında 14 G iğne ile Parker ve ark. bu yöntemi uygulamışlardır (75). Bu yöntem için 14 G veya daha kalın iğneler ve biyopsi tabancasına ihtiyaç vardır. Yeterli ve doğru tanı için lezyonun farklı yerlerinden örnekleme yapılmalı ve çıkarılan spesimen en az 1 cm uzunlukta olmalıdır. Örnekleme sayısı lezyon tipi ile ilişkilidir. Kitle lezyonlarında ve parankimal distorsiyonlarda 3-5 örnekleme

yeterli iken, mikrokalsifikasyonlarda 5-10 örnekleme yapılması önerilmektedir (76).

Bu yöntemin en önemli avantajı kesin histolojik tiplendirme, in situ/ invaziv kanser ayrımı, tümör grade' nin tayini ve hormon reseptörlerinin analizini belirleyebilmesidir. Dezavantajı ise her örnekleme sonrası iğnenin memeden çıkarılması ve doku örneği alındıktan sonra işlemin tekrarlanmasıdır. İİAB yöntemi ile kıyaslandığında KİB' in duyarlılık, özgüllük ve doğru tanı oranı yüksek, yetersiz tanı oranları düşüktür. KİB' in duyarlılığı %92-98 arasında değişirken, özgüllüğü %100 civarındadır (71, 72).

2.7.1.3. Vakum destekli biyopsi (VDB)

Aslında bir kesici iğne biyopsisi yöntemidir. İğneler 8, 11 G kalınlığında olup KİB' de kullanılanlardan daha büyük kalibrededir. Bu sistemde iğne meme içerisinden hiç çıkarılmadan arka arkaya birden fazla örnekleme yapılabilir. İğnenin kesici bölümü lezyonu keserek örnekleme yaparken, oluşan hemoraji vakum bölümü ile aspire edilir. Bu yöntemin avantajları, tek girişte çok parça alınabilmesi, daha büyük örnekler aldığından daha doğru tanı konulabilmesi ve vakum etkisi ile kanamayı önleyebilmesidir. Ayrıca özellikle küçük lezyonların biyopsisinde, biyopsi lojuna metalik klipsler yerleştirilerek çıkartılan lezyon lokalizasyonları takip edilebilir (46, 72).

Yapılan çalışmalar özellikle 14 G ile alınan çok küçük miktarlardaki biyopsi örneğinden dolayı bazı vakalarda invaziv kanser ve sklerozan adenozis ayrımını net yapamamışlardır. Bu nedenle EGML' nin biyopsisinde 14 G iğneye nazaran 11 G iğne ile daha iyi sonuçlar aldıklarını belirtmişlerdir (77). Özellikle VDB yöntemi 3 cm' e kadar olan benign (fibroadenom ve papillom) lezyonların çıkarılmasında da kullanılmaktadır. Ancak invaziv tümörlerin çıkarılmasında uygun değildir. Diğer yöntemlere oranla doğruluk (%99), özgüllük (%100) ve PÖD (%100) yüksektir (74).

2.7.1.4. Gelişmiş Meme Biyopsisi Araçları (ABBI)

ABBI, bilgisayar destekli sterotaksi kılavuzluğunda, ameliyathane dışında, lokal anestezi altında çapı 2 cm' e kadar olan şüpheli lezyonların çıkarılmasıdır. Bu teknikte kullanılan kanüllerin boyu 5-20 mm arasında, çapı ise 5 mm' dir. ABBI tekniğinde, core ve VDB' ye nazaran daha fazla doku çıkarılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda ABBI tekniğinin başarısızlık oranı %0-%20 arasında olup yüksek kabul edilmektedir (78). Şüpheli lezyonla beraber cilt, cilt altı yağ doku çıkarılmaktadır. Lezyona ulaşma zorluğu, yüksek maliyeti, fazla miktarda doku çıkarılması, yüksek komplikasyon oranı, cerrahi sınırdaki yüksek oranda kanser sıklığı bu yöntemin dezavantajlarıdır. ABBI tekniğinde ekimoz, ciddi arteriyel yırtılmalar, enfeksiyon ve hematoma gibi ciddi komplikasyonlar da bulunmaktadır (78, 79).

2.7.2. Cerrahi öncesi işaretleme yöntemleri

EGML' nin eksize edilebilmeleri için ameliyet öncesi işaretlenmeleri gerekir. İşaretlemedeki amaç, minimal doku hacmini çıkartarak lezyonun tam eksizyonunu sağlamak ve iyi kozmetik sonuç elde etmektir. İşaretleme sıklıkla USG' de saptanan solid veya kompleks kistler, mamografi ile saptanan şüpheli mikrokalsifikasyon ve parankimal distorsiyonları içeren BI-RADS 4 ve 5 lezyonlara yapılmalıdır (73, 80).

2.7.2.1. Tel ile işaretleme

EGML' nin cerrahi öncesi işaretlenmesinde son 10 yıldır en sık kullanılan yöntemdir. Tel ile işaretleme yöntemi ilk olarak 1965 yılında tasarlanmış ve zamanla mamografi ile saptanmış olan EGML' nin histolojik tanısının konulmasında standart hale gelmiştir (81). Yerli ve yabancı çeşitli serilerde, tel lokalizasyonu ile biyopsi yapılan şüpheli lezyonlarda malignite saptama sıklığı %10-36 arasında değiştiği bildirilmektedir (82). (Şekil 2.7. 'de

delikli plaklar kullanılarak mamografi eşliğinde tel ile işaretleme işlemi görülmektedir)

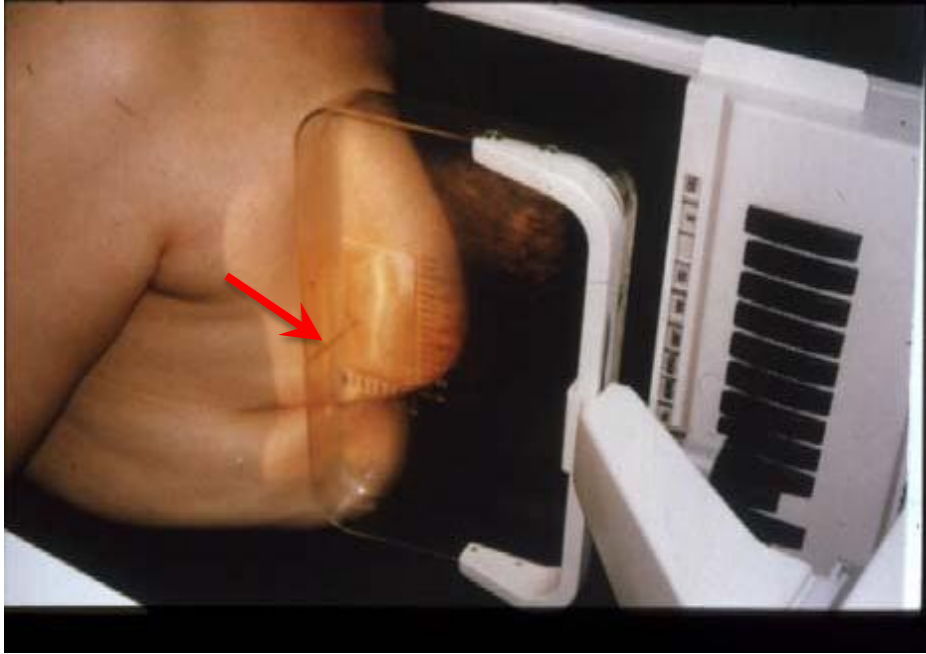
Önceleri tel ile işaretleme yöntemi sadece mamografi ve USG rehberliğinde yapılmakta iken günümüzde MRG kılavuzluğunda da tel ile işaretleme yapılabilmektedir. Tel ile işaretleme yöntemi tanısal olabileceği gibi eğer lezyon tam olarak eksize edilebilirse tedavi amacı ile de kullanılabilir. Bu teknikte ucu kıvrık tel meme USG veya mamografi (steriotaksi) ünitesi eşliğinde direkt olarak şüpheli alana yerleştirilir. Kopans, Homer, Hawkins X-reidy gibi çeşitli iğne-tel sistemleri geliştirilmiştir. Bunların arasında en sık kullanılan Kopans tarafından geliştirilen çengel-tel sistemidir. Sterotaktik işaretleme sonrasında cerraha yol göstermek amacı ile kraniokaudal ve mediolateral pozisyonda mamografi çekilerek telin lokalizasyonu ve lezyona uzaklığı şematik olarak gösterilir. Başarılı bir işaretlemede telin ucu lezyona en fazla 1 cm uzaklıkta olmalıdır. Eğer birden fazla veya geniş alana yayılan lezyon varsa, birden fazla tel kullanılarak işaretlenme yapılırsa lezyonun tam eksizyonu daha kolay sağlanmış olur (81, 83).

Tel ile işaretleme yönteminin dezavantajları aşağıda sıralanmıştır (84, 85).

- Vasovagal reaksiyon (%10 vakada)
- Telin hasta nakli sırasında kayması
- Uzamış kanama ve hematoma
- Lokal rahatsızlık ve ağrı
- İşlem sırasında telin kopması ve meme içinde kalması
- Pnömotoraks
- Tümör ekilmesi
- Geniş doku eksizyonu ve skar

Literatürde tel ile işaretlenen lezyonlardaki cerrahi başarısızlık oranının %17,9' a kadar çıktığını belirten yayınlar vardır (86). Küçük mikrokalsifikasyon kümelerinde, büyük memelerde derin yerleşimli lezyonlarda ve eksize edilen doku hacmi küçükse başarısızlık oranı

artmaktadır. Yine radyolog ve cerrahın işaretleme konusundaki tecrübesi de başarıda önemlidir (72).



Şekil 2.7: Delikli plaklar kullanılarak mamografi eşliğinde tel ile işaretleme (ok ucu teli göstermektedir).

Spesimen grafisinin önemi:

Mamografide tespit edilen ve ameliyat öncesi işaretleme yapılan tüm lezyonlarda lezyonun tam olarak çıkarılıp çıkarılmadığını saptamak için spesimen radyografilerinin yapılması gerekmektedir. Spesimen radyografisi şüpheli lezyonun eksizyonunda mutlaka yapılması gereken bir basamak kabul edilmektedir ve çıkarılan doku radyografisinde, mamografide saptanan kalsifikasyonların gösterilmesi ile doğru bölgenin çıkarılmış olduğu teyit edilmiş olur. Bu radyografiler rutin uygulamada spesimenin tek projeksiyonda elde edilen görüntüleri ile değerlendirilir (87). Ancak kalsifikasyon içermeyen düşük/orta yoğunluklu lezyonların spesimen radyografilerinin değerlendirilmesi kalsifikasyon içeren lezyonlara göre daha zor olmaktadır (88).

2.7.2.2. Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL)

EGML' nin cerrahi öncesi işaretlenmesinde tel yöntemine alternatif olarak son yıllarda gittikçe popülerleşen bir yöntemde radyoaktif madde ile işaretleme olarak bilinen Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) yöntemidir. Bu yöntem ilk olarak Avrupa Onkoloji Enstitüsünde (Milan/ İtalya) 1996 yılında Zurrida ve ark. uygulanmıştır (89). Bu yöntemde meme dokusunda daha önceden tespit edilen şüpheli lezyona (sıklıkla BI-RADS 4 ve BI-RADS 5) USG veya mamografi kılavuzluğunda radyoaktif madde enjekte edilmesi ve ameliyat esnasında gama prob kullanılarak en yüksek sayımın olduğu bölgeden lezyonun eksizyonu prensibine dayanır. ROLL yönteminde en sık Tc-99m-MAA (makro agregat albumin) kullanılmakla beraber Tc-99m-Nanokolloid, I-125 titanyum gibi bileşiklerin kullanıldığını belirten çalışmalar da mevcuttur (90). Tc-99m-MAA, 10-150 µm boyutlarında olması ve verildiği dokuda hapsolme özelliğinden dolayı işaretleme işleminde tercih edilmektedir. Bu radyoaktif madde genelde 0,2-0,5 ml volümde ve 0,5-1 mCi (17,5-37 MBq) aktivitede cerrahiden 1-4 saat önce uygulanmaktadır. Ancak klinik uygulamalarda radyoaktif madde enjeksiyonu ve cerrahi arasındaki optimal zaman aralığı henüz tanımlanmamıştır (cerrahiden bir gün önce veya aynı günde). Aynı gün prosedüründe nükleer tıp ve radyoloji departmanı ile ameliyathane arasındaki koordinasyonun sağlanmasında zorluklar olabilir, cerrahiden bir gün önceki prosedürdeki dezavantaj ise radyoaktif madde dozunun aynı gün protokolüne göre neredeyse 2 kat daha fazla uygulanma gerekliliğidir (91).

Literatürde radyoaktivitenin USG veya mamografi (steriotaksi ünitesi eşliğinde) ile lezyona en yakın bölgeye verildikten sonra enjeksiyonun doğru yere yapılıp yapılmadığını doğrulamak için farklı teknikler uygulanmıştır. Bu doğrulama, işaretleme USG kılavuzluğunda yapılmışsa radyoaktif madde enjeksiyonundan sonra lezyondaki ekojenite değişikliğinin görülmesi ile yapılmıştır. Eğer işlem mamografi kılavuzluğunda uygulanıyor ise kontrast madde olarak 0,2 ml volümde suda çözünen non-iyonik opak madde enjekte edildikten sonra çekilen kontrol mamografilerde verilen kontrastın lezyonu

boyamasıyla enjeksiyon yeri doğrulanmıştır. Machado ve ark.nın (92) yaptığı çalışmada ise sterotaksi kılavuzluğunda yapılan enjeksiyon sonrası konfirmasyon için radyoaktivitenin verildiği aynı enjektör içinden 3 ml hava verilmiş ve aeromastografi ile hava enjeksiyonu kontrol edilmiştir.

ROLL yönteminde, önceden meme kanseri tanısı almış ancak herhangi bir aksiller lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı olmadığı bilinen hastalarda (T1 veya T2, N0, M0) primer lezyonun eksizyonu sırasında sentinel lenf nodunu (SLN) saptayıp çıkarılabilmesine olanak sağlaması tekniğin diğer bir özelliğidir. SLN, primer tümörden ilk lenfatik drenajı sağlayan lenf nodudur. SLN analizi vakaların %95' den fazlasında tüm aksiller lenf nodlarının durumunun minimal morbiditeyle birlikte olduğunu gösterdiğinden erken evre meme kanserlerinde SLN biyopsisi, komplet aksiller lenf nodu rezeksiyonun yerini almıştır (93). Ocult Breast Lesion Localization Plus Sentinel Lymph Node Biopsy (SNOLL) ve ROLL yönteminde tek radyofarmösitik (Tc-99m-Nanokolloid) ile yapılabileceği gibi iki ayrı radyofarmösitik (Tc-99m-MAA, Tc-99m-Nanokolloid) kullanılarak yapılabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (94, 95). EGML için enjeksiyon, USG ve mamografi kılavuzluğunda lezyon içine yapılırken; sentinel lenf nodu tespiti için periareolar veya peritümöral yapılabilmektedir (96). Sarlos ve ark.nın (97) yaptığı ROLL ve SLN biyopsisi yapılan 100 vakalık bir çalışmada; ROLL tekniği ile memedeki şüpheli lezyonlar %98,3 oranında ve SLN işaretlemesi yapılan premalign meme lezyonlarının ise %98,6' sında lenf nodu, tespit edilmiştir.

Sintigrafik Görüntüleme:

ROLL veya SNOLL yönteminde radyoaktif madde enjeksiyonundan sonra enjeksiyon yerinin doğruluğunu veya SLN' lerin sayı ve lokalizasyonunu saptamak için gama kamera ile görüntüler elde edilir. Bu görüntülerin alınma zamanı kullanılan protokole göre enjeksiyondan sonra 1-24. saat arasında değişmektedir. Görüntüler lezyonun daha iyi lokalizasyonu için çoğu çalışmada anterior, oblik ve lateral pozisyonlardan alınmaktadır.

Radyoaktif işaretleme sonrası planar görüntülemelerde anatomik detay olmaması nedeniyle primer lezyonun özellikle SLN' nin sayısı ve lokalizasyonunun saptanmasında zorluklar mevcuttur. Bu sorunun azaltmak için görüntüleme sırasında Kobalt (Co-57) gibi radyoaktif kaynaklar hasta vücut konturunu saptamak için kullanılmış ve böylece daha iyi bir anatomik lokalizasyon elde edilmeye çalışılmıştır. Ancak bu kaynaklar radyoaktiviteleri nedeniyle yalancı negatifliklerin sayısını arttırarak zayıf aktivite tutmuş bazı lenf nodlarının aktivitesini maskeleyebilmektedir. Meme kanserli hastalarda SLN saptamada cerrahi öncesi yapılan SPECT-BT bu sorunu ortadan kaldırmış, planar sintigrafide saptanmış olan yalancı pozitif ve negatif lenf nodlarının sayısını azaltmış ve intraoperatif bulgularla daha iyi bir uyum gösterip, cerraha daha iyi bir anatomik lokalizasyon bilgisi sağlamıştır (98).

Intraoperatif işlem:

Cerrahi işlem sırasında radyoaktif işaretli lezyonun veya SLN' nin saptanabilmesi için cerrah gama prob adı verilen, taşınabilir, yüksek hassasiyete sahip, intraoperatif olarak kullanılabilen, görüntüsüz radyasyon dedektörü kullanılır. Bu cihaz radyoaktif maddenin yoğunluğu ve maddeye olan uzaklık ile doğru orantılı olarak sinyal vermekte ve bu yolla maddenin enjekte edildiği yerin veya tutulduğu SLN' nin saptanmasına yardımcı olmaktadır.

EGML' nin işaretlenmesinin ardından cerrah, ameliyathanede gama prob ile maksimum aktivite sayımı alınan bölgeden insizyona başlar. ROLL yönteminde gama prob ile maksimum radyoaktivite sayımı yapılan alan ve lezyonun radyolojik boyutuna dayalı olarak lezyonun beklenen sınırından yaklaşık 2 cm' lik dairesel alan olarak eksize edilir (97). Lezyon çıkarıldıktan sonra gama prob kullanılarak rezeksiyon yatağı kontrol edilir ve eğer zemin aktivite sayımının %10' undan daha fazla ek sayım alınıyorsa rezeksiyon alanı genişletilir (99). Cerrah, rezeksiyon yatağında sayım olmadığını doğrulandıktan sonra cildi kapatır. Cerrahi örnek, çıkarıldıktan sonra *ex vivo* olarak gama prob ile sayım alınarak ya da gama kamera altında eksize

edilen dokunun görüntülenmesi ile radyoaktif maddenin yapıldığı yerin çıkarılıp çıkarılmadığı doğrulanabilir (100).

Radyoaktivite ile işaretleme yönteminde cerrah, radyolog ve diğer yardımcı sağlık personelinin aldığı radyasyon dozu çok azdır. Yapılan çalışmalarda cerrah ve radyoloji uzmanının parmaklarının aldığı dozlar her bir işlemde sırasıyla $9,3\pm 3,3$ μSv ve $0,5\pm 0,13$ μSv ; ameliyathane hemşiresinin aldığı tüm vücut dozu ise $0,4\pm 0,4$ μSv olarak hesaplanmıştır (101). Kısacası yılda 100 ROLL işleminden sonra bir cerrahın ellerinin aldığı doz genel populasyon için önerilen limit değerinin yaklaşık $\%1\pm 1,5'$ una, çalışanlar için önerilen doz limitinin ise $\%0,2\pm 0,1'$ sine denk gelmektedir. Cremenosi ve ark. yaptıkları çalışmada hastanın alacağı doz açısından inoküle alandan absorbe olan dozun göz ardı edilebileceği, çünkü enjekte edilen dozun çok az ve sadece çıkarılan dokuya konsantre olduğu belirtilmiştir (102).

