

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

**MEME LEZYONLARININ AYIRICI TANISINDA
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
LAZER MAMOGRAFİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sibel ÖZTÜRK

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşegül ÖZDEMİR**

ANKARA -2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen başta sayın hocalarım Prof. Dr. Sedat Işık ve Prof. Dr. Erhan T. Ilgıt olmak üzere, sayın Prof. Dr. Turgut Talı, sayın Prof.Dr. Hakan Özdemir, sayın Prof. Dr. Mehmet Araç, sayın Prof. Dr. Öznur L. Boyunağa, sayın Doç. Dr. Sergin Akpek, sayın Doç. Dr. Cem Yücel, sayın Doç. Dr. Baran Önal, sayın Doç. Dr. Suna Oktar Özhan, sayın Doç. Dr. Nil Ercan, sayın Yrd. Doç. Dr. Gonca Erbaş, sayın Yrd. Doç. Dr. Yusuf Öner, sayın Yrd. Doç. Dr. Serap Gültekin, sayın Uzman Dr. Hatice Tuna'ya ve birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Gazi Radyoloji ailesini oluşturduğumuz tüm teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma da yardım ve destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam döneminde Gazi Radyoloji Meme Görüntüleme Ünitesinde rotasyonda bulunan Uzman Dr. Işıl Tunçbilek'e tezime katkıları nedeniyle teşekkür ederim.

Gerek uzmanlık eğitimim boyunca gerekse tezimin hazırlanması sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ayşegül Özdemir'e özellikle teşekkür ederim.

Dr. Sibel ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

Sayfa

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mamografide BI-RADS Sınıflaması.....	7
2.2. Ultrasonografide BI-RADS Sınıflaması.....	8
2.3. Memenin Solid Kitle Lezyonları.....	10
2.3.1. Benign Solid Kitleler.....	10
2.3.1.1. Fibroadenomlar	10
2.3.1.2. Filloides Tümör	11
2.3.1.3. Fibroadenolipom (hamartom).....	12
2.3.1.4. Lipom	12
2.3.1.5. Yağ Nekrozu ve Yağ Kisti	13
2.3.1.6. Diğerleri	14
2.3.2. Malign Solid Kitleler.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Hastalar	17
3.2. Lezyonlar.....	17
3.3. BTLM Görüntüleme.....	18
3.4. Değerlendirme.....	22
4. BULGULAR	30
5. OLGULARDAN ÖRNEKLER.....	35
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	49
7. ÖZET.....	54
8. SUMMARY	55
9. KAYNAKLAR.....	56

1. GİRİŞ

Yeni damar oluşumu (anjiogenezis), tümörlerin büyümesinde ve metastazında temel unsurdur (12, 14). Tümörler, büyümeyi uyarıcı faktörler kadar yeterli oksijen ve besine de ihtiyaç duyduğundan yeni damar oluşumu tümörlerin büyümesinde temel noktadır. Boyutu birkaç milimetreye ulaşan tümörler yeni damarlar oluşturmaya başlarlar (5, 44). Yeni damarlar, mevcut damarların bazal membranında proteolitik parçalanma, anjiogenetik uyarının bulunduğu alana doğru endotel göçü, göç eden öncü hücrelerin çoğalması ve immatür kanallar oluşturmasıyla oluşur. Tümörlerle ilgili anjiogenetik faktörler tümör hücreleri tarafından ya da inflamatuvar hücreler tarafından salınırlar. Yeni damar oluşumu tümör, stromal doku, endotelial ve inflamatuvar hücreler, büyüme faktörleri ve hücre dışı matriksin etkileşim ve işbirliğine bağlı çok aşamalı bir süreçtir (5, 13, 14, 44). Malignitelerin çoğunda olduğu gibi bazı premalign ve benign meme lezyonlarında da yeni damar oluşumu tanımlanmıştır.

Tümörlerle ilgili yapılan klinik araştırmaların bir kısmı yeni damar oluşumu üzerinedir. Bilgisayarlı tomografi lazer mamografi (BTLM), yeni damar oluşumunu gösterebilmek için lazer teknolojisini kullanarak memenin tomografik kesitlerini ve üç boyutlu görüntülerini oluşturan bir bilgisayarlı tomografi sistemidir (7). Bu sistemde, lazer ışığı, oksihemoglobin ve deoksihemoglobinin absorpsiyon eğrilerinin kesiştiği kızılötesi (808 nm) dalga boyuna ayarlıdır (7). Kan içeren dokular lazer ışığını absorbe ederken kan içermeyen dokular lazer ışığını geçirir (7). Bu yolla BTLM, memenin normal kan akımının ve benign damarlarının bulunduğu belirli bir alanda malign yeni damar oluşumunu, hemoglobin volümünde artış şeklinde saptar.

