

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI



MEME GÖRÜNTÜLEMEDE TERMOGRAFI
UYGULAMALARI VE KONVANSİYONEL
SİSTEMLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. FUAD NURİLİ

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. MEHMET HALİT YILMAZ

İSTANBUL -2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışma sürecimde bilgi, birikim ve sonsuz sabrıyla bana destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Halit Yılmaz'a radyoloji eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tüm değerli öğretim üyelerine, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, bana zevkli bir çalışma ortamı sunan ve çalışmalarımın her evresinde desteklerini hissettiğim değerli çalışma arkadaşlarım ve Radyoloji Anabilim Dalı departmanındaki tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma, tüm hayatım boyunca desteklerini benden hiç esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fuad NURİLİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Embriyolojisi ve Histolojisi.....	3
2.2. Meme Anatomisi.....	4
2.2.1.Vasküler Anatomi Arteriyel dolaşım	5
2.2.2. Lenfatik Drenajı	6
2.2.3. Memenin Sinirsel İnnervasyonu	7
2.3. Meme Fizyolojisi ve Oluşan Histolojik Değişiklikler	7
2.4. Memenin Radyolojik Anatomisi.....	10
2.5. Meme Hastalıkları.....	12
2.5.1. Memenin Benign Hastalıkları	13
2.5.1.1. Meme İnfeksiyonları	13
2.5.1.2. Fibrokistik Değişiklik	13
2.5.1.3. Adenozis	14
2.5.1.4. Duktal ektazi (Plazma Hücreli Mastit)	14
2.5.1.5. Fibroadenomlar	14
2.5.1.6. Sistosarkoma Filloides	15
2.5.1.7. İntraduktal Papillom	15
2.5.1.8. Lipom.....	16
2.5.1.9. Fibroadenolipom (Hamartoma)	16
2.5.1.10. Yağ nekrozu	16
2.5.1.11. Posttravmatik hematoma	17
2.5.1.12. Galaktosel	17
2.5.1.13. Radyal Skar (Benign Sklerozan Duktal Lezyon).....	17

2.5.1.14. Fokal Meme Fibrozisi	18
2.5.1.15. Lenf nodları.....	18
2.5.2. Memenin Malign Lezyonları	18
2.5.3. DUKTAL KARSİNOMA İN-SİTU (DCIS).....	20
2.5.4. Lobüler karsinoma in situ (LCIS).....	22
2.5.5. İnvaziv meme kanserleri.....	22
2.5.6. İnvaziv duktal karsinom.....	23
2.5.7. İnvaziv lobüler karsinom	23
2.5.8. Medüller karsinom.....	24
2.5.9. Müsinöz karsinom (Kolloid karsinom).....	24
2.5.10. Tübüler karsinom.....	25
2.5.11. İnvaziv papiller karsinom	25
2.5.12. Paget hastalığı (Meme başı karsinoması)	25
2.5.13. İnflamatuvar Meme Kanseri	26
2.6. Memenin Temel Görüntüleme Yöntemleri.....	26
2.6.1. Mamografi	26
2.6.1.1. Mamografik Kitleler	29
2.6.1.3. Diğer Mamografi Bulguları	32
2.6.2. Ultrasonografi (US) ve Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)	33
2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	38
2.6.4. Termografi	42
2.6.4.1. Termografi Nasıl Uygulanır?	44
2.6.4.3. Altta Yatan Patoloji Belirtisi olan Termal Değişimlerin Biyolojik Temelleri.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	51
4. SONUÇLAR.....	54
5. TARTIŞMA	55
6. KAYNAKLAR	58

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Ultrasonografik BI-RADS tanımlayıcıları	36
Tablo 2. Kim ve arkadaşlarına göre kategori 4 ve 5 ayırımında kullanılan şüpheli ultrasonografik bulgular.....	36
Tablo 3. Kim ve arkadaşlarına göre ultrasonografik BI-RADS sınıflaması.....	37
Tablo 4. Termografik bulguların gradelenmesi	52



ŞEKİL LİSTESİ

Resim 1. Meme anatomisi.	4
Resim 2. Meme parankimin en küçük üniti olan terminal duktal lobüler ünitenin şematik görünümü izlenmektedir	5
Resim 3. Meme patolojilerin en sık tipleri ve tutan yerlerini gösteren diyagram izlenmektedir. (11).....	12
Resim 4. a) Duktal epitelyumun hiperplazisi veya atipisinin invaziv karsinomaya doğru potansiyel progresyonu izlenmektedir (28). b)Yukardaki şekillere karşılık gelen histopatolojik örnekler gösterilmektedir.	20
Resim 5. DCIS'i temsil eden histopatolojik örnekler. (A) comedo/yüksek- grade; (B) non-comedo/düşük-grade kribriiform tip ; (C) non-comedo/düşük- grade solid; (D) non-comedo/düşük-grade mikropapiller tip; (E) non- comedo/düşük-grade papiller tip ; (F) DCIS dışına çıkan tümör hücreleri komşu stomayı invaze etmiş görünümündedir.	22
Resim 6. BI-RADS'a göre şüpheli mikrokalsifikasyonların dağılımı;.....	31
Resim 7. BI-RADS'a göre orta ve yüksek Şüpheli mikrokalsifikasyonlar;B) Amorf – orta derecede Şüpheli, C) Pleomorfik, D) Lineer dallanma gösteren şekilleri virgül, çubuk, V, Y, T, L, gibi ise, multifokalite mevcutsa malignite riski yüksektir.	32
Resim 8. Zaman - sinyal intensite eğrileri. a)Tip 1: Sinyal intensitesi tüm dinamik period boyunca artmaya devam eden (genelde benign). b)Tip 2: Erken evrede görülen kontrast tutulumu (pik) sonrası ara ve geç dönemde plato (belirsiz). c)Tip 3: Erken evrede görülen kontrast tutulumu (pik) sonrası, kontrastlanmada ani kesilme ve post-kontrast 2-3. dakikayı takiben sinyal intensitesinde kayıp (malign).	41
Resim 9. T1 ve T2 termogram (gerçek negatif) . Fokal , non-lineer isi odaklarının 4 ve daha renk skala farklılıklarının ; diffüz 6 ve daha fazla renk farklılıklarının olmamasına dikkat edin.	51
Resim 10. T4/5 termogram sol meme alt kadranda şüpheli lezyonu göstermektedir (gerçek pozitif)	53

Resim 11.T1/2 termogram. Bu hastada fokal ve diffüz lezyon izlenmedi. Diğer modalitelerde sağ üst kadranda histoloji ile verifiye edilen malignite tespit edildi. (yalancı negatif)	53
Resim 12. T4 Termogram. Sağ meme lateralde histoloji ile verifiye edilen lezyon (Yalancı pozitif)	53



KISALTMALAR

US	: Ultrasonografi
MG	: Mamografi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
DCIS	: Duktal Karsinoma in situ
LCIS	: Lobüler Karsinoma in situ
BIRADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
DMG	: Dijital Mammografi
CC	: Kranio-Kaudal
MLO	: Medio-Lateral Oblik
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
NPD	: Negatif Prediktif Değer
DİTİ	: Dijital Infrared Thermography Imaging

ÖZET

Meme hastalıklarının tanı ve tedavisinde de sürekli araştırma ve geliştirme peşinde tıp dünyası son yıllarda büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Böylece meme hastalıklarında erken ve doğru tanı konarak morbidite ve mortalite oranlarında önemli düşüşler sağlanmıştır. Meme hastalıklarının görüntüleme yöntemlerinin kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, duyarlılığı yüksek, özgül ve düşük maliyetli olması önemlidir. Günümüzde meme hastalıkları tanısında en sık kullanılan diagnostik yöntemler mamografi, ultrasonografi, MR ve tanıya yönelik girişimsel işlemlerdir. Yeni görüntüleme modalitelerin bulunması ve bu modalitelerin eski modalitelere üstünlüğün araştırılması büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmamızda, geçmiş 80li yıllara uzanan ancak güncel teknolojiler ile geliştirilmiş dijital infrared termografi yönteminin meme hastalıklarına uygulanması ve bunun diğer modalitelerle karşılaştırılmasına çalışılmıştır. Dijital kızılötesi termal görüntüleme (DITI), vücut yüzeyinden yayılan kızılötesi radyasyonu ölçümleme yoluyla vücut ısısını kaydeden non-invaziv, temassız bir sistemdir. Bu teknoloji aslen Amerikan ordusunun gece görüşünde kullanması için tasarlanmış olmakla birlikte tıp alanında pek çok uygulama alanına da sahiptir. Tıbbi onkoloji alanında kullanımı, tümörlerin genellikle kan akışı ve anjiyogeneizde bir artışa yol açtığı gerçeğinin yanı sıra, metabolizma hızında artışa, böylece normal çevre dokulara kıyasla sıcaklık gradyanına dönüştüğü gerçeğine dayanmaktadır. Bu kızılötesi "sıcak noktaları" ve gradyanları saptamak, maligniteyi belirleyerek ve tanı koymaya yardımcı olabilmektedir. Biz çalışmamızda DITI termografinin etkinliği araştırılacaktır.

Şüpheli mamogram veya ultrason sonuçlarına bağlı olarak meme biyopsisi önerilmiş 65 kadın hastaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında DITI ve manyetik rezonans görüntüleme incelemesi yapılmıştır. Termografi muayene hastanın belden yukarısının soyularak lateral açılı aynayla donatılmış bir sandalye, dahili hava soğutucu ve dijital kızılötesi kamerayla birlikte özel donanımlı bir odaya yerleştirilmesiyle yapılmıştır. Dijital kamera, 320 x 240 piksel görüntü boyutu, 0.08°C'ye kadar duyarlılığa sahip, 7-12 m'lik spektral (dalga boyu) aralıklı, odak düzlemlili dizilim tipli bir kameradır. Termal görüntülerin raporlanmasında tutarlılık sağlamak için komşu bölgeler arasındaki renk gradyanı ve iki meme arasındaki

farklılıklara dayanılarak termal bir meme görüntüleme ölçeği geliştirilmiş olup, görüntüler meme görüntüleme konusunda kapsamlı deneyime sahip bir radyoloji uzmanı ile tekniğin kullanımı ve yorumlanması konusunda deneyime sahip kıdemli bir araştırma görevlisi tarafından raporlanmış; bu raporlar ve görüntüler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Görüntüler, raporlama ve karşılaştırmada kolaylık sağlanması amacıyla T1 ve T5 arası sınıflandırılmıştır. T1 ve T2 seviyesi normal doku veya iyi huylu değişimleri gösterirken, T3 belirsiz malignite potansiyelini, T4 ve T5 ise şüpheli veya çok şüpheli maligniteyi göstermektedir. T1 ve T2 (boyun, meme altı kıvrımı ve koltuk altı dışında bırakılacak şekilde) çevre bölgede dört veya daha fazla renkte lineer olmayan ısı farkları ve kontralateral memeden altı veya daha fazla renkte diffüz lezyonların yokluğu olarak tanımlanarak değerlendirilmiştir.

Termografi sonuçlarının kesin tanıyla karşılaştırılması ve yöntemin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri hesaplanmıştır. Malignite tanısı rutin olarak histopatolojiye dayanırken, iyi huylu değişimler ya görüntüleme ya da histopatolojide dayanarak teşhis edilmesi öngörülmüştür.

Bizim sonuçlarımız T3'ün termografik sınıflandırması pozitif olarak kabul edilerek termografiden 89 gerçek-negatif, 16 yanlış-pozitif, 18 yanlış-negatif ve 7 gerçek-pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Duyarlık %28, özgüllük %84, pozitif prediktif değeri %83 ve negatif prediktif değeri %30 olarak saptandı. T3 termografik sınıflandırmayı negatif kabul edildiği zaman ise 89 gerçek-negatif, 16 yanlış-pozitif, 20 yanlış-negatif ve 5 gerçek-pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Duyarlık %23, özgüllük %83, pozitif prediktif değeri %84 ve negatif prediktif değeri %21 olarak saptandı. Aynı grup hastalar için ultrason duyarlık değeri %88, özgüllük %91, pozitif prediktif değeri %79 ve negatif prediktif değeri %95 olarak hesaplanmıştır. (BIRADS 3 dahil pozitif kabul edilmiştir) . Mamografi için bu değerler sırasıyla %84, %97, %89 ve %96'dır . (BIRADS 3 dahil pozitif kabul edilmiştir) MR için ise %87, %98, %90 ve %96'dır

ABSTRACT

Purpose

Advances in breast radiology have led to the increased detection of very small invasive and non-invasive cancers, particularly through screening and this is in part the reason for the fall in mortality from the disease. Despite this there are still problems screening patients at risk, particularly younger women, because of breast density and also concerns about multiple exposures to ionizing irradiation. Although focussed ultrasound can be very useful in determining the nature of an equivocal area, it is not recommended for routine surveillance on its own in asymptomatic women. Magnetic resonance imaging (MRI) of the breast has been shown to be highly effective in detecting early breast cancer and is now recommended for routine use in screening specific high-risk groups and for pre-treatment assessment of the breast in some patients with known breast cancer to assess tumour size and extent. However, as MRI is relatively expensive, requires injection of intravenous contrast medium, and is often not widely available, there remains the quest to find alternative non-invasive breast imaging techniques to use as an alternative to conventional techniques.

Thermography, the measurement of heat emission from the breasts was investigated in the 1970s and 1980s and abandoned when it was found to be of low specificity and selectivity. Recent technological advances in infrared radiation detection together with improved computer software have led to the development of the digital infrared thermal imaging (DITI) system. Preliminary reports from rodent models suggest that the increased vascularization associated with early tumour development may be detected before there is mammographic evidence of an abnormality.

Furthermore this non-invasive system, which does not involve exposure to ionizing radiation, may be able to pick up ductal carcinoma in situ (DCIS). This could be potentially important in making an early diagnosis in younger women with breast cancer.

With such promising early results, this study was undertaken with the aim of determining the sensitivity and specificity of DITI in a series of women undergoing biopsy of benign and malignant breast lesions presenting through the symptomatic

clinic.

Materials and methods

Patients

After giving informed consent, selected symptomatic patients attending a one-stop breast clinic were subjected to DITI. The sole selection criterion was a complaint of unilateral symptoms and all patients were seen by one consultant breast surgeon. The study was approved by the Ethics Committee.

Thermographic system

The Meditherm med2000 thermal imaging system (Meditherm, Beaufort, NC, USA) was compatible and stores the data as a standard TIFF image file. The system uses the PC for camera control and image storage and retrieval.

The camera was positioned so that it was approximately centred on the area to be scanned, was appropriately focused, and connected to the PC with the installed software.

Patient preparation

The room temperature was kept stable at approximately 22°C, so that the patient was comfortable, and not perspiring nor shivering. The examination room had no windows and the vents were muffled, pointing away from the patient. The ceiling lights were fluorescent and invariably kept well away from the scanned area.

Patients were asked to remove their clothes from their waist upwards and were left to equilibrate with ambient conditions for 10-15 min. Jewellery and gowns were also removed. Then, they were instructed to sit in the middle of a rotation stool without a back rest, positioned at approximately 100 cm from the thermographic camera.

Imaging

Patients were asked to position their hands on the top of their head and remain still. Three images were obtained from each patient: one face and one oblique on each side at 45° from middle line for optimal exposure of all aspects of the breasts. Images were then appropriately labelled and stored as JPEG images.

These colour images (thermograms) comprise colour pixels, each one reflecting a single temperature measurement. These measurements can vary from black (coolest) to white (warmest) with 14 “intermediate” colours.

Reporting

In order to assure consistency in the reporting of the thermal images, a breast thermal imaging scale was developed, based on the colour gradient between adjacent areas and differences between the two breasts. Images were reported by a radiologist with extensive experience in breast imaging. The images were double-read with consensus reached on image classification.

Images were classified as T1 to T5, where T1/2 was indicative of normal tissue or benign changes, T3 lesion of uncertain malignant potential and T4/5 suspicious or highly suspicious of malignancy. T1/2 was defined as absence of focal, non-linear differences in temperature with four or more colours difference from surrounding area (neck, infra-mammary fold, and axilla excluded) and absence of diffuse lesions with six or more colours difference from the contra-lateral breast.

Thermography results were compared with the final diagnosis and the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of the method were calculated. The diagnosis of cancer was routinely based on histology, whereas benign changes were diagnosed either from imaging or histology.

Results

In total, 130 breasts of 65 patients were examined. Cancerous lesions were finally diagnosed in 25 breasts and there were no bilateral cancers. All breasts were imaged with ultrasound, mammography and MR.

As a thermographic grading of T3 would essentially instigate further diagnostic tests, this grading was deemed positive for the calculation of the sensitivity, specificity, positive and negative diagnostic values.

Thermography had 89 true-negative, 16 false-positive, 18 false-negative, and 7 true-positive results. Sensitivity was calculated as 28 %, specificity 84%, positive predictive value 83%, and negative predictive value 30 %. Excluding T3 thermograms

as a positive results; sensitivity was calculated as 23 %, specificity 83%, positive predictive value 84 %, and negative predictive value 21 %. For the same group of patients, ultrasound had a sensitivity of 88%, specificity 91%, positive predictive value 79%, and negative predictive value 95%. For mammography the respective values were 84, 97, 89, and 96% . For MRI values were 87, 98, 90, and 96%

Conclusion

At present DITI should not be offered as a screening test for breast cancer in the absence of proof of efficacy.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme hastalıklarının tanı ve tedavisinde de sürekli araştırma ve geliştirme peşinde koşan tıp dünyası son yıllarda büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Böylece meme hastalıklarında erken ve doğru tanı konarak morbidite ve mortalite oranlarında önemli düşüşler sağlanmıştır. Meme hastalıklarının görüntüleme yöntemlerinin kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, duyarlılığı yüksek, özgül ve düşük maliyetli olması önemlidir. Günümüzde meme hastalıkları tanısında en sık kullanılan diagnostik yöntemler mamografi, ultrasonografi, MR ve tanıya yönelik girişimsel işlemlerdir. Yeni görüntüleme modalitelerin bulunması ve bu modalitelerin eski modalitelere üstünlüğün araştırılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmamızda dijital infrared termografi yönteminin meme hastalıklarına uygulanması ve bunun diğer modalitelerle karşılaştırılması çalışılmıştır. Ultrasonografi ve mamografide şüpheli lezyonların dijital infrared termografi ile değerlendirilmesi ve sonuçların MR ve histopatoloji ile sensitivite ve spesifisite açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Dijital kızılötesi termal görüntüleme (DITI), vücut yüzeyinden yayılan kızılötesi radyasyonu ölçümleme yoluyla vücut ısını kaydeden non-invaziv, temassız bir sistemdir. Bu teknoloji aslen Amerikan ordusunun gece görüşünde kullanması için tasarlanmış olmakla birlikte tıp alanında pek çok uygulama alanına da sahiptir. Tıbbi onkoloji alanında kullanımı, tümörlerin genellikle kan akışı ve anjiyogeneze bir artışa yol açtığı gerçeğinin yanı sıra, metabolizma hızında artışa, böylece normal çevre dokulara kıyasla sıcaklık gradyanına dönüştüğü gerçeğine dayanmaktadır. Bu kızılötesi "sıcak noktaları" ve gradyanları saptamak, maligniteyi belirlemek ve tanı koymaya yardımcı olabilmektedir. Biz çalışmamızda DİTİ termografinin etkinliğini araştıracağız.

Şüpheli mamogram veya ultrason sonuçlarına bağlı olarak meme biyopsisi önerilmiş 65 kadın Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalında DİTİ ve MR ile incelemesi yapılmıştır .Termografi muayene hastanın belden yukarısının soyulması ve lateral açılı aynayla donatılmış bir sandalye, integral hava soğutucu ve dijital kızılötesi kamerayla birlikte özel donanımlı bir odaya yerleştirilmesiyle yapılmıştır . Dijital kamera, 320 x 240 piksel görüntü boyutu, 08°C'ye kadar duyarlığa sahip, 7–12 µm'lik spektral (dalga boyu) aralıklı, odak düzlemlili dizilim tipli bir kameradır. Termal görüntülerin raporlanmasında tutarlılık sağlamak için komşu bölgeler arasındaki renk

gradyanı ve iki meme arasındaki farklılıklara dayanılarak termal bir meme görüntüleme ölçeği geliştirilmiş olup, görüntüler meme görüntüleme konusunda kapsamlı deneyime sahip bir radyoloji uzmanı ile tekniğin kullanımı ve yorumlanması konusunda deneyime sahip kıdemli bir araştırma görevlisi tarafından raporlanmış; bu raporlar ve görüntüler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Görüntüler T1 ve T5 arası sınıflandırılmış, T1/2 normal doku veya iyi huylu değişimleri gösterirken, T3 belirsiz malignite potansiyelini, T4/5 ise şüpheli veya çok şüpheli maligniteyi göstermektedir. T1/2 (boyun, meme altı kıvrımı ve koltuk altı dışarıda bırakılacak şekilde) çevre bölgede dört veya daha fazla renkte lineer olmayan ısı farkları ve kontralateral memeden altı veya daha fazla renkte difüz lezyonların yokluğu olarak tanımlanarak değerlendirilmiştir.

Termografi sonuçlarının kesin tanıyla karşılaştırılması ve yöntemin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri hesaplanacaktır. Malignite tanısı rutin olarak histolojiye dayanırken, iyi huylu değişimler ya görüntüleme ya da histolojiye dayanarak teşhis edilmesi planlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Embriyolojisi ve Histolojisi

Meme, ektodermal orijinli modifiye bir ter bezi olup embriyodaki meme çizgisi ya da kabarıklığından gelişmektedir. İnsan meme gelişimi hakkında gerçekte çok az ayrıntı bilinmekte olup sahip olduğumuz bilgilerin çoğu fare modellerine dayanmaktadır (1,2).

Süt bezleri, epidermisin bir çift kalınlaşması olarak 5-6 haftalık insan embriyosunda süt çizgileri olarak görülür (3-6).Bu süt çizgileri gövdenin her iki yanında primitif aksilladan, primitif inguinal bölgeye dek uzanır. Eğer gelişim normal seyrinde devam ederse süt çizgilerinin kaudal kısmı gelişim esnasında gerilerken göğüs duvarındaki kısmı sebat eder ve altındaki mezenşim içerisine penetre olur (7-10).