Dezavantajları:

ROLL yönteminin bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bunlar; radyoaktivitenin duktus içine kaçması, radyoaktivitenin yanlış yere enjeksiyonu, cilt kontaminasyonu ve multidisipliner çalışmaya bağlı sorunlardır (103). Eğer radyoaktif madde duktusa girmişse, sonradan enjekte edilen kontrast maddenin duktal ağaca dağılarak verdiği görüntü bize uyarıcı olmaktadır (104).

2.7.2.3. İntraoperatif ultasonografi eşliğinde lokalizasyon

Bu yöntem, önceden ultrasonografi ile tespit edilen palpe edilemeyen şüpheli lezyonların ameliyathane şartlarında cerrah tarafından biyopsi esnasında ultrasonografi kılavuzluğunda lokalize edilip eksizyonun yapılması esasına dayanır. İlk olarak 1994 yılında Fornage ve ark. tarafından tanımlanmıştır (105). Avantajları spesimen kontrolünün ameliyathanede USG rehberliğinde yapılması, tel ile işaretleme yöntemindeki gibi ameliyat öncesi

ağrı, vagal senkop, hematom gibi anksiyete yaratacak sorunların olmamasıdır. Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle >5 mm ve <5 mm tümörlerde duyarlılığı sırasıyla %98,3 ve %83,3 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (106).

2.7.2.4. Boya ile işaretleme

Boya ile işaretleme tekniği metilen mavisi, toluidin mavisi, evans mavisi ve isosulfan mavisi gibi boyaların biyopsi iğnesi içerisinden verilerek şüpheli lezyonun işaretlenmesidir. Bu teknik ilk olarak 1976 yılında tanımlanmıştır (107). Boya meme içerisinde hızlı difüze olduğundan ciltte ve iğnenin ilerlediği hat boyunca dövmeye benzer iz bırakarak lezyonun bulunmasını zorlaştırabilir. Bu durum gereksiz yere fazla doku çıkarılmasına yol açarak kötü kozmetik sonuçlar doğurur (108).

2.7.2.5. Karbon partikülleri ile işaretleme

İşlem için %4' lük karbon çözeltisi kullanılır. Avantajı operasyondan günler önce uygulanabilmesidir. İğne biyopsisi sonrası lezyon içine enjekte edilmesi önerilmektedir. Bu şekilde biyopsi sonucuna göre tekrar eksizyon gerektiğinde, ikinci kez işaretlemeye gerek kalmaz. Karbon partikülleri, iğnenin meme içerisinde izlediği yol boyunca siyah bir iz bırakır ve cerrah lezyonu bu şekilde bulur. Ciltte iz bırakması ve granülom oluşumu başlıca dezavantajlarıdır (72, 109).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma T.C. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve "LUT 10/69-20" karar numarası ile uygun bulunmuştur. Ayrıca bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar

Birimi tarafından 011.D01.101.007 nolu araştırma projesi olarak desteklenmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ağustos 2010-Şubat 2012 tarihleri arasında mamografi ve meme USG' de malignite açısından şüpheli bulguları (BI-RADS 3-5) olan ve fizik muayene ile EGML olan 44 kadın hasta (24-78 yaş) dâhil edilmiştir. Hastalara işaretleme için yapılacak işlemler ayrıntısı ile anlatılıp çalışmaya dâhil olmak istediklerini belirtir aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri;

- EGML (<2cm) bulunması
- Radyolojik olarak şüpheli lezyonu bulunması (BI-RADS 3, 4 veya 5)
- Aydınlatılmış onam formunu imzalamış olmak
- Hamilelik ve emzirme halinin olmaması

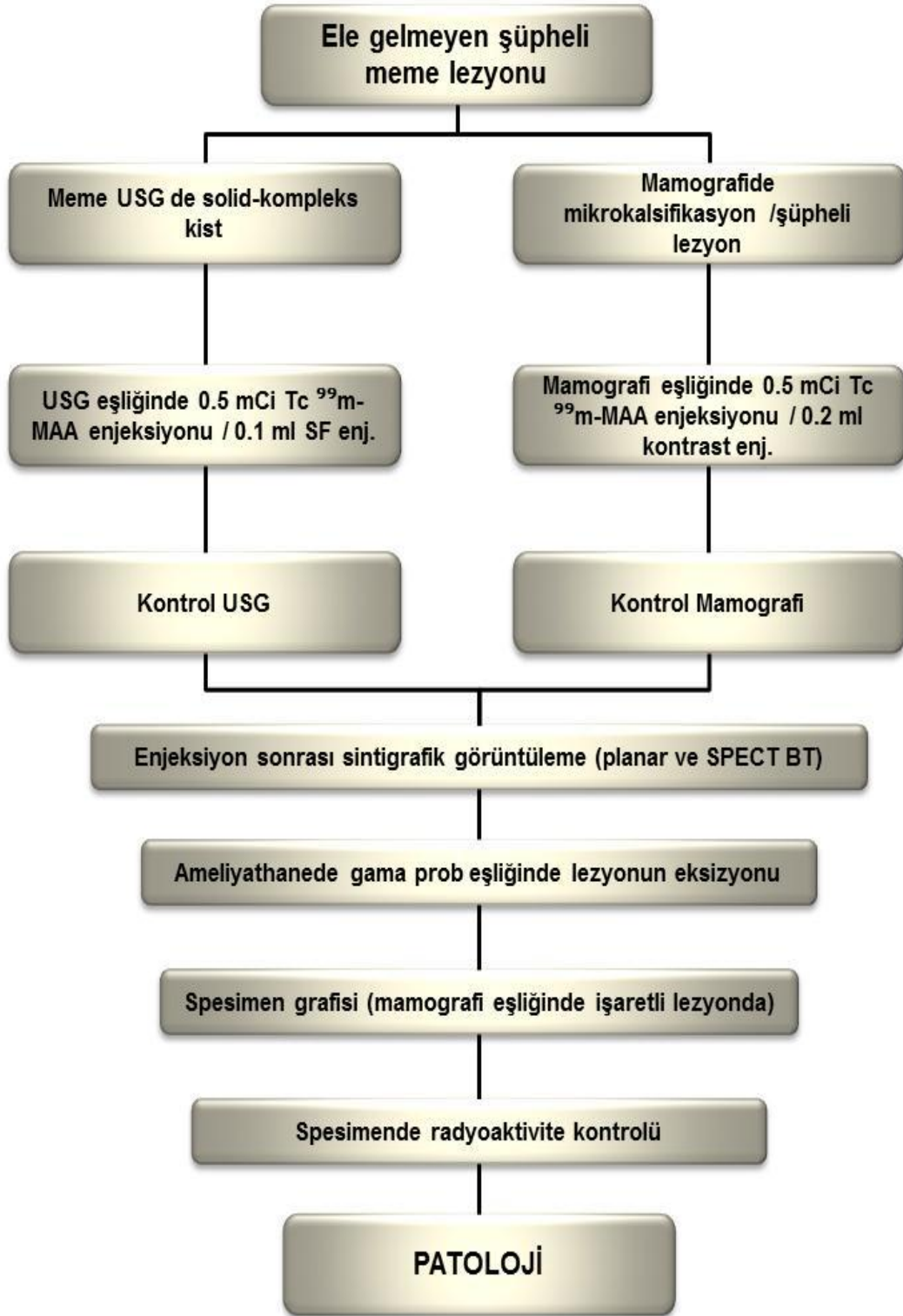
Çalışmaya dâhil edilen hastalar 3 grup altında toplandı:

1. ROLL ile işaretli grup (n:25): Hastalara ameliyat günü sabahı radyoloji anabilim dalında önceden tespit edilen şüpheli lezyona, mamografi veya USG eşliğinde intratümoral 0,5 mCi Tc-99m-MAA enjekte edildi (Şekil 3.1. ROLL grubu hastalarda akış şeması).

2. Tel ile işaretli grup (n:11): Hastalara ameliyat günü sabahı radyoloji anabilim dalında önceden tespit edilen şüpheli lezyona, mamografi veya USG eşliğinde tel ile işaretleme yapıldı.

3. Öğrenme grubu (n:8): Genel Cerrahların öğrenme grubu için bu gruptaki 8 hastaya mamografi veya USG eşliğinde hem ROLL hem de tel yöntemi beraber kullanılarak aynı seansta işaretleme yapıldı.

Öğrenme grubundaki 8 hasta haricinde, hastaların işaretlenmesi (ROLL veya tel ile) randomize olarak yapılmıştır.



Şekil 3.1. ROLL grubu hastalarda akış şeması

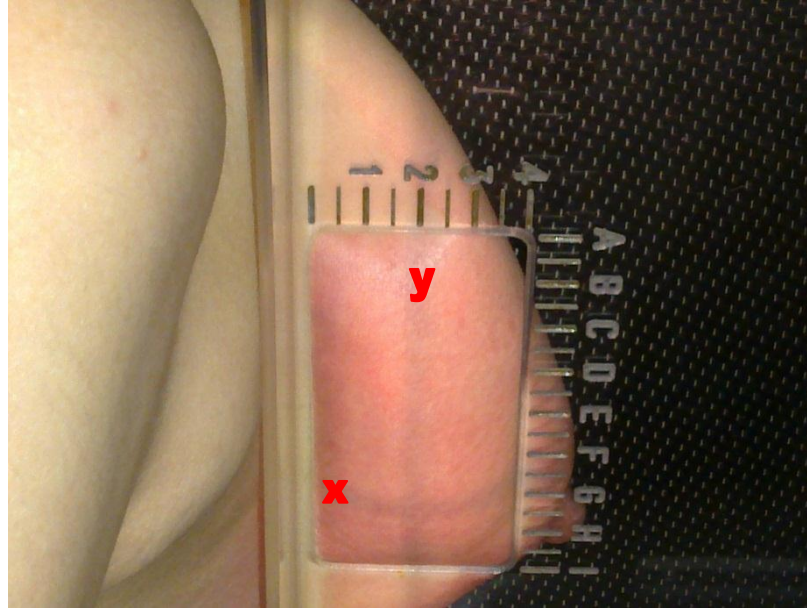
3.2. İşaretleme için rehber yöntem seçimi

Şüpheli lezyonun hangi yöntem rehberliğinde işaretleneceği (mamografi veya USG) radyologlar tarafından belirlendi. Mikrokalsifikasyon, parankimal distorsiyon ve asimetrik dansite artışı gibi lezyonlar mamografi; düzensiz sınırlı, spiküle uzanan solid ve kompleks kistik lezyonlar ise USG rehberliğinde işaretlendi.

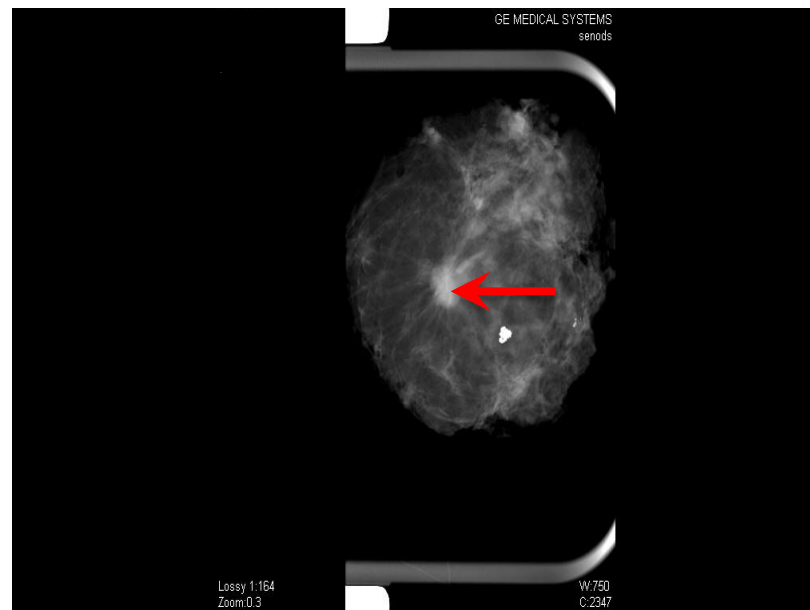
3.3. Tel ile işaretleme

3.3.1. Mamografide steriotaksi rehberliğinde işaretleme

Mamografi rehberliğinde yapılan işaretleme işlemine memenin lateral ve kraniokaudal görüntüleri alınarak başlandı. İşaretleme işlemi ameliyat öncesinde bir radyoloji uzmanı tarafından mamografi cihazına (Seno DS, GE medical systems) monte edilen sterotaksik işaretleme aparatı kullanılarak yapıldı. Hasta oturur pozisyonda iken meme dokusu basıya maruz bırakılarak lezyonun cilde en yakın olduğu mesafe tespit edildi ve delikli plaka üzerinde x ve y koordinatları belirlendi (Şekil 3.3: x ve y koordinatlarına göre işaretleme). Cilt temizliği yapıldıktan sonra 20 G/10 cm Kopans işaretleme iğnesi (Matek, Breast Localization Needle) ile cilde dik şekilde girildi. Her iki planda alınan kontrol grafileri ile istenilen lezyon derinliğine ulaşılmca, iğne içerisinde ucu kanca biçiminde olan tel ilerletilerek sabitlendi. Tel ucunun lezyon içerisinde olup olmadığını anlamak için kontrol grafisi alındı, bu grafi daha sonra ameliyatı yapacak cerraha verildi. İşaretleme sonrası telin yerinden oynamaması için tel cilde flasterler ile sabitlendi. Ameliyat sonrasında kontrol spesimen radyografisi çekilerek şüpheli lezyonların çıkarılmış olduğu teyit edildi (Şekil 3.4: Kontrol spesimen radyografisinde şüpheli kalsifikasyonların teyit edilmesi).



Şekil 3.3: x ve y koordinatlarına göre işaretleme



Şekil 3.4: Kontrol spesimen radyografisinde şüpheli lezyonların teyit edilmesi.

3.3.2. USG rehberliğinde işaretleme

İşlem ameliyat öncesinde bir radyoloji uzmanı tarafından Ultrasonografi cihazı (Aplio XG, Toshiba) kullanılarak yapıldı. Hasta sırtüstü yatar pozisyonda iken cilt temizliğinden sonra lezyona en yakın bölgeden enjektörle girerek lokal anestezi uygulandı. Anesteziyi takiben USG kılavuzluğunda işaretleme iğnesi ile lezyon içine ulaştıktan sonra tel ilerletilerek işlem sonlandırıldı.

3.3.3. Cerrahi teknik

Genel anesteziyi takiben hasta supin pozisyonda ve kollar abduksiyonda iken telin cilde giriş yerinden insizyona başlandı. Cilt-cilt altı geçildikten sonra telin uzanımı boyunca, tel ucuna kadar etrafında bir miktar sağlam doku ile beraber eksize edildi. Sonrasında kanama kontrolü yapılarak işlem sonlandırıldı.

3.3.4. Cerrahi sonrası spesimen grafisi

Mamografi kılavuzluğunda yapılan işaretlemede ameliyat sonrasında eksize edilen dokuya radyoloji bölümünde spesimen grafisi çekilerek şüpheli alanın eksize edilip edilmediği kontrol edilmiştir.

3.4. Radyoaktif madde ile işaretleme (ROLL)

3.4.1. Mamografide steriotaksi rehberliğinde işaretleme

Mamografi rehberliğinde yapılan tel ile işaretleme işleme benzer olup işaretlemede tel yerine 20G iğne içerisinden radyoaktif madde enjekte edilerek yapıldı (Şekil 3.5: İşaretleme iğnesiden radyoaktif madde

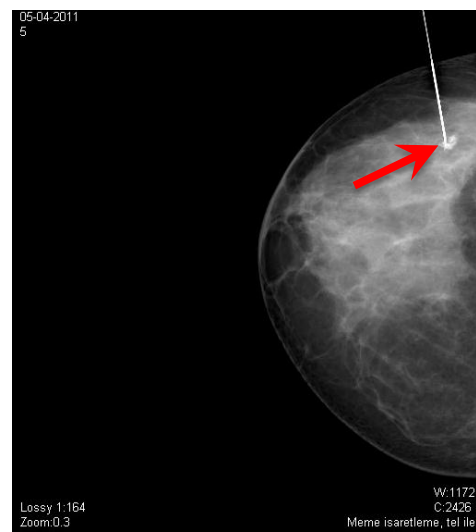
enjeksiyonu). Radyoaktif madde olarak 0,5 mCi Tc-99m-MAA (makroagregat albumin) 0,2-0,3 ml volümde intralezyoner olarak enjekte edildi. Sonrasında aktivitenin doğru yere verilip verilmediğini doğrulamak için 0,2 ml volümde suda çözünen non-iyonik kontrast madde enjekte edilerek iğne ucunun lezyon içerisinde olduğu doğrulandı [Şekil 3.6: A) İğne ucu şüpheli lezyon içerisinde olduğu doğrulandı, B) Kontrast madde verildikten sonra meydana gelen dansite artışı]



Şekil 3.5: İşaretleme iğnesinden radyoaktif madde enjeksiyonu



Şekil 3.6: A) İğne ucu şüpheli lezyon içerisinde



B) Kontrast madde verildikten meydana gelen dansite artışı (ok ucu)

3.4.2. USG rehberliğinde işaretleme

Hasta sırtüstü yatar pozisyonda iken cilt temizliği sonrası USG ile tespit edilen lezyona en yakın noktada lokal anestezi sağlamak amacı ile enjektörle girilerek anestezi sağlandı. Sonrasında 20 G işaretleme iğnesi ile lezyon içerisine girildiği ultrasonografide teyit edildikten sonra 0,5 mCi Tc-99m-MAA iğne içerisinden verildi. Ardından 0,1 ml SF enjekte edildi. Kitle ekosunda meydana gelen değişikliğin görülmesi ile radyoaktif maddenin doğru yere verildiği teyit edildi [Şekil 3.7: A) USG' de iğne ucu şüpheli lezyon içerisinde, B) Radyoaktivite enjeksiyonu sonrası kitle ekosunda meydana gelen değişim].



Şekil 3.7: A) USG' de iğne ucu şüpheli lezyon içerisinde (kırmızı ok)



B) Radyoaktivite enjeksiyonu sonrası kitle ekosunda meydana gelen değişim (kırmızı ok)

3.4.3. Sintigrafik görüntüleme

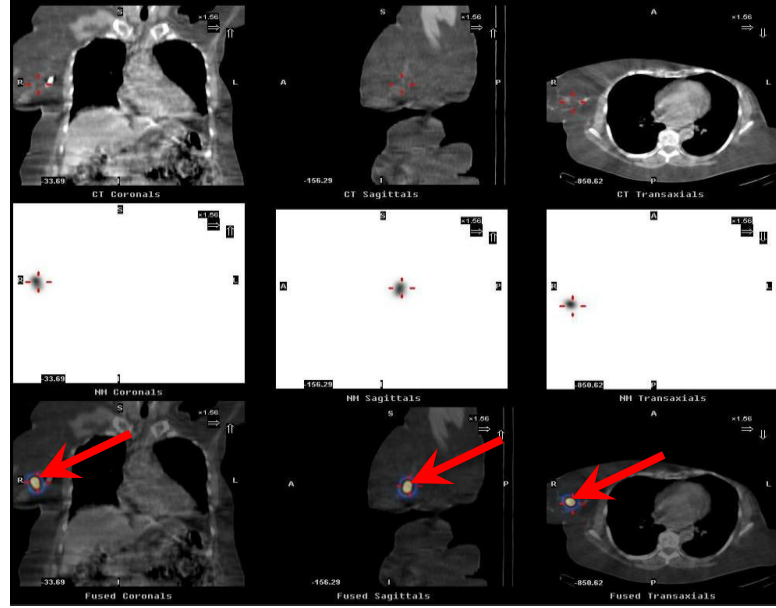
ROLL yöntemi ile işaretlenen bütün hastalara (n:25) nükleer tıp bölümümüzde, işaretleme işlemi sonrası gama kamera altında planar

görüntüleme yapılarak enjeksiyon başarısı, kontaminasyon olup olmadığı kontrol edildi. Ayrıca planar çalışmaya ek olarak, radyoaktif madde ile işaretleme sonrası cerraha yardımcı olmak amacı ile 12 hastaya nükleer tıp bölümünde SPECT-BT çekimi gerçekleştirildi (Şekil 3.8: Radyoaktivite ile işaretleme sonrası SPECT-BT ile görüntüleme). Teknik zorluklar nedeni ile SPECT-BT çalışması ancak 12 hastamıza yapılabildi. SPECT-BT; çift başlı gama kamera ve buna entegre 4 kesitli BT' den oluşan (Hawkeye, GE medical systems) hibrid cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. BT, 140 keV de, 2,5 mA parametreleri kullanılarak 512x512 matrisinde gerçekleştirildi. SPECT görüntüleri ise 140 keV enerji pikinde, %10 pencere aralığında, 360 derecede, her duruşta 20 sn sayım alınarak 128x128 matrisinde kaydedildi.