Kadınlarda görülen kanserlerin % 22' sini oluşturan meme kanserlerinin değerlendirilmesinde sıklıkla mamografi ve ultrasonografi kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin sınırlamaları ve dezavantajları, başka inceleme yöntemlerinin de araştırılmasına yol açmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, yeni bir inceleme yöntemi olan BTLM' nin, tek başına ya da mevcut meme inceleme yöntemleriyle birlikte kullanıldığında meme lezyonlarının değerlendirilmesindeki etkinliğinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Yeni damar oluşumu, tümör gelişimi, büyümesi ve metastazında temel bir özelliktir (13, 44). Yeni damar oluşumunu gösteren noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin premalign ve malign meme lezyonlarının tanısında ve malign lezyonların tedaviye cevabının değerlendirilmesinde çok önemli olabileceği düşünülmektedir (8, 14, 26, 51).

Tümörün çapı ve invazyonunun yanısıra, histopatolojik tipi, grade'i ve özellikle aksilla lenf nodu metastazı meme kanserleri için klasik prognostik faktörlerdir. Klinikte kullanılan bir diğer prognostik faktör olan tümör anjiyogenezi, gelişmekte olan tümör dokusu 1-2 mm çapa ulaşır çevre dokulardan diffüzyonla beslenmesi yetersiz kalınca çok erken evrede ortaya çıkmaktadır. Anjiyogenez; proanjiyogenik ve antianjiyogenik regülatörler arasındaki dengenin bozulması ile başlayan, tümör progresyonunda ve metastazında anahtar rolü oynayan oldukça düzenli ve çok basamaklı bir süreçtir (46, 50).

İmmatür mikrodamar yoğunlukları olarak tanımlanabilen yeni damarlanma, memede bazı noninvazif yöntemlerle değerlendirilebilir. Bunların arasında renkli Doppler ultrasonografi (RDUS), Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Magnetik Rezonans anjiyografi (MR anjiyografi), FDG PET, sestamibi sintimamografi ve meme kanserinde hemoglobin yoğunluğuna duyarlı birkaç temel optik görüntüleme yöntemi vardır (4, 19, 22, 33, 34, 40, 45, 51).

Çeşitli çalışma grupları meme kitlelerinde malignite ölçütü olarak neovaskülarizasyonun neden olduğu artmış vaskülariteyi RDUS ve power Doppler ultrasonografi (PDUS) ile saptamaya çalışmışlardır. Tümör içi damarların kalibrasyonlarının

ince ve akım volümlerinin düşük olması, sinyal artırımını sağlama ihtiyacı, ultrasonografik kontrast ajanların kullanımını doğurmuştur. Günümüzde bu ajanlar ülkemizde bulunmamaktadır. RDUS akım görüntüleme yöntemi, Doppler sinyalinin frekans kayması özelliğine dayanan ve yüksek hızlı akımın değerlendirilmesi için uygun bir yöntemdir. PDUS akım görüntüleme yöntemi ise Doppler sinyalinin total entegre gücüne dayanan ve düşük hızlı akım saptamada daha duyarlı bir yöntemdir. Bu nedenle neovaskülarizasyonun değerlendirilmesinde PDUS renkli Doppler US'den daha üstündür (6, 20, 31, 50). Doppler incelemelerinde malign tümörlerde neovaskülarizasyona ait ortak morfolojik özellikler saptanmıştır. Bu özellikler, lüminal düzensizlik, tortiyozite ve dağınık dallanma paterni, intervasküler bağlantılar (arteriovenöz şantlar), lezyon kenarından santrale doğru penetrasyon gösteren ve kapiller yatak ile devamlılığı bulunmayan kör sonlanan vasküler yapılardır (20, 31). Mamografi ve ultrasonografi ile tespit edilen 70'i malign, 42'si benign 112 lezyonun değerlendirildiği, Doppler US'nin ayırıcı tanıdaki yerinin araştırıldığı bir çalışmada, mamografi ve ultrasonografinin duyarlılığı %98.6, seçiciliği %76,2 saptanmıştır. Bu çalışmada vasküler yapıların morfolojik analizi ve spektral Doppler US incelemenin mamografi ve ultrasonografiye ek olarak değerlendirildiğinde seçiciliği arttırdığı saptanmıştır. 10 mm ve daha küçük lezyonlar için seçicilik %88.9'dan %100'e, 10 mm'den büyük lezyonlar için seçicilik %70'ten %96.6'ya yükselmiştir.(37).