Süt çizgilerinin gerilemesinde bir bozukluk olursa süt çizgileri boyunca herhangi bir bölgede aksesuar meme dokusu görülebilir. Aksilla aksesuar meme dokusunun en sık görüldüğü bölgedir (3).Süt çizgisinde pektoral bölgede başlangıçta diskoid kalınlaşma olur, sonra lobüllü bir yapı ortaya çıkar. Daha sonra solid kordonlar oluşur. İleri doğru uzanarak tüp halini alan bu yapılar kanalları ve memenin salgı yapan bölümlerini oluşturacaktır.

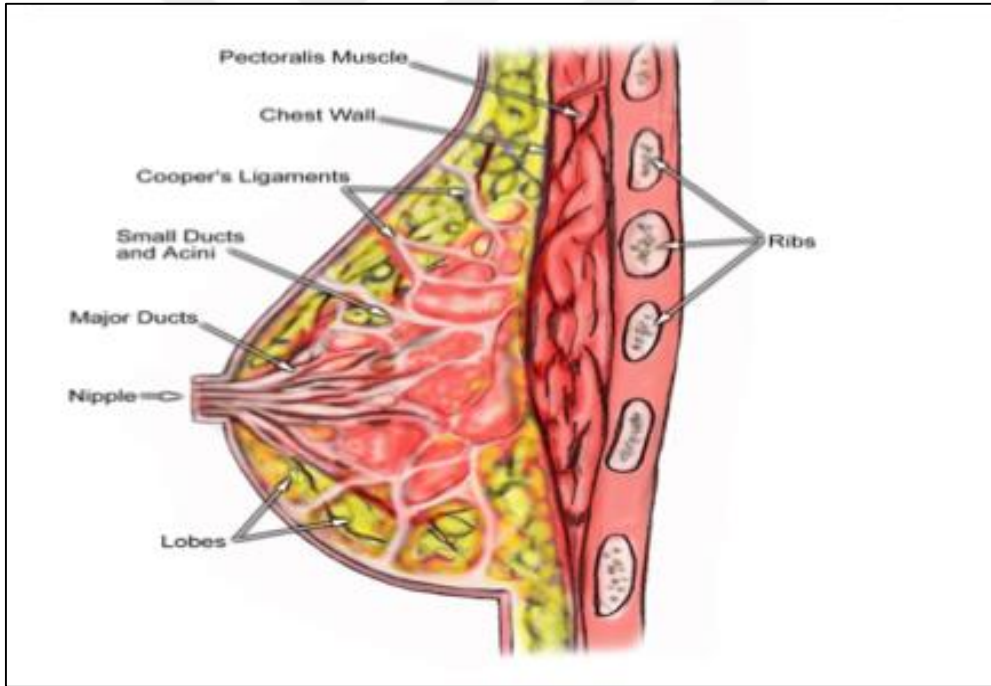
Areola ve meme başı deride hafif kalınlaşma biçiminde belirginleşir. Doğumdan kısa bir süre sonra meme başı kabarak normal görünümünü alır (3).Doğumda ve çocukluk döneminde memede sadece rudimanter duktuslar bulunur. Pubertede hipofizer FSH ve LH overlerden östrojen salgılanmasını uyarır.Östrojen uyarısı ile memeler büyür ve olgunlaşır.

Erken adolesan dönemde overlerin östrojen sentezi progesteron sentezinden fazladır. Gelişmekte olan memeye östrojenin etkisi longitudinal duktal büyümeyi ve terminal duktal tomurcuklarının oluşumunu stimule etmektir. Periduktal bağ dokusu ve yağ depolanması artar. Pubertede mamografik olarak meme çok dens ve homojen görülür. Erişkin memesinde progesterona yanıt olarak lobüllerin oluşumu ile karakterize olan glandüler gelişimin ikinci evresi oluşur (4,5).

2.2. Meme Anatomisi

Meme reproduktif sistemin fonksiyonel yönden bir parçası olmakla birlikte yapı ve gelişim açısından deriye bağlı bir çeşit apokrin bezdir. Meme dokusu üç temel yapıdan oluşur: cilt, cilt altı yağ dokusu ve meme dokusu (parankim ve stroma) (1,2,4).

Erkeklerde prepubertal küçük değişimlerin dışında hep aynı ve sessiz kalır, kadınlarda ise puberteden başlayarak hayatın sonuna kadar süren dinamik bir yapısı vardır. Bu aktivite içerisinde oluşabilen fonksiyonel ve patolojik değişimler meme hastalıklarına yol açmaktadır (6). Meme göğüs ön duvarında 2 ve 6.interkostal aralıklar ile medialde sternum kenarı, lateralde göğüs ön duvarı çizgisi arasına yerleşmiş, konik biçiminde kabartıdır. Meme dokusu, yüzeysel fasiyanın yüzeysel ve derin tabakaları arasında gelişir. Her biri meme başından uzanan ana duktus içeren 8 ile 20 arasında segment vardır.



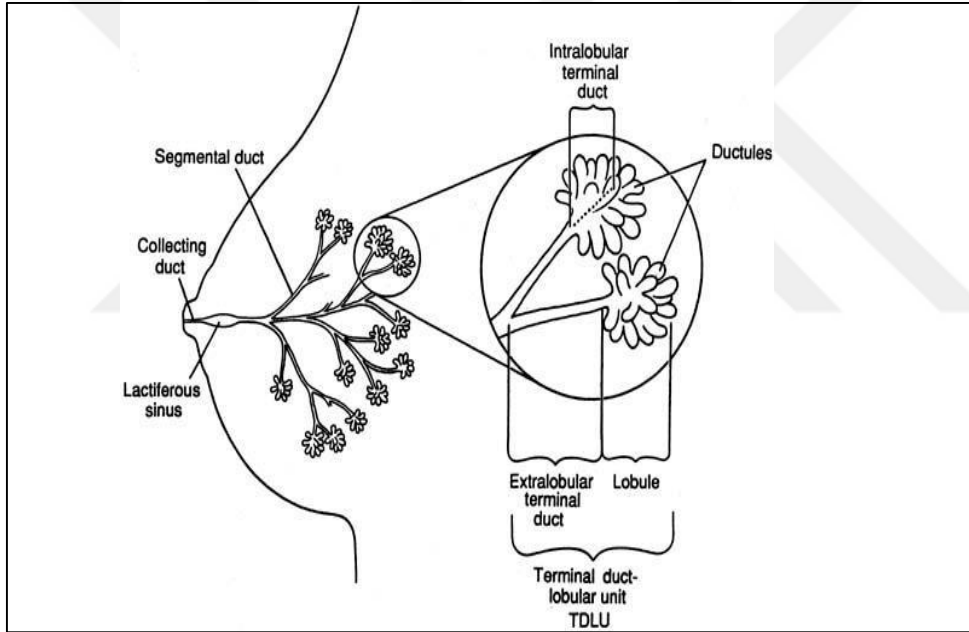
Resim 1. Meme anatomisi. Yukarıdan aşağıya sırasıyla; Pektoral adale, - Göğüs duvarı ve kostalar, -Cooper ligamanları, -Küçük duktuslar ve asiniler, - Majör duktuslar, - Areola ve -Loblar

Her majör duktus, hepsi terminal duktal lobüler ünite (TDLÜ) sonlanan küçük duktuslara ayrılır (Şekil 1.1).Her bir TDLÜ ayrı bir terminal duktusu besleyen ayrı lobüller halinde düzenlenen gruplaşmış glandüler dokudan oluşur. Meme kanserlerinin

çoğu TDLÜ içinden veya komşuluğundaki hücrelerden kaynaklanır. Meme başı etrafında pigmente yapısından dolayı kahverengi olan „areola mamma“ vardır. Areola üzerinde ise sebace glandların açıldığı „montgomery tüberküleri “ bulunur (7).

Meme, lobüler ve duktal glandüler dokuya ek olarak, kendisine yapısal destek sağlayan fibröz konnektif doku içerir. Bu fibröz doku, glandüler elemanların sıralandığı düzenli organize olmuş tabaka ve liflerden oluşmuştur. Memenin lenfatikleri de bu fibröz destek çatısı içinde bulunurlar.

Mamografide, fibröz ve glandüler dokular genellikle memenin “fibroglandüler elementleri” olarak grup yaparlar. Mamografilerde Cooper ligamanları ve arterlere ait kalsifikasyonların meme kanserlerinde görülen spiküllerle karıştırılmamaları önemlidir.



Resim 2. Meme parankimin en küçük üniti olan terminal duktal lobüler ünitenin şematik görünümü izlenmektedir (19). Soldan sağa sırasıyla; Toplayıcı duktus – Laktiferöz sinus – Segmental duktus- ve TDLÜ

2.2.1.Vasküler Anatomi Arteriyel dolaşım

Meme dokusu kanını iki arteriyel kaynaktan alır;

1- A. Mammaria Interna’nın anterior perforan dalları memenin santral ve medial bölümlerini kanlandırır. Memenin arteriyel dolaşımının yaklaşık %60’nı oluşturur.

2- A. Torasika Lateralis memenin üst- dış bölümünü besler. Meme ayrıca interkostal arterlerden ve A. Torakodorsalis'ten de kan almaktadır (3).

Venöz dolaşım:

Memede yüzeysel venler areola etrafında ve derinin hemen altında geniş bir ven ağı meydana getirirler. Derin venler ise arterlere eşlik ederler.

Derin venler 3 grupta incelenir:

1- V. Mammaria Interna

2- V. Aksillaris

3- Interkostal Venler.

Posterior interkostal venler arkada vertebral venöz pleksusa açılır ve böylece meme karsinomu akciğerlere ulaşmadan retrograd akım yoluyla iskelet sistemine (vertebra, kafatası, pelvis vb.) metastaz yapabilir. Bunun dışında interkostal venler, azigos ven aracılığıyla V.kava superiora dökülerek lenfatiklere girmeden akciğere metastaz yapabilirler (3).

2.2.2. Lenfatik Drenajı

Meme lenfatik sistemi yüzeysel (deri lenfatikleri) ve derin (parankimal lenfatikler) olmak üzere iki lenfatik zincir şeklinde incelenebilir (12-17).

Yüzeysel drenaj (meme derisinin lenf akımı) :

Meme derisinin lenf damarları önce areola mammae bölgesinde pleksus subareolarisi oluşturur. Burdan başlayan akım iç tarafta sternal, yukarıda, koltuk altı ön bölgesi (pektoral) ve apikal, dış yanda koltuk altı ön bölgesi ve altta karın ön duvarı yolu ile karaciger lenf düğümlerine doğrudur.

Derin drenaj (meme parankiminin lenf akımı) :

Meme başı, areola ve parankiminden kaynaklanan bütün akımı içerir. Yüzeysel drenajı da içerecek şekilde iki ana ve bazı ek yollar aracılığı ile üstte ve altta koltuk altı ön bölgesi, apikal ve koltuk altı dış lenf düğümlerine ulaşır (8). Gerek yüzeysel, gerekse derin pleksustan çıkan lenfatik damarlar üç yolla regional lenf nodlarına ulaşır.

Aksiller yol: Subareolar pleksustan çıkan lenf damarları çeşitli seviyelerdeki aksiller lenf nodlarına ulaşır.

Transpektoral yol: Memenin derin pleksusundan çıkan lenf damarları pektoralis major adelesini delerek interpektoral (Rotter) gangliona ve infraklaviküler lenf nodlarına ulaşır.

İnternal mamarian yol: Subareolar pleksusun santral ve medial bölgelerinden çıkan bir grup lenf damarları ve derin pleksustan çıkan lenf damarlarının çoğu pektoralis major, minor ve interkostal kasları deldikten sonra mamaria interna lenf nodlarına ulaşırlar (18). Meme lenfatik drenajının büyük kısmı aksilla lenf nodu grupları yoluyla olur. Lenf nodu gruplarının sınırları kesin bir şekilde belirlenmiş değildir. Anatomistler beş lenf nodu grubu tanımlarken cerrahlar çoğunlukla altı istasyon belirtmektedirler (17). Bu gruplar aksiller ven grubu, mamaria eksterna, skapular grup, santral grup, subklaviküler grup ve interpektoral grup olarak sayılabilir.

Bir memenin lenfatik drenaj yolları metastaz ile bloke olmaya başladığı zaman karşı taraftaki göğüs duvarı cildine, memeye ve aksillaya retrograd akım mümkündür (13). Karşı meme cildinde görülebilecek bu bulgu transdermal metastaz olarak tanımlanmıştır (19).

2.2.3. Memenin Sinirsel İnnervasyonu

Torasik interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları duysal lifleri meme derisine, sempatik lifleri ise memedeki kan damarlarına ve meme derisi ile meme başının düz kaslarına uzanırlar. Tarif edilen sinirler memeye sempatik lifler taşır ancak salgı aktivitesi başlıca hormonal kontrol altındadır. Üçüncü ve altıncı lateral mamarian dalları memeyi, torasik interkostal sinirlerin dış yan dalları göğüs duvarının ön-dış bölümünü uyarır (5,7,8).

2.3. Meme Fizyolojisi ve Oluşan Histolojik Değişiklikler

Üreme çağındaki bir kadında her bir meme 15-20 lob veya segmentten oluşur (9,10). Memenin bu işlevsel yapı üniteleri fibröz bağ dokusundan bir destek doku ile çevrelenmiş ve birbirlerine sıkıca bağlanmıştır. Her bir lob 20-40 lobülünden oluşur ve her bir lobüldeki birçok laktifer kanal areolaya doğru birleşerek lobu drene eden ana süt kanalını oluşturur (9,11). Her bir lobül ise 10-100 adet asinüs içerir.

Parankimin en küçük birimleri salgı yapan asinüslerdir. Laktasyon dönemi dışında, memedeki asinüslerin gerçek bir salgı işlevi yoktur. Asinüsler birleşerek terminal duktus adındaki kanala açılır.

Asinüsler ve bu asinüslerin açıldığı terminal duktus bölümü (intralobüler segment) lobülü oluşturur. Terminal duktusun lobül içerisindeki proksimal bölümü intralobüler terminal dukt, lobül dışındaki kısmı ise ekstralobüler terminal dukt olarak iki bölüme ayrılır. Ekstralobüler terminal duktus kolumnar hücreler ile döşeli olup elastik doku ile çevrelenmiştir. İntralobüler terminal duktus ise küboid hücreler içerir ve çevresinde elastik doku bulunmaz (12).

Histologlar ekstralobüler terminal duktus ve lobülü birlikte Terminal Duktal Lobüler Ünite (TDLÜ) olarak adlandırmaktadırlar. Stromal fibröz doku dens interlobüler stromal fibröz doku ve damarları çevreleyen, lobüller içerisine uzanan gevşek fibröz stromal doku olmak üzere iki gruba ayrılır (13,14). Stromal fibröz dokunun büyük bölümü ekstrasellüler matriks yani fibroblastlar, kollagen ve hyalüronik asidden oluşur.

Dens interlobüler stromal fibröz doku kollajenden zengin, hyalüronik asidden fakirdir. İntralobüler ve periduktal stromal doku ise daha fazla hyalüronik asid içerir (13). Hyalüronik asid geniş hidrofilik bir molekül olup epitel hücrelerine pasif diffüzyonu düzenler, ayrıca hormon etkisi altındaki lobüllerin ve duktusların kolayca genişleyip kasılmalarına imkân verecek şekilde yumuşaktır. Dens ve gevşek stromal fibröz dokular arasındaki farklılık mamografik inceleme için önemli bir fark oluşturmaz çünkü her ikisi de mamografik olarak yaklaşık sıvı dansitesinde görülür.

Sonografik incelemede ise iki doku arasındaki farklılık ayrı eko özelliği gösterdiğinden önem taşır (14). Herbir ana laktiferöz kanal ve dalları bir lob veya segmenti drene eder. Ancak loblar kesin sınırlar ile ayrılmamıştır ve her bir kanal tarafından drene edilen alanın genişliği ve uzanımı kişiden kişiye değişkenlik gösterir.

Ana kanallar genellikle meme başına açıldıkları noktaya uyan meme kadranına doğru dallanma eğilimindedir. Ancak bazen beklenmedik şekilde ve birbirinden farklı iki kadran doğrultusunda da dallanabilirler.

Duktal sistemin tanımlanması ve anatomisinin anlaşılması meme kanserinde

multifokalite ve multisentrite kavramının da anlaşılmasını sağlar. Multifokalite tek bir duktal sistemden kaynaklanan odakları, multisentrite ise birden fazla duktal sistemden kaynaklanan odakları tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır (10).

Teorik olarak tüm segmentin çıkarılması nüksten korunmak için gereklidir. Ancak aynı duktusun dalları farklı kadranlara uzanabildiği için cerrahi olarak segmentler açıkça ayırt edilemez (12). Çoğu meme patolojisi TDLÜ“den köken alırken, daha büyük santral duktuslardan genellikle sadece intraduktal papillomlar ya da duktal ektazi periduktal mastit kompleksi gibi patolojiler gelişir.

Memelerin gelişmesi ve fonksiyonu, overler, sürrenaller, hipotalamus ve hipofizi kapsayan nöroendokrin sistemin etkisi altındadır. Östrojen, yağ kitlesini artırma, stromal dokunun gelişmesine ve kanal sisteminin proliferasyonuna neden olur. Progesteron ve prolaktin lobül ve asinüslerin gelişimini sağlar. Asinuslar çoğalıp büyür ve salgı yapacak nitelik kazanır. Süt salgısının kanalcıklara verilmesini sağlayan prolaktindir.

Meme, menstrüel siklus boyunca fizyolojik değişiklikler göstermektedir. Menstrüasyon siklusu başlamadan 3-4 gün önce memelerin büyüklüğü, yoğunluğu, yapısındaki nodüler odakların sayısı ve belirginliği artar. Bu nedenlerle, menstrüasyonun bir hafta öncesinden başlayıp, bitimine kadar geçen sürede sağlıklı bir meme muayenesi ve mamografik değerlendirme yapılamaz.

En uygun dönem, menstrüasyon başından itibaren sayılan 1-14.günler arasındadır. Gebelik ve laktasyon döneminde ise memelerde önemli birtakım değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler luteal ve plasental seks steroidleri, plasental laktojen, prolaktin, korionik gonadotropin gibi hormonların etkisi ile olur. Yağ dokusu azalırken, her bir lobülden çok sayıda salkım şeklinde salgı bezleri gelişir.

Bezlerdeki bu sayısal artış stromanın incelmeye ve itilmesine yol açar. Doğumla birlikte plasental hormonların etkisi ortadan kalkarken, hipofizden salgılanan prolaktinin etkisi ile laktasyon başlar (4,5,11). Laktasyondan sonra memede parankim kaybı ve fibröz doku artışı gelişir. Periduktal fibröz dokular kalınlaşır ve kanallar genişler.

Menopozal dönemde hormonal uyarının azalması ile birlikte meme

büyükliğünde ve yoğunluğunda azalma meydana gelir. Parankimal dokunun yerini yağ ve bağ dokusu alır (12). Alveolar ve epitelyal yapılarda azalma, periduktal fibrozis artımı, asinüs ve duktal yapılarda kistik genişlemeler ortaya çıkar. Östrojen ve progesteron preparatları kullanan kadınlarda memelerde yoğunluk artımı, duktal ve epitelyal yapılarda proliferasyon gelişir.

2.4. Memenin Radyolojik Anatomisi

Memenin yumuşak dokusunu ve patolojik değişikliklerini yansıtan primer görüntüleme yöntemi mamografidir. Memenin temel radyografik dansitelerini yağ dokusu, yumuşak dokular ve kalsiyum oluşturmaktadır. Mamografik olarak meme; kütanöz yapılar (deri, areola, meme başı), ciltaltı yağ tabakası ve glandüler tabaka olmak üzere üç bölümde izlenir. Areola, meme başı, cilt ve meme parankiminin hepsi yumuşak doku dansitesindedir. Ciltaltı ve destek yağ dokusu, yağ dansitesini oluşturur. Retromammar mesafe ile meme venleri de görülür. Venler cilt altı dokuda 2- 4 mm çapında uzun kürvilineer dansitelerdir ve yağlı memelerde daha iyi görülebilirler. Venöz patern genellikle her iki memede simetrik olup, her olguda farklıdır (15,16,17).

Arterlerin genç hastaların mamografilerinde seçilebilmeleri veya venlerden ayrılabilirmeleri zordur. Arterlerin kıvrımlı olmaları ve aterosklerotik kalsifikasyon içermeleri nedeni ile yaşlı veya orta yaşlı kadınların mamografilerinde izlenebilirler.

Mamografilerde lenfatik damarlar görülemezler. Ancak duktografi esnasında fazla miktarda kontrast maddenin enjekte edilmesine ve ekstrasvazasyona bağlı olarak lenfatikler oldukça ince ve dallanma göstermeyen lineer opasiteler şeklinde görülürler (16,17). Meme başı ve areola; uygun teknikle elde olunan mamografilerde meme başı mamografi parlak ışık ile incelenirken memeden öne doğru projekte olan yumuşak doku dansitesi olarak görülür. Bazı kadınlarda ise anatomik varyasyonla çökük veya içe çekiktir. Areola normalde santralde ve önde yumuşak doku dansitesi olarak görülür. Ancak çoğu kadında mamografilerde areola seçilemeyebilir.

Meme başı inversiyonu pubertede normalde görülebilir (17), benign formlar normal nipple pozisyonunun bir versiyonu olabilir veya emzirme, mastit ve abse formasyonlarını takiben oluşan subareoler parankim ve meme başı arasındaki fibröz dokuya bağlı oluşabilir. Yetişkin bir kadında akut olarak gelişen meme başı inversiyonu daima fizik muayene ve mamografi ile değerlendirilmelidir. Bu vakalarda meme kanseri

insidansı % 5-50 arasında görülebilir (19). Cilt, mammogramlarda memeyi saran yumuşak doku dansitesinde ince bir çizgi olarak görülür.

Normal mamografik cilt kalınlığı 0.7- 2.7 mm arasındadır. Meme cildinin en kalın kısımları medialde ve aşağıdadır (20). Cilt altı yağ dokusu; normalde memede cilt altında parankimi çepeçevre kuşatan yağ dokusu bulunur. Bunun dansitesi boylu boyunca uniform olmalıdır.

Yağ lobülleri arasında, meme parankiminden cildin iç yüzüne doğru uzanan ve eğimli seyir gösteren fibröz septalar (Cooper ligamanları) bulunur. Bunlar mamografik olarak en iyi cilt altı yağ dokusu içinde görülür.