Radyoaktif madde tutulumu saptanan lezyonların füzyon görüntüleri (aksiyel, koronal ve sagittal) kaydedilerek filme basıldı (Şekil 3.9: Üç farklı planda çekilmiş SPECT-BT görüntüsü). Bu filmler ameliyat öncesinde cerraha ulaştırılarak lezyon lokalizasyonu hakkında daha detaylı bilgi sahibi olması sağlandı.



Şekil 3.8: ROLL ile işaretleme sonrası SPECT-BT ile görüntüleme



Şekil 3.9: Üç farklı planda (koronal, sagital ve aksiyel) çekilmiş SPECT-BT görüntüsü (füzyon görüntüde kırmızı oklar radyoaktif noktayı gösteriyor)

3.4.4. Cerrahi teknik

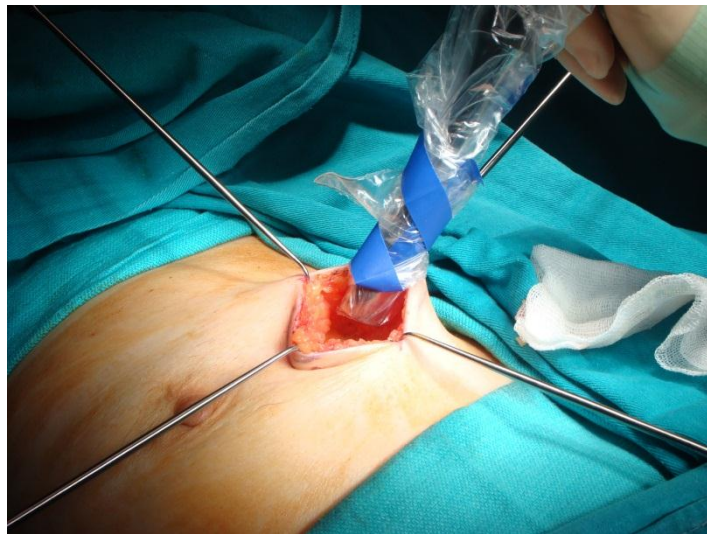
Ameliyathanede genel anestezi sonrasında intraoperatif gama prob (Crystal probe system SG03, GmbH, Germany) ile cilt üzerinden sesli ve görsel olarak en yüksek sayımın alındığı nokta cerrahi kalem ile işaretlendi. (Şekil 3.10: Ameliyat öncesi gama probu cilt üzerinden işaretleme). Bu noktadan cilt pililerine ve areolaya paralel olacak şekilde insizyon yapılarak cilt-cilt altı geçildi. Meme dokusuna ulaşıldıktan sonra maksimum sayımın aldığı bölge merkezde olacak şekilde sağlam doku ile beraber eksize edildi. Sonrasında cerrahi kavitede gama prob gezdirilerek radyoaktivite kontrolü yapıldı (Şekil 3.11: Gama prob ile cerrahi kavitede rezidü radyoaktivite kontrolü). Ek sayım alınmadığı doğrulandıktan sonra kanama kontrolü yapılarak cilt-cilt altı dokular kapatıldı. Eksize edilen dokunun areola kenarına tek iplik, ön yüzüne ise çift iplik ile işaret sütürleri konularak cerrahi sınırları belirlendi (Şekil 3.12: İşaret sütürleri konularak cerrahi sınırların belirlenmesi). Çıkarılan doku ağırlığı ve eksizyon zamanı kaydedildi.

3.4.5. Cerrahi sonrası spesimen grafisi ve radyoaktivite kontrolü

Mamografi rehberliğinde yapılan işaretlemelerde ameliyat sonrasında eksize edilen dokuya radyoloji bölümünde spesimen grafisi çekilerek şüpheli alanın çıkarılıp çıkarılmadığı kontrol edilmiştir. Ayrıca ameliyat sonrasında eksize edilen dokuya (spesimen) nükleer tıp bölümünde planar çekim yapılarak dokuda radyoaktivite bulunup bulunmadığı görsel olarak araştırılmıştır. (Şekil 3.12: Spesimende sintigrafik olarak radyoaktivite kontrolü).



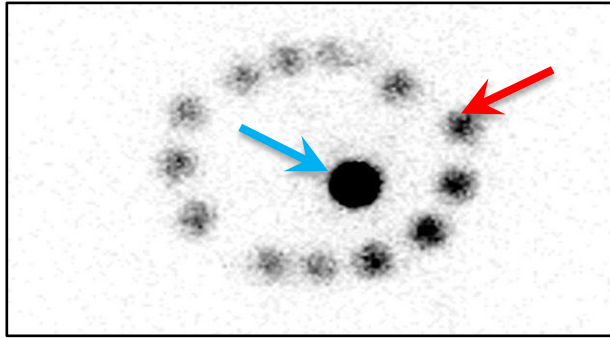
Şekil 3.10: Ameliyat öncesi gama proba cilt üzerinden işaretleme



Şekil 3.11: Gama prob ile cerrahi kavitede rezidü radyoaktivite kontrolü



Şekil 3.12: İşaret sütürleri konularak cerrahi sınırların belirlenmesi (ön yüz çift, areola kenarı tek iplik)



Şekil 3.13: Spesimende sintigrafik olarak radyoaktivite kontrolü. Ortadaki fokal alan (mavi ok) enjekte edilen aktivite ve çevredeki (kırmızı ok) belirtilen aktiviteler ise spesimenin sınırlarını göstermektedir.

3.5. Histopatolojik değerlendirme

Çıkarılan doku (spesimen) %10 formaldehit içeren kaba konularak patoloji bölümüne gönderildi. Spesimen kenarları farklı renklerde çini

mürekkebi ile boyanarak ince kesitler halinde dilimlendi. Makroskopik olarak spesimen boyutları (en, boy, yükseklik) mikroskopik olarak lezyonun patolojik tanısı, tümör çapı, cerrahi sınıra olan yakınlığı ve östrojen-progesteron reseptör durumu değerlendirildi.

3.6. Değerlendirilen Veriler

Tel ve ROLL grupları arasında hasta özellikleri [yaş, vücut kitle indeksi (VKİ)], radyolojik bulgular, lezyonun eksizyon zamanı, çıkarılan doku (spesimen) ağırlığı, cerrahi sınır pozitifliği, işlem sırasındaki ağrı, kozmetik sonuçlar, komplikasyon, hastanede kalış süresi ve isabetli işaretleme oranı açısından karşılaştırıldı ve SPECT-BT yapılabilen hastalarda bu görüntülemenin cerrahiye katkısı değerlendirildi.

Eksizyon zamanı, cilt insizyonuna başlanması ile lezyonun tamamen çıkarıldığı zaman aralığındaki süre olarak kaydedildi. Ameliyathane şartlarında eksize edilen dokunun ağırlığı hassas mutfak terazisi ile tartılarak gram cinsinden kaydedildi.

İşaretleme işlemi sırasındaki ağrı, hastaya vizüel ağrı skalası (VAS) üzerinden sorular yöneltilerek değerlendirildi (Şekil 3.14: VAS). Kozmetik sonuçlar ise, postop 1. ve 6. aylarda hastalar ile telefonda görüşülerek 1-10 arasında puanlandı (1: çok kötü, 10: çok iyi). Ancak patoloji sonucu malign çıkan ve erken dönemde (1 aydan önce) ikinci kez cerrahi geçiren hastalar değerlendirme dışı bırakıldı.

Hastanede kalış süresi, hastane bilgi işlem merkezinden yardım alınarak hastaların ameliyat sonrası zaman dilimi ile hastaneden taburcu olduğu süre arasındaki zaman aralığına bakılarak hesaplandı.

SPECT-BT görüntülemenin cerraha katkısı, aksiyel, koronal ve sagittal planlarda basılı filmler üzerinden ameliyat öncesi cerraha danışılarak değerlendirildi.

Ağrı skalası		
	0	Ağrı yok, Tamamen iyi hissediliyor.
Hafif Çoğu aktivitenin yapılmasını etkilemez. Ağrıya psikolojik olarak veya ilaç ile adapte olunabilir	1 Çok hafif	Zorlukla fark edilebilen ağrı, sivri sinek ısırığı gibi. Çoğu zaman akla bile gelmiyor.
	2 Rahatsız edici	Hafif ağrı, Çimdik atılması gibi
	3 Katlanılabilir	Belirgin ağrı, kazara yapılan kesik gibi, doktorun enjeksiyonu gibi, çoğu zaman ağrıyı hissetmiyorsun, ağrıya belirli bir süre sonra adapte olunabiliyor.
Orta Pek çok aktiviteyi engelliyor. Bazı hayat değişiklikleri gerekiyor ama hasta bağımsız Ağrıya alışılmıyor	4 Izdıraph	Güçlü, derin ağrı, ortalama bir diş ağrısı gibi veya ayak başparmağını sertçe çarpma gibi O kadar güçlü ki hiçbir zaman tam olarak adapte olamıyorsun. Bu sıkıca çimdik atmak gibi ağrı önce keskin daha sonra sancı olarak devam ediyor.
	5 Çok Izdıraph	Kuvvetli, keskin ağrı, bükülmüş bilek gibi, her zaman ağrıyı hissediyorsun bunlar uğraşmak için o kadar çok zaman harcıyorsun ki hayatın kısıtlanıyor. Geçici kişilik bozuklukları sıklıkla gözlenebilir.
	6 Yoğun	Yoğun, kuvvetli, keskin ağrı, kısmen duygularına hakim oluyor ve bir dereceye kadar doğru düşünmeni engelliyor İş yapmanı ve sosyal aktivitelerini engelliyor Kötü bir migren veya bel ağrısı gibi
Ciddi Normal aktivite yapamıyor. Hasta özürü ve bağımsız olarak iş göremiyor.	7 Çok Yoğun	6 ile aynı ancak tüm duygularını etkiliyor zamanın yarısını net düşünemiyorsun. Bu noktada engellisin ve çoğunlukla yalnız yaşayamıyorsun. Ortalama migren başağrısı ile benzer
	8 Tamamen korkunç	Ağrı o kadar yoğun ki net düşünemiyorsun. Ağrı uzun süre devam ettiğinde kişilik bozuklukları yaşıyorsun. Ölüm düşüncesi sıklıkla var ve bazen deniyor. Çocuk doğurma veya çok kötü migren ağrısı gibi
	9 Eziyetli dayanılmaz	Ağrı o kadar yoğun ki tolere edemiyorsun. Yan etkilerini düşünmeden ağrı kesici veya cerrahi tedavi istiyorsun. Bu yardım etmezse ölmeyi bile düşünüyorsun, hayattan zevk alamıyorsun.
	10 Hayal bile edilemeyecek kadar yoğun	Ağrı o kadar çok ki nerdeyse bayılacakmış. Çoğu insan böyle ağrı yaşamamıştır. Eli kazada ezilen kişinin yaşadığı gibi.

Şekil 3.14: Vizüel Ağrı Skalası (VAS)

ROLL grubunda şüpheli lezyonu isabetli işaretleme başarıları 3 aşamada değerlendirilmiştir:

a) Radyoaktif maddenin enjeksiyonu sırasında kontrol: Mamografi rehberliğinde işaretlenen lezyonlarda radyoaktif işaretlemeyi takiben verilen kontrastın kontrol mamografisinde şüpheli lezyon yakınında görülmesi, USG rehberliğinde yapılan işaretlemelerde ise lezyon içine radyoaktivite verilmesi sırasında ekojenitede artış saptanması başarı kriteri olarak değerlendirilmiştir.

b) Hastanın sintigrafik kontrolü: Radyoaktif madde enjeksiyonu sonrası nükleer tıp bölümünde çekilen planar sintigrafide radyoaktivitenin enjekte edildiği yer ve kontaminasyon olup olmadığı kontrol edildi.

c) Spesimenin sintigrafik ve radyolojik kontrolü: Çıkarılan dokular (spesimen) sintigrafi ve spesimen grafisi (sadece mamografi eşliğinde işaretlenenler) ile görüntülenerek işaretlenen lezyonun ameliyat esnasında doğru olarak çıkarılıp çıkarılmadığı kontrol edildi. USG eşliğinde işaretlenen tüm lezyonlarda sintigrafik kontrol yapıldı ancak lezyon direkt grafide bulgu vermediğinden direkt grafi kontrolü yapılmadı.

Tel grubunda ise işaretleme başarısı iki aşamada değerlendirilmiştir:

a) Tel ile işaretleme esnasında kontrol: Mamografi rehberliğinde işaretlenen lezyonlarda işaretlemeyi takiben kontrol mamografide tel ucunun şüpheli lezyonun yakınında olması (<1 cm) ve USG rehberliğinde işaretlenenlerde ise şüpheli lezyonda tel ekojenitesinin görülmesi ile teyit edilmiştir.

b) Spesimenin radyolojik kontrolü: Mamografi rehberliğinde işaretleme yapılan hastalara çekilen spesimenin direkt grafisinde, şüpheli lezyonun gösterilmesi başarı kriteri olarak kabul edildi. USG eşliğinde işaretleme yapılanların spesimenlerine herhangi bir radyolojik inceleme yapılmadı.

3.7. İstatiksel Analiz

Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma veya median [min-maks] değerleri ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. ROLL ve tel grubu arasında yaş, VKİ, spesimen ağırlığı, eksizyon zamanı bakımından farklılık olup olmadığı bağımsız gruplarda T-testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarını sağlamayan sayısal değişkenler (ağrı, BI-RADS, kozmetik sonuçlar, hastanede kalış süresi ve tümör hacmi) bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığına Fisher exact Ki-kare testi ile bakıldı. İstatiksel analizler için, SPSS

15.0 yazılımı (SPSS 15.0 for Windows, SPSS Inc. Chicago, Illinois, A.B.D.) kullanıldı.

Tüm istatistiksel testler için $P < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya Ağustos 2010-Şubat 2012 arasında toplam 44 hasta dâhil edildi. Hastalar 3 grup altında değerlendirildi. ROLL grubuna 25, tel grubuna 11 ve cerrahların öğrenme grubuna 8 hasta dâhil edildi. Şüpheli lezyonlar görüntüleme yöntemleri (mamografi veya USG) rehberliğinde işaretlendi (Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri). Yaş, VKİ gibi genel özellikler açısından 2 grup arasında (ROLL ve tel) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (yaş $p:0.143$, VKİ $p:0.683$). (Tablo 4.2: Hastaların genel özellikleri, histopatolojik ve radyolojik bulgular. Tablo 4.3: Hastaların diğer verileri ve sintigrafik bulgular.)

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri

İşaretleme yöntemi	Hasta sayısı	Lezyon sayısı	Yaş	VKİ
ROLL	25	28	47.56±10.61	36±5.54
Tel	11	11	53.27±10.29	28.96±5.36
Öğrenme grubu	8	8	50±5.07	29±4.24

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 4.2: Hastaların genel özellikleri, histopatolojik ve radyolojik bulgular

Vaka no	Yaş	VKİ	BI-RADS	İLS	İY	RY	Patolojik tanı	Tümör çapı (cm)	CS
1	45	23.4	5	1	ROLL	USG	İDK	3,5	1
2	41	18.34	5	1	ROLL	USG	İDK	5	0
3	74	34.13	5	1	ROLL	USG	MIKA	3	0
4	50	27.2	3	1	ROLL	MG	LKİS	0,2	1
5	48	36	4	1	ROLL	USG	FKH ile ADH		
6	47	24.63	4	1	ROLL	MG	KAM		
7	24	18.32	4	1	ROLL	USG	RS		
8	47	25.95	4	1	ROLL	MG	FKH ile HŞDH		
9	50	34.14	5	1	ROLL	USG	KSL		
10	46	26.25	3	2	ROLL	USG	FA ve KAM		
11	50	27.71	3	1	ROLL	USG	FA		
12	44	25.39	4	1	ROLL	MG	KAM		
13	50	23.88	5	1	ROLL	MG	LK	1,5	0
14	61	36.14	4	1	ROLL	MG	SA		
15	44	26.25	5	1	ROLL	MG	DKİS	1	1
16	39	28.3	5	1	ROLL	USG	RS		
17	35	36.61	5	2	ROLL	USG	FA ve SA		
18	27	30.92	4	1	ROLL	USG	KAM		
19	55	26.25	4	1	ROLL	USG	FA		
20	63	39.43	4	2	ROLL	MG	SA ve FA		
21	48	23.45	5	1	ROLL	MG	DKİS	0,7	0
22	62	26.79	5	1	ROLL	MG	İDK	0,7	0
23	44	34.58	4	1	ROLL	MG	BDA		
24	48	24.16	5	1	ROLL	MG	MIK	4,5	0
25	47	35.41	4	1	ROLL	USG	RS		
26	57	31.22	5	1	TEL	USG	İDK	1,5	1
27	58	29.83	4	1	TEL	USG	PK	0,9	0
28	43	32.07	4	1	TEL	USG	DKİS	5	1
29	43	24.25	4	1	TEL	MG	SA		
30	48	40.83	4	1	TEL	USG	FA		
31	56	33.73	4	1	TEL	MG	İDK	0,3	0
32	59	29.04	4	1	TEL	MG	ADH		
33	45	25.36	5	1	TEL	USG	RS		
34	59	25.39	4	1	TEL	USG	PK	0,25	0
35	76	23.45	4	1	TEL	MG	DKİS	1,5	0
36	42	23.43	5	1	TEL	MG	DKİS	3	1
37	51	25.33	4	1	RvT	MG	SA		
38	56	32.5	4	1	RvT	MG	Şiddetli DH		
39	51	vy	4	1	RvT	MG	DKİS	4	1
40	44	vy	5	1	RvT	USG	DKİS ve LKİS	2	0
41	54	vy	4	1	RvT	USG	Şiddetli DH		
42	43	34.16	5	1	RvT	MG	İDK	2,5	0
43	55	28.45	4	1	RvT	MG	DKİS	2	0
44	46	24.6	4	1	RvT	USG	İDK	2,5	0

VKİ: Vücut kitle indeksi, RY: Rehber yöntem, İY: İşaretleme yöntemi, İLS: İşaretlenen Lezyon Sayısı, CS: Cerrahi sınır (1: pozitif, 0: negatif), RvT: ROLL ve TEL, MG: Mammografi, İDK: İnvaziv duktal karsinom, DKİS: Duktal karsinoma in situ, LKİS: Lobuler karsinoma in situ, FKH: Fibrokistik hastalık, DH: Duktal hiperplazi, MIK: Mikro invaziv Karsinom, FA: Fibroadenom, SA: Sklerozan adenozis, KAM: Kompleks apokrin metaplazi, MIKA: Mikro infiltratif Karsinom, KSL: Kompleks sklerozan lezyon, BDA: Blunt duct adenozis, PK: Papiller karsinom, LK: Lobüler karsinom, ADH: Atipik duktal hiperplazi, RS: Radial skar, HŞDH: Hafif şiddetli duktal hiperplazi, vy: veri yok