RDUS yönteminin açığa bağımlılık, "aliasing" ve düşük eşik değer ile yüksek "gain" ayarlarında, gürültünün akım sinyalinden daha belirgin olması gibi kısıtlılıkları vardır. PDUS yönteminde açı bağımsızlığı dinamik aralığın yüksek olmasına bağlı olarak yüksek kazanç ayarlarının kullanılabilmesi ve "aliasing" bulunmaması, bu yöntemin küçük damarlardaki

düşük hacimli akımları saptamakta RDUS'den daha üstün olmasını sağlamaktadır (25, 28, 35, 43). PDUS incelemelerinin önemli bir sınırlayıcısı artefaktlardır.

Dinamik kontrastlı meme MR, meme kanseri teşhisinde duyarlı bir görüntüleme yöntemi olup, seçilmiş meme hastalarında tamamlayıcı bir tanısal görüntüleme yöntemi olarak sunulmaktadır. Meme MRG'de konvansiyonel sekanslar morfolojik özellikleri belirlerken, kontrastlı dinamik meme MRG lezyon vaskülarizasyonunun özelliklerini göstermektedir. Dinamik meme MR, lezyonların kontrast tutulum hızlarının değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır. Meme kanserlerinde saptanan hızlı kontrastlanma, tümöral vaskülaritede ve kapiller geçirgenlikte artış nedeniyledir. MRG'nin tanıdaki yararlarının temelinde karsinomlardaki artmış vaskülarizasyon, tümör kapillerlerindeki yüksek permeabilite ve tümör dokusundaki geniş ekstrasellüler kompartmanlar sayılabilir(16). Özetle, neovaskülarizasyon, kontrastlı dinamik meme MRG'de tümör vaskülaritesi ve anjiyogenez değerlendirilmesinde yararlı bir özelliktir.

Neovaskülarizasyon sadece malignitelerde görülmemektedir. Fibroadenom, proliferatif mastopati ve kronik mastit gibi birçok benign patolojilerde de anjiyogenez tanımlanmaktadır (17).

Hızlı kontrastlanma tümörün neovaskülarizasyonu ile ilişkilidir. Meme kanserleri, benign tümörler ve normal glandüler dokuya oranla daha fazla ve hızlı kontrastlanma göstermektedirler. Karsinomların büyük çoğunluğunda erken kontrastlanma görülmekle birlikte, az sıklıkta geç kontrastlanma da izlenebilir. Diğer yandan, bazı karsinomlarda düşük derecede neovaskülarizasyona rastlanmaktadır.

Fibroadenomlar invaziv karsinomlardan daha düşük mikrovasküler dansiteye sahiptir. MRG'de invaziv karsinomların çoğunda kontrastlanma gözlenirken, benign lezyonlarda değişik kontrastlanma paternleri saptanmaktadır ve özgül değildir. Malign kitlelerde ağırlıklı olarak heterojen ve periferik, fibroadenomlarda ise homojen kontrast tutulumu gözlenir.

Mamografi, günümüzde meme kanserine bağlı ölümleri azalttığı gösterilen tek tarama testidir. 40-49 yaş grubunda meme kanser mortalitesinde %15, ≥ 50 yaş grubunda meme kanser mortalitesinde %22 azalma sağladığı gösterilmiştir (41). Meme kanseri tanısında en duyarlı (%85-90) görüntüleme yöntemi olan mamografinin seçiciliği düşüktür. Mamografi ve US'nin düşük seçiciliği yeni inceleme yöntemlerini gündeme getirmektedir.

Mamografinin özellikle dens memelerde duyarlılığı düşmektedir. Kolb ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dens memelerde mamografinin tek başına meme kanserini saptama oranı %48 iken mamografi ve sonografi birlikte kullanıldığında oran %97 olarak saptanmıştır (24). May ve arkadaşları tarafından yapılan 374 olguluk bir çalışmada mamografi ve sonografi birlikte kullanıldığında yanlış negatiflerin oranı % 2.6 saptanmıştır (36).