Bunların kıvrımlı olmaları önemlidir, çünkü çekintiye uğramaları ya da kalınlaşmaları altındaki meme parankiminde olan bir patolojinin indirekt bulgusu olabilir (16,17).

Normal kadınlarda glandüler yapılar üst dış kadran ve subareoler alanlarda çoğunlukla simetrik olarak bulunur. Ancak belirli bir oranda herhangi bir patoloji olmaksızın parankimal dansite asimetrisi görülebilir (16,17).

Premenapozal nullipar kadınlarda glandüler yapılar çok fazladır ve meme volümünün büyük kısmını kapsar ve memeler daha dens görülür (21). Bu durumlarda yumuşak doku kitleleri, normal parankimal yapılarla örtülebilir. Postmenapozal kadınlarda glandüler yapıların involüsyona uğraması ve yağ dokusunun artmasıyla meme parankim dansitesi belirgin derecede azalır ve yağ dokusundan zengin memelerde yumuşak doku kitleleri kolaylıkla görülebilir (22). Mamografik olarak memenin yapısının değerlendirilmesinde glandüler ve stromal yapıların miktarına göre meme parankimi genel olarak 3 paterne ayrılır (22); Skleroze patern (Bİ-RADS- D), glandüler ve stromal yapılar fazla, yağ dokusu oldukça azdır. Bazen tüm memeyi kapsayan radyoopasite nedeni ile yağ doku alanları hiç yoktur. Mamografik incelemelerde yorumu en zor olan bu paternde izlenen memelerdir. Meme kanseri gelişiminde bir risk faktörü olarak mamografide parankim dansite artışının klinik öneminin minimal olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte parankim dansitesindeki artış yanlış negatif mamografi sonuçlarına neden olması açısından klinik önem taşır (23,24,25). Dens memelerde mamografik yorum güç olduğundan US etkin bir tanı yöntemidir.

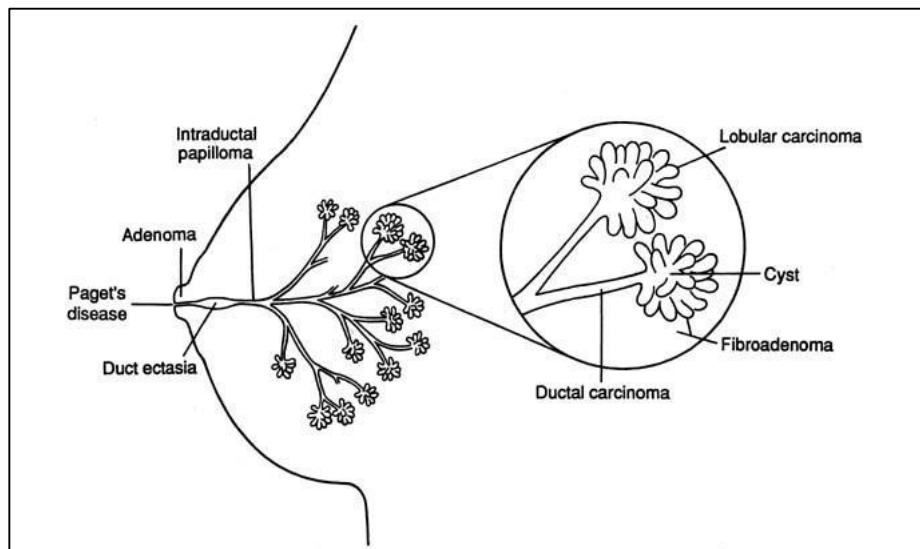
Liposkleroze patern (Bİ-RADS BVE C MEME YAPISI); eşit miktarlarda glandüler ve yağ dokusu içeren patern, fibroglandüler ve fibrokonjunktif doku opasiteleri memede iç ve arka kadran dışındaki alanda nodüleri retiküler, retikülonodüler ya da örtü tarzında radyoopasiteler oluşturur (22). Lipomatöz Patern (BİRADS A MEME YAPISI); fazla miktarda yağ dokusu ve ileri derecede az glandüler doku paterni nedeniyle memede belirgin radyolüsent görünüm izlenir (22).

2.5. Meme Hastalıkları

Memede görülen hastalıklar yerleşim ve tutulum lokalizasyonlarına göre gruplandırılırsa; Meme derisinde; epidermal ve sebace kistler, nörofibromatozis, Mondor hastalığı, steatositoma multipleks, inflamatuvar karsinoma, deri nekrozu, piyoderma gangrenozum, candidal intertrigo, herpes zoster enfeksiyonu (zona), sifiliz ve melanom görülen hastalıklardır.

Meme başı - areola kompleksinde görülen hastalıklar; Dermatit, meme başı adenomu, hidradenitis süpürativa, leomyom, paget hastalığıdır. Majör subareoler duktuslarda; Duktal ektazi, soliter papillomlar, papiller karsinom (26).

Terminal duktuslarda; Duktal hiperplaziler, multipl periferik papillomlar, radyal skar ve kompleks sklerozan lezyonlar, duktal adenom, duktal insitu karsinom, invaziv duktal karsinom, tübüler karsinom, müsinöz karsinom, medüller karsinom, invaziv kribriform karsinom, adenoid kistik karsinom, yassı hücreli kanser, metaplastik karsinom ve sekretuar karsinom görülebilir (26).



Resim 3. Meme patolojilerin en sık tipleri ve tutan yerlerini gösteren diyagram izlenmektedir (11) .

2.5.1. Memenin Benign Hastalıkları

2.5.1.1. Meme İnfeksiyonları

Mamografik bulgular infeksiyonlarda nonspesifiktir. Mamografik olarak mastitte görülen en sık bulgu, ödeme sekonder diffüz veya fokal cilt kalınlaşması ve trabeküler dansite artışıdır. Ağrı ve ödem nedeniyle olguda kompresyona tolerans azalır, bu da görüntüleme kalitesini sınırlar.

Abse odakları mamografide belirsiz sınırlı, kalsifikasyonu içermeyen, parankimden daha yüksek dansitede görülen radyoopak kitleler şeklinde izlenir. Apse içinde hava, nadir olarak görülür. US, fokal meme apselerinin saptanmasında ideal görüntüleme modalitesidir. Tedavi olarak US eşliğinde drenajı yapılabilir (35,36).

2.5.1.2. Fibrokistik Değişiklik

En sık görülen meme hastalığıdır. Kadınların büyük bir kısmında puberteden sonra gelişen parankimal bir değişikliktir. Klinik spektrumu oldukça geniştir. Asemptomatik olabilir, olgu ağrı, hassasiyet veya değişik boyutlarda memede ele gelen kitle şikayeti ile gelebilir. Fibrokistik hastalıkta fibröz bağ dokusunda aşırı bir proliferasyon, duktus epitelyumunda ve lobüllerde hiperplazi gibi değişiklikler görülebilir.

Bunlar ayrı ayrı veya hepsi bir arada bulunabilir. Fibrokistik hastalıktaki mamografi bulguları değişkendir (34). Kistlerin ön planda olduğu formlarda; kistler radyolojik olarak düzgün, yuvarlak, ovoid Şekilli ve keskin konturludur. Multiloküle kistler ise lobüle konturludur. Çok sayıda küçük kist, epitelial ve fibröz proliferasyonla birlikte olduğu zaman mamografilerde nodüler bir patern oluştururlar. Fibröz değişikliklerin ön planda olduğu şekillerde meme parankimi homojen ve yoğun görülür.

Meme kistleri meme lobüllerinden kaynaklanan içi sıvı dolu lezyonlar olup 35-50 yaş arasında perimenapozal dönemde oldukça sık görülmektedir. Kistlerin duvarında yarım biçiminde kalsifikasyonlar izlenebilir. Ultrasonografide basit kistler, keskin konturlu, tümüyle anekoik, ince duvarlı, internal eko veya septa içermeyen lezyonlardır (18). Meme kistleri kompresyonla şekil değişikliği gösterebilir.

Kistlerde posterior akustik şiddetlenme izlenir. İçerisinde ekoların görülmesi

komplike kist olduğunu düşündürür. Bu görünüm proteinöz materyale, enfeksiyona veya kanamaya bağlı olabilir. Kist içerisinde solid komponent olması intrakistik papillom, papiller karsinom veya hemorajik kisti düşündürür. Böyle lezyonlarda ince iğne aspirasyon biopsisi veya tru-cut biyopsi endikasyonu vardır (29,30,31).

Epitelyal hiperplazinin belirgin olduğu Şekillerde (terminal duktal hiperplazi ve lobüler hiperplazi) sklerozan adenozis denilen ileri aşamasında memede diffüz nodüler yoğunluk artışının eşlik ettiği dağınık küçük kalsifikasyonlar mevcuttur (26). İşte bu mikrokalsifikasyonlar, çok sık olarak in situ duktal karsinomlarda (DCIS) izlenen mikrokalsifikasyonlarla karışarak, ayırıcı tanıda zorluklara neden olurlar.

2.5.1.3. Adenozis

Sklerozan adenozis, terminal duktal lobüler ünite asinüs, myoepitelyum ve bağ doku değişiklikleri ile ortaya çıkan, benign proliferatif bir meme hastalığıdır. Klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak meme kanseriyle karışabilecek özellikler taşırlar. Ancak mamografilerinde benign kalsifikasyonlar olarak izlenebilecekleri gibi, bazı durumlarda şüpheli mikrokalsifikasyonlarla da karışabilirler ve en azından mamografik takip gerektirebilirler. Sklerozan adenozis ve mikroglandüler adenozis olmak üzere iki tipi vardır (26).

2.5.1.4. Duktal ektazi (Plazma Hücreli Mastit)

Etyolojisi bilinmemekte olup majör subareolar duktusların dilatasyonu ve duktusların koyu bir materyal ile dolması sonucu gelişir. Histolojik olarak periduktal inflamasyon ve periduktal fibrozis ile seyreder. Erken evredeki fokal kalsifikasyonlar, malign mikrokalsifikasyonları taklit edebilir. İleri evrede plazma hücreli mastit gelişebilir ve lineer duktal trasede ancak dallanma vermeyen çubuk benzeri sekretuar kalsifikasyonlarla sonuçlanır. Dilate duktuslar, US ile de saptanabilir.

2.5.1.5. Fibroadenomlar

Fibrokistik hastalıktan sonra en sık görülen meme hastalığıdır. Fibroadenomlar puberteden sonra ve genellikle 25-30 yaşından önce ortaya çıkan östrojene duyarlı yavaş büyüyen benign tümörlerdir. Gebelik ve laktasyon sırasında boyutları artarken, menapozdan sonra geriler.

Fibroadenomların histolojik olarak iki tipi vardır: bağ dokusunun duktus lümenine doğru proliferasyon gösterdiği intrakanaliküler tip, stromal doku proliferasyonun duktus lümeni dışında kaldığı perikanaliküler tip (32). Mamografilerde fibroadenomlar düzgün ve keskin konturludur. Küçük olduklarında (1-2 cm) yuvarlaktırlar ve kistlerden ayrılamazlar. Daha büyük boyutlu fibroadenomlar nodüler, oval veya lobüle konturludur (32), % 10-20 oranında birden fazladır. Fibroadenomlar dejenere olmaya başladıktan sonra stromal dokunun mukoid dejenerasyona ve hyalinizasyona gitmesi ile birlikte kaba kalsifikasyonlar görülür. Yumuşak doku komponenti kaybolunca geriye dejenere fibroadenomlar için tipik olan pop-corn tipi amorf ve kaba kalsifikasyonlar kalır (23,41). Ancak kalsifikasyon yeni başlamış çok küçük fibroadenomlar, mamografik olarak eşlik eden kitle de görülemeyeceğinden, mikrokalsifikasyonlarla karışabilir. Büyümüş fibroadenomlardaki kalsifikasyonlar ise mamografik olarak kolayca ayırt edilir ve sonografik olarak da heterojen eko paterni gösterirler (31,34).

2.5.1.6. Sistosarkoma Filloides

Malign potansiyel taşıyan, büyük, lobüle keskin sınırlı, homojen- heterojen eko yapısında solid kitledir. Intrakanaliküler fibroadenomun dev bir formudur. Fibroadenom ile farkı boyut ve hücre sayısıdır. Sistosarkoma filloides büyük kavernöz yapılar şeklinde kistik alanlar, dejenerasyon ve kanama odakları içerir (34). Çogu benign karakterde olup % 5 den oranda malign transformasyon gelişebilir.

2.5.1.7. İntraduktal Papillom

Papillom en sık subareolar alandaki geniş duktusların içerisinde gelişir. Memenin papiller lezyonları biyopsi yapılan benign memeneoplazmlarının % 10' undan daha azı ve meme karsinomlarının % 1- 2'sine karşılık gelir. Memenin papiller lezyonları benign veya malign olabilirler (35). En sık görülen benign papiller meme neoplazmı papillomadır. Soliter intraduktal papillom sıklıkla meme başı akıntısıyla ortaya çıkan, memenin yaygın benign neoplazmıdır. Klasik olarak konvansiyonel galaktografi ile tesbit edilir (36). Malign papiller lezyonlar ise papiller DCIS ve invaziv papiller karsinomadır. İntraduktal papillomun postmenapozal dönemde malign dejenerasyon riski vardır. Papillomlar bazen küçük punktat kalsifikasyonlar içerirler. Bu küçük kalsifikasyonlar malign mikrokalsifikasyonlarla karışabilir. Galaktografide

intraduktal papillomlar dilate duktusların içinde dolum defektleri ve duvar düzensizliği olarak ultrasonografide de intraluminal vejetasyonlar şeklinde görülürler. Soliter intraduktal papillomlarının tanısı non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olan MR galaktografiyle de konabilmektedir (34,36).

2.5.1.8. Lipom

Orta yaş grubundaki kadınlarda sık görülür. Yağ dokusundan oluşan benign lezyonlardır. Semptom vermezler, yumuşak veya sert, hareket edebilen kitle şeklinde palpe edilirler. Mamografide, iyi sınırlı, ince fibröz kapsülle çevrili, radyolüsen nodül, lipom için patognomoniktir (28). İçlerinde yağ nekrozu gelişmediği sürece kalsifikasyon içerdikleri son derece nadirdir.

2.5.1.9. Fibroadenolipom (Hamartoma)

Lipomun seyrek görülen bir varyantıdır. Lipomatö dokunun içerisinde fibröz ve adenomatöz doku proliferasyonları mevcuttur. Lezyon ince bir kapsülle çevrilidir. Mamografik olarak yuvarlak veya ovoid, keskin sınırlı ve düzgün konturlu, nonhomojen, içyapısı salam dilimine benzer, stromal meme lezyonlarıdır (15). Ultrasonografide konturları düzgün olup, içerdiği yağ ve glandüler komponentlere bağlı olarak heterojen eko paterninde kitleler olarak izlenirler (30,31). Genelde, fibroadenomlarda olduğu gibi mikrokalsifikasyonla karışabilecek kalsifikasyon içermeleri söz konusu değildir.

2.5.1.10. Yağ nekrozu

Lokal travma (operasyon, radyoterapi, redüksiyon mammoplasti) sonrası sık görülen benign bir lezyondur. Klinik ve mamografik olarak maligniteyi taklit edebilir. Mamografik olarak spiküle kitle, mikrokalsifikasyon veya parankimal distorsiyon görülebilir. DCIS'te görülen mikrokalsifikasyonlarla çok karışan kalsifikasyonlar üretebilirse de, tipik olan ve sık görülen bulgusu "yağ kisti" olarak da adlandırılan ve santralinde yağ dansitesi, periferinde ise kalsifik veya nonkalsifik çeperi bulunan kitle izlenmesidir (10).

2.5.1.11. Posttravmatik hematom

Hematomlar en sık memeye yapılan cerrahi müdahale veya biyopsilerden sonra görülür. Mamografide düzensiz konturlu bir kitle ile çevresindeki stromal dokuda yoğunluk artışı izlenir. Beraberinde cilt kalınlaşması ve trabeküler paternde kabalaşma da görülebilir. Daha ileri aşamalarında ise düzgün konturlu kitleye veya hemorajik kiste dönüşür ve makrokalsifikasyonlar sergilemeye başlayabilir; ancak malign tip mikrokalsifikasyonlardan hem morfolojik olarak hem de anamnezle kolayca ayrtedilebilir. Hematomlar genellikle bir kaç hafta içinde yerinde skar dokusu veya distorsiyon bırakarak kaybolurlar. Kalan skar dokusu da nadiren kalsifiye olabilir.

2.5.1.12. Galaktosel

Galaktosel, içerisinde süt dolu meme kistleridir. Süt veren veya hamile kadınlarda palpabl kitle izlenir; laktasyondan sonra yıllarca görülebilir. Multipl, tek taraflı ya da bilateral olabilirler. Tanı aspirasyonla konulur. Mamografide değişik dansitede düzgün yuvarlak kitleler şeklinde izlenir. Ultrasonografide iyi sınırlı anekoik kist görünümündedir. Posteriorunda akustik kuvvetlenme ve gölgelenme vardır (26).

2.5.1.13. Radyal Skar (Benign Sklerozan Duktal Lezyon)

Radyal skarın sklerozan adenozisin bir varyantı olduğu düşünülmektedir. Skleroz ve değişen derecelerde epitelyal proliferasyon, apokrin metaplazi ve papilloma formasyonu ile karakterizedir.

Radyal skarlar 1 cm üzeri büyüklükte ise kompleks sklerozan lezyon adını alır. Sklerotik bir merkeze uzanan tübüler çizgisel yapılardan oluşur. Lezyonun periferinde olan duktuslar fibrokistik değişiklikler gösterirler (26). Radyal skarın önemi radyolojik olarak tübüler meme kanserine çok benzemesinden kaynaklanır. Bazı yayınlarda bu iki patolojinin beraber olduğunu ve radyal skarların mutlaka çıkarılması gerektiği savunulmaktadır (12). Radyal skarın diğer spiküle malign lezyonlardan ayırıcı özellikleri santral radyolüsen alan içermesi, cilt ve meme başı retraksiyonu yapmamasıdır. Ancak bunlar malignite yönünden klinik Şüphe varlığında biyopsi gereğini ortadan kaldırmaz (4,5).

2.5.1.14. Fokal Meme Fibrozisi

Memenin fokal fibrozisi, skarlar veya diabet mastopatisi ile ilgilidir. Memeye yönelik girişimsel işlemlerden sonra oluşabilir. Fibrozis sıklıkla mamografi ve ultrasonografilerde nonkalsifiye lezyon şeklinde görülür (37).

2.5.1.15. Lenf nodları

Genellikle üst dış kadranda, aksiller kuyruk veya aksiller fossada görülürler. Bir lenf nodu, hilusunda bulunan yağlı doku varlığında, boyutuna bakılmaksızın, benign olarak kabul edilir. Mamografide iyi sınırlı, oval yapılar şeklinde izlenirler. Mamografi ve US ile yağlı hilusu gösterilemeyen lenf nodlarına yakın takip ve biyopsi gerekir (38).

2.5.2. Memenin Malign Lezyonları

Meme kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlar arasında sık görülen bir kanser tipi olup yaşam süresince oluşma riski 1/8 ile 1/20 arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletlerin’de her yıl 210.000’den fazla invaziv meme kanseri ve yaklaşık 35.000 in-situ karsinom olgusu saptanmaktadır. Yıllık insidansın artmasına karşın meme kanserine bağlı ölümler giderek azalmaktadır (31).

Mamografi çekimine bağlı genç yaşta tekrarlayıcı şekilde radyasyona maruz kalınması kanser riskinde artışa sebep olabilirken, 40 yaşın üzerinde anlamlı bir artış görülmemektedir. Hastaların % 4’ünde iki taraflı birincil tümörler vardır ya da sonradan ikinci bir primer tümör gelişir. Çoğu kanserler (% 90) duktus epitelinden, geri kalan küçük bir kısmı ise lobül epitelinden köken alır. Başka bir özellik belirtilmez ise „meme kanseri“ teriminde duktal kökenli bir karsinom anlaşılır. Duktal ve lobüler kanserlerin her ikisi de ayrıca sınırlayıcı bazal membranı penetre etmeyenler (non-invaziv) ve penetre edenler (invaziv veya infiltratif) olmak üzere ikiye ayrılırlar (40).

MEME KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLANMASI

Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması (40) :

1- İn situ karsinom

- İn situ duktal karsinom

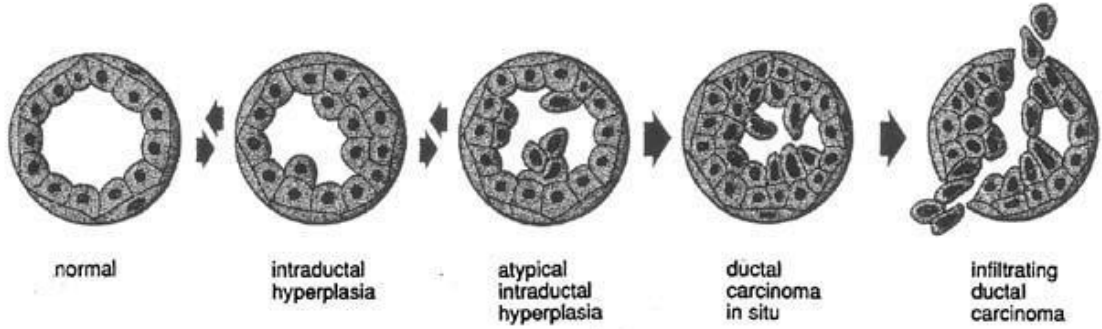
- İn situ lobüler karsinom
- 2- İnvaziv karsinom
 - İnvaziv duktal karsinom
 - İnvaziv lobüler karsinom
 - Tubuler karsinom
 - İnvaziv kribriform karsinom
 - Medüller karsinom
 - İnvaziv papiller karsinom
 - İnvaziv mikropapiller karsinom
 - Müsinöz karsinom
 - Apokrin karsinom
 - Sekretuar (juvenil)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

Karsinomlar meme malignitelerinin büyük bölümünü meydana getirirler (14). Sarkomlar ise oldukça nadir görülen meme tümörleridir. Karsinomlar duktus ve lobül epitelinden köken alırlar. Histolojik olarak meme karsinomları in- situ ve invaziv karsinomlar olmak üzere iki büyük grupta sınıflandırılırlar.