Tablo 4.3: Hastaların diğer verileri ve sintigrafik bulgular

Vaka no	İY	İLS	SA(gr)	EZ(dk)	Ağrı (VAS)	HKS(dk)	Komplikasyon	SPECT-BT	SS
1	ROLL	1	93	17	2	608			AV
2	ROLL	1	26	12	2	30			AV
3	ROLL	1	57	14	3	18		GY	AV
4	ROLL	1	62	12	3	92		GY	AV
5	ROLL	1	14	14	2	47		GY	AV
6	ROLL	1	32	9	3	61		GY	AV
7	ROLL	1	17	10	2	Vy			AV
8	ROLL	1	144	11	1	46			AV
9	ROLL	1	16	20	1	92			AV
10	ROLL	2	6-10	5-4	3-1	104			AV
11	ROLL	1	76	20	2	680	Rm. enjektörde kaldı		Al
12	ROLL	1	35	19	2	242			AV
13	ROLL	1	38	15	3	413			SG
14	ROLL	1	153	17	1	168			AV
15	ROLL	1	88	20	2	598		GY	AV
16	ROLL	1	9	8	2	Vy			AV
17	ROLL	2	62-65	12-13	3-1	Vy			AV
18	ROLL	1	96	10	1	183			AV
19	ROLL	1	61	19	1	92		GY	AV
20	ROLL	2	16-27	14-6	3-2	143		GY	AV
21	ROLL	1	24	13	1	233		GY	AV
22	ROLL	1	60	9	2	680		GY	SG
23	ROLL	1	37	12	3	1649		GY	AV
24	ROLL	1	22	10	1	143	Hematom	GY	AV
25	ROLL	1	48	8	1	78		GY	AV
26	TEL	1	5	7	3	60	Tel kaydı		
27	TEL	1	50	15	1	248			
28	TEL	1	54	12	3	46	Arteriyel kanama		
29	TEL	1	36	17	3	515	Hematom		
30	TEL	1	41	23	3	120			
31	TEL	1	67	17	3	233			
32	TEL	1	18	14	3	148			
33	TEL	1	38	17	3	157			
34	TEL	1	35	9	2	51	Cerrahi yara enf.		
35	TEL	1	51	8	2	4345			
36	TEL	1	41	14	3	1124	Tel koştur		
37	RvT	1	59	14	2	Vy			AV
38	RvT	1	37	11	2	Vy			SG
39	RvT	1	200	vy	3	Vy			SG
40	RvT	1	vy	vy	2	Vy			SG
41	RvT	1	vy	vy	3	Vy			SG
42	RvT	1	118	19	2	Vy	Tel kaydı		AV
43	RvT	1	19	9	2	Vy			SG
44	RvT	1	vy	vy	3	Vy			SG

İY: İşaretleme yöntemi, İLS: İşaretlenen lezyon sayısı, EZ: Eksizyon zamanı, SA: Spesimen Ağırlığı, VAS: Vizüel ağrı skalası, HKS: Hastanede kalış süresi, Rm: Radyoaktif madde, GY: Görüntüleme yapıldı, AV: Aktivite var, SG: Spesimen gelmedi, Al: Aktivite izlenmedi, RvT: ROLL ve Tel, SS: Spesimen sintigrafisi, vy: veri yok

4.2. Radyolojik bulgular

ROLL grubu hastaların 12' si (%48) mamografi rehberliğinde, 13' ü (%52) USG rehberliğinde işaretlendi. Tel grubunda ise 5 hasta (%45) mamografi, 6 hasta (%55) USG rehberliğinde işaretlendi. Rehber yöntem açısından her iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı olabilecek fark saptanmadı (p:1.00) (Tablo 4.4: Rehber yöntem açısından her iki grubun değerlendirilmesi).

Tablo 4.4: Rehber yöntem açısından her iki grubun değerlendirilmesi

İŞARETLEME YÖNTEMİ	Mamografi	USG
ROLL GRUBU	12 (%48)	13 (%52)
TEL GRUBU	5 (%45)	6 (%55)

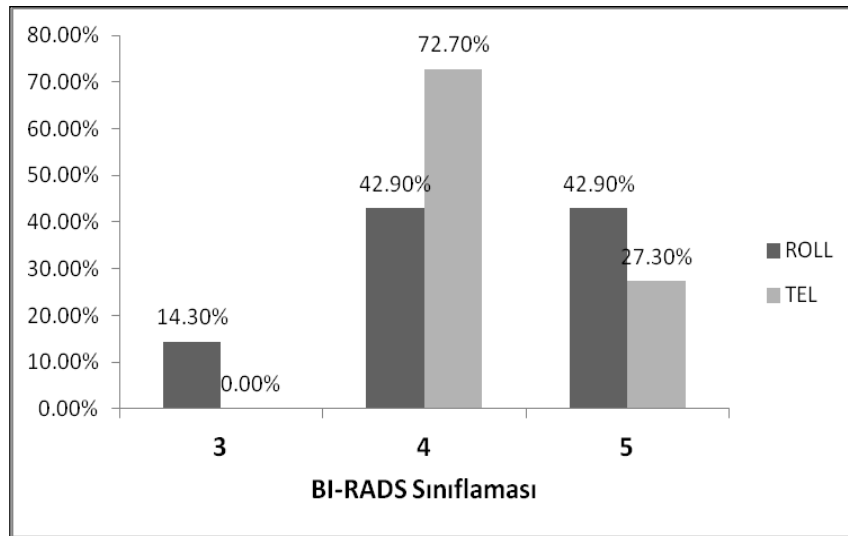
Her iki grupta işaretleme öncesi radyolojik bulgular değerlendirildi. ROLL grubunda mamografi ve USG rehberliğinde işaretlenen toplam 28 lezyonun 14' ü mikrokalsifikasyon, 10' u solid nodül, 3' ü parankimal distorsiyon ve 1 lezyon ise kistik lezyon idi. Tel grubunda işaretlenen toplam 11 şüpheli lezyonun 4' ü mikrokalsifikasyon, 2' si solid nodül, 3' ü kistik lezyon, 1' i parankimal distorsiyon ve 1 lezyon ise hipoekoik kitleydi (Tablo 4.5: Her iki gruptaki radyolojik bulgular).

Tablo 4.5: Her iki gruptaki radyolojik bulgular

RADYOLOJİK BULGU	ROLL	Tel
Mikrokalsifikasyon	14 (%50)	4 (%36,3)
Solid nodül	10 (%35,7)	2 (%18,2)
Parankimal distorsiyon	3 (%10,8)	3 (%27,3)
Kistik lezyon	1 (%3,5)	1 (%9,1)
Hipoekoik kitle	-	1 (%9,1)

İşaretleme yapılan şüpheli lezyonlar radyologlar tarafından BI-RADS olarak kategorize edildi. ROLL grubunda lezyonların 12 (%43) tanesi BI-RADS 5, 12 (%43) tanesi BI-RADS 4 ve 4 (%14) tanesi BI-RADS 3 olarak değerlendirildi. Aynı şekilde tel grubunda USG ve mamografide saptanan lezyonların 3 (%27) tanesi BI-RADS 5 iken, 8 (%73) tanesi ise BI-RADS 4 olarak gruplandı (Şekil 4.2: Her iki gruptaki lezyonların BI-RADS dağılımları). Her iki grup arasında BI-RADS sınıflaması açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p:0.818).

Ayrıca BI-RADS sınıflaması yapılan lezyonların patoloji sonuçları değerlendirildi. ROLL grubunda BI-RADS 5 olarak yorumlanan lezyonların %66,6' sının (n:8) ve BI-RADS 3 lezyonların ise %25' nin (n:1) sonucu malign olarak bulundu. Tel grubunda ise BI-RADS 5 lezyonların %66,6' sının (n:2) ve BI-RADS 4 lezyonların %62,5' nin (n:5) patolojisi malign olarak bulundu. ROLL grubunda BI-RADS 4 ve tel grubunda BI-RADS 3 lezyonlarında malign patolojiye rastlanılmadı.

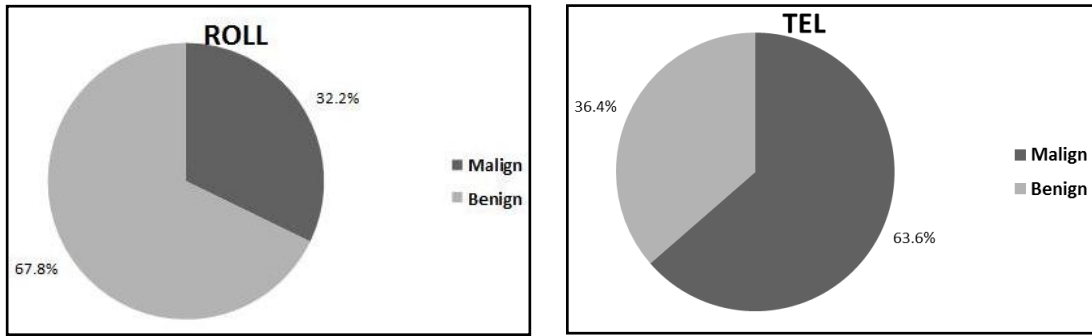


Şekil 4.2: Her iki gruptaki lezyonların BI-RADS sınıflaması

Mamografi ve USG' de izlenen şüpheli lezyonlar ROLL grubunda en sık sağ meme üst-iç (n:5) ve üst-dış (n:5) kadrarlarda saptanırken; tel grubunda ise en sık sol meme üst-dış (n:5) kadranda saptandı.

4.3. Histopatolojik bulgular

Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde ROLL grubunda işaretleme yapılan hastaların 9' unun (%36) patoloji sonucu malign, 16' sı ise (%64) benign olarak bulundu. Tel grubunda ise işaretleme yapılan hastaların 7' sinin (%63,6) patoloji sonucu malign iken, 4' ünün (%36,4) ise patoloji sonucu benign olarak rapor edildi [Şekil 4.3: A) ROLL grubunda malignite oranı ve B) tel grubunda malignite oranları]. Malignite saptama açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek fark saptanmadı. (p:0.159) (Tablo 4.6: Her iki gruptaki lezyonların histopatolojik inceleme sonuçları gösterilmiştir).



Şekil 4.3: A) ROLL grubunda malignite oranı

B) Tel grubunda malignite oranı

Tablo 4.6: Her iki gruptaki lezyonların histopatolojik inceleme sonuçları

PATOLOJİ	ROLL	Tel
MALİGN		
DKİS	2 (%7,1)	3 (%27,2)
LKİS	1 (%3,6)	–
İDK	3 (%10,7)	2 (%18,2)
Papiller karsinom	–	2 (%18,2)
Mikroinvaziv karsinom	1 (%3,6)	–
Mikst infiltratif karsinom	1 (%3,6)	–
Lobüler karsinom	1 (%3,6)	
TOPLAM	9 (%32,2)	6 (%63,6)
BENİGN		
Atipik DH	1 (%3,6)	1 (%9,1)
Hafif şiddetli DH	1 (%3,6)	–
Kompleks sklerozan lezyon	1 (%3,6)	–
Radial skar	3 (%10,7)	1 (%9,1)
Sklerozan adenozis	3 (%10,7)	1 (%9,1)
Fibroadenom	5 (%17,8)	1 (%9,1)
Blunt duct adenozis	1 (%3,6)	–
Kompleks apokrin metaplazi	4 (%14,2)	
TOPLAM	19 (%67,8)	4 (%36,4)

DKİS: Duktal karsinoma in situ, LKİS: Lobuler karsinoma in situ, İDK: İnvaziv duktal karsinom

Malign patoloji saptanan hastalarda tümörün cerrahi sınırla olan ilişkisi değerlendirildi. ROLL grubunda patoloji sonucu malign olan 9 hastanın 3'ünde cerrahi sınır pozitifken, tel grubunda patoloji sonucu malign olan 7 hastanın 3'ünde cerrahi sınır pozitif saptandı (Tablo 4.7: Her iki grupta patolojisi malign olan vakaların cerrahi sınırlarının değerlendirilmesi). Pozitif cerrahi sınır açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p:0.343).

Tablo 4.7: Her iki grupta patolojisi malign olan vakaların cerrahi sınırlarının değerlendirilmesi

	Cerrahi sınır pozitif	Cerrahi sınır negatif	Toplam
ROLL	3(%33,3)	6(%66,7)	9(%100)
Tel	3(%42,9)	4(%57,1)	7(%100)
Toplam	6	10	16

ROLL grubunda malign patolojili olgularda ortalama tümör çapı $2,23\pm 1,79$ cm iken, tel grubunda ise $1,77\pm 1,69$ cm olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0.758).

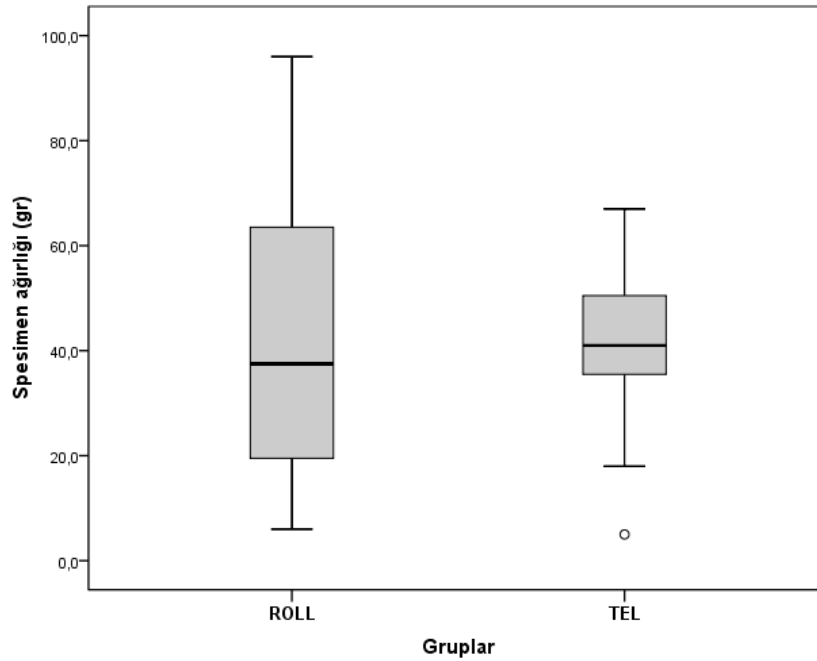
4.4. Diğer Bulgular

4.4.1. Spesimen ağırlığı

Her iki grupta da çıkarılan spesimenin ağırlığı hesaplandı. ROLL grubunda ortalama ağırlık $49,78\pm 38,32$ gr iken, tel grubunda ortalama ağırlık $39,63\pm 17,03$ gr olarak bulundu (Tablo 4.8: Gruplardaki ortalama spesimen ağırlığı). Spesimen ağırlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.26). (Şekil 4.4: ROLL ve tel grubundaki spesimen ağırlıklarının dağılımları)

Tablo 4.8: Gruplardaki ortalama spesimen ağırlıkları (gr)

	ROLL	Tel	p değeri
Spesimen ağırlığı	$49,78\pm 38,32$	$39,63\pm 17,03$	0.26



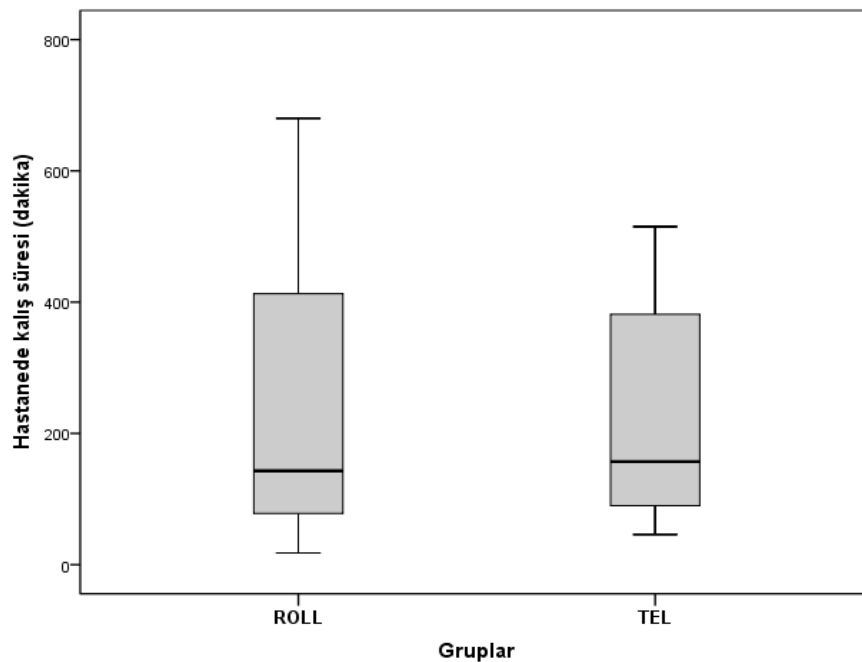
Şekil 4.4: ROLL ve tel grubundaki spesimen ağırlıklarının dağılımları

4.4.2. Lezyonun eksizyon süresi ve hastanede kalış süresi

Lezyonun eksizyon süreleri açısından karşılaştırıldığında ise, bu süre ROLL grubunda $12,61 \pm 4,57$ dk iken, tel grubunda eksizyon süresi $13,90 \pm 4,72$ dk olarak hesaplandı ve istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p:0.433$). Operasyon sonrası hastanede kalış süresi incelendiğinde, bu süre ROLL grubunda 290 dakika ve tel grubunda 640 dakika olarak kaydedildi ancak her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p:0.611$) (Tablo 4.9: Gruplar arasında lezyonun eksizyon zamanı ve hastanede kalış süreleri. Şekil 4.5: ROLL ve tel gruplarında hastanede kalış sürelerinin dağılımı).

Tablo 4.9: Gruplar arasında lezyonun eksizyon zamanı (dakika) ve hastanede kalış süreleri (dakika)

	ROLL	Tel	p değeri
Eksizyon süresi	12,67±4.57	13.90±4.72	0.433
Hastanede kalış süresi	290±374	640±1267	0.611

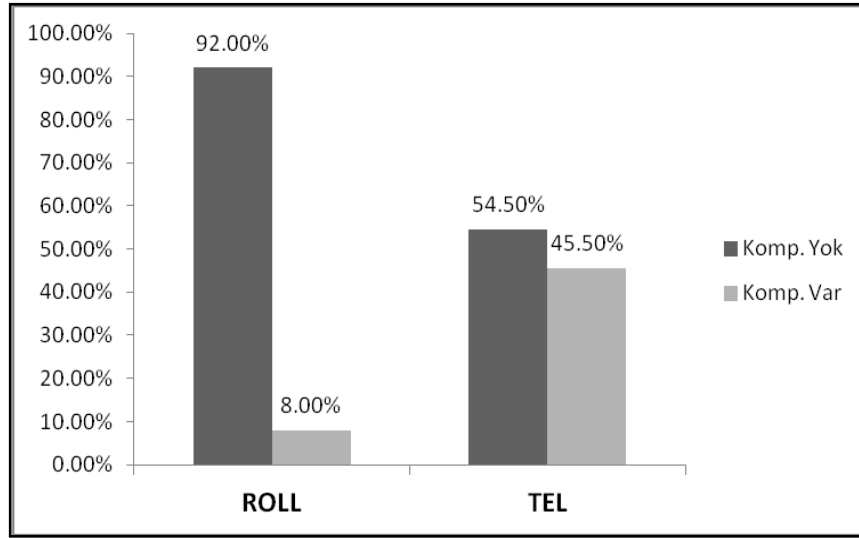


Şekil 4.5: ROLL ve tel gruplarında hastanede kalış sürelerinin (dakika) dağılımı

4.4.3. Komplikasyon, ağrı ve kozmetik sonuçlar

Her iki grup komplikasyon oranları açısından karşılaştırıldı. Tel grubunda postop hematoma (vaka no:29), cerrahi yara enfeksiyonu (vaka no:34), arteriyel kanama (vaka no: 28), telin yerinden kayması (vaka no:26) ve telin kopması (vaka no: 36) olmak üzere toplam 5 hastada (%45)

işaretleme sonrası komplikasyonlar izlendi. ROLL grubunda ise 1 hastada hematom (vaka no:24) ve 1 hastada ise radyoaktivitenin eksik enjeksiyonu (vaka no:11) sonucu toplam 2 hastada (%8) komplikasyon izlendi. ROLL grubunda komplikasyon oranı tel grubuna oranla anlamlı olarak düşüktü (p:0.018) (Şekil 4.6: ROLL ve tel gruplarındaki komplikasyon oranları).