Mamografinin dezavantajları, meme kompresyonuna bağlı ağrı ve rahatsızlık, radyasyon riski, ek görüntülemeler için hastanın tekrar çağırılmasıdır. Periferik yerleşimli lezyonların, görüntüleme alanına girmemesi, hatalı pozisyonlama, yetersiz kompresyon, yorumlama hataları ve dens memelerde değerlendirmenin güçleşmesi diğer olumsuz faktörlerdendir. Mamografinin duyarlılığı, ≥ 50 yaş kadınlarda; yağlı memede %98, dens memede %84, < 50 yaş kadınlarda yağlı memede %81, dens memede %30-69 olarak gösterilmiştir (23, 24, 32).

Ultrasonografi, palpabl ve nonpalpabl lezyonların saptanması ve karakterizasyonu, klinik ve mamografik bulguların ileri değerlendirilmesi, girişimsel işlemlere kılavuzluk, meme implantları ile ilişkili problemlerin değerlendirilmesinde önemlidir. Laktasyondaki kadınlarda, 30 yaş altı kadınlardaki palpabl kitlelerde, erkek memesi değerlendirmesinde ilk görüntüleme yöntemidir. İyonizan radyasyon kullanılmaması, ağrısız ve pratik olması, girişimsel işlemlerde kolaylık sağlaması gibi avantajları mevcuttur. US'nin sınırlamaları ise uygulayıcıya bağımlılığı, mikrokalsifikasyonlar ve 5 mm'den küçük lezyonları göstermekte sınırlı olması ve uzun zaman gerektirmesidir.

Mamografik olarak normal dens memelerde yapılan 3860 olguluk bir çalışmada tarama ultrasonografisi ile saptanan kanser prevalansı %0.25 bulunmuştur(38). Kullanıcı bağımlılığı, inceleme tekniğinin standardize edilmesi ve teknik olanaklar tarama sonografisinin başarısında önem kazanmaktadır.

Meme lezyonlarını değerlendirmede standardizasyonu sağlamak amacıyla, ACR (American Collage of Radiology) tarafından BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflaması yapılmıştır ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.1. MAMOGRAFİDE BI-RADS SINIFLAMASI (1)

BI-RADS-0: Ek mamografik inceleme gereklidir.

BI-RADS-1: Negatif: Normal meme, hiçbir lezyon bulunmamaktadır. Memeler simetrik ve kitle, distorsiyon veya şüpheli kalsifikasyonlar yoktur. Bu gruptaki lezyonlarda yıllık mamografik tarama yeterlidir.

BI-RADS-2: Benign bulgular: Kalsifiye fibroadenom, multipl sekretuar kalsifikasyonlar, yuvarlak kalsifikasyonlar, lipom, yağ kisti gibi yağ içerikli lezyonlar, galaktosel ve miks dansiteli hamartomlar gibi benign bulgular mevcuttur. Yaşa göre rutin yıllık izlem yeterlidir.

BI-RADS-3: Yüksek olasılıkla benign bulgular: Kesin tanısal olmayan ancak benign özellikler gösteren, nonkalsifiye yuvarlak solid kitleler, fokal asimetri ve yuvarlak (punktat) mikrokalsifikasyon kümeleri gibi lezyonlardır. Bu grupta %2 den az oranında malignite olasılığı vardır ve bu nedenle ilk tespitinden sonraki 6. ayda kontrol edilmeli değişiklik olmazsa 1 yıl sonra rutin kontrollere devam edilmelidir. Takipte amaç benign morfolojiye sahip malignitelere erken tanı koymak ve gereksiz biyopsileri önlemektir.

BI-RADS-4: Şüpheli bulgular: Malignite için klasik bulgular göstermeyen ancak kategori 3'e göre artmış malignite olasılığı olan lezyonlardır. Nonpalpable ve biyopsi yapılan lezyonların çoğu bu gruba girer. Bu grup lezyonlarda malignite oranı %35'e ulaşmaktadır.

BI-RADS-5: Yüksek olasılıkla malign bulgular: Morfolojik olarak tipik malign görünümde, malignite olasılığı %95 ve üstü olan ve kesin biyopsi endikasyonu bulunan lezyonlardır. Düzensiz ve ışınsal sınırlı kitle lezyonu, pleomorfik kalsifikasyon kümeleri örnek olarak verilebilir.