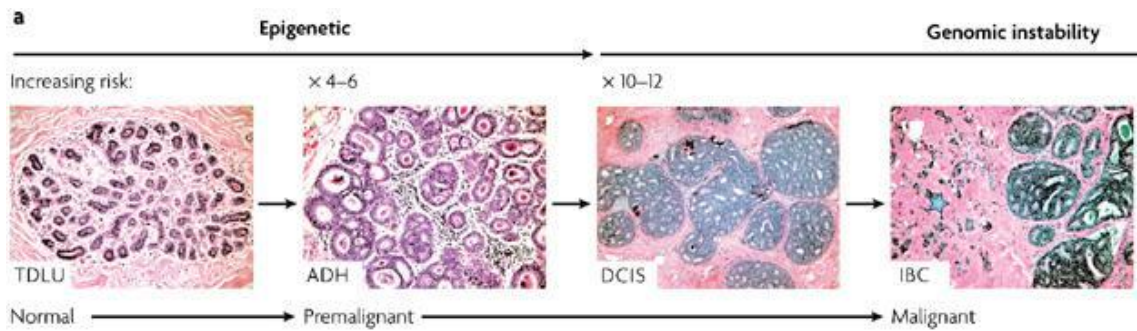
Non-invaziv meme kanserleri terim olarak epiteldeki malign dönüşümün bazal membranı aşmadığı ve henüz metastaz yapma yeteneği olmayan meme kanserlerini tanımlamak amacıyla kullanılır.

İnvazif kanserler ise bazal membranı aşarak stroma invazyonu oluşturmuş tümörlerdir. İnvazif tümörlerin vasküler yapılara ulaşarak metastaz yapma olasılığı vardır.

a)



b)



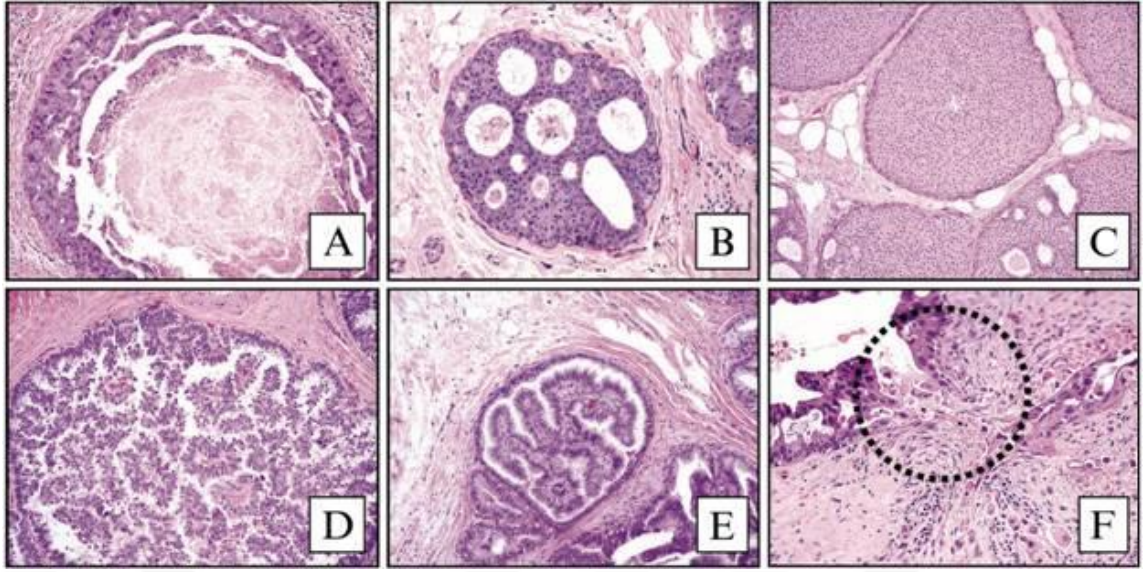
Resim 4. a) Duktal epitelyumun hiperplazisi veya atipisinin invaziv karsinomaya doğru potansiyel progresyonu izlenmektedir (28). b) Yukardaki şekillere karşılık gelen histopatolojik örnekler gösterilmektedir.

2.5.3. DUKTAL KARSİNOMA İN-SİTU (DCIS)

DCIS tüm meme kanserlerinin % 0.8- 5' ini oluşturur. En sık 40 -60 yaşlar arasında görülür (10). Mamografik taramanın yaygınlaşması ile birlikte DCIS saptanma oranı giderek artmaktadır (13) DCIS biyopsi sonucu rastlantısal olarak da saptanabilmektedir. Genel olarak DCIS'ler komedo ve nonkomedo DCIS olarak ikiye ayrılır (10,14,41). Bu konuda genellikle Van Nuys veya Holland sınıflaması kullanılmakta olup 5 tipte değerlendirilirler (14).

- 1) Komedo karsinom % 30-50,
- 2) Solid karsinom % 9-22,
- 3) Kribiform karsinom % 20-28,
- 4) Mikropapiller karsinom % 8-14
- 5) Papiller karsinom % 4-7

Sınıflandırmanın şekinden çok önemli olan DCIS'lerin hangi şeklinin invazyona ya da lokal nükse eğilimli olduğunun ortaya konulabilmesidir. Değişik kaynaklarda olguların %80-85'inde olguların mikrokalsifikasyon şeklinde ortaya çıktığı, kalan %15 olgunun ise yapısal distorsiyon, kitle veya asimetrik yoğunluk artışı şeklinde bulgu verdiği bildirilmektedir (10,14). Mamografide mikrokalsifikasyonlar, küme oluşturmalarına, boyutlarına, Şekillerine ve dağılımlarına göre değerlendirilir (13). DCIS ile ilişkili mikrokalsifikasyon paternleri farklı kaynaklarda farklı isimlendirmelerle adlandırılmaktadır (10,13,42). Özellikle komedo karsinomlar için duktal bir traseyi izleyen, segmental uzanım gösteren dens, lineer, dallanan tipte kalsifikasyonlar (casting tip) önem taşımaktadır (10). Komedo karsinomlar dışındaki yüksek nükleer gradeli DCIS olgularında daha az belirgin ancak kaba angüler, granüler tipteki (crushed stone tip) kalsifikasyonlar görülebilmektedir. Düşük-orta nükleer gradeli DCIS olgularında ise daha küçük ve düşük dansiteli granüler mikrokalsifikasyonlar görülebilir ve fibrokistik değişikliklerde görülen mikrokalsifikasyonlardan ayırt etmek güç olabilmektedir (14). Çoğu in-situ karsinomun karakteristik sonografik görüntüsü yoktur. Mamografide küme oluşturan mikrokalsifikasyonların gösterilmesi tek yöntemdir (13,43). Ancak sonografik inceleme seçilmiş DCIS olgularında avantaj sağlayabilir (10). MR incelemenin invaziv kanser saptama oranı %100'e yaklaşırken DCIS için bu oran daha düşüktür. Kontrastlı MR incelemede meme kanserleri artmış vaskülariteye (neo-anjiogenez) bağlı erken ve yoğun şekilde kontrast madde ile boyanır ve ardından tümör kapillerlerinin yüksek geçirgenliği ile ekstraselüler alanın tümör dokusunda normal meme dokusuna göre daha fazla olması nedeniyle kontrast kaybı görülür (43). Bu özellikler nedeniyle MR incelemede, sadece morfolojik özellikleri irdeleyebilen mamografi ve US'ye daha fazla bilgi edinilebilmektedir. Meme MR incelemede in-situ kanserlerin saptanmasında duyarlılığın invaziv tümörlere göre daha düşük olmasının nedeni; DCIS'nin MR davranışının oldukça değişken olmasıdır. DCIS'de belirgin tipik hızlı kontrastlanma veya yavaş ve düşük yoğunluklu benign tip kontrastlanma olabileceği gibi hiç kontrast tutulumu da görülmeyebilir. DCIS'nin kontrastlanma paternindeki bu değişkenlik DCIS içersindeki neovaskülarizasyon oluşumundaki değişkenlikten kaynaklanır. DCIS'den etkilenen duktusların çevresindeki stromada MR incelemesi ile saptanabilecek düzeyde bir neovaskülarizasyon oluşmayabilir (13).



Resim 5. DCIS'i temsil eden histopatolojik örnekler. (A) comedo/yüksek- grade; (B) non-comedo/düşük-grade kribriform tip ; (C) non-comedo/düşük- grade solid; (D) non-comedo/düşük-grade mikropapiller tip; (E) non- comedo/düşük-grade papiller tip ; (F) DCIS dışına çıkan tümör hücreleri komşu stomayı invaze etmiş görünümündedir.

2.5.4. Lobüler karsinoma in situ (LCIS)

Histopatolojik olarak terminal duktuslarda ve asinüslerde proliferasyonla beraber kohezyon kaybı ve az sayıda mitoz gösteren oval veya yuvarlak çekirdekli hücrelerdir. Lobüler karsinoma in situ çoğunlukla benign veya malign bir lezyona yönelik yapılan meme biyopsilerinde tesadüfen saptanır.

Tüm kanserlerin % 1-6'sını noninvaziv kanserlerin % 30 unu oluşturur. Multifokal ve bilateral olup genellikle mamografik ve klinik bulgu vermez. Lobüler karsinoma in situ saptanan hastalarda infiltratif duktal ve infiltratif lobüler karsinom gelişme riski normal popülasyona göre 9 kat daha fazladır (20,23,39,44).

2.5.5. İnvaziv meme kanserleri

Klinik bulgular, her iki memede asimetri, meme başı akıntısı, palpabl kitle, ciltte ve meme başında retraksiyon, tek taraflı meme başı ve areolada ekzamatiform lezyon veya ülserasyon, aksiller lenfadenopati görülür. Palpabl meme kanserlerinin %15'inde ise ağrı mevcuttur. Meme kanserlerinin tedavi planında aynı veya karşı memede ek bir odak saptanması önemli bir yer tutar. Primer tümörden farklı kadranlarda veya primer tümörden 4-5 cm uzaklıkta iki veya daha fazla tümör odağı varlığında "multisentrik"

tümörden söz edilir.

Memenin aynı kadranında ve tek bir duktal sistemde iki veya daha çok kanser odağı bulunduğunda "multifokal" tümörden bahsedilir."Bilateral" karsinom ise her iki memede kanser odağı bulunmasıdır. İnvaziv lobüler karsinomlar bilateral olarak %30'a yakın görülürler (10). İnvaziv lobüler karsinomlar, diğer invaziv meme kanserlerine oranla multifokal olma şansı daha yüksektir.

2.5.6. İnvaziv duktal karsinom

Duktal karsinomlar bazal membranı tahrip edip geçtiğinde infiltratif karsinom olarak adlandırılır. Meme kanserlerinin % 65- 75'inden fazlasını oluşturur (17,20). Prognozu en kötü olan meme kanseridir. Multisentrik veya bilateral olabilir. Epitelyal ve stromal komponentlerden oluşur. Fibröz stromal komponent tümörün karakteristik klinik ve mamografik özelliklerini verir. Mamografide spiküler uzantıları bulunan kitle lezyonu şeklinde izlenir. İnfiltratif duktal karsinom gross görünümüne göre Stellat ve sınırlı olarak ikiye ayrılır. Stellat (yıldız şeklinde) karsinomlarda aksiller metastazların daha sık olduğu saptanmıştır. İnfiltratif duktal karsinomların güneş şeklindeki görünimleri daha tipiktir ve tümörün çevresindeki fibrotik yanıtı dolaylı bunlar skirro karsinom olarak adlandırılmaktadır.

Skirro karsinomda fazla miktarda fibröz stroma ile elastin bulunur. Mamografilerde izlenen spikülasyonların bir kısmını bunlar meydana getirmektedir (32).İnfiltratif duktal karsinomlar klasik olarak US de düzensiz ve belirsiz konturlu, heterojen ve düşük ekolu kitle şeklinde izlenir. % 40- 60 oranında posterior akustik gölgelenme vardır (49,43).

2.5.7. İnvaziv lobüler karsinom

Meme malignitelerinin % 7- 10 unu oluşturur. Bilateral ve multisentrik olma sıklığı infiltratif duktal karsinomdan iki kat fazladır, % 20 oranında bilateraldir (26). Mamografilerde daha çok parankim yapısında bozukluk şeklinde görülür. Histolojik veya mamografik olarak infiltratif duktal karsinomu taklit edebilir. Mamografide özellikle belirgin kontur çizmeyen asimetrik dansiteler Şeklinde görülmekle beraber parankimal distorsiyon veya silik düzensiz sınırlı tümöral kitleler olarak ta karşımıza çıkabilirler.

Bu kanser türünde bazen mamografik olarak bulgu saptanamayabilir, ayrıca hastalar klinik olarak asemptomatik olabilir, böylece fizik muayene ve mamografi incelemelerinde gözden kaçırılabilir. Bu gibi durumlarda ultrasonografi gibi diğer teknikler kullanılmalıdır. Okkült lobüler kanserlerde son zamanlarda MR görüntüleme yöntemi ile lezyon gösterilebilmektedir (20,23).

2.5.8. Medüller karsinom

Tüm meme kanserlerinin %1'ini oluşturmaktadır. Tüm yaş gruplarında görülebilmekte beraber genç kadınlarda daha sık görülür. Olguların %40-60'ı 50 yaşın altındadır. Bu tümörlerin morfolojisi alışılmış meme kanserlerinin tam tersidir. Mamografide genellikle iyi sınırlı, yuvarlak veya oval kitle şeklindedir (17). Duktal tip kanserlere göre daha genç olgu grubunda görülür. 35 yaşından genç kadınlarda görülen meme tümörlerinin % 11'i meduller kanserdir. Düşük grade'li ve iyi prognozlu tümörlerdir. Mamografik olarak meduller karsinomlar genellikle yuvarlak ve oval, lobüle konturlu, kalsifikasyon içermeyen homojen dansitede kitlelerdir.

Ultrasonografik incelemede lobüle konturlu ve yer yer silik sınırlı olup, nisbeten homojen eko paterninde, posterior akustik siddetlenme gösterirler (38). Aksiller lenf nodları meduller karsinomlarda reaktif olarak büyüyebilirler ve bu durum klinik evrelendirmede yanıltıcı olabilir (14,20,23). Tipik medüller karsinomlar diğer invaziv karsinomlardan daha iyi prognoza sahiptir.

2.5.9. Müsinöz karsinom (Kolloid karsinom)

Genellikle ileri yaş kadınlarda görülürler. Tüm meme kanserlerinin % 1- 7" sını oluşturur (20). Genç yaş grubunda %1, 75 ve üzeri yaş grubunda ise % 7 oranında görülür (26). Tümör yavaş büyür ve gelişir, prognozu iyidir ve lenf nodu metastazı hemen hiç görülmez.

Mamografilerde oldukça iyi sınırlı kitleler seklinde izlenir. Düzgün konturlu, kalsifikasyon veya desmoplastik reaksiyon göstermeyen kitlelerdir. MRG bulguları tipik olup T2 ağırlıklı kesitlerde müsin içeriklerine bağlı olarak hiperintens görülürler ve kontrastlı kesitlerde yavaş kontrastlanma gösterdikleri bildirilmiştir (28,46). Kolloid kanser kitleleri ultrasonografide düzgün veya hafifçe düzensiz konturlu, posterior akustik siddetlenme gösteren homojen veya nonhomojen yapıda hipoekojen

lezyonlardır (22,4,9,20,47).

2.5.10. Tübüler karsinom

Meme kanserlerinin % 2 sini oluşturur. Tümör dokusunun % 75'i tübüler yapılardan oluşan infiltrate duktal karsinomadır (48). Tümör içerisinde tübül formasyonu izlenir (49). Prognoz oldukça iyidir. Uzun spikülasyonlar ve mikrokalsifikasyonlar içeren küçük tümörlerdir ve boyut ortalaması yaklaşık 1 cm bulunmuştur. Histopatolojik olarak tümör, yoğun elastik stroma içinde dağınık yerleşimli tübüllere benzeyen iyi diferansiye tümöral yapılardan oluşmuştur. Tübüller % 60 oranında mamografik olarak tespit edilen mikrokalsifikasyonlar içerirler. Tübüler karsinomların aksiller lenf nodu metastazları daha az görüldüğünden ve prognozu daha iyi olduğundan bu tip meme kanserlerinin erken teşhisi özellikle önemlidir (48). Patchefsky ve arkadaşlarının yaptığı tarama mamografi çalışmasında buldukları 636 meme kanser vakasının % 10'u tübüler karsinomadır (50).

2.5.11. İnvaziv papiller karsinom

Ortalama yaş 63- 67 dir. Seyrek görülen, iyi prognozlu bir tümördür. Kanlı meme başı akıntısı klinik bulgulardan biridir. Genellikle memenin santral bölümünde yerleşir, kistik değişiklikler ve hemorajik alanlar içerir. Mamografik bulgular tümörün intrakistik olup olmasına, eşlik eden DICS komponentinin varlığına göre değişkenlik göstermektedir.

İntrakistik papiller karsinomlar mamografik olarak çevresindeki kistin morfolojik özelliklerini yansıtır ve düzgün konturlu lezyonlar şeklindedir (27). Bazen intrakistik mural nodül içerisinde intraduktal komponente bağlı ince granüler mikrokalsifikasyonlar görülebilir (42).

2.5.12. Paget hastalığı (Meme başı karsinoması)

Paget hastalığı meme başının kronik ekzamatoid görünümü ile beraber santral duktal karsinomun bulunmasıdır. Paget tüm meme kanserlerinin % 1- 5'i oranında izlenir (59). Genellikle unilateraldir. Meme başında yanma, kaşıntı ve ağrı ile başlar. Hiperemi ve ülserasyon meydana gelir. Cilt lezyonu genelde derinde bulunan infiltratif veya intraduktal meme kanseri ile ilişkilidir. İleri yaşlarda siktir.

Mamografilerde meme başı ve areolada kalınlaşma, subareoler kitle, meme başında kalsifikasyonlar izlenir. Meme başının altındaki duktuslar dilatedir. MRG, klinik ve mamografik olarak saptanmayan kanserlerin gösterilmesinde etkin bir yöntemdir (50).

2.5.13. İnflamatuvar Meme Kanseri

Meme kanserleri içerisinde en letal form olan inflamatuvar meme kanser ilk olarak 1814 yılında Charles Bell tarafından memede kitle, ağrı ve kitlenin üzerindeki ciltte renk değişikliği olarak tanımlanmıştır. Dermal lenfatiklerde invazyon vardır. Primer ve sekonder olmak üzere iki tipte görülür. En karakteristik mamografik görünümü memede diffüz olarak artmış doku dansitesidir, cilt ve ciltaltı dokularının kalınlığında artışı izlenir. Meme başı retraksiyonu veya aksiller lenfadenopatiler izlenebilir (12, 23, 28, 31, 54).

2.6. Memenin Temel Görüntüleme Yöntemleri

2.6.1. Mamografi

Günümüzde meme kanseri taramasında en etkin inceleme yöntemi mamografi olup meme anatomisi ve patolojik süreçlere bağlı olarak anatomide oluşan değişiklikleri yansıtır. Mamografide görülen nodüler dansiteler lobüllere yani TDLÜ'lere, lineer dansiteler fibröz bantlara, kan damarlarına ya da süt kanallarına, homojen şekilsiz dansiteler fibröz dokuya, radyolüsen alanlar ise yağ dokusuna uymaktadır (42). Mamografi tarama ve diagnostik olmak üzere iki amaçla kullanılmaktadır (52,53).

Tarama mamografisi 40 yaş üstü kadın popülasyonunda erken evre meme kanserinin belirlenmesine yönelik bir tarama yöntemi iken diagnostik mamografi belirli meme şikayetleri olan hastalara uygulanır (53). Mamografide yumusak doku elemanlarının birbirinden ayrılması çok önemli olduğundan incelemeler düşük kv tekniği ile gerçekleştirilmektedir.

Mamografi cihazlarında 25-50 kv arası voltaj, 25-100 arası mA, 0,1-0,2 sn'lik süreler ve genellikle 0,1 ile 0,6 mm'lik fokal spotlar kullanılmaktadır. 100 mA kadar yüksek akımların kullanıldığı tüplerde döner anod mevcuttur.

Istenilen yumuşak doku kontrastını sağlayabilmesi için seçilen düşük kv'da etki spektrumu en fazla olan x-ışını tüpleri tercih edilmektedir. Bu özellikteki x-ışınını üretebilmek için anodta hedef madde olarak molibden bulunur. Molibden anodtan çıkan radyasyonun hemen tamamı karakteristik radyasyondur. Tüpün penceresinden çıkan x-ışını absorpsiyonunu minimuma indirmek için ise berilyum kullanılmaktadır (62).

Bir mamografi çekiminde alınan ortalama glandüler doz (OGD), meme dokusu kalınlığına, mAS değerine ve kullanılan film çeşidine göre değişmekle beraber ortalama doz 2,4 ile 1 OGD arasında değişmektedir. Aynı filmde 50 mm'den ince meme dokusu ile 50 mm'den kalın meme dokusu OGD karşılaştırıldığında aradaki fark 0,2 mGy'dir (59).

Teknolojik gelişmelere paralel olarak mamografide de konvansiyonel yöntemler yerlerini dijital yöntemler almaktadır. Dijital sistemlerin avantajları arasında, geniş bir x-ışını intesitesine doğrusal cevap vermesi, sistem gürültüsünün düşük olması, görüntü verilerinin toplanması, görüntülenmesi ve arşivlenme ayrı ayrı yapılması sayılabilir. Günümüzdeki uygulaması tam alan dijital mamografi (full field digital mammography) olarak isimlendirilir ve değişik yöntemleri vardır:

Sintilatör ve amorf silikon (a-Si) dioddan oluşan yassı-panel TFT bir matrisin üzeri a-Si diod ile kaplanmıştır. Sintilatör CsI: TI kristalleridir.

Sintilatör ve CCD'li çizgi (slot) tarama sistem Dar bir yarıktan çıkan ince bir ışık demeti ve karşısında bu demetle aynı anda hareket eden dar ve uzun bir dedektörle bütün meme taranır. Dedektör sistemi fosfor (sintilatör) ve ona fiberoptikle bağlı CCD'den ibarettir.

Fosfor talyumla aktive edilen sezyum iyodürdür. Sintilatör ve fiberoptik kablo ile bağlantılı geniş alan CCD Sistemde sintilatör (CsI: TI) ekran bir CCD kameraya fiberoptik aracılığı ile bağlanmıştır.