Şekil 4.6: ROLL ve tel gruplarındaki komplikasyon oranları

Gruplar, 1. ay ile 6. ay arasında kozmetik sonuçlar bakımından birbirleriyle karşılaştırıldı. Gruplar arasında (1. ayda p:0.89 ve 6. ayda p:0.62) istatistiksel olarak anlamlı olabilecek fark saptanmadı (Tablo 4.10: Gruplar arasında 1. ve 6. ay kozmetik sonuçlar).

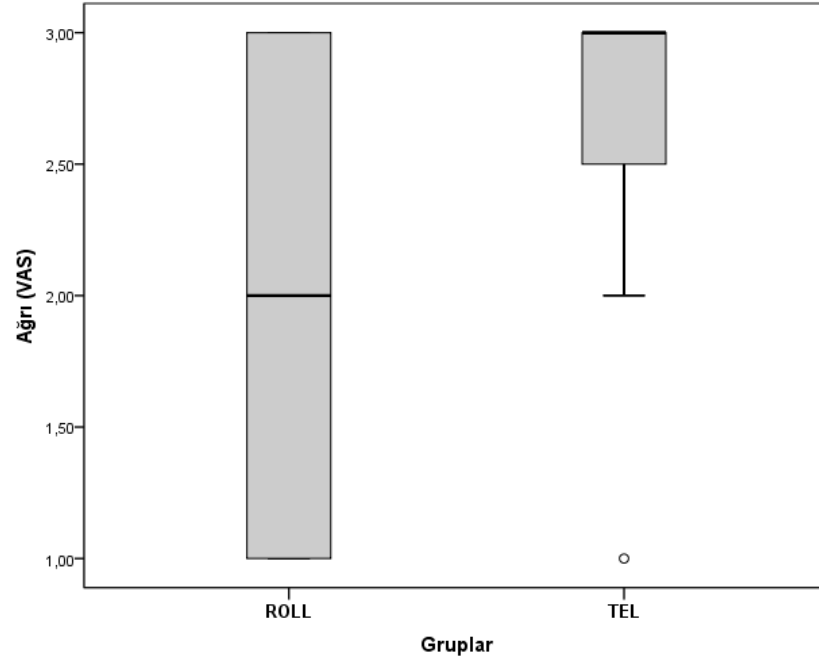
Tablo 4.10: Gruplar arasında 1. ve 6. ay kozmetik sonuçlar

Kozmetik sonuçlar	İşaretleme yöntemi		p değeri
	ROLL	Tel	
1. AY	7,71±1,7	5,75±3	0.89
6. AY	8,21±1,2	7±1	0.62

Her iki grup, işaretleme işlemi esnasında oluşan ağrı hissi açısından VAS üzerinden sorgulandı. Tel grubunda işlem sırasında hissedilen ağrı hissi diğer gruba nazaran daha fazla fazlaydı (p:0.037). (Tablo 4.11: Gruplar arasında işaretleme esnasındaki ağrı hissi açısından karşılaştırma. Şekil 4.7: ROLL ve tel gruplarındaki ağrı dağılımları)

Tablo 4.11: Gruplar arasında işaretleme esnasındaki ağrı hissi açısından karşılaştırma (VAS kullanılarak)

	ROLL	Tel	p değeri
AĞRI	2± 0.81	2,61±0.67	0.037



Şekil 4.7: Her iki gruptaki ağrı dağılımları

4.5. İsbetli işaretleme oranı

ROLL grubunda;

a) Radyoaktif maddenin enjeksiyonu sırasında kontrol: Gereç ve yöntem bölümünde anlatılan kriterler (USG' de ekojenite değişikliği, mamografide kontrast madde ile) dikkate alınarak değerlendirildiğinde 25 hastanın 24' ünde (%96) ve 28 şüpheli lezyonun 27' sinde (%96,4) ROLL yöntemi ile başarılı şekilde işaretleme yapılabileceği ortaya konuldu. Kalan 1 vakada enjeksiyon sırasında ekojenite artışı şüpheli olarak değerlendirildi. Bu vaka başarısız olarak kabul edildi (vaka no:11).

b) Hastaların sintigrafik kontrolü: Planar sintigrafi çekilen 25 hastanın 24' ünde (%96) ve 28 şüpheli lezyonun 27' sinde (%96,4) radyoaktif maddenin lezyon bölgesine doğru bir şekilde enjekte edildiği sintigrafik olarak teyit edildi. Kalan 1 hastada (vaka no: 11) ise enjeksiyon bölgesinde çok düşük düzeyde radyoaktivite tutulumu dışında belirgin tutulum saptanmadı. Hastalarımızın hiçbirinde kontaminasyon bulgusuna rastlanmadı.

c) Spesimenin sintigrafik ve radyolojik kontrolü: 2 hastanın spesimeni nükleer tıp bölümüne ulaştırılmadı. Spesimen sintigrafisinde, 23 hastanın 22' sinde (%95,6) ve 26 şüpheli lezyonun 25' inde (%96,1) radyoaktivite saptandı. Geri kalan 1 hastada (vaka no:11) radyoaktivite saptanmadı. Sonuç olarak spesimen grafisi çekilen lezyonların %96,1' inde şüpheli lezyonun başarı ile çıkarılabildiği gösterildi. Sintigrafide radyoaktivite saptanmadığı belirtilen hastada ise radyoaktivitenin enjektörde kaldığı anlaşıldı.

Tel grubunda;

a) Tel ile işaretleme sırasında: Tel grubunun tüm hastalarında işaretleme sırasında telin ucu ilgili lezyon yakınında görüntülendi ve bu aşamadaki işaretleme başarısı % 100 olarak kabul edildi.

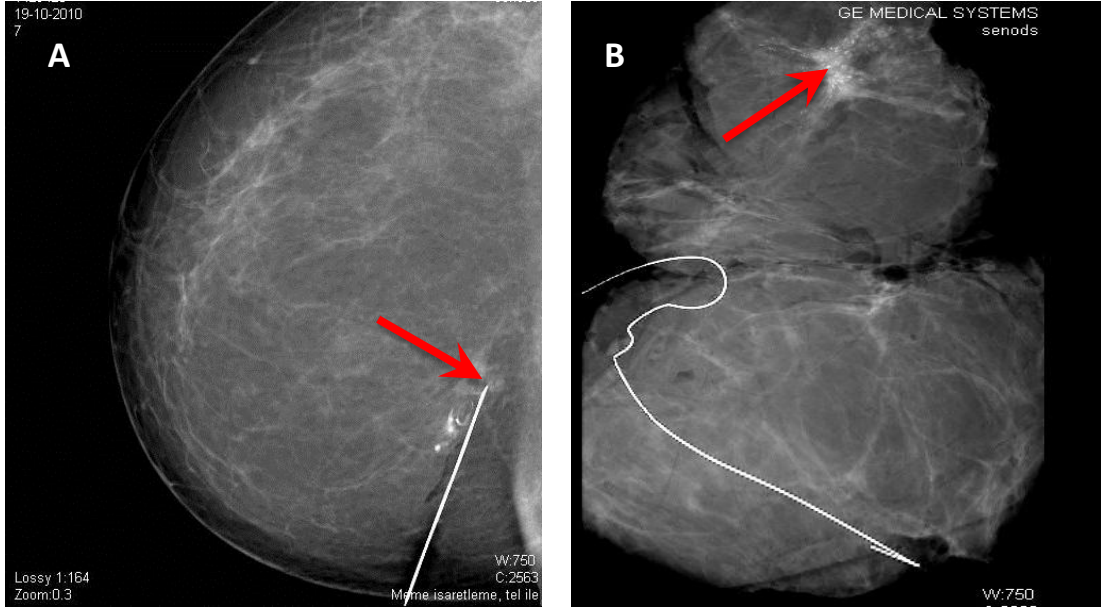
b) Spesimen grafisi: Mamografi rehberliğinde işaretleme yapılan 5 hastanın 4' ünde (%100) spesimen grafisinde şüpheli lezyon tespit edildi. 1 hastanın spesimeni radyoloji bölümüne ulaştırılmadığından değerlendirme dışı bırakıldı.

Sonuç olarak hem tel hem de ROLL gruplarında isabetli işaretleme oranları yüksek bulundu.

SPECT BT'nin katkısı:

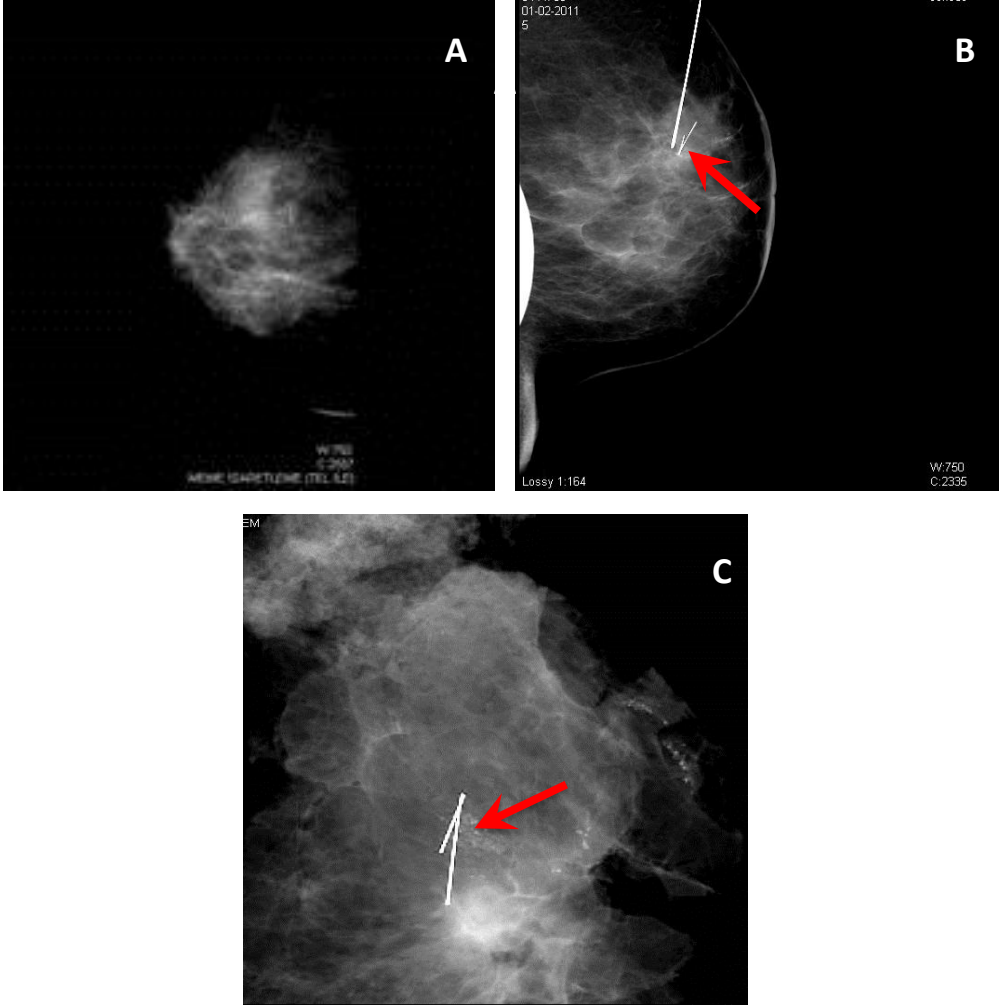
12 hastaya ek olarak yapılan SPECT-BT' nin cerraha lezyon lokalizasyonu açısından katkısı araştırıldı. Bu anlamda SPECT-BT' nin 12 hastanın 4' ünde (%33) katkısı olduğu anlaşıldı. Bahsedilen 4 vakadan birisi sol memesinde birbirine yakın şüpheli 2 lezyonu bulunan ve ikisine ayrı ayrı radyoaktif madde enjeksiyonu yapılmış olan bir hasta idi (vaka no: 20). SPECT-BT' nin katkı sunduğu diğer 3 vaka ise derin yerleşimli lezyonları olan hastalardı (vaka no: 5, 19, 23). SPECT BT ile lezyonların derinlik bilgisi verilerek cerrahın daha iyi oryante olması ve lezyonun eksizyonu sağlanmıştır.

5. ÖRNEK VAKALAR:



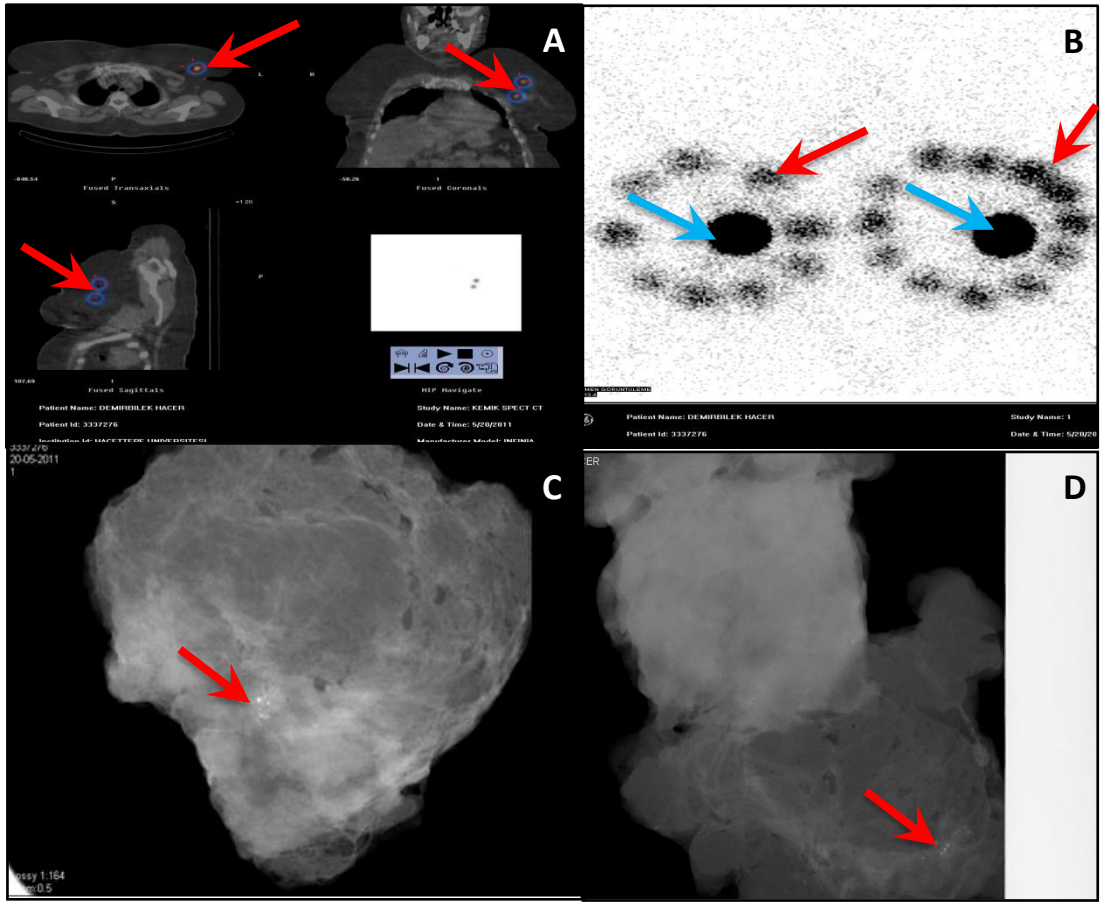
Şekil 5.1: Vaka no:42. 43 yaş, İDK, telin yerinden kayması.

Öğrenme eğrisi grubunda yer alan bir olguda sağ meme üst-iç kadrındaki plemorfik kalsifikasyon ve parankimal distorsiyon bölgesi (kırmızı ok) mamografi rehberliğinde ROLL ve tel yöntemi ile işaretlendi (A). Ameliyat esnasında telin bulunduğu doku (75 gr) eksize edilerek iplikle işaretlendi (işaretli örnek). Fakat gama prob ile yüksek sayım alınması üzerine insizyona devam edilerek 44 gr ağırlığında ikinci bir doku daha çıkarıldı (işaretsiz örnek). Çekilen spesimen grafisinde işaretli spesimende (tel işaretli) mikrokalsifikasyon saptanmazken, işaretsiz spesimende (ROLL işaretli) mikrokalsifikasyon kümeleri (kırmızı ok) görüldü (B). Patoloji raporu incelendiğinde ROLL işaretli spesimende invaziv ve in situ karsinom odağı izlenirken, tel işaretli spesimende bir odakta düşük dereceli in situ karsinom odağı raporlanmıştır. Bu vaka örneğinde telin hasta transferi sırasında yerinden oynadığını görülmektedir.



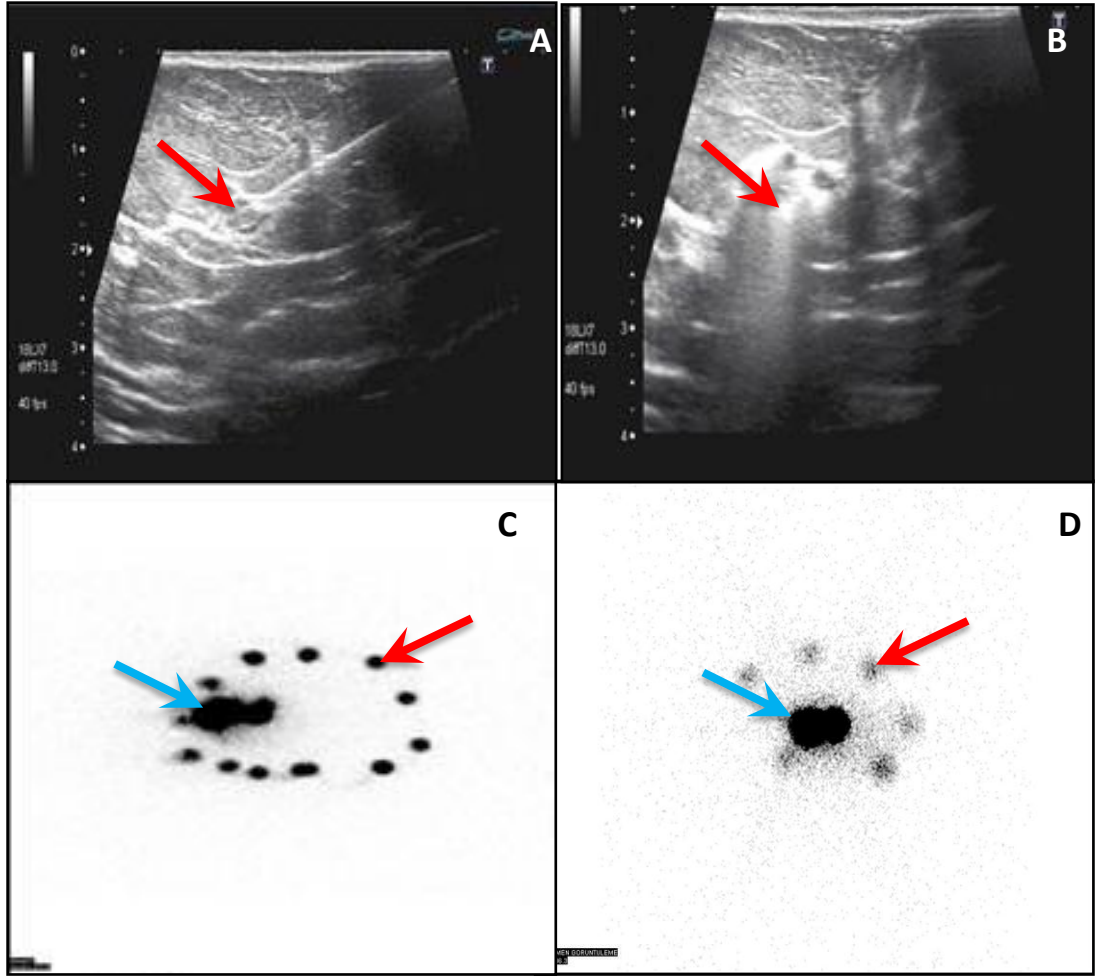
Şekil 5.2: Vaka no:15. 44 yaş, DKİS, telin kopması.

2009 yılında sol memesinde BI-RADS 5 şüpheli lezyonu olan hastaya mamografi rehberliğinde tel yöntemi ile işaretleme yapılarak spesimen grafisi çekilmiş (A). Hastanın patoloji sonucu fibrokistik değişiklikler ve yabancı cisim reaksiyonu olarak raporlanmış. Yaklaşık 2 yıl sonra aynı bölgeye (kırmızı ok) ROLL işaretleme yapıldı (B). Kontrol spesimen grafisinde (C) bir önceki ameliyattan kalan tel ucu ve şüpheli kalsifikasyon kümesinin (kırmızı ok) eksizye edildiği görüldü. Patoloji raporunda ise DKİS odakları tespit edildi.



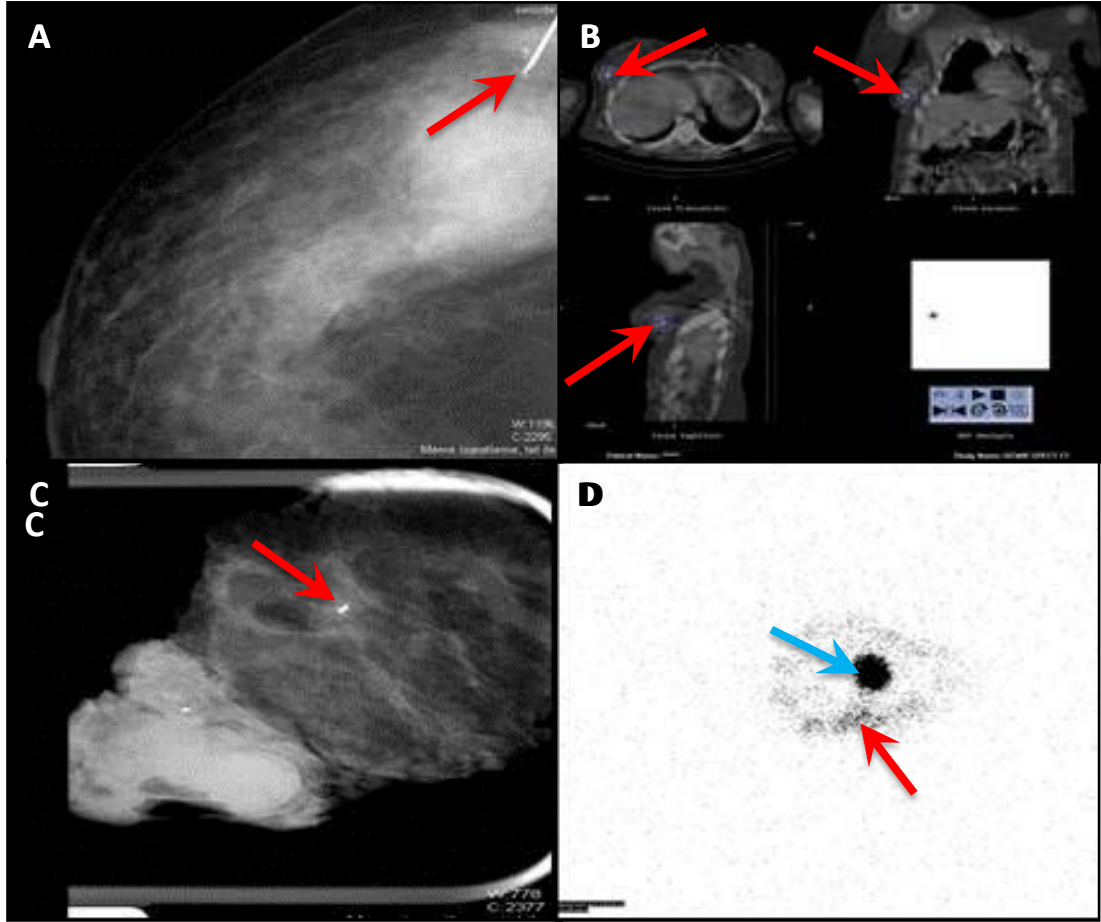
Şekil 5.3: Vaka no:20. 63 yaş, sklerozan adenozis, SPECT-BT görüntülemenin katkısı.

Sol memesinde birbirine yakın iki ayrı mikrokalsifikasyon kümesi (kırmızı oklar) bulunan hastaya mamografi eşliğinde ROLL işaretleme sonrası SPECT-BT çekildi (A). Ameliyat sonrası spesimenin sintigrafik görüntüsünde [(B) mavi oklar enjekte edilen radyoaktiviteyi, kırmızı oklar ile gösterilen radyoaktif alanlar ise spesimenin konturlarını belirtmektedir] ve spesimen grafilerinde şüpheli mikrokalsifikasyonların (kırmızı oklar) çıkarıldığı izlenmektedir (C ve D) .



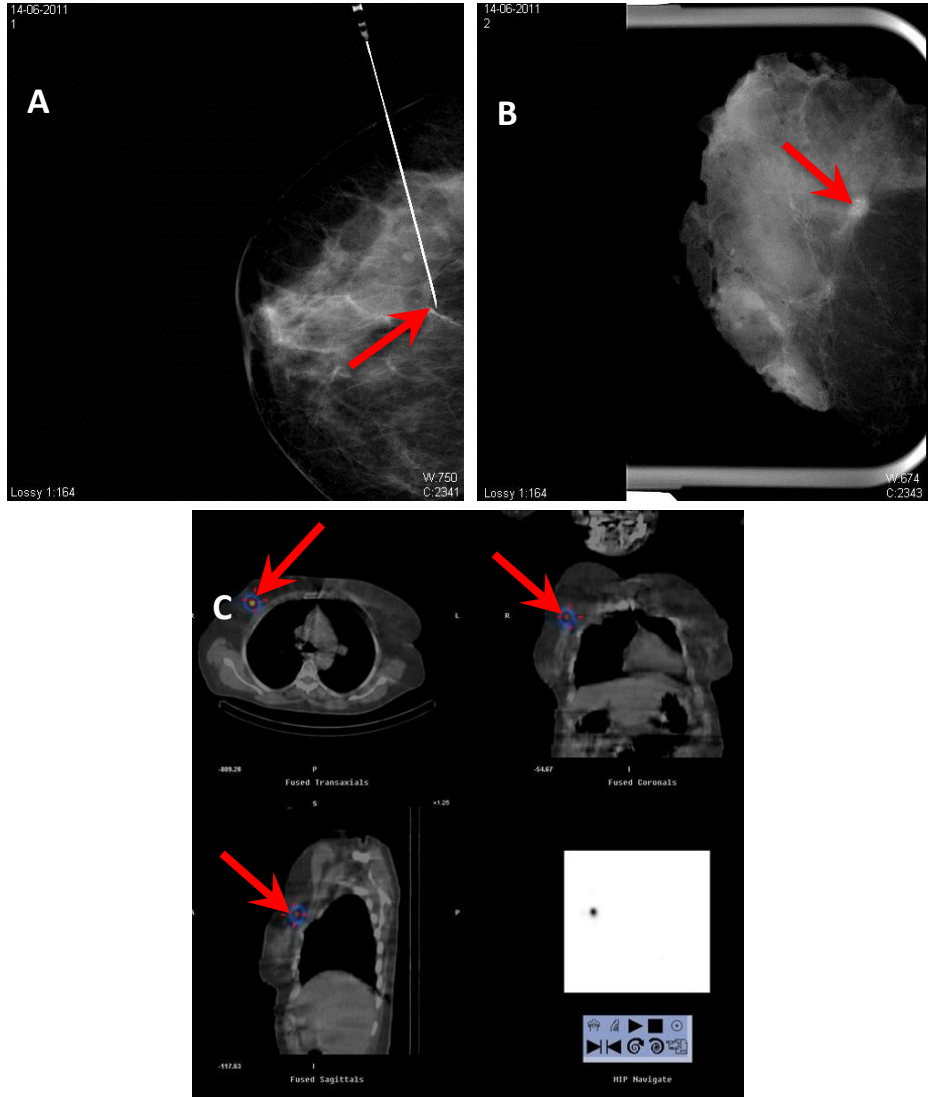
Şekil 5.4: Vaka no:18. 27 yaş, kompleks apokrin metaplazi, USG rehberliğinde ROLL.

ROLL grubunda, meme USG' de sağ memesinde kalın duvarlı kist kümesi (kırmızı ok) bulunan hastaya USG rehberliğinde işaretlenme yapıldı (A). Enjeksiyon sırasında meydana gelen ekojenite değişikliği (kırmızı ok) şekil B' de izlenmektedir. Alınan planar (C) ve spesimen sintigrafisinde (D), USG probunun radyoaktif madde enjeksiyonu esnasında iğneye basısı ve arkasından verilen serum fizyolojik enjeksiyonuna bağlı olarak radyoaktif maddenin bir miktar dağıldığı izlenmekle birlikte şüpheli lezyon başarı ile eksize edilmiştir (mavi oklar işaretleme yapılan lezyona ait aktiviteyi, kırmızı oklar ile gösterilen alanlar ise konturları belirtmek için konulmuştur).



Şekil 5.5: Vaka no:4. 50 yaş, LKİS, başarılı ROLL işaretleme.

Sağ meme üst dış kadranda yuvarlak mikrokalsifikasyon kümesi (kırmızı ok) olan hasta ROLL yöntemi ile mamografi rehberliğinde işaretlendi (A). Enjeksiyon sonrası çekilen SPECT-BT görüntülerinde şüpheli odağa ait radyoaktivite (kırmızı oklar) her üç kesitte de izlenmektedir (B). Şüpheli odak ameliyat sonrası çekilen spesimen grafisinde (kırmızı ok) ve sintigrafisinde (mavi ok enjekte edilen radyoaktiviteyi, kırmızı okla gösterilen alanlar ise spesimenin konturlarını göstermektedir) şüpheli lezyonun başarı ile çıkarıldığı teyit edilmiştir (C ve D).



Şekil 5.6: Vaka no:22. 62 yaş, İDK, mamografi rehberliğinde ROLL işaretleme.

Sağ meme üst orta kesimde spiküle lezyonu olan (kırmızı ok) 62 yaşındaki hasta ROLL yöntemi ile mamografi rehberliğinde işaretlendi (A). Spesimen grafisinde şüpheli lezyonun (kırmızı ok) çıkarıldığı anlaşılmıştır (B). SPECT-BT görüntülerinde ise her üç kesitte lezyona ait radyoaktivite (kırmızı oklar) kolaylıkla seçilmektedir (C).

6. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci sıklıkta (yaklaşık %15) nedenidir (2). Son 10 yılda meme kanseri tedavisinde büyük ilerlemeler olmasına rağmen kanserin erken teşhisi tedavide olumlu sonuç elde etmek için en önemli kriterdir (39, 52, 53). Fizik muayene ile tespit edilemeyen ancak görüntüleme yöntemleri ile saptanan asimetri, mikrokalsifikasyon, parankimal distorsiyon gibi meme dansitesinde artışa sebep olan lezyonlar "ele gelmeyen meme lezyonları" olarak adlandırılırlar (52). EGML' nin insidansı %17-58 arasında olup yapılan biyopsilerde malignite saptama oranı %10-30 arasında değişmektedir (111). Bütün dünyada tarama programlarının (mamografi ve USG) uygulamaya konulması ile birlikte, raslantısal olarak saptanan EGML' i giderek artmış ve bu lezyonların tanı ve tedavisinde perkütan girişimsel yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Özellikle de mamografide fokal asimetri ve kitle gibi maligniteyi işaret eden bulguların erken tespiti meme kanserinin mortalite ve morbiditesini önemli ölçüde azaltmıştır (110).

Çeşitli görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen EGML' nin eksizyonel biyopsi öncesi işaretlenmesi gerekmektedir. İşaretlemedeki amaç lezyonun ameliyat öncesinde doğru olarak lokalize edilmesi, temiz cerrahi sınırlar elde etmek ve minimal doku kaybını sağlayarak en iyi kozmetik sonucu vermektir (97, 112, 113). Özellikle mamografi ve USG' de saptanan BI-RADS 4 ve 5 lezyonlarda malignite riski yüksek olduğundan bu gruptaki hastalara işaretli eksizyonel biyopsi önerilmektedir. Bu amaçla EGML' nin preoperatif olarak tespitinde intraoperatif USG, cilt izdüşümünün işaretlenmesi, intralezyoner işaret konulması, tel ve karbon partikülleri ile işaretleme gibi çeşitli yöntemler bulunmaktadır (91, 114). Günümüzde EGML' nin cerrahi öncesi lokalizasyonunda en sık kullanılan metot tel ile işaretlemedir (81, 91, 97, 103, 112). Bu teknikte ucu kanca biçiminde olan tel mamografi (steriotaksi ünitesi eşliğinde) veya meme USG eşliğinde şüpheli alana yerleştirilmektedir. Bu yöntemin vasovagal senkop, telin yer değiştirmesi, telin kopması, kanama, ağrı ve pnömotoraks gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır (84, 85, 115).

Son yıllarda EGML' nin cerrahi öncesi lokalizasyonunda tel yöntemine alternatif diğer bir metot ise radyoaktif madde ile işaretleme (ROLL) yöntemidir. Bu yöntem ilk olarak 1996' da (Avrupa Onkoloji Enstitüsü/ Milan) tanımlanmış ve günümüze kadar birçok merkezde uygulanır hale gelmiştir (89). ROLL tekniği, görüntüleme yöntemleri (mamografi veya meme USG) eşliğinde intralezyoner olarak radyoaktif madde enjekte edilmesi ve ameliyat esnasında gama prob yardımı ile lezyonun eksizyonu prensibine dayanmaktadır. Literatürde yayımlanan çeşitli çalışmalarda ROLL yönteminin EGML' nin tespitinde kullanılabilecek basit, hızlı, güvenilir ve konforlu yöntem olduğu belirtilmiştir (97, 99, 115, 116).

SPECT-BT gibi hibrid cihazlar hem metabolik hem de anatomik görüntülemeye imkân sağlar. Bu sayede sintigrafik olarak tespit edilen şüpheli lezyonun BT ile anatomik olarak lokalizasyonunu saptamak mümkün olmaktadır. Literatürde meme kanserli hastalarda SLN saptamada SPECT-BT' nin planar sintigrafiye üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (98).

Bu çalışmadaki amacımız radyolojik açıdan şüpheli olan EGML' nin cerrahi öncesi işaretlenmesinde uzun zamandır kullanılan tel ile işaretleme yöntemine bir alternatif olarak ROLL yöntemini tanıtarak, lezyon lokalizasyonu, histopatolojik bulgular, hasta konforu ve cerraha sağladığı avantajlar açısından iki yöntemi kıyaslamaktır. Ayrıca çalışmamızda, literatürde mevcut olan çalışmalardan farklı olarak SPECT-BT kullanımının lezyon lokalizasyonuna ek bir katkısının olup olmadığını araştırılmıştır.

6.1. Hastaların genel özellikleri, radyolojik ve histopatolojik bulgular

ROLL ve tel işaretleme grubundaki hastalar yaş, VKİ gibi parametreler açısından benzer özelliklere sahipti ($p>0.05$).

ROLL grubu hastaların 12' si (%48) mamografi, geri kalan 13' ü (%52) USG rehberliğinde işaretlenirken; tel grubundaki hastaların 5' i (%45) mamografi ve 6' sı (%55) USG eşliğinde işaretlenmiştir. Her iki grupta da USG rehberliğinde işaretleme daha fazlaydı, zira radyolojik bulgular incelendiğinde hem ROLL hem de tel grubunda solid-kompleks kistler ve parankimal distorsiyon gibi bulguları içeren hasta sayısının daha fazla olduğu görüldü. Her iki grupta da USG rehberliğinde işaretleme minimal daha fazla ise de gruplar arasında işaretleme yöntemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Görüntüleme yöntemleri ile saptanan şüpheli lezyonlar eğer mikrokalsifikasyon ise mamografi rehberliğinde, eğer solid lezyon ve kompleks kist ise işaretleme USG rehberliğinde yapılmalıdır (115). Mamografi veya USG eşliğinde işaretleme yöntemi, şüpheli lezyonun daha önceden hangi görüntüleme yöntemi ile teşhis edildiğine bağlı olarak seçilmelidir (91). Bizim çalışmamızda da işaretleme yöntemi radyologlar tarafından yukarıdaki prensiplere bağlı olarak seçilmiştir.

Her iki grupta işaretlenen lezyonların BI-RADS sınıflandırması değerlendirildi. ROLL grubunda BI-RADS 5 sınıfında 12 (%43) lezyon, BI-RADS 4 sınıfında 12 (%43) lezyon ve BI-RADS 3 sınıfında 4 (%14) lezyon mevcuttu. Tel grubunda ise BI-RADS 5 sınıfında 3 (%27) ve BI-RADS 4 sınıfında 8 (%73) lezyon mevcuttu. Her iki gruptaki lezyonlarda BI-RADS sınıflandırması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Genel hasta özellikleri ve radyolojik bulguların her iki grupta da benzerlik göstermesi iki grubun karşılaştırılabilir olduğunu gösterdi.

ROLL grubunda BI-RADS 3 sınıfında bulunan lezyonların (n:4) %25' nin (n:1) patolojisi malign olarak bulunmuştur. Literatürde BI-RADS 3 sınıfındaki lezyonlarda malignite için PÖD %0,5 ile %4 arasında değişmektedir (117). Literatür ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda bu oran daha yüksek bulunmuştur. Bu durum BI-RADS 3 sınıfında lezyonu olan hasta sayımızın az sayıda (n:4) olmasına bağlıdır.

ROLL grubunda BI-RADS 4 sınıfında yer alan lezyonların hiçbirinin patoloji sonucu malign değildi. Diğer gruplara nazaran çok heterojen olan bu grupta malignite olasılığı oldukça geniş bir aralık göstermektedir. Bu nedenle ACR tarafından 4a, 4b ve 4c diye alt gruplara ayrılmıştır. Bu alt gruplarda sırasıyla malignite için PÖD %6, %15 ve %53' tür (118). Ancak merkezimizde BI-RADS 4 olarak raporlanan lezyonların alt grupları belirtilmemiştir. Dolayısıyla bu kategorideki hastaların malignite riskinin hangi alt grupta [düşük (4a) veya yüksek (4c)] olduğu belli değildir. ROLL grubundaki BI-RADS 4 lezyonlarında hiç malign olguya rastlanmaması, bu lezyonların (raporda belirtilmemiş olsa da) büyük olasılıkla düşük riskli alt grupta yer aldığını düşündürmüştür.