Amorf selenyumlu (a-Se) yassı-epitel: Doğrudan dijital dedektör sistemidir. a-Se doğrudan TFT üzerine yerleştirilir. a-Se, memeyi geçen x-ışınını doğrudan elektrona çevirir.

Foto - uyarılabilir fosfor plakları (komputerize radyografi) Dezavantaj olarak daha yüksek radyasyon dozu alınma olasılığıdır (28). Dijital mamografinin

konvansiyonel mamografiye olan üstünlükleri arasında görüntünün hemen değerlendirilebilmesi, film tekrarı ve olgunun tekrar çağırılma oranı azaltılması, günlük olgu sayısı yükseltilmesi, kaset -karanlık oda-banyo- film ihtiyacının azaltılması, düşük kontrastlı lezyonların saptanması, mamografik olarak tespit edilemeyen mikrokalsifikasyonların ortaya çıkarılabilmesi yer alır (56,57). Mamografide kraniokaudal (CC), mediolateral oblik (MLO) pozisyonlarda grafler alınır. Gerektiğinde lezyon alanı komprese ya da magnifiye edilebilmektedir. Her iki meme aynı zamanda çekilir ve karşılaştırmalı değerlendirme yapılır. Mamografi çekiminde kompresyon uygulamak önemlidir. Kompresyon ile hareket artefaktları önlenir, rezolüsyon artar, birbiri üzerine süperpoze olan dokular ayırılabilir ve tüm memeye eşit oranda ışın verilerek total radyasyon dozu azalır (28). BI-RADS - Mamografi BI-RADS Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından mamografi raporlanmasına ve veri toplanmasına standart getirilmesi amacı ile geliştirilmiştir. Amaç mamografi raporlamada ortak bir dil oluşturulması, yanlış anlamaların ortadan kaldırılması ve standart veri toplanmasının sağlanmasıdır.

ACR BI-RADS KATEGORİZASYON:

BI-RADS 0: Mamografik değerlendirme yetersizdir. Genel tarama mamografisinde kullanılır. Ek projeksiyon veya tetkik istendiği zaman verilmelidir.

BI-RADS 1: Negatif - Normal inceleme BI-RADS 2: Benign bulgular BI-RADS 3: Büyük oranda benign bulgular.

Kısa dönem takip önerilir. Bu kategorideki bulgular %2'nin altında malignite olasılığı içeren lezyonlar olmalıdır. Bu gruba giren 3 özellikli bulgu vardır. Bunlar kalsifiye olmayan yuvarlak solid kitleler, fokal asimetrisi ve grup yapan punktat kalsifikasyonlardır.

Takip sırasında büyüyen kitlelere biyopsi yapılmalıdır. İki yıl boyunca takipte değişiklik göstermeyen lezyonlar benign olarak kabul edilebilir. Klinik bulgular gerektirir veya olgu isterse biyopsi yapılmalıdır (58,59).

BI-RADS 4: Şüpheli bulgular. Bu kategori klasik malign bulgusu bulunmayan ancak kategori 3'e göre malignite olasılığı yüksek olan lezyonlara verilmelidir. Radyolojik uygulanımı tartışmalı olsa da bu kategori 4A-4B ve 4C olarak 3 alt

kategoriye ayrılmaktadır. Ancak gerçekte bu ayırım özellikle meme ultrasonografisinde uygulamaya açık olup, detaylara giremeyen bir tarama yöntemi olan mamografide kullanılmaması gerekmektedir.

BI-RADS 5: Yüksek oranda malignensi şüphesi. Bu lezyonlar %95'in üzerinde malignite şüphesi uyandıran lezyonlardır. Bulguları malignite için tipik olan lezyonlarda kullanılmalıdır.

BI-RADS 6: Kanıtlanmış malign lezyon. Daha önce biyopsi ile malign olduğu kanıtlanmış lezyonların değerlendirilmesi için uygulanır (60).

2.6.1.1. Mamografik Kitleler

Mamografik olarak iki farklı projeksiyonda görülebilen yer kaplayan lezyonlardır. Eğer bir lezyon tek planda görülebiliyorsa asimetri olarak isimlendirilmektedir. Kitleler değerlendirilirken şu özellikler göz önünde bulundurulmalıdır:

Boyutu 2- Morfolojisi

a- Şekil (yuvarlak, oval, lobüler, düzensiz)

b- Kenar özellikleri (belirgin veya keskin sınırlı, mikrolobüle, obskür, belirsiz, spiküle)

c- Dansite (yüksek dansiteli, glandüler doku ile izodens, düşük dansiteli yağ içeren veya içermeyen, radyolüsen)

3- Eşlik eden kalsifikasyonlar

4- Eşlik eden diğer bulgular

5- Lokalizasyon: Mamografik olarak saptanan bir kitlenin ayırıcı tanısında şekli, kontur özellikleri, dansitesi, boyutları ve lezyon sayısı göz önüne alınmaktadır. Benign lezyonlar genel olarak yuvarlak veya oval şekilli olurken malign lezyonlar irregüler görünümündedir. İyi sınırlı lezyonlar daha çok benign, spiküle lezyonlar ise daha çok malign olma eğilimindedir.

Ancak ayırıcı tanıda bu morfolojik özellikler arasında örtüşme bulunmaktadır.

Mamografide meme kanserinin en sık görülen prezentasyonu kalsifikasyonun eşlik etmediği kitleler olarak belirtilmiştir.

Stellat veya spiküle lezyonların büyük bölümü (%93) malign olmakla birlikte (İDK, değişik tipte İLK, tubuler karsinom), benign lezyonlar da (radial skar, travmatik yağ nekrozu, granüler hücreli tümör) bu tip kitle lezyonları oluşturabilmektedir. Pleomorfik veya amorf mikrokalsifikasyon içeren spiküle kitleler genellikle maligndir (67).

İyi sınırlı yuvarlak lezyonlar genel olarak kist, fibroadenom gibi benign lezyonlardan oluşsa da NOS İDK'ların % 10'undan azı, medüller, müsinöz ve papiller tip İDK, filloides tümör ve metastazlar da yuvarlak şekilli kitleler şeklinde görülebilmektedir.

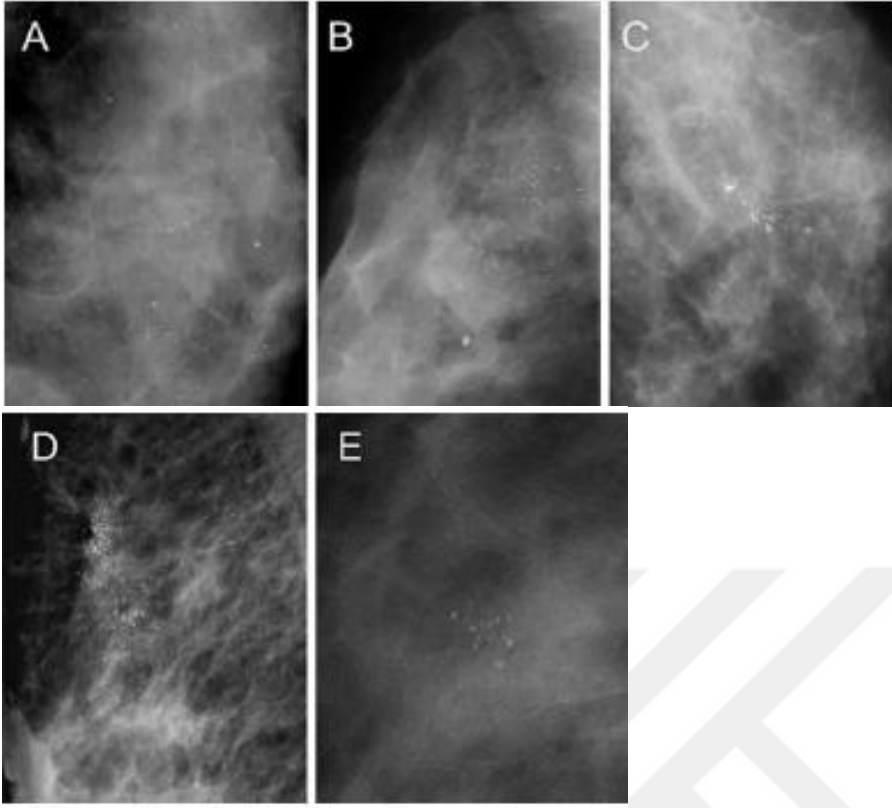
Yuvarlak şekilli, kalsifikasyon ve yağ içermeyen, eski incelemeye göre büyüyen ya da yeni gelişen palpabl bir kitle saptandığında lezyonun kist-solid ayrımının yapılmasında US inceleme oldukça yararlı olmaktadır.

Kalsifikasyonlar, yağ nekrozu, yumurta kabuğu tipi kalsifikasyonlar, kalsiyum sütü ve geniş distrofik kalsifikasyonlar yer almaktadır.

Ara grubunda: Amorf ya da kaba heterojen kalsifikasyonlar yer almaktadır. Bunlardan genişalan (yaygın) dağılım olanları BI-RADS 3, düzensiz şekilli ve kümeleşme yapanları BI-RADS 4 olarak kategorize edilir.

Yüksek malign risk grubunda: İnce pleomorfik kalsifikasyonlar, lineer ve/veya dallanan kalıp tipi kalsifikasyonlar yer almaktadır.

İnce pleomorfik kalsifikasyonlar BI-RADS 4, lineer ve/veya dallanan kalıp tipi kalsifikasyonlar BI-RADS 5 olarak kategorize edilir (35,52,53).



Resim 6. BI-RADS'a göre şüpheli mikrokalsifikasyonların dağılımı;

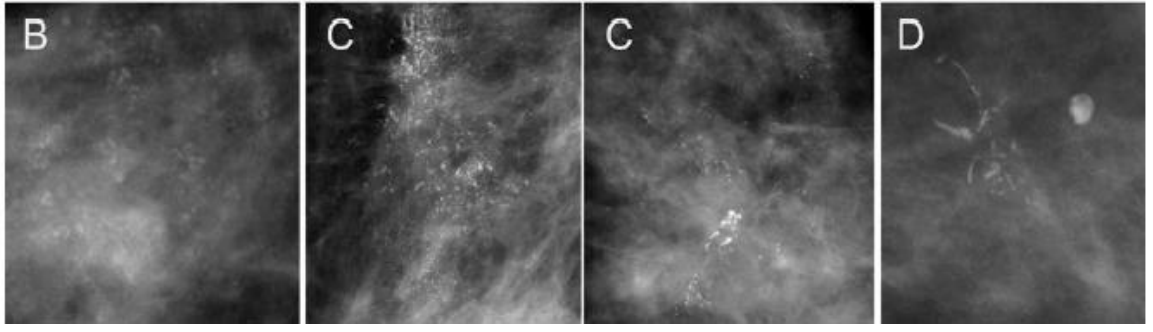
A) Diffüz, B) Bölgesel, C) Lineer, D) Segmental, E) Küme

Mamografide sadece mikrokalsifikasyon varsa Tabar algoritması Şu Şekildedir:

Muhtemelen benign (BI-RADS 3): Casting (Kalıp) tip değilse, pudra tozu tipte fakat dağınık ve yaygın ise, çakıl taşı tipte fakat az ise (< 5 adet /cm²), düzgün kenarlı olma eğiliminde, monomorfik ve dağınıksa mikrokalsifikasyonlar bu grupta yer almaktadır. Bu gruptaki hastalara 6-12 aylık mamografik takip önerilir.

Azşüpheli (BI-RADS 4): Pudra Tozu tip küme mikrokalsifikasyonlar, çakıl taşı tipi küme mikrokalsifikasyonlar yer almaktadır. Hedeflemesi kolay ise kor (tru-cut) biopsi, zor ise işaretleme sonrası eksizyonel biopsi önerilir.

Yüksek şüpheli (BI-RADS 5): Kalıp (Casting) tipi mikrokalsifikasyonlar olup, Nükleer Grade III DCIS (komedokarsinom) ile uyumludur ve kor biyopsi ile doğrulanıp mastektomiye hazırlık yapılır. Kalıp tipten sapmış, diğer tip mikrokalsifikasyonları da içeriyorsa orta ve düşük grade'li olasılığı mevcuttur .



Resim 7. BI-RADS’a göre orta ve yüksek Şüpheli mikrokalsifikasyonlar; B) Amorf – orta derecede Şüpheli, C) Pleomorfik, D) Lineer dallanma gösteren şekilleri virgül, çubuk, V, Y, T, L, gibi ise, multifokalite mevcutsa malignite riski yüksektir.

2.6.1.3. Diğer Mamografi Bulguları

Asimetrik tübüler yapı

Dilate tek duktus

intramamarian lenf nodu

Global asimetri

Fokal asimetri

Yapısal distorsiyon

Cilt kalınlaşması

Cilt retraksiyonu

Memebaşı retraksiyonu

Cilt lezyonu, nevüs ve sebace kalsifikasyonlar

Trabeküler kalınlaşma ve aksiler adenopati

Asimetrik yoğunlukların büyük bölümü varyatif asimetrik fibroglandüler dokuya aittir. Ancak invaziv lobüler karsinom sadece asimetrik yoğunluk şeklinde bulgu verebilmekte, bu nedenle de tanı gecikebilmektedir.

Mamografik asimetri diffüz büyüyen bir tümöre seconder gelişmişse genellikle palpabl olmalarına rağmen, lobüler karsinomlar fizik muayenede de palpabl fokal lezyonlardan çok dolgunluk veya yoğunluk artışı Şeklinde bulgu verebilmektedir.

US asimetri sebebini açıklamada ek yöntem olarak faydalı olabilmektedir. Hormon replasman tedavisi parankimal proliferasyona sebep olarak mevcut asimetrinin büyümesine veya yeni asimetrik yoğunluklar, kistler ya da solid lezyonlar oluşmasına neden olabilmektedir (16,27).

2.6.2. Ultrasonografi (US) ve Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)

Meme US incelemesi, mamografide tesbit edilen ve palpabl olan anormalliklerin tesbiti için mamografinin temel ek inceleme yöntemidir. US, yüksek frekanslı ses dalgalarının vücutta farklı yüzeylerden geçerken dokuların yapısına göre absorbe olması ya da yansıması sonucunda görüntü elde edilmesi esasına dayanır. İncelemede yüksek frekanslı lineer transduserler kullanılmaktadır. US'un en önemli üstünlüğü birden fazla planda inceleme yapabilmesi ve lezyonların eş zamanlı olarak değerlendirilebilmesidir. US'nin en önemli dezavantajı mikrokalsifikasyonları gösterememesidir. Ayrıca küçük hipoekoik tümörlerin yağ lobüllerinden ayrımı zordur, özellikle yağlı memelerde US'nin küçük tümörleri saptamadaki duyarlılığı düşüktür.

Bazı karsinomların meme parankimine göre izoekojen olmasıda sonografik olarak tanıyı güçleştirir. Bu nedenlerden dolayı US meme kanseri taraması için elverişli bir yöntem değildir. Mamografi ve US birbirlerini tamamlayan görüntüleme yöntemleri olup uygun endikasyonlarda birarada kullanılmalıdır (70).

Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) ile meme kitlelerinin vaskülarizasyonu değerlendirilerek benign/malign ayrımında yol gösterici olabilir. Kitleye periferden giren, tortüoze vasküler yapılar malignite açısından anlamlı kabul edilir. Ayrıca, spektral incelemede malign kitlelerde yüksek rezistanlı akım olduğu gösterilmiştir. Spektral incelemede en önemli parametre rezistif indeks (RI) değeridir. Yüksek RI değerleri maligniteyi gösterir. Ancak değişik çalışmalarda duyarlılık ve özgüllük değerlerinin farklılık göstermesi RDUS'nin malign-benign ayrımında güvenilir olarak kullanılmasını engellemektedir (71,72).

Ultrasonografik BI-RADS

Günümüzde ultrasonografi, mamografiye ek, tamamlayıcı bir standart görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ultrasonografinin duyarlılığı özellikle premenapozal hastalarda mamografiden daha yüksek bulunmu olup (89, 90), mamografide ve fizik muayenede saptanan lezyonların değerlendirilmesinde ve malign kitlelerin benign kitlelerden ayrımında yardımcı bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır.

Kolb ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mamografi tek başına dens meme paternine sahip hastalarda kanserin %48'ini saptarken, mamografi ve ultrasonografi birlikteliğinde kanserlerin %97'sinin saptandığı gösterilmiştir. Mamografi ve ultrasonografinin negatif olduğu durumlarda kanser olma olasılığının %3'ten az olduğu saptanmıştır (95).

Ultrasonografi ayrıca invazif karsinomaların, özellikle mamografide yanlış negatif sonuçların en sık nedenlerinden olma invazif lobüler karsinomların saptanmasında mamografiden daha duyarlı bulunmuştur.

Meme ultrasonografisinin yüksek oranda uygulayıcıya ve kullanılan cihaza bağlı olması, mikrokalsifikasyonların saptanmasında duyarlılığının düşük olması, yalancı pozitiflik oranının yüksek olması ve lezyon tanımlanmasında yorumcular arasında farklılık bulunması gibi sınırlılıkları bulunmaktadır.

Gelişen teknoloji ile birlikte ultrasonografinin benign ve malign kitle ayrımında kullanılması ve böylelikle gereksiz biyopsi oranlarının düşürülmesine yönelik ilgi giderek artmaktadır Bunun yanı sıra ultrasonografinin yüksek riski dens meme paternine sahip hastalarda tarama amaçlı kullanımının etkinliğine yönelik çok merkezli randomize çalışma (ACRIN 6666) halen devam etmektedir. 2008 yılında yayınlanmış ön sonuçlara göre bu hasta grubunda mamografinin tek başına kanser saptama oranı 1000 hastada, 7,6 iken ultrasonografi eklendiğinde bu oran 11,8'e yükselmektedir.

Ultrasonografik BI-RADS Terminolojisi

US'nin mamografiye ek olarak kullanılmasının yaygınlaşmasıyla, meme ultrasonografisinin klinik etkinliğinin artırılması, lezyon tanımlanması ve raporlamada kullanılan terminolojinin standardizasyonunu sağlamak amacıyla ACR tarafından 2003

yılında, mamografi için olduğu gibi ultrasonografi için de BI-RADS terimler sözlüğü geliştirilmiştir.

BI-RADS terimler sözlüğünde, ultrasonografide izlenen lezyonlar şekil, oryantasyon, kenar ve sınır özellikleri, ekopaternaleri, posterior akustik özellikleri ve çevre dokuda yol açtıkları değişikliklere göre standart bir terminoloji kullanarak tanımlanır ve mevcut şüphe derecesine göre mamografide olduğu gibi birden beşe kadar değerlendirme kategorilerine ayrılır.

3.Ultrasonografik BI-RADS terminolojisi.

1. Paralel olmayan yerleşim gösteren, düzensiz sınırlı, hipoekoik, solid kitle: Tanı: invaziv duktal karsinom.
2. Paralel yerleşimli, oval, iyi sınırlı, hipoekoik, solid kitle: Tanı: Fibroadenom
3. Yuvarlak, iyi sınırlı, hipoekoik, solid kitle: Tanı: Fibroadenom
4. Paralel yerleşimli, lobüler, iyi sınırlı, hipoekoik, solid kitle; Tanı: fibroadenom.
5. Paralel olmayan yerleşim ve posterior akustik gölgelenme gösteren, düzensiz sınırlı, hipoekoik solid kitle; Tanı: İnvazif duktal karsinom
6. Oval, anekoik, posteriorunda akustik güçlenme gösteren basit kist.
7. Paralel olmayan yerleşim gösteren, düzensiz sınırlı, çevresinde ekojenik halo bulunan, hipoekoik, solid kitle; Tanı: İnvazif tübüler karsinom.
8. Paralel yerleşim, oval, iyi sınırlı, heterojen, solid kitle; Tanı: Hamartom
9. Paralel olmayan yerleşim gösteren, sınırları belirsiz, izoekoik kitle: Tanı: İnvazif müsinöz karsinom.
10. Mikrokalsifikasyonlar; Tanı: Duktal karsinoma in-situ,
11. Solid görünümlü, genişlemiş duktuslar; Tanı: Duktal karsinoma in-situ,
12. Ciltte kalınlaşma ve tümör invazyonu; Tanı: İnvazif lobüler karsinom.

Yapılan birçok çalışmada solid meme kitlelerinin ayırımında kullanılan morfolojik özellikler tanımlanmıştır (Tablo 1)

Tablo 1. Ultrasonografik BI-RADS tanımlayıcıları

Lezyonların Ultrasonografi Tanımlayıcı	Benign Özellikler	Malign Özellikleri	Ara Özellikler
Kitlenin şekli	Oval	Düzensiz, yuvarlak	-
Oryantasyon	Cilde göre paralel	Paralel değil	-
Kitlenin kenarı	İyi sınırlanmış	Mikrolobüle, belirsiz, açılı, spiküle	-
Lezyon sınırı	Keskin sınırlı	Ekojenik halo	-
Eko patern	Anekoik, hiperekoik	Kompleks	İzoekoik, Hipoekoik
Posterior akustik özellik	-	Gölge, kombine patern	Güçlenme, Posterior akustik özellik yok

Kim ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kategori 4 ve kategori 5 lezyonların ayırımında şüpheli ultrasonografik bulgular ve bulgulara göre BI-RADS sınıflandırması önerileri tanımlanmıştır (tablo 2 ve 3) (104).

Tablo 2. Kim ve arkadaşlarına göre kategori 4 ve 5 ayırımında kullanılan şüpheli ultrasonografik bulgular

Sınıflama	Bulgu
Minör	Düzensiz şekil Spiküle kenar Mikrokalsifikasyon
Majör	Yuvarlak şekil Mikrolobüle, belirsiz, açılı kenar Dikey (antiparalel) Duktal uzanım Kompleks ekojenite Akustik gölge

Tablo 3. Kim ve arkadaşlarına göre ultrasonografik BI-RADS sınıflaması

BI-RADS Kategori	Tanımlama
1	Normal
2	Şüpheli bulgu yok, basit kist, hiperekojenite
3	Muhtemel benign
4	Şüpheli anormallik; bir veya daha fazla şüpheli bulgu, kategori 5'e dahil olmayan.
5	Malign: iki veya daha fazla majör şüpheli bulgu

BI-RADS Terimler sözlüğünde yer alan tanımlayıcıların PÖD'si hakkında yapılan çalışmalar sonucunda bunların mamografi ve ultrasonografide saptanan lezyonların benign-malign ayırımında yardımcı olduğu saptanmıştır.