Her iki grupta da BI-RADS 5 lezyonlarda saptanan malignite oranı (%66,6) literatürle uyumluydu. Literatürde bu kategorideki malignite için PÖD %44-%92 arasında değişmektedir (117).

Çalışmamızda ROLL grubu hastaların 9' nun (%32,2), tel grubu hastaların ise 7' sinin (%63,6) patoloji sonucu malign olarak raporlandı. ROLL grubunda malignite oranı tele nazaran daha düşük olsa da bu gruptaki hastaların tümünün patoloji raporlarında eksize edilen dokuda şüpheli radyolojik bulguları açıklayacak histopatolojik tanılar mevcuttu (Bkz. tablo 8). Bulgu ROLL grubunda lezyonun başarıyla lokalize ve eksize edilebileceğini doğrular niteliktedir. Benzer şekilde Moreno ve ark.nın (116) iki grubu karşılaştıran çalışmasında ROLL grubunda malignite saptama oranı %16 iken tel grubunda bu oran %27 olarak bildirilmiştir. Medina-Franco ve ark.nın (115) yaptığı çalışmada ROLL ve tel gruplarında işaretleme sonrası malignite saptama oranları sırasıyla %18 ve %16 olarak bildirilmiştir. Öcal ve ark.nın (119) yaptıkları çalışmada ise ROLL grubunda malignite oranı %21, tel grubunda ise %27 olarak bildirilmiştir.

Her iki grupta da malign saptanan olgular pozitif cerrahi sınır açısından karşılaştırıldı. ROLL grubunda 3/9 (%33,3), tel grubunda ise 3/7 (%42,8) oranlarında cerrahi sınır pozitif olarak bulundu. Her ne kadar ROLL grubunda daha az lezyonda cerrahi sınır pozitif ise de yapılan istatistiksel analiz

sonucunda her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Literatürde bizim sonucumuzla uyumlu olarak ROLL grubunda cerrahi sınır pozitifliğinin daha az olduğu belirtilmiştir. İncelediğimiz çeşitli yayınlarda ROLL grubundaki cerrahi sınır tutulumu %11-40 aralığında, tel grubunda ise %32-50 aralığında bulunmuştur (91, 112, 114-116, 120-122). Pozitif cerrahi sınırların tümör boyutu ve tümör histolojisi ile ilgili olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. Büyük boyutlu olan ve DKİS ile LKİS histolojisindeki tümörlerde cerrahi sınır pozitifliği daha sık görülmektedir (123, 124). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde ROLL grubunda tümör çapı büyük olan (vaka no:1) ve patolojisi DKİS, LKİS olarak bulunan (vaka no:4 ve15) hastalar ile tel grubunda benzer özelliklere sahip (vaka no:26, 28 ve 36) hastalarda cerrahi sınırlar pozitif idi.

Çalışmamızda ortalama tümör çaplarını da karşılaştırmıştık. ROLL grubunda ortalama tümör çapı daha büyük olmakla birlikte (2,23 cm) her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). İncelediğimiz literatürde tümör boyutlarını karşılaştıran 3 çalışma mevcuttu. Bu çalışmalarda ROLL grubunda ortalama tümör çapı 1,2-1,5 cm arasında iken, tel grubunda 0,9-2,5 cm arasında bildirilmiştir (120, 125, 126).

6.2. Spesimen ağırlığı

Eksize edilen spesimenlerin ağırlıkları her iki grupta karşılaştırıldı. ROLL grubunda ortalama spesimen ağırlığı 49,7 gr (6-153) iken tel grubunda ortalama spesimen ağırlığı 39,6 gr (5-67) olarak ölçüldü. Ancak özellikle ROLL grubunda standart sapmalar fazla olduğundan iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). Literatürde tel yöntemine kıyasla ROLL yönteminde spesimen ağırlığının daha az olduğunu belirten birçok çalışma mevcuttur. Bu yayınlarda ROLL grubunda spesimen ağırlığı 14-48 gr, tel grubunda ise 28-53 gr aralığında değişmektedir (97, 112, 114, 119, 120-123, 127). Martinez ve ark.nın (99) çalışmasında ise ROLL grubunda ortalama spesimen ağırlığının (68,1 gr) tel grubuna (67,3 gr) göre minimal

daha fazla olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde Rampaul ve ark.nın(128) çalışmasında ROLL grubunda ortalama spesimen ağırlığı 34 gr iken, tel grubunda ağırlık 31 gr olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ROLL grubunda fazla doku eksizyonun nedeninin, ROLL yönteminin merkezimizde ilk kez kullanılıyor olmasından dolayı genel cerrahın güvenlik sınırını geniş tutmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Merkezimizdeki genel cerrahlar gama prob ile maksimum sayım alınan bölge merkezinde olacak şekilde yaklaşık 3 cm çaplı sağlam doku ile beraber pektoral kas fasiyasına kadar geniş eksizyon yapmaktadır. Literatürde eksizyon sınırları için farklı görüşler bulunmaktadır. Yaygın olan uygulama eksizyon sınırını, gama prob ile sayımın keskin düşüş gösterdiği bölge olarak bildirilmiştir (92, 115, 116, 125). Ancak eksizyon sınırı için, maksimum sayım alınan noktanın etrafındaki 1 veya 2 cm' lik sağlam doku ile eksize edilmesi gerektiğini belirten yayınlar da mevcuttur (97, 128, 129).

6.3. Eksizyon zamanı ve hastanede kalış süresi

Lezyonun eksizyon süreleri her iki grupta karşılaştırıldı. Bu süre ROLL grubunda ortalama 12,61 dakika iken, tel grubunda ortalama 13,9 dakika olarak bulundu. Ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Literatürde çalışmamızla uyumlu olarak ROLL grubunda eksizyon süresinin daha kısa olduğu ancak her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı bildirilmiştir (99, 114-116, 121, 129). Ameliyat esnasında telin cilde giriş yeri ile şüpheli lezyon arasındaki parankim dokusunda, teli takip etmek zaman almaktadır. Hâlbuki ROLL tekniği gama prob yardımı ile kısa sürede lezyon eksizyonuna olanak sağlamaktadır. Merkezimizde cerrahların ROLL tekniğine alışması ve tekniğin daha çok hastada yapılması ile birlikte eksizyon süresinin daha da kısalacağı beklenmektedir.

Her iki grupta hastaların hastanedeki kalış süreleri karşılaştırıldı. Bu süre ROLL grubunda (290 dk) tel grubuna oranla (640 dk) belirgin olarak daha düşük olmasına rağmen, standart sapmanın geniş bir aralıkta

seyretmesi ve tel grubu hasta sayısının az olması nedeniyle iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). Çalışmamızda tel grubu hastalarındaki komplikasyon oranının yüksekliğinin bu gruptaki hastaların hastanede kalış süresini uzattığını düşünüyoruz. Literatürde benzer şekilde ROLL grubu hastaların tel grubuna kıyasla hastanede geçirdiği sürenin daha az olduğu bildirilmiştir. Bu durum tel grubu hastalara genel anestezi verilmesi ve komplikasyon oranının yüksekliği ile açıklanmaktadır (115, 116, 127). Bulgularımız ROLL yönteminin, tel yöntemine göre avantajını ortaya koymaktadır.

6.4. Ağrı ve kozmetik sonuçlar

VAS kullanılarak her iki gruptaki hastalarda işaretleme işlemi sırasındaki ağrı hissi sorgulandı. İstatistiksel analiz sonucunda ROLL grubundaki ağrı hissini daha az olduğu tespit edildi ve ROLL yönteminin hasta açısından avantajını göstermiş oldu ($p:0.037$). Benzer şekilde VAS kullanan Moreno ve ark.nın (116) ile Rampaul ve ark.nın (129) çalışmalarında ROLL grubunda tel grubuna kıyasla ağrı hissini daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum tel ile işaretlemenin, ROLL yöntemine kıyasla daha uzun sürmesi ve yoğun meme dokusu olanlarda telin meme parankiminde ilerlemesinin daha zorlayıcı olması ile açıklanabilir.

Kozmetik sonuçlar ameliyat sonrası 1. ve 6. aylarda ROLL grubunda tel grubuna kıyasla daha iyi bulunmasına rağmen her iki grupta istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bunun nedeni tel grubunda komplikasyon oranı daha yüksek olduğundan bazı vakaların ikinci kez opere olmasına bağlı olabilir. Literatürde tel grubunda daha fazla sağlam doku çıkarılması ve ROLL yönteminin estetik cilt kesisini mümkün kılması nedeniyle çalışmamıza benzer şekilde ROLL grubunda kozmetik sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiştir (114, 115, 120, 123, 127).

6.5. Komplikasyon oranı

Çalışmamızda ROLL grubu hastaların %8' inde (hematom ve radyoaktif maddenin yanlış enjeksiyonu) ve tel grubu hastaların %45' inde (hematom, insizyon bölgesinde yara enfeksiyonu, telin yer değiştirmesi, telin kopması ve arteriyel kanama) gibi komplikasyonlar görüldü. Ayrıca tel ve ROLL yöntemi ile işaretleme yapılan öğrenme eğrisindeki bir olguda (vaka no:42), işaretleme sonrası tel yerinden oynamıştır. ROLL işaretli alanda invaziv karsinom odağı saptanırken, tel işaretli spesimende sadece bir alanda in situ karsinom odağı izlenmiştir. İnvaziv ve in situ karsinomun tedavi yaklaşımının ciddi değişiklik göstermesi göz önüne alındığında işaretlemenin doğru yapılmasının ne kadar önemli olduğu bu vakada ortaya konmuştur.

Tel ile işaretleme yönteminin telin kopması, telin yer değiştirmesi, telin plevral kaviteye girmesi, vazovagal senkop, kanama, kötü kozmetik sonuçlar ve ağrı gibi birçok dezavantajının olduğu bildirilmektedir (84-86). Sajid ve ark.nın (122) ROLL ve tel yöntemlerini karşılaştırdığı, dört çalışma içeren meta-analizde her iki grupta major komplikasyonların olmadığını belirtmiş ancak tel grubunda komplikasyon oranının daha fazla olmakla birlikte iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise tel yönteminde görülen komplikasyon oranı ROLL yöntemine kıyasla daha fazlaydı (p:0.018).

Literatür bilgileri ve çalışmamızdaki bulgular, ROLL yönteminin tel yöntemine kıyasla daha az komplikasyona yol açtığı ve işaretlemede güvenle tercih edilecek bir metot olduğu görüşünü desteklemektedir.

6.6. İsbetli işaretleme oranı

İşaretleme sırasındaki kriterler kullanılarak değerlendirildiğinde ROLL grubunda %95,6, tel grubunda ise %100 başarı ile şüpheli lezyonların işaretlenebildiği gösterildi.

ROLL grubu hastaların enjeksiyon sonrası çekilen planar sintigrafide isabetli işaretleme oranı %96 (24/25) olarak bulundu. Benzer şekilde hastaların ameliyat sonrası çekilen spesimen sintigrafisinde %95,6 (22/23) oranında radyoaktivite izlendi. Radyoaktif maddenin enjektörde kaldığı (vaka no:11) hastanın spesimen sintigrafisinde de aktivite izlenmemiştir. Mamografi eşliğinde işaretlenen ROLL grubu hastaların %100' ünde (12/12) ve tel grubu hastaların (4/4) %100' de spesimen grafisinde şüpheli lezyonların varlığı onaylandı. Bulgular ROLL yöntemi ile şüpheli lezyonların başarıyla işaretlenebileceği görüşünü desteklemektedir.

Literatürde işaretleme başarısı için farklı doğrulama yöntemleri kullanılmakla birlikte her iki yöntem için bu oranlar %89-100 arasında değişmektedir (115, 121, 125, 129).

6.7. SPECT-BT katkısı

Çalışmamızda teknik nedenlerden dolayı ancak 12 hastaya SPECT-BT görüntüleme yapılabildi. SPECT-BT görüntüleme, aynı taraf (sol) memesinde birbirine yakın şüpheli lezyonları olan 1 hastada (vaka no: 20) lezyonların lokalize edilmesinde ve derin yerleşimli lezyonu olan 3 hastada (vaka no: 5, 19, 23) ise derinlik bilgisi vererek toplam 4 (%33,3) hastada lezyon eksizyonuna katkı sağlamıştır. Literatürde şüpheli meme lezyonlarında ROLL yöntemine SPECT-BT katkısı ile ilgili yapılmış bir çalışma bulamadık. Ancak SPECT-BT görüntülemenin özellikle birden fazla şüpheli ve derin yerleşimli lezyonları (pirmer lezyon veya lenf nodu) olan seçilmiş vakalarda lezyon eksizyonuna katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz. Vaka sayısı artıkça SPECT-BT' nin katkısı konusunda daha detaylı ve güvenilir bilgiler elde edilmesi beklenmektedir.

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. EGML' nin cerrahi öncesi lokalize edilmesinde tel yöntemine alternatif bir metod olan ROLL metodu kendi merkezimize ilk defa tanıtılmıştır.
2. ROLL yönteminde patolojisi malign hastaların %33,3' ünde, tel grubunda ise %42,8' de cerrahi sınırlar pozitif olarak bulundu. Literatürle uyumlu olarak ROLL grubunda cerrahi sınır pozitifliği daha az olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).
3. Eksize edilen spesimen ağırlıkları karşılaştırıldı. ROLL grubunda ortalama spesimen ağırlığı 49,7 gr (6-153) iken, tel grubunda ortalama spesimen ağırlığı 39,6 gr (5-67) olarak ölçüldü. Ancak özellikle ROLL grubunda standart sapmalar fazla olduğundan iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). Genel cerrahların ROLL tecrübesi arttıkça çıkarılan doku miktarının azalacağını düşünüyoruz.
4. Lezyonun eksizyon süreleri her iki grupta karşılaştırıldı. Bu süre ROLL grubunda ortalama 12,61 dakika iken, tel grubunda ortalama 13,9 dakika olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Literatürde, çalışmamızla uyumlu olarak ROLL grubunda eksizyon süresinin daha kısa olduğunu ancak her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı bildirilmiştir.
5. Her iki grupta hastaların hastanede kalış süreleri karşılaştırıldı. Bu süre ROLL grubunda (290 dk) tel grubuna oranla (640 dk) belirgin olarak daha düşük olmasına rağmen, standart sapmanın geniş bir aralıkta seyretmesi ve tel grubu hasta sayısının az olması nedeniyle iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).
6. Çalışmamızda ROLL grubu hastaların %8' inde (hematom ve radyoaktif maddenin eksik enjeksiyonu) ve tel grubu hastaların %45' inde (hematom, insizyon bölgesinde yara enfeksiyonu, telin yer değiştirmesi, telin kopması ve arteriyel kanama) komplikasyonlar görüldü. Literatürle uyumlu olarak tel

yönteminde görülen komplikasyon oranı ROLL yöntemine kıyasla daha fazlaydı (p:0.018).

7. İşaretleme sırasındaki ağrı hissi sorgulandı. ROLL grubunda ağrı hissini tel grubuna nazaran daha az olduğu bulundu (p:0.037). Bu durum bize ROLL grubunun hasta için daha konforlu olduğunu göstermektedir.

8. Her iki grupta kozmetik sonuçlar karşılaştırıldı. ROLL grubunda kozmetik sonuçlar daha iyi olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

9. Hem ROLL hem de tel yöntemlerinin şüpheli lezyonu işaretleme başarısı yüksekti (%96-100).

10. SPECT-BT ile görüntüleme genel cerraha 4/12 hastada (%33,3) şüpheli lezyonun daha iyi lokalizasyonuna yardımcı oldu. Özellikle birden fazla ve derin yerleşimli lezyonları olan seçilmiş vakalara SPECT-BT görüntülemeyi öneriyoruz.

11. Sonuç olarak: Çalışmamızda ROLL ile işaretleme yönteminde tel yöntemine kıyasla komplikasyon oranı, hasta konforu (ağrı), kozmetik sonuçlar, eksizyon süresi, pozitif cerrahi sınır ve hastanede kalış süresi açısından daha üstün veriler elde ettik. Bu nedenle merkezimizde EGML' nin cerrahi öncesi işaretlenmesinde ROLL ile işaretleme yönteminin tel yöntemine alternatif olarak hızlı, basit, konforlu ve güvenilir bir metot olarak kullanılmasını öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Winchester, D.P. Breast Cancer in Young Women. *Surg Clin North Am.* 1996; 76(2): 279-287.
2. Jardines, L., Haffty, G.B., Fisher, P. ve ark. Breast cancer overview: Risk factors, screening, genetic testing and prevention. *Cancer management: A multidisciplinary approach 9 th edition.* 2005; 9: 175-201.
3. Kelsey, J.L., Gammon, M.D. The epidemiology of breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 1991; 41(3): 146-165.
4. McDivitt, R.W., Stevens, J.A., Lee, N.C. ve ark. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. *Cancer* 1992; 69(6): 1408–1414.
5. Kumar, V., Cotran, R.S., Robbins, S.L. *Basic Pathology.* Çevikbaş, U. (Çev. Ed.).*Temel Patoloji. İkinci Baskı.* İstanbul, Nobel ve Yüce 1995, 641.
6. Vorherr, H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 154 (1): 161–179.
7. Chen, J.H., Liu, H., Baek, H.M., Nalcioglu, O., Su, M.Y. Magnetic resonance imaging features of fibrocystic change of the breast. *Magn Reson Imaging.* 2008; 26(9): 1207-1214.
8. Donegan, W.L. Common benign conditions of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the Breast, Fifth Edition.* St. Louis, MO: Saunders, 2002: 67–110.
9. Venta, L.A., Kim, J.P., Pelloski, C.E., Morrow, M. Management of complex breast cysts. *AJR* 1999; 173(5): 1331–1336.

10. Lee, K., Chan, J.K., Gwi, E. Tubular adenosis of the breast: a distinctive benign lesion mimicking invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(1): 46–54.
11. Guray, M., Şahin, A.A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist*. 2006; 11(5): 435-449.
12. Zervoudis, S., Iatrakis, G., Economides, P., Polyzos, D., Navrozoglou, I. Nipple discharge screening. *Womens Health (Lond. Engl.)*. 2010; 6(1): 135-51
13. Camuto, P.M., Zetrenne, E., Ponn, T. Diabetic mastopathy: a report of 5 cases and a review of the literature. *Arch Surg* 2000; 135 (10): 1190–1193.
14. MacGrogan, G., Tavassoli, F.A. Central atypical papillomas of the breast: a clinicopathological study of 119 cases. *Virchows Arch* 2003; 443(5): 609–617.
15. Ali-Fehmi, R., Carolin, K., Wallis, T., Visscher, D.W. Clinicopathologic analysis of breast lesions associated with multiple papillomas. *Hum Pathol*. 2003; 34 (3): 234–239.
16. Kinoshita, T., Yashiro, N., Yoshigi, J., Ihara, N., Narita, M. Fat necrosis of breast: a potential pitfall in breast MRI. *Clin Imaging* 2002; 26 (4): 250–253.
17. Rosen, P.P. Chapter 3. Inflammatory and reactive tumors. In: *Rosen's Breast Pathology, Second Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001: 29–63.
18. Foxman, B., D'Arcy, H., Gillespie, B., Bobo, J.K., Schwartz, K. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol* 2002; 155 (2): 103–114.