Yapılan bazı araştırmalarda ultrasonografide kullanılan BI-RADS tanımlayıcıların spiküler kenar, şekilsiz biçim ve paralel olmayan oryantasyon malignite için yüksek PÖD'e sahipken, iyi sınır, oval şekil ve paralel oryantasyonun benignite için yüksek PÖD'e sahip olduğu bulunmuştur

Costantini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, BI-RADS'ın meme ultrasonografisine getirdiği kriterlerin raporda tam olarak uygulanması durumunda, benign lezyonlara yapılan biyopsilerin azaltılabileceği vurgulanmıştır.

Son dönemde ultrasonografik BI-RADS sözlüğünün kullanılmasında gözlemciler arasındaki değişkenliği değerlendiren çalışmalarda farklı radyologlar arasındaki uyumun iyi düzeyde olduğu ve BI-RADS'ın meme ultrasonografisinde kullanımının, lezyonların doğru ve tutarlı olarak tanımlanmasında, benign ve malign ayırımının yapılmasında ve böylelikle biyopsi endikasyonlarının daha net bir şekilde belirlenmesinde yardımcı olduğu saptanmıştır (7).

2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kesitsel MRG, iyonize radyasyon içermeyen, yüksek yumuşak doku kontrastı ile rezolüsyona sahip olan ve dinamik incelemelerin sonucu elde edilen verileri bilgisayar tarafından işlendikten sonra görüntüye dönüştürülmesi esasına dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Yüzeysel koil teknolojisi ve görüntüleme protokollerindeki gelişmeler ile MRG meme patolojilerinde tamamlayıcı bir yöntem olarak yerini almıştır. MRG, meme kanseri tanı ve tedavi yönetiminde yaklaşık olarak %90 duyarlılık oranı göstermekle birlikte düşük özgüllük oranlarına sahiptir. Yöntemin özgüllük oranlarını artırmak amacıyla farmakokinetik modelleme temeli ile yapılan dinamik incelemelerde %39- 83 arasında özgüllük oranları bildirilmiştir (65). Meme MR çekimlerinde intravenöz kontrast madde kullanılması gereklidir. Lezyonların kontrast madde ile farklı boyanma özellikleri sayesinde, sadece morfolojik bilgi veren diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla ek fonksiyonel bilgiler elde edilebilmektedir (6). Çekim protokolleri ve değerlendirme kriterleri açısından standartların henüz tam oturmamış olması MR incelemenin rutin klinik kullanıma girmesini yavaşlatmaktadır. Ancak son yıllarda yeni meme koillerinin ve biopsi cihazlarının kullanılır hale gelmesi, MR BIRADS kategorizasyon sisteminin ve buna bağlı olarak bulguların raporlandırılmasında gelişme sağlanmıştır. Meme MR'ın endikasyonları çeşitli kaynaklarda (27,64) farklı şekillerde belirtilmekle birlikte başlıca kullanım alanları şu şekilde sıralanabilir:

1. Mamografik ve sonografik olarak belirli bir kalıba oturtulamamış şüpheli lezyonların değerlendirilmesi veya tek bir projeksiyonda izlenen mamografik anormalliğin lokalizasyonu.

2. Meme koruyucu cerrahisi yapılan olgularda cerrahi ya da ışın tedavisi sonrası skar/nüks ayrımında yararlıdır. Ancak MR incelemesi ışın tedavisinden en az 16-18 ay sonra yapılmalıdır. Daha önce yapılan incelemelerde fibrozis, nüks tümöre benzer yalancı görünüm oluşturabilir.

3. Tümör tanısı konup, preoperatif dönemde multisentrik, multifokal ve kontralateral tümör varlığının gösterilmesi.

4. Negatif mamografi/fizik muayene bulgusu olup aksiller lenf nodu metastazları olan kadınlarda okült primer meme kanserinin saptanması

5.Lokal olarak ileri meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi öncesi

tümörün yayılımını belirlemede ve tedaviye yanıtın izlenmesi 6.Rekonstrüktif cerrahi ile silikon implant uygulanan olgularda süpheli meme lezyonlarının ve silikon bütünlüğünün değerlendirilmesi

7.Meme kanseri için yüksek riskli hastalarda (örneğin, BRCA1/2 mutasyon taşıyıcıları) tarama amacıyla.

Ancak yüksek risk grubunda olmayan genç kadınlarda MR inceleme yanlış pozitif sonuç verebileceğinden tavsiye edilmemektedir (60). Meme MRG incelemesinde, paramanyetik kontrast madde olarak Gadolinium (Gd) türevleri kullanılmaktadır (örn: Gd-DTPA veya Gd-DOTA). Gd içeren kontrast maddeler, yüksek hidrofilik karakter ve yüksek moleküler ağırlık nedeni ile intravasküler ve ekstrasellüler alana yayılırlar. Gd iyonları, T1 ve T2 relaksasyon zamanlarını azaltarak etki ederler.Böylece, T1 relaksasyon zamanının kısalması sinyal intensitesinde artışı, T2 relaksasyon zamanının azalması ise sinyal intensitesinde azalmaya sebep olur.

Memeye yönelik MRG incelemesinin dinamik olması nedeniyle yeterli dozda (0,1-0,2 mmol/kg Gd-DTPA veya Gd-DOTA) kontrast madde verilmesi ve ince kesit alınması (≤ 4 mm) işlemin başarı yüzdesini direkt olarak etkilemektedir. Yalancı pozitif sonuç alınmaması için menstrüel siklusun 7-17.günleri arasında uygulanması tercih edilmelidir (76,77). Lezyonların kontrast madde ile boyanma paternlerinin ortaya konabilmesi için MR incelemeler dinamik kontrastlı olarak yapılmaktadır.

Dinamik incelemeden kasıt aynı bölgenin zaman içinde ardarda birkaç kez görüntülenmesidir.Bu şekilde elde edilen bilgiye kinetik bulgular adı verilir. Meme MR’da üç tip kinetik eğri tanımlanmıştır ;

-Tip 1 eğri zaman içinde artmaya devam eden kontrastlanmayı, -Tip 2 eğri hızlı bir artış sonrası plato paterni gösteren kontrastlanmayı -Tip 3 eğri ise hızlı bir kontrastlanmayı takiben hızlı kontrast kaybını (wash-out) temsil etmektedir. Tanımlanan bu kontrastlanma tiplerinden tip 1 daha çok benign lezyonlarda, tip 3 daha çok malign lezyonlarda görülürken tip 2 kontrastlanma hem benign ve hem malign lezyonlarda görülebilmektedir. Kinetik değerlendirmede eğri tiplerinin yanısıra kantitatif olarak lezyonların kontrast madde ile boyanma miktarı da göz önüne alınır.

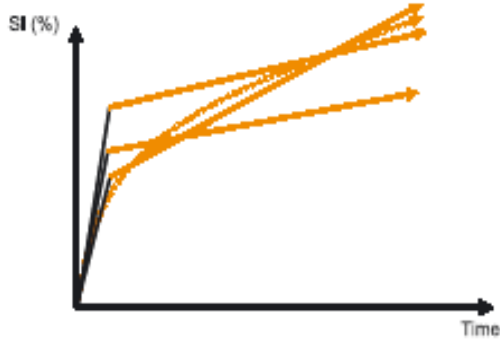
Kontrast madde enjeksiyonu sonrası sinyal intensitesinde %100'ün üzerindeki artış malignite açısından anlamlı olarak değerlendirilmektedir (79).

MR ile saptanabilen lezyonların kontrast tutulum paternlerindeki farklılığın esas olarak vasküler permeabilite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (80). Tümör dokusu, epitel yapısı normal olmayan, geçirgenliği yüksek yeni kan damarları oluşturur (neoangiogeneze). Bu nedenle kontrast madde normal vaskülarizasyona sahip dokulara göre tümör dokusunda daha fazla birikir ve ardından geçirgen damar yapısı nedeniyle hızla ekstrasellüler sahaya geçer. MR incelemede malignite için tipik bir bulgu olan wash-out'un (kontrast kaybı –kontrast yıkanması) fizyopatolojik temeli budur (36). Kitlesel olmayan kontrast tutulumlarının konfigürasyonu duktal sistemi takip ediyorsa duktal veya segmenter olarak tanımlanır.

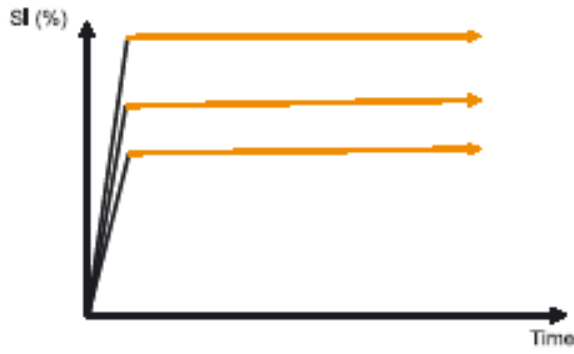
MR incelemede bu tip kontrast tutulumunun bulunması intraduktal bir patolojinin varlığına işaret etmektedir (DCIS, papillom v.b) (79). Duktal, ya da dallanma paterni gösteren ardışık nodüler (clumped) kontrast tutulumu da DCIS için tipiktir. Rejyonal ve diffüz kontrast tutulumları ise daha çok proliferatif değişiklikler gibi benign durumlarda görülür. Ancak multisentrik DCIS veya enflamatuvar tümörler ve memeyi diffüz infiltre eden tümörler de bu görünümü yapabilmektedir (78). MR incelemede kontrastlı kesitler dışında lezyonun T1 ve T2 özellikleri de değerlendirilebilmektedir. T1 ağırlıklı kesitlerde yağ dokusu kısa T1 zamanına bağlı olarak yüksek intensitede izlenir.

Fibröz ve glandüler doku ise sadece T1 özelliğine göre ayırt edilmemektedir. T2 ağırlıklı kesitlerde glandüler dokunun sinyal intensitesi orta derecededir. Yağ baskısız T1 ağırlıklı bir kesitte yer kaplayan bir lezyon komşu meme parankimi ile eş intensitede izleniyorsa meme kanseri açısından kuşkuyla karşılanmalıdır. Komşu meme parankimine göre daha düşük sinyal intensitesinde izlenen lezyonlar ise daha büyük olasılıkla fibroadenomları düşündürmektedir. MR incelemede invaziv karsinom bulguları histolojik subtipi göre farklılıklar gösterebilir. İnvazif kanser için tipik bulgu irregüler şekilli, irregüler veya spiküle konturlu, heterojen veya rim tarzında kontrastlanan, erken dönemde hızlı kontrast tutulumu ve geç dönemde kontrast kaybı gösteren kitledir.

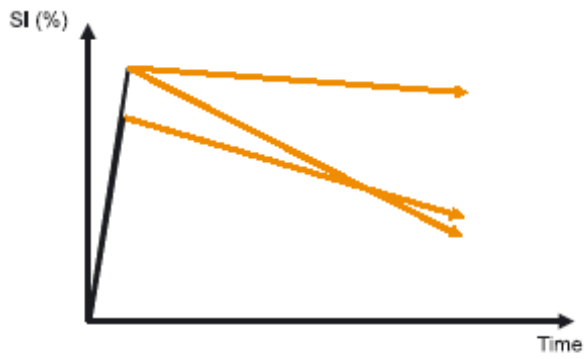
a)



b)



c)



Resim 8. Zaman - sinyal intensite eğrileri. a)Tip 1: Sinyal intensitesi tüm dinamik period boyunca artmaya devam eden (genelde benign). b)Tip 2: Erken evrede görülen kontrast tutulumu (pik) sonrası ara ve geç dönemde plato (belirsiz). c)Tip 3: Erken evrede görülen kontrast tutulumu (pik) sonrası, kontrastlanmada ani kesilme ve post-kontrast 2-3. dakikayı takiben sinyal intensitesinde kayıp (malign).

Medüller karsinomlar yuvarlak Şekli ve düzgün konturlu kitleler şeklinde görülebilmektedir. Lobüler tip invaziv karsinomlar ise sıklıkla irregüler kitle şeklinde izlenmesine rağmen asimetrik bölgesel kontrast tutulumu olarak da karşımıza çıkabilir. Ayrıca invaziv lobüler karsinomların ve müsinöz karsinomların yavaş ve düşük oranda kontrast tutulumu gösterdikleri bildirilmektedir

Meme MR incelemenin invaziv meme kanseri için duyarlılığı %100'e yaklaşmakta olup özgüllüğü %39-83 arasında değişmektedir. MR incelemede DCIS olguları hiç kontrast tutmayabildikleri gibi, düşük yoğunluklu ve yavaş, yada erken dönemden itibaren yoğun kontrast tutulumu gösterebilirler. Bu değişkenlik, DCIS olguları arasındaki neovaskülarizasyon farklılığından kaynaklanmaktadır (13).

Meme MR'da ayırıcı tanıda göz önüne alınması gereken, şüpheli kontrast tutulumu gösterebilecek benign lezyonlar içerisinde fibroadenomlar, fibrokistik değişiklikler, radial skar, postoperatif skar dokusu, yağ nekrozları, enflame kistler sayılabilir.

2.6.4.Termografi

Dijital kızılötesi termal görüntüleme (DITI), vücut yüzeyinden yayılan kızılötesi radyasyonu ölçümleme yoluyla vücut ısısını kaydeden non-invaziv, temassız bir sistemdir. Tıp alanında kullanımı, tümörlerin kan akışı, anjiyogenezi ve metabolizma hızında artışa dayanmaktadır (65). Bu kızılötesi "sıcak noktaları" ve gradyanları saptamak, patolojiyi saptama ve tanı koymaya yardımcı olabilmektedir.

Kızılötesi termografi dünyada 1960'lerden beri tıbbi teşhis alanında kullanımdadır ve 1982 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından meme kanserinin teşhisinde birleşik araç olarak kullanılması kabul edilmiştir. Bununla birlikte, uygulanabilirliği bir önceki görüntüleme teknolojisinin ısı çözünürlük kapasitesi, prosedürleri uygulamak için gereken hacimli ekipmanlar ve bilgisayar analitik araçlarıyla sınırlıydı. O zamandan bu yana, dijitalleşmiş yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve ileri teknoloji ürünü yapay zekaya dayanan sinir ağı görüntüleme analizleriyle birlikte kızılötesi termal görüntüleme teknolojisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Geçmişte kızılötesi emisyonu ölçümleyen ekipmanlar sıcaklık değişimini yalnızca 0,5°C 'den 1°C'ye kadar ayırtılabiliyordu. Bazı makinelerin likit nitrojene ihtiyacı vardı, hatta bazıları hasta teması gerektiriyordu - ısıyı saptamak için

hastaların memelerine yerleştirilen özel bir likit kristali gerektiren çok daha ilkel bir teknolojiydi. Günümüzün dijital kızılötesi termografi kameraları ise 0.08°C'de veya daha düşük ısı değişimlerini kaydedebilmekte ve herhangi bir hasta kontağı gerektirmemektedir. DITT'ler artık tıp alanında önemli etkilerde bulunma kapasitesine sahiptir.

Kızılötesi radyasyon mutlak sıfır üstünde ısısı olan nesnelerden yayımlanmaktadır. Bir kızılötesi kamera, deriden yayımlanan kızılötesi ısı enerjisini saptamak için kullanılabilir. Kaydedilen enerji miktarı, enerji sinyaline dönüştürülerek diğer parametrelerle birlikte, nesnenin asıl sıcaklığını ölçmek için kullanılır (68,69). İnsan vücudu ısı enerjisini deri yüzeyinden yaymaktadır ve insan derisinin emisivitesi 0.98'dir. Dolayısıyla, doğru sıcaklık değerleri deriden yayılan kızılötesi radyasyon ölçümlerinden elde edilebilir. (68). Kızılötesi termografi, bir vücut yüzeyinden yayımlanan 0.8 m ve 1.0 m arasındaki dalga boylarındaki kızılötesi radyasyonu kullanarak o vücudun sıcaklık dağılımını kaydeder (68). Elde edilen bu bilgiyle görüntülenen nesnenin yüzeyindeki sıcaklık dağılımına dair görsel bir harita veya bir termogram çıkarmak mümkündür (68). Modern kızılötesi kameralar 0.025°C'ye kadar düşebilen sıcaklık farklılıklarını saptayabilecek duyarlılığa sahiptir. (69)

Kızılötesi meme termografisi meme dokusu kompresyonu veya radyasyon maruziyeti içermeyen non-invaziv bir prosedürdür ve fizyolojik işlevin değerlendirilmesi ile meme dokusuna ait yüksek çözünürlüklü sıcaklık ölçümleri yoluyla işler. Meme kanseri risk değerlendirme aracı olarak termografi, FDA tarafından 1982 yılında Amerika'da onaylanmıştır. Meme kanseri için bir görüntüleme aracı olarak termografi 1956 yılında ortaya çıkmış ve zamanında tıp uzmanları tarafından geniş ölçüde kabul görmüştür (72). Bununla birlikte, bu kabul Feig ve ark (72) tarafından yazılan ve termografinin duyarlılığını meme kanseri saptamasında kullanılan diğer yöntemlerle kıyaslayan bir raporun ardından hızla sona ermiştir. Bu çalışmanın Meme Kanseri Saptama ve Gösterme Projesi'nde (BCDDP/MKSGP) yer alan sonuçları, termografinin sadece %39'luk bir duyarlılık ile %82'lik bir spesifiklikle ultrason ve mamografinin ardından üçüncü geldiğini göstermiştir (73). Yine de termografi üzerine çalışan bazı araştırmacılar MKSGP çalışmasını termografi prosedürleri, görüntüleri ve yorumları açısından kalite kontrolü eksikliğiyle (74). 1977'de bu raporun ortaya çıkmasının ardından, tıp dünyası termografiye olan ilgisini büyük ölçüde kaybetmiş ve

çalışmalarını mamografiyi geliştirmeye yöneltmiştir.

Geçmişte termografi kızılötesi termogramlar, plaka termogramlar ve likit kristal görüntüleme gibi tekniklerle sınırlıyordu. Bunlar günümüzdeki araştırmacıların faydalandığı bir tür bilgi kaynağı oluşturmuş olsa da yüksek duyarlığa dair tutarlı sonuçlara ulaşılmamıştır. Kullanılmaya başladığı günlerden beri termografinin meme dokusundaki anormallikleri saptamak üzere yapılan meme yüzeyindeki sıcaklık ölçümlerinde kullanılması ve teknolojik gelişmeler termografinin duyarlılığında artışa yol açmıştır. 1970'lerin termografi üzerine çalışan en önemli araştırmacıları yaptıkları ortak bir çalışmada termogramları yorumlamak için çeşitli kriterler bulmayı başarmıştır. Bunların arasında bir ya da yarım meme kadranı içeren difüz ısı desenlerinin; termogramdaki asimetric fokal sıcak noktaların veya areolarsıcaklık artışının teşhis edilmesidir(74). Head ve ark.'ne(75) ait bir analiz aynı zamanda periareolar sıcaklık, kan damarı uyuşmazlığı ve global difüz ısı deseninde artışları da içermektedir. Standardize prosedürler de bu sırada uygulanmaya başlamıştır.

2.6.4.1.Termografi Nasıl Uygulanır?

Laboratuvar Prosedürleri

Görüntüleme odasındaki sıcaklık ve nem kontrolü 18°C ve 25°C arasında sabit bir sıcaklık aralığında tutulmalı tutulmalıdır (68,70). Güneş ışığını içeri alan pencereler tarafından üretilen potansiyel ek ısı kaynakları, bilgisayar ekipmanları ve bu tür cihazlar tarafından üretilen ek ısı termal artefaktları düşürmek için görüntüleme odasının dışında tutulmalıdır. Klimalardan gelen cereyanlar ve hava akımları, prosedürü olumsuz yönde etkileyecek ek fizyolojik stres ihtimalini düşürmek için hastadan uzak tutulmalıdır (68).

Hasta Prosedürü

Meme hastalıkları, tedavi öyküleri ve kullanılan ilaçlarla ilgili anamnezformu doldurduktan sonra hastaların aydınlatılmış onamları alındı. Ardından, meme yüzeyinin ısısının oda sıcaklığına (18°C - 22°C) düşmesi için hastalar özel soğutulmuş işlem odasına alınarak bele kadar soyunmaları istendi. Meme cilt ısısının düşmesi için görüntüleme için 15 dakika beklenmektedir.

Tarama için hastadan kamera önünde yaklaşık 3 metre uzaklıkta kollarını başına kaldırması istenmekte ve bu sırada meme üç açıdan (önden ve iki oblik açıdan) çekilmektedir. Bir sonraki adım olan "soğuk test"te ise hastadan her iki elini bir dakika boyunca 10°C soğuklukta suya sokması istenmekte ve üç görüntü tekrar alınmaktadır (77,78). Meme dokusu kızılötesi kamerayla elde edilen termal desenler sergilenmektedir. Görüntülerde elde edilen bu desenler eğitimli bir radyolog tarafından yorumlanmaktadır. Görüntüleme prosedürünün bir parçası olarak soğuk testi dahil etme gerekliliği son zamanlarda sorgulanmaktadır. 2004 yılında Amalu (78) bir literatür taraması yaparak "soğuk test" sonuçlarının hastanın klinik takip sürecini değiştirecek ek bilgi sağlamadığını belirtilmiştir. Biz buradaki çalışmada "soğuk test" uygulamadık.