19. Diesing, D., Axt-Fliedner, R., Hornung, D., Weiss, J.M., Diedrich, K., Friedrich, M. Granulomatous mastitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2004; 269 (4): 233–236.
20. Azlina, A.F., Ariza, Z., Arni, T., Hisham, A.N. Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic considerations. *World J Surg.* 2003; 27 (5): 515–518.
21. Boyle, E.M., Banville, N., Quinn, C.M. ve ark. Radial scars/complex sclerosing lesions and malignancy in a screening programme: incidence and histological features revisited. 2007; 50(5): 607-614.
22. Bunting, D.M., Steel, J.R., Holgate, C.S., Watkins, R.M. Long term follow-up and risk of breast cancer after a radial scar or complex sclerosing lesion has been identified in a benign open breast biopsy. *EJSO.* 2011; 37(8):709-13.
23. Jacobs, T.W., Byrne, C., Colditz, G., Connolly, J.L., Schnitt, S.J. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340(6): 430-436.
24. Lanng, C., Eriksen, B.O., Hoffmann, J. Lipoma of the breast: a diagnostic dilemma. *Breast* 2004; 13(5): 408–411.
25. Buchanan, E.B. Cystosarcoma phyllodes and its surgical management. *Am Surg.* 1995; 61(4): 350-355.
26. Rowell, M.D., Perry, R.R., Hsiu, J.G., Barranco, S.C. Phyllodes tumors. *Am J Surg* 1993; 165(3): 376-379.
27. Chen, W.H., Cheng, S.P., Tzen, C.Y. ve ark. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol* 2005; 91(3): 185–194.

28. Valdes, E.K., Boolbol, S.K., Cohen, J.M., Feldman, S.M. Malignant transformation of a breast fibroadenoma to cystosarcoma phyllodes: case report and review of the literature. *Am Surg* 2005; 71(4): 348–353.
29. Gatti, G., Mazzarol, G., Simsek, S., Viale, G. Breast hamartoma: a case report. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(2): 145–147.
30. Murat, A., Ozdemir, H., Yildirim, H., Poyraz, K., Ozercan, R. Hamartoma of the breast. *Australas Radiol.* 2007; 51: 37-39.
31. Allred, D.C., Mohsin, S.K., Fuqua, S.A. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Relat Cancer.* 2001; 8(1): 47–61.
32. Schreer, I., Lüttges, J. Precursor lesions of invasive breast cancer. *Eur J Radiol* 2005; 54(1): 62–71.
33. Tavassoli, F.A. (ed), (1999). Chapter 6. Ductal intraepithelial neoplasia. In: *Pathology of the Breast, Second Edition*. CT: Appleton & Lange, s. 205–323.
34. Page, D.L., Dupont, W.D. Anatomic indicators (histologic and cytologic) of increased breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 1993; 28(2): 157-166.
35. Elsheikh, T.M., Silverman, J.F. Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(4): 534-543.
36. Rosen, P.P., Braun, D.W. Jr, Lyngholm, B., Urban, J.A., Kinne, D.W. Lobular carcinoma in situ of the breast: preliminary results of treatment by ipsilateral mastectomy and contralateral breast biopsy. *Cancer.* 1981, 47(4): 813-819.

37. Sakorafas, G.H., Farley, D.R., Peros, G. Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34(6):483-497.
38. Di Saverio, S., Catena, F., Santini, D. ve ark. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 109(3): 405-416.
39. Topuz, E., Aydın, A., Dinçer, M. (2003). *Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.* s.269-274.
40. Dinkel, H.P., Gassel, A.M., Tschammler, A. Is the appearance of microcalcifications on mammography useful in predicting histological degree of malignancy in ductal cancer in situ?. *Br J Radiol.* 2000; 73(873): 938–944.
41. Fisher, B., Constantino, J.P., Redmond, C. ve ark. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Eng J Med.* 1993; 328(22): 1581-1586.
42. Hiramatsu, H., Bornstein, B.A., Recht, A. ve ark. Local recurrence after conservative surgery and radiation therapy for ductal carcinoma in situ: Possible importance of family history. *Cancer J Sci Am.* 1995; 1(1): 55-61.
43. İlvan, Ş. (2006). *Meme karsinomu patolojisi. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul.* s. 65-71.
44. Devilee, P., Tavassoli, F.A. (2003) *World Health Organization: Tumours of the Breast and Female Genital Organs; Oxford University Press.*
45. Tuncel, E. (1994). *Klinik Radyoloji, 1.baskı. Güneş & Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.* s. 556-570.
46. Ünal, G., Ünal, H. (2001). *Meme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.* s.301-305.

47. Kopans, D.B. (2007). Breast Imaging (Third Edition). Lippincott Williams & Wilkins. s. 45-77.
48. Sharma, S., Bansal, R., Khare, A., Agrawal, N. Mucinous carcinoma of breast: cytodiagnosis of a case. J Cytol. 2011; 28(1): 42-44.
49. Nicholson, B.T., Harvey, J.A., Cohen, M.A. Nipple-areolar complex: normal anatomy and benign and malignant processes. Radiographics. 2009; 29: 509-523.
50. Boujelbene, N., Khabir, A., Jeanneret Sozzi, W. ve ark. Clinical review- Breast adenoid cystic carcinoma. Breast 2011; doi 10.1016: 1-4.
51. Özen, Ö., Şar, A. ve Demirhan, B. Memenin apokrin karsinomunun ayırıcı tanısında morfolojik, histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgular. The Journal Of Breast Health. 2007; 3(2): 69-74.
52. Markopoulos. C., Kakisis. J, Kouskos. S. ve ark. Management of nonpalpable, mammographically detectable breast lesions. World J Surg. 1999; 23(5): 434-438.
53. Perdue, P., Page, D., Nellestein, M., Salem, C. ve ark. Early detection of breast carcinoma: a comparison of nonpalpable and palpable lesions. Surgery. 1992; 111(6): 656-659.
54. Yılmaz, M.H. Meme Kanserinde Radyolojik Tanı ve Değerlendirme. Meme Kanseri Sempozyum Dizisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2006; 54: 27-30.
55. Skaane, P., Skjennald, A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program—the Oslo II study. Radiology. 2004; 232(1): 197–204.
56. Kaya, T. (1997). Temel Radyoloji Tekniği. Güneş & Nobel, İstanbul.

57. Del Turco, M.R., Mantellini, P., Ciatto, S. ve ark. Full-field digital versus screen-film mammography: comparative accuracy in concurrent screening cohorts. *AJR* 2007; 189 (4): 860–866.
58. Warner, E. Breast-cancer screening. *N. Eng. J. Med.* 2011; 365(11): 1025-1032.
59. ACR practice guideline for the performance of screening and diagnostic mammography. Practice Guideline (2008). www.acr.org. s. 1-10.
60. Humphrey, L.L., Helfand, M., Chan, B.K., Woolf, S.H. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2002, 137(5): 347-360.
61. Obenauer, S., Hermann, K.P., Grabbe, E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol.* 2005; 15(5): 1027-1036.
62. Berg, A.W., Blume, J.D., Cormack, J.B., Mendelson, B.E. Operator dependence of physician performed whole-breast US: lesion detection and characterization. *Radiology.* 2006; 241(2): 355-365.
63. Flobbe, K., Bosch, A.M., Kessels, A.G. ve ark. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med.* 2003; 163(10): 1194–1199.
64. Georgian-Smith, D., Taylor, K.J., Madjar, H. ve ark. Sonography of palpable breast cancer. *J Clin Ultrasound.* 2000; 28(5): 211–216.
65. Bassett, L.W., Kimme-Smith, C. Breast sonography. *AJR.* 1991; 156(3): 449-455.
66. Rahbar, G., Sie, A.C., Hansen, G.C. ve ark. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology.* 1999; 213(3): 889-894.

67. Van Goethem, M., Tjalma, W., Schelfout, K. ve ark. Magnetic resonance imaging in breast cancer. *EJSO*. 2006; 32(9): 901-910.
68. Liberman, L., Morris, E., Lee-Young, M.J. ve ark. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. *AJR* 2002; 179(1): 171-178.
69. Kuhl, K.C., Schrading, S., Leutner, C.C. ve ark. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(33): 8469-8476.
70. Goscin, P.C., Berman, G.C., Clark, A.R. Magnetic resonance imaging of the breast. *Cancer Control*. 2001; 8(5): 399-406.
71. Liberman, L. Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. *AJR*. 2000; 174(5): 1191-1194.
72. Esen, G. Nonpalpabl Meme Lezyonlarında Uygulanan Girişimsel Tanı ve Tedavi Yöntemleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Meme Kanseri Sempozyumu Dizisi. 2006; 54: 55-64.
73. Sickles, E.A. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: result in 3,184 consecutive cases. *Radiology*. 1991; 179(2): 463-468.
74. Chaiwun, B., Thorner, P. Fine needle aspiration for evaluation of breast masses. *Curr Opin Obstet and Gynecol*. 2007; 19(1): 48-55.
75. Parker, S.H., Lowin, J.D., Jobe, W.E. ve ark. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology*. 1991; 180(2): 403-407.
76. Fishman, J.E., Milikowski, C., Ramsinghani, R. ve ark. US-guided core - needl biopsy of the breast: how many specimens are necessary? *Radiology*. 2003; 226(3): 779-782.

77. Ohsumi, S., Takashima, S., Aogi, K. ve ark. Breast biopsy for mammographically detected non-palpable lesions using a vacuum-assisted biopsy device (mammotome) and upright-type stereotactic mammography unit. *Jpn J Clin Oncol.* 2001; 31(11): 527-531.
78. Liberman, L. Advanced Breast Biopsy Instrumentation (AABI): analysis of published experience. *AJR.* 1999; 172(5): 1413-1416.
79. Jacobs, I.A., Chevinsky, A.H., Diehl, W., Smith, T.J. Advanced breast biopsy instrumentation (ABBI) and management of nonpalpable breast abnormalities: a community hospital experience. *The Breast.* 2001; 10(5): 421-426.
80. Menteş, Ö., Öztürk, E., Uğurel, Ş. ve ark. Palpe edilemeyen meme lezyonlarında kanser riskini belirlemede BI-RADS kategorizasyonu, yaş ve öykünün önemi. *Meme Sağlığı Dergisi.* 2008; 4(3): 151-156.
81. Besic, N., Zgajnar, J., Hocevar, M. ve ark. Breast biopsy with wire localization: factors influencing complete excision of nonpalpable carcinoma. *Eur Radiol.* 2002; 12(11): 2684-2689.
82. Bilgen, G.I., Memiş, A., Üstün, E.E. İşaretleme biyopsisi ile değerlendirilen 550 nonpalpabl meme lezyonunun retrospektif analizi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji.* 2002; 8: 487-495
83. Liberman, L., Kaplan, J., Van Zee, K.J. ve ark. Bracketing wires for preoperative breast needle localization. *AJR.* 2001; 177(3): 565-572.
84. Seifi, A., Axelrod, H., Nascimento, T. ve ark. Migration of guidewire after surgical breast biopsy: an unusual case report. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009; 32(5): 1087-1090.
85. Helvie, M.A., Ikeda, D.M., Adler, D.D. Localization and needle aspiration of breast lesions: complications in 370 cases. *AJR.* 1991;157(4): 711-714.

86. Jackman, R.J., Marzoni, F.A. Needle-localized breast biopsy: why do we fail? *Radiology*. 1997; 204(3): 677-684. 87. Rebner M, Pennes DR, Baker DE, Adler DD, Boyd P. Two-view specimen radiography in surgical biopsy of nonpalpable breast masses. *AJR*. 1987; 149(2): 283-285.

87. Rebner, M., Pennes, D.R., Baker, D.E. Two-view specimen radiography in surgical biopsy of nonpalpable breast masses. *AJR*. 1987; 149(2): 283-285.

88. Mazouni, C., Rouzier, R., Balleyquier, C. ve ark. Specimen radiography as predictor of resection margin status in non-palpable breast lesions. *Clin Radiol*. 2006; 61(9): 789-796.

89. Zurrida, S., Galimberti, V., Monti, S., Luini, A. Radioguided localization of occult breast lesions. *The Breast*. 1998; 7(1): 11-13.

90. McGhen, L.J., McKeever, S.C., Pockaj, B.A. ve ark. Radioactive seed localization for nonpalpable breast lesions: review of 1,000 consecutive procedures at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(11): 3096-3101.

91. Aydogan, F., Ozben, V., Celik, V. ve ark. Radioguided occult lesion localization (ROLL) for non-palpable breast cancer: a comparison between day-before and same-day protocols. *The Breast*. 2010; 19(3): 226-230.

92. Machado, R.H., Oliveria, A.C., Rocha, A.C. ve ark. Radioguided occult lesion localization (ROLL) and excision of breast lesions using technetium-99m-macroaggregate albumin and air injection control. *J Exp Clin Cancer Res*. 2007; 26(3): 323-327.

93. Barros, A., Carsado, M.A., Sheng, P.Y. ve ark. Radioguided localisation of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29(12): 1561-1565.

94. Lavoue, V., Nos, C., Clough, K.B. ve ark. Simplified technique of radioguided occult lesion localization (ROLL) plus sentinel lymph node biopsy (SNOLL) in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(9): 2556-2561.
95. Feggi, L., Basaglia, E., Careione, S. ve ark. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28(11): 1589-1596.
96. Pelosi, E., Bello, M., Giors, M. ve ark. Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. *J Nucl Med*. 2004; 45(2): 220–225.
97. Sarlos, D., Frey, L.D., Haueisen, H. ve ark. Radioguided occult lesion localization (ROLL) for treatment and diagnosis of malignant and premalignant breast lesions combined with sentinel node biopsy: a prospective clinical trial with 100 patients. *EJSO*. 2009; 35(4): 403-408.
98. Rasilla, J.M., Balbin, L.F., Arbonies, J.C. ve ark. SPECT-CT: a new tool for localisation of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Rev Esp Med Nucl*. 2008; 27(3): 183-190.
99. Martinez, A.M., Sola. M., De Tudela, A.P. ve ark. Radioguided localization of nonpalpable breast cancer lesions: randomized comparison with wire localization in patients undergoing conservative surgery and sentinel node biopsy. *AJR*. 2009; 193(4): 1001-1009.
100. Paredes, P., Vidal-Sicart, S., Zanon, G. ve ark. Radioguided occult lesion localisation in breast cancer using an intraoperative portable gamma camera: first result. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(2): 230-235.

101. Rampaul, R.S., Dudley, N.J., Thompson, J.Z. ve ark. Radioisotope for occult lesion localisation (ROLL) of the breast does not require extra radiation protection procedures. *The Breast*. 2003; 12(2): 150-152.
102. Cremonesi, M., Ferrari, M., Sacco, E. ve ark. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl Med Commun*. 1999; 20(10): 919-924.
103. Aydođan, F., Çelik, V., Uras, C. ve ark. Palpe edilemeyen meme lezyonlarında radyonüklid rehberliğinde okült lezyon lokalizasyonu (ROLL). *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2009; 25 (1): 24-28.
104. Rampaul, R.S., MacMillan, R.D., Evans, A.J. İntraductal injection of the breast: a potential pitfall of radioisotope occult lesion localization. *The British Journal of Radiology*. 2003; 76(906): 425-426.
105. Fornage, B.D., Ross, M.I., Singletary, S.E., Paulus, D.D. Localization of impalpable breast masses: value of sonography in the operating room and scanning of excised specimens. *AJR*. 1994; 163(3): 569-573.
106. Ngo, C., Pollet, A.G., Laperrelle, J. ve ark. İntraoperative ultrasound localization of nonpalpable breast cancers. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(9): 2485-2489.
107. Egan, J.F., Saylor, C.B., Goodman, M.J. A technique for localizing occult breast lesions. *CA Cancer J Clin*. 1976; 26(1): 32-37.
108. Tang, J., Wang, X., Wu, Y.P. ve ark. Significance of methylene blue dye for localization biopsy of nonpalpable breast lesions. *Ai Zheng*. 2009;28(1):79-81.
109. Patrikeos, A., Wylie, E.J., Bourke, A., Frost, F. İmaging of carbon granulomas of the breast following carbon tract localization. *Clin Radiol*. 1998; 53(11): 845-848.

110. Harvey, J.A., Nicholson, B.T., Cohen, M.A. Finding early invasive breast cancers: a practical approach. *Radiology*. 2008; 248(1): 61-76.
111. Pisano, E.D., Fajardo, L.L., Tsimikas, J. ve ark. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial. *Cancer*. 1998; 82(4): 679-688.
112. Ploeg, V.D., Hobbelink, M., Bosch, V.D. "Radioguided occult lesion localisation" (ROLL) for non-palpable breast lesions: A review of the relevant literature. *EJSO*. 2008; 34(1): 1-5.
113. Monti, S., Galimberti, V., Trifiro, G. ve ark. Occult breast lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL): experience with 959 patients at the European Institute of Oncology. *Ann. Surg. Oncol*. 2007; 14(10): 2928-2931.
114. Audisio, R.A., Nadeem, R., Harris, O. ve ark. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) is available in the UK for impalpable breast lesions. *Ann. R. Coll. Surg. Engl*. 2005; 87(2): 92-95.
115. Medina-Franco, H., Abarca-Perez, L., Garcia-Alvarez, M.N. ve ark. Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) versus wire-guided lumpectomy for non-palpable breast lesions: a randomized prospective evaluation. *J. Surg. Oncol*. 2008; 97(2): 108-111.
116. Moreno, M., Wiltgen, J.E., Bodanese, B. ve ark. Radioguided breast surgery for occult lesion localization-correlation between two methods. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2008; 27(29): 1-5.
117. Gülsün, M., Başaran Demirkazık, F., Köksal, A., Arıyürek, M. Meme mikrokalsifikasyonlarının BI-RADS kriterlerine göre değerlendirilmesi ve yorumcular arası uyumun araştırılması. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*. 2002; 8: 358-363.

118. Lazarus, E., Mainiero, M.B., Schepps, B. ve ark. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology*. 2006; 239(2): 385-391.
119. Ocal, K., Dag, A., Turkmenoglu, O. ve ark. Radioguided occult lesion localization versus wire-guided localization for non-palpable breast lesions: randomized controlled trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66(6) : 1003-1007.
120. Thind, C.R., Desmond, S., Harris, O. ve ark. Radio-guided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): a DGH experience. *Clin. Radiol*. 2005; 60(6): 681-686.
121. Chu, T.Y., Lui, C.Y., Hunk, W.K. Localisation of occult breast lesion: a comparative analysis of hookwire and radioguided procedures. *Hong Kong Med. J*. 2010; 16(5): 367-372.
122. Sajid, M.S., Parampalli, U., Haider, Z., Bonomi, R. Comparison of radioguided occult lesion localization (ROLL) and wire localization for non-palpable breast cancers: a meta-analysis. *J. Surg. Oncol*. 201; doi 10.1002: 1-7.
123. Esser, V.S., Hobbelink, M., Ploeg, V.D. ve ark. Radio guided occult lesion localization (ROLL) for non-palpable invasive breast cancer. *J. Surg. Oncol*. 2008; 98(7): 526-529.
124. Tartter, P.I., Bleiweiss, I.J., Levchenko, S. Factors associated with clear biopsy margins and clear reexcision margins in breast cancer specimens from candidates for breast conservation. *J. Am. Coll. Surg*. 1997; 185(3): 268-273.
125. Luini, A., Zurrada, S., Paganelli, G. ve ark. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesion. *Br. J. Surg*. 1999; 86(4): 522-525.

126. Rönkä, R., Krogerus, L., Leppänen, E. ve ark. Radio-guided occult lesion localization in patients undergoing breast-conserving surgery and sentinel node biopsy. *Am. J. Surg.* 2004; 187(4): 491-496.

127. Nadeem, R., Chagla, L.S., Harris, O. ve ark. Occult breast lesions: a comparison between radioguided occult lesion localisation (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WGL). *Breast.* 2005; 14(4): 238-289.

128. Somashekhar, S.P., Zaveri, S.S., Venkatachala, K. Radio-guided occult lesion localization for nonpalpable suspicious breast lesions: A novel technique. *Indian J. Surg.* 2007; 69(2): 57-61.

129. Rampaul, R.S., Bagnall, M., Burrell, H. ve ark. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br. J. Surg.* 2004; 91(12): 1575-1577.