Eğitimli bir radyolog termograf görüntüsünü spesifik termal özellikler açısından inceleyecektir. Termal özelliklerin kullanılması için meme hastalığının özelliklerine bağlı olarak semptom ve kriterlere ayrılmalıdır. Tüm örneklerde bir kontrol referansı olarak karşı meme kullanılmaktadır. Hoekstra'ya (79) göre termolojik işaretleri şunlardır:

- Asimetrik ve hipertermik vasküler desenler
- 2.5°C'lik değer farkı olan fokal desenler
- Vasküler desende asimetrik ve atipik karmaşıklık
- Periareolar bölgeyi veya tüm memeyi kapsayan asimetrik ve difüz hipertermi desenleri (2°C'lik değer farkı)
- Anormal fiziksel kontür boyunca lokalize ısı (uç işaret)
- Otonom test prosedürüne karşı adaptif tepki yoksunluğu

Isı deseninde anlamlı kriter özellikleri şunlardır:

- Yabancı veya karmaşık vasküler özellikler
- 3°C'lik değer farkından büyük hipertermik fokal desenler

- Vasküler desende asimetrik ve anormal karmaşıklıklar
- Memenin birden fazla kadranında asimetrik ve anormal fiziksel kontürler
- Bu ısı deseni işaretlerinin herhangi bir şekilde birleşimi

2.6.4.3. Alta Yatan Patoloji Belirtisi olan Termal Değişimlerin Biyolojik Temelleri

Kan vücuttaki sıcaklık değiştiren temel sıvıdır. Dolayısıyla termografi tarafından tespit edilen patolojiler genellikle kan perfüzyonundaki değişimlerle ilişkilendirilmektedir. Gautherie ve ark (81) normal meme dokusunda sürekli bir termal iletkenlik pozitif eğrisi olduğunu ve buna göre sıcaklığın deriden derin dokuya doğru derece derece doğrusala yakın bir oranda arttığını bildirmektedir. Buna karşılık, kanserli lezyona sahip memede termal iletkenlik bir çan eğrisine benzemektedir. Bunun gibi doğrusal olmayan bir sıcaklık profili bulgusu, meme dokusunda yüksek ölçülerde ısı yayan bir lezyon olduğuna işaret etmektedir. Anbar (80)"deri sıcaklığının anormal davranışının iki temel modalitede kendini gösterdiğini" tespit etmiştir: "Birincisi, deri yüzeyindeki sıcaklığın uzamsal dağılımında patolojik değişimler, ikincisi ise dinamik sıcaklık davranışında patolojik değişimler (örn. ısınma, soğuma veya derinin ikincil bir bölgesinde periyodik soğuma)" Bu değişimleri açıklayan bir dizi ihtimal vardır ve bunlara anjiyogenez, nitrik oksit salınımı, enflamasyon ve östrojen etkisi de dahildir.

Anjiyogenez

Endokrin değişimleri, enflamasyon ve tümörlerin varlığı meme sıcaklığı ve vaskülarizasyonu üzerinde modifikasyonlara neden olmaktadır (84). Kanser tümörleri büyümek için gerekli besinleri ve oksijeni almak üzere kan damarları geliştirmelidir. Bu kan damarları patolojik anjiyogenez süreciyle gelişir ve kanser tümörüne özel bir kan akışı sağlar. Bu patolojik ve düzensiz anjiyogenez sürecinde düz kas hücrelerinin yokluğu kan damarlarının normal bir şekilde vazokonstriksiyona uğramasını engeller (85). 1996'da Gamagami tarafından kızılötesi görüntüleme tekniğiyle yapılan bir anjiyogenez çalışmasında, hipervaskülarite ve hiperterminin non-palpabl meme kanserlerinin %86'sında gösterebileceğini bulgulamıştır (84). Yahara ve ark kontakt termografi kullanarak,

tümörü çevreleyen dokuda bir sıcaklık artışının kadınlarda yüksek kanser riskiyle ilişkili olduğunu bildirmektedir (85).

Nitrik Oksit

Nitrik oksit vücutta damar genişletici bir maddedir (84). Bağışıklık sistemindeki beyaz hücreler bir savunma mekanizması olarak nitrik oksit üretmektedir. Meme kanseri de dahil olmak üzere diğer kanser hücrelerinin de nitrik oksit ürettiği kanıtlanmıştır (88). Nitrik oksit bu hücreler tarafından kanserli hücrelere besin ve oksijen dağıtımını arttırmak üzere lokal bir vazodilatör olarak kullanılmakta, bu şekilde lokal sıcaklığı artırılmaktadır.

Enflamasyon

Enflamasyonun varlığı ısıda lokal artışlar meydana getirebilecek bir başka mekanizmadır. Enfeksiyon veya yara iyileşmesi vakalarında olduğu gibi, kanser kendi koşullarını oluşturarak vazodilasyona ve enflamasyon sürecini kapsayan kan ve çeşitli hücrelerin hızlı göçüne yol açmaktadır.

Östrojen

Östrojen de lokal nitrik oksit üretimini arttırarak vazodilasyona aracılık edebilmektedir. Bu yüzden östrojen dengesizlikleri östrojene duyarlı dokularda vazodilasyona yol açmakta, böylece lokalize sıcaklık değişimlerine neden (89)olabilmektedir.

Termografi Duyarlılığı

1960'lar ve 1970'lerde yapılan ilk klinik deneyler termografinin meme kanseri saptama kapasitesinin %84-%95 arasında gerçek pozitif oranı ve %6-%13 arasında yanlış pozitif oranı olduğunu göstermektedir (74). Head ve ark (89) tarafından yapılan bir çalışma, Elliott Mastoloji Merkezi'nden gelen ve 1973'ten itibaren meme muayenelerinin bir parçası olarak kızılötesi görüntülemeye alınan üç farklı grup hastayı incelemiştir. Hastaların tümü meme kanseri teşhislerinden en az bir sene önce kızılötesi görüntüleme işleminden geçirilmiştir. 1. Grup meme kanserinden hayatını kaybeden 126 hasta, 2. Grup meme kanseri tanısı konulan 100 hasta, 3.Grup ise çeşitli mastopatilere sahip fakat görüntüleme sırasında meme

kanseri tanısı konulmamış 100 hastadan oluşmuştur. Kızılötesi görüntülemeye karşı sonuçların retrospektif analizinde 1.Grup'taki hastaların %88'inin, 2.Grup'taki hastaların %65'inin ve 3.Grup'taki hastaların %28'inin kızılötesi görüntülerinin anormal olduğu bulgulanmıştır.

Mamografik olarak şüpheli lezyonları ölçümlemek üzere kızılötesi görüntülemenin etkinliğini değerlendiren Parisky ve ark'ın 2003'te yaptığı çalışmada, termografinin %97 duyarlılığı ve %25 pozitif belirleyicilik değeri olduğu bulgulanmıştır. Bu çalışma meme biyopsisi önerilmiş olan 875 şüpheli mamografik lezyonu değerlendiren 4 senelik bir klinik deneydir (96).

Ville Marie çalışması, Kapsamlı Meme Merkezi'ne başvurmuş 100 hasta üzerinde yapılmış ve şu kriterleri karşılamıştır: (1) klinik muayene, mamografi ve kızılötesi görüntülemeyi içeren minimal değerlendirme, (2) preliminer tedavi modalitesini oluşturan ayırıcı cerrahi işlem ve (3) son aşamanın ya noninvaziv karsinom, 1. evre invaziv meme kanseri veya 2. evre invaziv meme kanseri olması (74).Çalışmanın sonuçları kızılötesi görüntüleme duyarlılığının %83, mamografi duyarlılığının ise %66 olduğunu ortaya koymuştur.

Termografinin Belirleyicilik Kapasitesi

Termografinin yüksek yanlış pozitiflik oranı bu cihazın dezavantajlarından biri olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte, Ng ve ark. (82) araştırmacıları şu iddiada bulundukları belirtilmelidir: "Termografi sonuçlarının mamografinin bir kitleyi saptamasından 8-10 sene önce doğru olabileceği ve termografideki hata payının 'çok erken zamanda fazlasıyla doğru' olabileceği saptanmıştır."

Gerçekten de bu iddiayı destekleyen kimi çalışmalar mevcuttur. Head ve ark'ın çalışmasında 20 hastadan oluşan küçük bir gruba seri kızılötesi görüntüleme ve meme kanseri tanısı konmadan bir sene önce en az bir kızılötesi görüntüleme uygulanmıştır (89). Bu hastaların %50'si (10/20) anormal kızılötesi görüntülere ve %70'i (7/10) meme kanseri teşhisi konmadan bir sene önce anormal kızılötesi görüntülere sahiptir. Gautherie ve Gros tarafından 1980 yılında yapılan bir çalışma, anormal kızılötesi görüntülere sahip hastaların %38'inin bu anormal kızılötesi görüntüleri izleyen 4 yıllık dönem içinde meme kanseri tanısı aldığını ortaya koymuştur. 1985'te Stark (91) çalışmasındaki anormal kızılötesi görüntülere sahip

hastaların %23'ünün 10 sene içinde meme kanseri geliştirdiğini bildirmiştir.

Head ve Elliot (92) Gautherie ve Gros tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarına dayanarak, memede anormal asimetrik kızılötesi ısı deseni varlığının kadınların meme kanseri olma riskini 10 katı arttırdığı yorumunda bulunmuştur. Head ve ark hem birinci hem ikinci jenerasyon kızılötesi teknolojiyle görüntülenen 220 hastanın kızılötesi görüntüleme sonuçlarını kıyaslamıştır. Bu analizin bir kısmı bilinen risk faktörleri, ailenin meme kanseri hikayesi, geçmiş östrojen ikame hormon tedavisi ve geçmiş meme biyopsisini kızılötesi sonuçlarla değerlendirmeyi içermektedir. Bu analizler kızılötesi sonuçların bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir, çünkü yukarıda bahsedilen bilinen risk faktörlerinin hiçbirisiyle korelasyon bulunamamıştır.

Ville Marie çalışmasından yola çıkan araştırmacılar, "kızılötesi görüntülemenin en somut katkısı, hiçbir katkı sunmayan mamografi ve nonspesifik klinik muayenesi olan ve muhtemelen ikinci basamak muayeneye tabi tutulmayacak olan daha genç bir grup oluşturan meme kanseri hastalarında bir anormalliği göstermesi olduğunu düşünmektedirler (74) 10.000 hastasında kızılötesi görüntüleme ve mamografiyi kullanan Isard (93) sağlıklı bireylerin kızılötesi görüntülerinde her geçen yıl daha dikkat çekici bir istikrar gördüğünden bahsetmiştir.

Termografinin Limitasyonları

Mamografide olduğu gibi, teknolojinin meme dokusundaki anormallikleri saptama kapasitesinin sınırları vardır. Deriye ait termal bir görüntü olduğu için termografi herhangi bir lezyon veya tümörün yerini tespit edememektir, çünkü kızılötesi görüntüleme yoluyla bulunan anormallikler cerrahi olarak biyopsi yapılabilecek bir bölge tanımlanamamaktadır (90). Termal görüntüleri yorumlamak, düşük metabolik aktivite bölgeleri oluşturan artan sıcaklıkta bölgelerin tespit edilmesi veya tespit edilmesi zor olan "soğuk" tümörlerin saptanmasına dayanmaktadır 2003'te termografinin etkinliği üzerine yapılan bir çalışmada, tüm yanlış negatif kızılötesi sonuçlar mikrokalsifikasyonlardır ve bu, kızılötesi görüntülemenin bu anormallikleri mamografi kadar iyi saptayamadığını önermektedir (95).

Termografi memenin morfolojik özelliklerine dair bilgi vermemekte, ancak dokunun termal ve vasküler durumuna dair işlevsel bilgi vermektedir. Bu işlevsel değişimlerin, hastalıklı veya kanserli aşamada meydana gelen kitlesel değişikliklerin başlangıcından önce başladığı varsayılmaktadır. Dokudaki fizyolojik değişimlerin patolojik değişimlerden önce geldiği bilinmektedir ve yapılan çalışmalar kansere yol açabilecek meme anormalliklerinin erken teşhisinde termografinin potansiyel rolünü desteklemektedir. 1970'lerin sonundan itibaren, bu modalitenin etkinliğini test eden çeşitli araştırmalar yapılmaktadır(91,96). Anormal bulgular meme kanserine yol açan işlevsel anormalliklerin erken belirtileri olabilir. Anormal bulguların erken farkedilmesi, anormalliğin takibi ve bu nedenle malign lezyonların erken teşhis edilmesine olanak sağlayabilir.

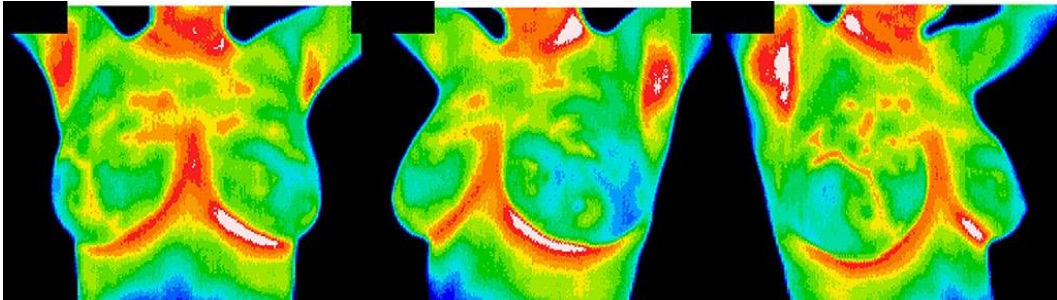
Günümüzde, kanserli tümörün varlığına dair %100 öngörülebilirlik sağlayan hiçbir görüntüleme aracı bulunmamaktadır. Son 40 yılda termografinin diğer görüntüleme yöntemlerinin tespit edemediği meme anormalliklerini saptayabilecek kapasiteye sahip olduğunu ortaya koyan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ville Marie çalışması tek başına termografinin meme kanserini saptamada %83, mamografi ve termografinin birlikte kullanımının ise %95 duyarlılığa sahip olduğunu ispat etmiştir (74). Bilgisayar teknolojisindeki gelişmelerin ve termografi sanayisinin yetkinleşmesi ışığında, nonivaziv meme kanserinin erken teşhisinde bu teknolojinin taşıdığı potansiyeli doğrulamak ve/veya geliştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Daha önceden şüpheli mamogram veya ultrason sonuçlarına bağlı olarak meme biyopsisi önerilen 65 kadın İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu 1 yıllık çalışmaya katılmıştır. Tüm hastaların bilgilendirilmiş onamı ve Hastane Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Morbid obezitesi veya DD'den büyük sütyen ölçüsü olan, önceden kontralateral mastektomi hikâyesine sahip hastalar teknik sınırlamalardan ötürü çalışma dışı bırakılmıştır.

Muayene hastanın belden yukarısının soyulması ve bir sandalye, integral hava soğutucu ve dijital kızılötesi kamerayla birlikte özel donanımlı bir odaya yerleştirilmesiyle yapılmıştır. Dijital kamera, 320 x 240 piksel görüntü boyutu, 0.08°C'ye kadar duyarlılığa sahip, 7–12 m'lik spektral (dalga boyu) aralıklı, odak düzlemli dizilim tipli (uncooled focal plane array) bir kameradır.

Muayene hasta başına yaklaşık 4 dakika boyunca termogramlar alınmıştır. Yazılım spesifik termal parametreleri seçerek her bir meme arasında asimetri analizi uygulamış ve çevre dokularla kıyaslandığında ısı bakımından en fazla farkı gösteren bölgelere odaklanılmıştır. Bunun ardından, program şüpheli fokus gösteren renk kodlu, işlenmiş bir görüntünün yanı sıra memeye ait tüm ölçülmüş termal parametreleri çıkarmıştır (Resim 9).



Resim 9. T1 ve T2 termogram (gerçek negatif) . Fokal , non-lineer isi odaklarının 4 ve daha renk skala farklılıklarının ; diffüz 6 ve daha fazla renk farklılıklarının olmamasına dikkat edin.

Raporlama

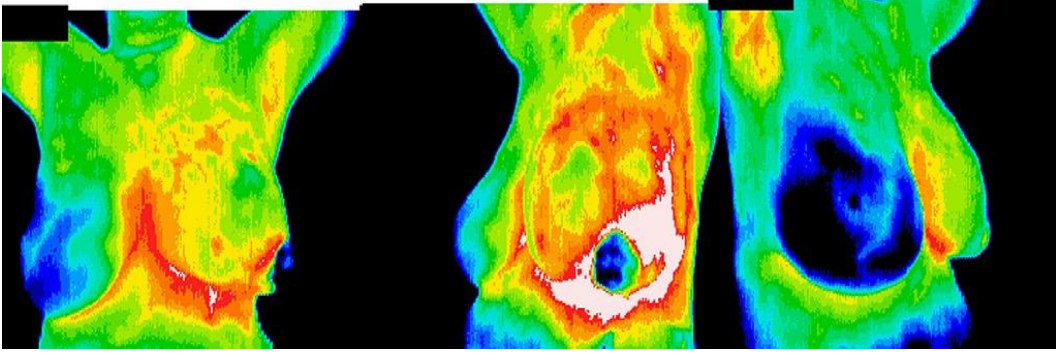
Termal görüntülerin raporlanmasında tutarlılık sağlamak için komşu bölgeler arasındaki renk gradyanı ve iki meme arasındaki farklılıklara dayanılarak termal bir meme görüntüleme ölçeği geliştirilmiştir (Tablo 4).Görüntüler meme görüntüleme konusunda kapsamlı deneyime sahip bir radyoloji uzmanı ile tekniğin kullanımı ve yorumlanması konusunda deneyime sahip kıdemli bir araştırma görevlisi tarafından raporlanmıştır. Görüntüler, görüntü sınıflandırılması üzerine varılan mutabakatla iki kez okunmuştur.

Tablo 4.Termografik bulguların gradelenmesi

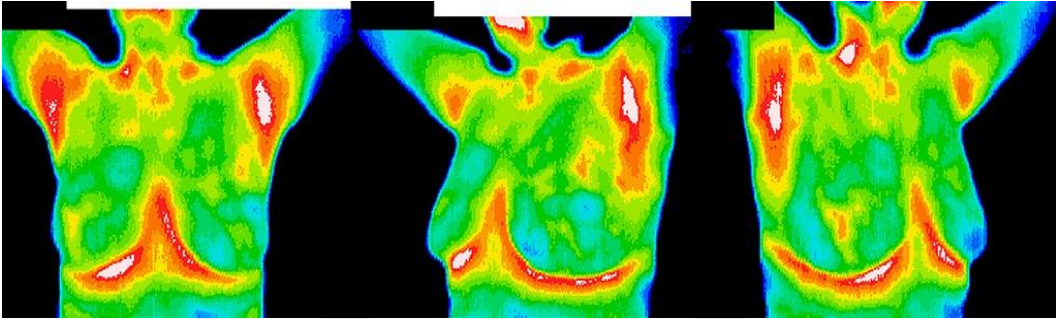
	Diffüz Lezyonlar		Fokal Lezyonlar (non-lineer , boyun ,enflamatuar fold, aksilla dışlandıktan sonra)		
Kontralateral Meme bölgesi ile karşılaştırıldığı zaman renk skala farkı(renk skala sayı farkı)	0-5	≥6	0-3	4-5	≥6
Gradeleme	T1/2	T3	T1/2	T3	T4/5

Görüntüler T1 ve T5 arası sınıflandırılmış, T1/2 normal doku veya iyi huylu değişimleri gösterirken, T3 belirsiz malignite potansiyelini, T4/5 ise şüpheli veya çok şüpheli maligniteyi göstermektedir. T1/2 (boyun, meme altı kıvrımı ve koltuk altı dışarıda bırakılacak şekilde) çevre bölgede dört veya daha fazla renkte lineer olmayan ısı farkları ve kontralateral memeden altı veya daha fazla renkte difüz lezyonların yokluğu olarak tanımlanmıştır.

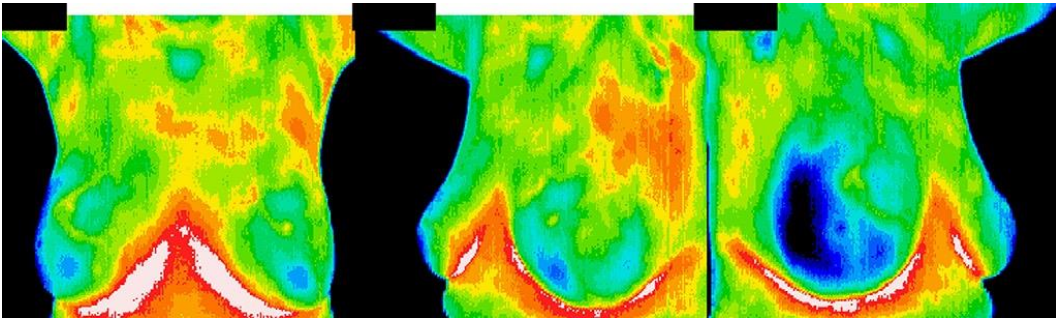
Termografi sonuçlarıkesin tanıyla karşılaştırılmış ve yöntemin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri hesaplanmıştır. Kanseri tanı rutin olarak histolojiye dayanırken, iyi huylu değişimler ya görüntüleme ya da histolojiye dayanarak teşhis edilmiştir.



Resim 10. T4/5 termogram sol meme alt kadranda şüpheli lezyonu göstermektedir (gerçek pozitif) .



Resim 11. T1/2 termogram. Bu hastada fokal ve diffüz lezyon izlenmedi. Diğer modalitelerde sağ üst kadranda histoloji ile verifiye edilen malignite tespit edildi. (yalancı negatif)



Resim 12. T4 Termogram. Sağ meme lateralde histoloji ile verifiye edilen lezyon (Yalancı pozitif) .

4. SONUÇLAR

Toplamda 65 hastada 130 meme incelendi. Hastaların ortalama yaşı 47.6'ydı (yaş aralığı: 26-85). 25 memeye kanserli lezyonların kesin tanısı konuldu ve hiç bir olguda bilateral kanser görülmedi. 130 meme ultrasonla, mamografiyle ve MR ile görüntülendi. İstatistik iki şekilde; T3'ün termografik sınıflandırması ileriki tanılayıcı testleri teşvik etmek için pozitif olarak kabul edilerek ve T3 termografik sınıflandırmanın negatif kabul edilerek. Bu sınıflandırma duyarlık, özgüllük, pozitif ve negatif tanı değerinin ölçülmesi açısından uygun görülmüştür. İstatistiksel analiz, Windows (sürüm 15.0.1) için SPSS kullanılarak yapıldı.

T3'ün termografik sınıflandırması pozitif olarak kabul edilerek termografiden 89 gerçek-negatif, 16 yanlış-pozitif, 18 yanlış-negatif ve 7 gerçek-pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Duyarlılık %28, özgüllük %84, pozitif prediktif değeri %30 ve negatif prediktif değeri %83 olarak saptandı. T3 termografik sınıflandırmayı negatif kabul edildiği zaman ise 89 gerçek-negatif, 16 yanlış-pozitif, 20 yanlış-negatif ve 5 gerçek-pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Duyarlılık %23, özgüllük %83, pozitif prediktif değeri %84 ve negatif prediktif değeri %21 olarak saptandı. Aynı grup hastalar için ultrason duyarlılık değeri %88, özgüllük %91, pozitif prediktif değeri %79 ve negatif prediktif değeri %95 olarak hesaplanmıştır (BIRADS 3 dahil pozitif kabul edilmiştir) . Mamografi için bu değerler sırasıyla %84, %97, %89 ve %96'dır. (BIRADS 3 dahil pozitif kabul edilmiştir) MR için ise %87, %98, %90 ve %96'dır

5. TARTIŞMA

Dijital kızılötesi termal görüntüleme (DITI), vücut yüzeyinden yayılan kızılötesi radyasyonu ölçümlene yoluyla vücut ısını kaydeden non-invaziv, temassız bir sistemdir. Bu teknoloji aslen gece görüşünde kullanması için tasarlanmış olmakla birlikte tıp alanında pek çok uygulama alanına da sahiptir. Tıbbi onkoloji alanında kullanımı, tümörlerin genellikle kan akışı ve anjiyogeneze bir artışa yol açtığı gerçeğinin yanı sıra, metabolizma hızında artışa, böylece normal çevre dokulara kıyasla sıcaklık gradyanına dönüştüğü gerçeğine dayanmaktadır. Bu kızılötesi "sıcak noktaları" ve gradyanları saptamak, maligniteyi belirlemek ve tanı koymaya yardımcı olabilmektedir.

Kızılötesi termografi 1960'lardan beri tıbbi teşhis alanında kullanımdadır ve 1982 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından meme kanserinin teşhisinde birleşik araç olarak kullanılması kabul edilmiştir. Bununla birlikte, uygulanabilirliği bir önceki görüntüleme teknolojisinin ısı çözünürlük kapasitesi, prosedürleri uygulamak için gereken hacimli ekipmanlar ve bilgisayar analitik araçlarıyla sınırlıydı. O zamandan bu yana, dijitalleşmiş yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve ileri teknoloji ürünü yapay zekaya dayanan sinir ağı görüntüleme analizleriyle birlikte kızılötesi termal görüntüleme teknolojisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

Bizim çalışmada basit bir değerlendirme sistemi (T1-5) kullanılmıştır ve tek duraklı kliniklere başvuran hastaların hem görüntü elde eden hem de yorumlayanın çift kör yöntemiyle değerlendirmesiyle uyumludur. Bu çalışma, dijital kızılötesi termografinin tek duraklı kliniğe (single station) başvuran kadınlarda meme kanseri tespiti açısından %28'lik düşük duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. Hasta rahatsızlığının olmaması ve çok düşük DITI çalıştırma maliyetlerine karşın, yanlış-pozitif vaka sayısının fazlalığı T3/4/5 anormalliklerine sahip kadınların gereksiz invazif değerlendirmesine yol açabilir.

1970'lerde yapılan ve 16.000 termogram içeren Meme Kanseri Tespiti ve Tanıtım Projesi'nde (BCDDP/MKTTP) duyarlık %39 ve özgüllük %82 olarak ölçülmüştür. Bu rakamlar, teknolojik ilerlemeye rağmen DITI'nın daha eski olan termografi tekniğine kıyasla daha düşük duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir.

Parisky ve ark. mamografik veya ultrasonik anormalliklere dayanarak meme biyopsisi randevusu almış 769 hastanın değerlendirilmesinde DITI'ye dair beş merkezli bir çalışma yapmıştır. Toplamda 875 biyopsi uygulanmış ve DITI duyarlılığı %97, özgüllük ise %14 bulunmuştur (96).

Daha ufak çapta fakat benzer bir araştırmada, Arora ve ark. yapılan 94 biyopside %97 duyarlık ve %44 özgüllük bulmuştur. Çalışmayı yürüten araştırmacılar, yüksek derecede yanlış-pozitif sonuçlara karşın bu sonucun mamografi ve ultrason açısından kullanışlı bir tamamlayıcı olduğu sonucuna varmıştır (97).

Wishart ve ark. ana iğne biyopsisi öncesi 100 hastanın dijital kızılötesi termografi sonuçlarını raporlamış ve bu sonuçları 4 açıdan incelemiştir: DITI sonrası görüntüleme raporu, sinir ağı analizi(Neural Network Analysis-ANA) , manüel uzman revizyonu ve yapay zeka programı kullanımı. Manüel uzman revizyonu, biyopsi bölgesini bilen fakat sonuçlara kör bağımsız bir termografi uzmanı tarafından yapılmıştır. Rutin raporlama duyarlılığı ve sinir ağı analizi düşük (sırasıyla %53 ve %48) çıkmıştır. Manüel uzman revizyonunun duyarlılığı %78 iken yapay zeka analizi duyarlılığı %70'tir (98). Bu çalışmalar bizim çalışmadan farklılık göstermektedir. Zira termograflar histolojik sonuçlara kör olmakla birlikte ilgi bölgesine yönlendirilmiştir Bu durum, raporlanan yüksek duyarlık ve özgüllük değerlerini açıklayabilmektedir.

Meme kanserinin saptanmasında kızılötesi termografinin değerini ortaya koyan ilk çalışmalardan birisi 1980'de Gautherie ve Gros tarafından yapılmıştır. Gautherie ve Gros, binlerce hasta üzerinde uygulanan termogramları incelemiş ve "IV veya V. termogram aşamasında" olan hastaların çalışmanın yapıldığı zaman %90 kanser riski taşıdığını bulmuştur. Daha da ilginç olan, ThIII termogram aşamasındaki (şüpheli fakat kesin olmayan) 1245 hastanın %38'i 1-4 senelik takip süresince kansere yakalanmıştır (81). Ancak bizim çalışma, BRCA1/2 mutasyonlarına sahip yüksek risk altındaki hastaların veya malignite yüzünden meme koruyucu tedavi görmüş olan hastaların seri termogramlarındaki değişimlerin değerlendirilmesi gerekebileceğini belirlemek için düzenlenmemiştir ve bu konu daha ileri araştırmaları gerektirmektedir.

Daha önceki termografi çalışmaları ekipman, çözünürlük ve duyarlık kapasiteleri açısından sınırlı olmakla birlikte, günümüzde mevcut olan daha karmaşık görüntüleme teknikleri ve analiz araçları, DITI ve yapay sinir ağlarının duyarlılıkların yükseleceği

öngörülmüştür. Ancak termal kayıtların yalnızca fizyolojik bir ölçüm olduğu gerçeğine dayanarak DITI sınırlıdır ve bu yüzden mamografi veya ultrason gibi diğer testlere tamamlayıcı olarak kullanılması gerekir. Örneğin, meme parankiminin enfeksiyonu ve enflamasyonu ısı kayıtlarını değiştirerek yanlış pozitif bulgulara yol açabilir. Bunun yanı sıra, morbid obezitesi olan ve DD'den büyük meme ölçüsüne sahip kadınlar, memenin alt görünüşünden (yüzeyaltı) doğru ısı kaydı alınmasını imkansız kılacağı için bu hastalar DITI açısından ideal adaylar olmayabilirler. Bu nedenlerden dolayı da DITI mamografi veya MR görüntülemesinin yerine geçebilmesi açısından günümüzde tavsiye edilmemekte ve onay görmemektedir. Ayrıca DITI' den elde edilen sonuçların korelasyonu alternatif görüntüleme teknikleriyle birlikte değerlendirilmelidir.

Bizim çalışmadaki DITI'nin düşük duyarlılığı, büyük ölçüde tek duraklı kliniklere başvuran hastaların hem görüntü elde eden hem de yorumlayanın çift kör yöntemiyle değerlendirmesine dayandığı düşünülmektedir. DITI yapılmış bir görüntüleme popülasyonunu değerlendirmek, klinisyenlerle hastalar için kimin biyopsiye ihtiyaç duyacağı veya mamografi veya ultrasonun yetersiz kaldığı vakalarda klinik olarak kimlerin takip edileceğine dair daha fazla destekleyici bilgi sağlayacaktır. Ancak, etkinliğine dair kanıt olmadığına göre tek başına DITI, meme kanseri için bir görüntüleme testi olarak önerilmemelidir.

Bu teknoloji den potansiyel olarak yararlanabilecek hastalar meme kanseri tanısı zor olan hastalardır. Bu hastalara daha genç kadın-erkek hastalar, sert memeye sahip hastalar veya ameliyatla değişime uğramış memeye sahip hastalar (oryantasyon ve asimetri analizi için meme uçları sağlam kalmak üzere implantlar, göğüs küçültme) dahildir. Bu gruplar için ileride DITI kullanılarak yapılacak çalışmalar bu potansiyeli değerlendirmeye yardımcı olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Heywang H Sylvia. Diagnostic Breast Imaging- Textbook of Radiology Ed. 1997.
2. Üstün E. Meme Radyolojisi, Ege Üniversitesi Basımevi, 1992.
3. Ceylan I, Uysal S, Törüner Alıç B. A. Meme hastalıkları. Cerrahi. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1996 : 239-277
4. Sutton D. Textbook of Radiology and Imaging: In The Breast. Michell MJ. Sixth Edition. London: Churchill- Livingstone, 1998: 1429- 1460.
5. Osborne M. Breast development and Anatomy. In: Harris JR, et al, Breast Diseases. First edition. Philadelphia. JB. Lippincott, 1987;10- 15
6. Howe LR, Brown AM. Wnt signaling and breast cancer. Cancer Biol Ther. 2004;3(1):36:41.
7. Siegelman Evan S, Rosen Mark A. Body MRG. Çeviri: Deniz Çebi Olgun. Tüm Vücut MRG. Meme MR Görüntüleme. İstanbul Tıp Kitapevi 2008: 425- 473.
8. Snell R.S: Clinical Anatomy for Medical Students, 3rd edition.
9. Haris Jay R, Lippman Marc E, Morrow M, Osborne C. Kent. Diseases of the Breast Third Edition, 2004; Lippincott Williams & Wilkins.
10. Heywang SH, Dershaw DD, Schreer I. Diagnostic Breast Imaging Second Edition, Thieme 2001.
11. Ünal H, Ünal G. Meme Hastalıkları, 2001; Nobel Tıp Kitabevleri.
12. Peart O. Mammography & Breast Imaging, 2005; The McGraw-Hill Companies.
13. Kopans Daniel B. Breast Imaging Third Edition, 2007; Lippincott Williams & Wilkins
14. Stavros A. Thomas. *Breast Ultrasound*, 2004; Lippincott Williams & Wilkins.
15. Wolfgang D, Radiology Review Manual. Third Edition. Baltimore. Williams & Wilkins, 1996; 397- 418
16. Lamarque J L, ed. Anatomy and embryology. In: An atlas and text of the breast: Clinical radiodiagnosis. London: Wolfe Medical Publications, 1984; 17- 28
17. Osborne MP. Breast anatomy and development. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the Breast, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000; 1-14
18. Oğuz M, Aksüngür EH, Bıçakçı YK, Çeliktas M. Ultrasonografi. Birinci basım. Adana, Nobel Tıp Kitabevleri 1997; 215- 219.

19. Kalbhen CL, Kezdi- Rogus PC, Mammography in the Evaluation of Nipple Inversion. *Am J Roentgenol.* 1998; 170: 117-121
20. Cardenosa G. *Breast imaging Companion.* First edition. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997: 178- 291
21. Harold E. Anatomy the Breast. In Isaacs JH, ed. *Textbook Breast Disease.* St. Louis: Mosby Year Book, 1992; 1- 14
22. Stomper PC, D'Souza DJ. Analysis of Parankimal Density on Mammograms in 1353 Women 25- 79 Years old. *Am J Roentgenol.* 1996 ;167: 1261-1265
23. Topuz E, Aydın A. *Meme Kanseri. Biyoloji, Tanı, Evreleme Tedavi.* 1. basım. Istanbul: Nobel kitabevi, 2000; 136- 138
24. Page DL, Winfield AC. The Dense Mammogram. *Am J Roentgenol.* 1986; 147: 487-489
25. D'Souza DJ, Stomper PC, Analysis of Parankimal Density on Mammograms in 1353 Women 25- 79 Years old. *Am J Roentgenol. Review.* 1996; 167: 1261-1265
26. Cardenosa G. *Breast imaging Companion.* Second edition. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999: 178- 291
27. Sylvia HH. *Diagnostic Breast Imaging- Textbook of Radiology Ed.* 1997.
28. Kopans B.Daniel. *Breast Imaging Textbook,* Lippincott-Raven Publishers- New York, Second Edition 1997.
29. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. *N. Engl J. Med.* 2005 Jul 21; 353(3):275- 85
30. Hagen SL. *Textbook of Diagnostic Imaging.* , Fourth Edition, NewYork, , Mosby 1989; 333- 349
31. Helmut M. *Teaching Practice of Breast Ultrasound.* Third Edition, Newyork. Thieme Medical Publisher Inc. 2000; 77- 188
32. Skaane P, Engedal K. Analysis of Sonographic Features in the Differentiation of Fibroadenoma and invaziv Ductal Carcinoma. *Am. J. Roentgenol.* 1998; 170: 109- 114
33. Brinck U, Fisher U, The Variability of Fibroadenoma in Contrast- Enhanced Dynamic MR Mammography. *Am J Roentgenol.* 1997; 168: 1331- 1334
34. Cosgrove O. David, Tohno E, P. Sloane John. *Ultrasound Diagnosis of Breast Diseases.* First edition. London, Churchill Livingstone, 1994;10- 20
35. Liberman L. Bracero N. Percutaneous Large- core Biopsy of Papillary Breast Lesions. *Am J Roentgenol.* 1997; 172: 331- 337

36. Rovno S, Siegelman ES. Solitary intraductal Papilloma: Findings et MR Imaging and MR Galactography. Am J Roentgenol. 1999; 172: 151- 155
37. Venta LA, Wiley EL. Imaging Features of Focal Breast Fibrosis: Mammgraphic-Pathologic Correlation of Noncalcified Breast Lesions. Am J Roentgenol. 1999; 173: 309-316
38. Robbins SL, Kumar V, W.B. Saunders. Basic Pathology Co, 4th edition: 820-873, 1987.
39. Ünal G, Ünal G. Meme Hastalıkları, 2001; Nobel Tıp Kitabevleri
40. Şennur Ş. Meme Karsinomu Patolojisi. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi no:54, 2006; s.65
41. Calay Z. İntraduktal Karsinom ve Lobüler Neoplazi. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi no:54, 2006; s.73-78.
42. Tabár L. Finding Breast Cancer in Early Stages- Detection, Diagnosis and Implication for Management syllabus, 2006; Mammography Education, Inc.
43. Friedrich M. MRI of the breast: state of the art. Eur Rad. 1998;8(5)707
44. Gabriel H. The Dilemma of Lobuler Carcinoma In Situ at Percutaneous Biopsy: To Excise or to Monitor. Am J Roentgenol. 1999; 173: 300- 312
45. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J. et al. Age at Menarche, Probability of Ovulation and Breast Cancer. Int Journal of Cancer 1982; 29: p. 13- 20
46. Tuncel E. Klinik Radyoloji, 1. Baskı . Bursa. Günes & Nobel Tıp Kitabevleri 1994;556- 570
47. Kushwaha A C. Mucinous Carcinoma of the Breast. Am J Roentgenol. 1999; 73: 290
48. Mitnick J S. Tubuler Carcinoma of the Breast: Sensitivity of Diagnostic Techniques and Correlation with Histopathology. Am J Roentgenol. 1999; 72: 319- 323
49. Guinebretiere JM, Menet E, Tardivon A, Cherel P, Vanel D. Normal and pathological breast, the histological basis. Eur J Radiol. 2005; 54(1): 6- 14
50. Patchefsky AS. The Pathology of Breast Cancer Detected by Mass Population Screening. Cancer 1977; 40: 1659- 1670
51. May DS. The National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program: Report on the First 4 Years ogf Mammography Provided to Medically Underserved Women. Am J Roentgenol. 1998; 170: 97- 104
52. Peker A. Mamografi-Ultrasonografi, Stereotaksi Screening-İnvaziv

Görüntüleme. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi no:22, 2000, s.75-110.142

53. Bushong SC. Radiologic Science for Technologists Eighth Edition, 2004; Elsevier Mosby.
54. Oyar O, Gülsoy Ufuk K. Tıbbi Görüntüleme Fizigi. Ankara. Rekmay Ltd. ti. 2003: 424-430 s.46
55. Özdemir A, Clinical evaluation of breast dose and the factors affecting breast dose in screen-film mammography. Diagnostic and Interventional Radiology. 2007 Sep;13(3):134-9
56. Acuna G. Meme lezyonlarında mamografi. TRD, 33(1): 74-78, 1998.
57. Altuğ A: Dijital Mamografi. TRD, 33(1): 88-90, 1998
58. Arıbal E. BI-RADS Mamografi. Türk Radyoloji Derneği Kurs Kitabı. Ankara Türkrad 2007, s. 206- 208.
59. Jackson VP. Diagnostic mammography. Radiol Clin North Am. 2004; 42(5):853-70
60. American College of Radiology. ACR BI-RADS Breast Imaging Reporting and Data System: breast imaging atlas. Reson, Va: 2003
61. Tabar LK, Tot T, Dean PB. Breast cancer The art and science of early detection with mammography Perception, interpretation histopathologic correlation. 2005
62. Lawrence W. Kim Bassett and Christine H. Breast imaging : Mammography and Ultrasonography. Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America 2001;9:251-271
63. Topal U, Engin K. Meme Kanserinin tanı ve izleminde Radyoloji. Meme kanserleri. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005: 95-98
64. Konishi Y, Clinical application of Color Doppler imaging to diagnosis of breast disease. Medical Review 1992;42:12-27.
65. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 2000;407:249–57.
66. Jones BF. A reappraisal of the use of infrared thermal image analysis in medicine. IEEE Trans Med Imaging 1998;17:1019–27.
67. Bronzino JD. *Medical Devices and Systems*. Boca Raton, FL: CRC/Taylor & Francis; 2006.
68. Jones BF. A reappraisal of the use of infrared thermal image analysis in medicine. *IEEE Trans Med Imaging*. 1998;17:1019-1027.

69. Diakides NA, Bronzino JD. *Medical Infrared Imaging*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008.
70. Ring EFJ. Thermographic terminology. *Acta Thermographica*. 1978;1-30.
71. Moore G. Breast cancer: early detection needed. *Bus Health*. 2001;19:39.
72. Feig SA, Shaber GS, Schwartz GF, et al. Thermography, mam- mography, and clinical examination in breast cancer screening. Review of 16,000 studies. *Radiology*. 1977;122:123-127.
73. Keyserlingk JR, Ahlgren PD, Yu E, Belliveau N, Yassa M. Functional infrared imaging of the breast. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2000;19:30-41.
74. Lapayowker MS, Barash I, Byrne R, et al. Criteria for obtaining and interpreting breast thermagrams. *Cancer*. 1976;38:1931-1935.
75. Head JF, Wang F, Elliott RL. Breast thermography is a nonin- vasive prognostic procedure that predicts tumor growth rate in breast cancer patients. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;698:153-158.
76. Summerfield R, Gram K. Health: The use of breast thermography. <http://www.canada.com/topics/lifestyle/fitness/story.html?id=1c04371b-c75b-4d6b-8fe5-dc627fb3fd8e&k=93203>. Accessed August 28, 2006.
77. Hunt V. *Digital Infrared Breast Thermography*. Toronto, Ontario: Vitality Magazine 2003.
78. Amalu W. Nondestructive testing of the human breast: the valid- ity of dynamic stress testing in medical infrared breast imaging. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2004;2:1174-1177.
79. Hoekstra. For physicians. <http://www.thermascan.com/physi-cians.ivnu>. Accessed October 19, 2007.
80. Anbar M. Clinical thermal imaging today. *IEEE Eng Med Biol Mag*. Jul 1998;17:25-33.
81. Gautherie M. Thermopathology of breast cancer: measurement and analysis of in vivo temperature and blood flow. *Ann N Y Acad Sci*. 1980;335:383-415.
82. Ng EY, Ung LN, Ng FC, Sim LS. Statistical analysis of healthy and malignant breast thermography. *J Med Eng Technol*. 2001;25:253-263.
83. McDonald. Mechanisms of tumor leakiness proceeding angio- genesis and cancer. Paper presented at: Basic Mechanism to Therapeutic Applications; October, 2000; Traverse City, MI.
84. Gamagami P. Indirect signs of breast cancer: angiogenesis study. In: *Atlas of Mammography*. Cambridge, MA: Backwell Science; 1996:231-258.

85. Yahara T, Koga T, Yoshida S, Nakagawa S, Deguchi H, Shirouzu K. Relationship between microvessel density and thermographic hot areas in breast cancer. *Surg Today*. 2003;33:243-248.
86. Anbar M, Brown C, Milesu L, Babalola J, Gentner L. The potential of dynamic area telethermometry in assessing breast cancer. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2000;19:58-62.
87. Thomsen LL, Miles DW, Happerfield L, Bobrow LG, Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthase activity in human breast cancer. *Br J Cancer*. 1995;72:41-44.
88. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
89. Head JF, Wang F, Lipari CA, Elliott RL. The important role of infrared imaging in breast cancer. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2000;19:52-57.
90. Gautherie M, Gros CM. Breast thermography and cancer risk prediction. *Cancer*. 1980;45:51-56.
91. Stark AM. The value of risk factors in screening for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1985;11:147-150.
92. Head JF, Elliott RL. Infrared imaging: making progress in fulfilling its medical promise. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2002;21:80-85.
93. Isard HJ, Becker W, Shilo R, Ostrum BJ. Breast thermography after four years and 10,000 studies. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1972;115:811-821.
94. Ohashi Y, Uchida I. Applying dynamic thermography in the diagnosis of breast cancer. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2000;19: 42-51.
95. Stark AM, Way S. The screening of well women for the early detection of breast cancer using clinical examination with thermography and mammography. *Cancer*. 1974;33:1671-1679. 63. Hunt V. *Thermography*. Richmond, British Columbia: Alive, 2004.
96. Parisky YR, Sardi A, Hamm R, et al. Efficacy of computerized infrared imaging analysis to evaluate mammographically suspicious lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:263
97. Arora N, Martins M, Ruggerio D, et al. Effectiveness of a non-invasive digital infrared thermal imaging system in the detection of breast cancer. *Am J Surg* 2008;196:523.
98. Wishart GC, Campisi M, Boswell M, et al. The accuracy of digital infrared imaging for breast cancer detection in women undergoing breast biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:535.