BI-RADS-6: Kanıtlanmış malignite: Biyopsi ile doğrulanmış kanserlerdir.

2.2. ULTRASONOGRAFİDE BI-RADS SINIFLAMASI (2)

BI-RADS-0: Değerlendirme tamamlanmamıştır, mamografi ve MRG gibi ek incelemeler gereklidir.

BI-RADS-1: Negatif: Normal meme. Kitle, distorsiyon veya mikrokalsifikasyonlar ya da ciltte kalınlaşma gibi hiçbir lezyon bulunmamaktadır.

BI-RADS-2: Benign bulgular: Basit kistler, meme implantları, stabil postoperatif değişiklikler, US takibiyle değişmediği gösterilen fibroadenomlar bu gruptadır.

BI-RADS-3: Yüksek olasılıkla benign bulgular: Yuvarlak ya da oval şekilli, horizontal yerleşimli solid kitleler, nonpalpable komplike kistler ve kümelenmiş mikrokistler bu gruptadır. Bu grupta %2 den az oranında malignite olasılığı vardır ve bu nedenle ilk tespitinden sonraki 6. ayda kontrol edilmeli değişiklik olmazsa 1 yıl sonra rutin kontrollere devam edilmelidir.

BI-RADS-4: Şüpheli bulgular: Kategori 3'ten fazla ancak kategori 5'ten daha az malignite riski taşıyan ve doku örneklemesi gerektiren, fibroadenomlar ve diğer benign lezyonların özelliklerini göstermeyen lezyonlardır.

BI-RADS-5: Yüksek olasılıkla malign lezyonlar. Malignite olasılığı %95 ve üstü olan ve kesin biyopsi endikasyonu bulunan lezyonlardır. Düzensiz sınırlı lezyon, lenf nodu metastazı gibi.

BI-RADS-6: Kanıtlanmış malignite: Bilinen, biyopsi ile doğrulanmış kanserlerdir.

2.3. MEMENİN SOLİD KİTLE LEZYONLARI

2.3.1. BENİGN SOLİD KİTLELER

2.3.1.1. FİBROADENOMLAR

Memenin en sık görülen benign solid kitleleri fibroadenomlardır. Tüm meme biyopsilerinin %40-50'sinin sonucu fibroadenomdur (18). Sıklıkla 20-30 yaşları arasında görülür. 50 yaş üzerindeki kadınlarda görülen meme lezyonlarının sadece %1.4'ü fibroadenom tanısı almaktadır (9). Fibroadenomların etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Memenin gerçek tümörleri olmayıp normal lobüllerin hiperplazisi ve distorsiyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Fibroadenomlarda bağ dokusu ve terminal duktal epitel dokusu olmak üzere iki kısım bulunmaktadır. Bunlardan asıl proliferasyon gösteren kısım bağ dokusudur. Bağ dokusunda gençlerde hücre miktarı, ileri yaşlarda ise hiyalin ve kalsifikasyon miktarı fazladır. Adelosanlarda hücresel içeriği yüksek, hızlı büyüyen fibroadenomlar juvenil fibroadenomlar olarak isimlendirilir. Daha ileri yaşlarda hızlı çoğalan hücreler ve hızlı büyüyen kitle görüldüğünde palpasyon ve sonografik bulguları fibroadenoma çok benzeyen filloides tümör olasılığı akla getirilmelidir.

Fibroadenomlar, fizik muayenede mobil, iyi sınırlı, yuvarlak ya da lobüle kitleler şeklinde palpe edilirler. Çoğu ağrısızdır. Fibroadenomlardan malignite gelişmesi nadir olup gelişen en sık kanser %65 oranında lobüler karsinomdur (39).

Fibroadenomlar mamografide iyi sınırlı, oval, yuvarlak ya da lobule şekilli dansiteler olarak izlenirler. Karakteristik olarak çevre dokulardan keskin bir sınırla ayrılırlar. Oval ya da yuvarlak bir kitle lezyonu %98 olasılıkla benign olarak düşünülür. Fibroadenomların

kalsifikasyon paterni patognomonik olup genellikle kaba, patlamış mısır benzeri ya da 2 mm'den büyük biçimsiz kalsifikasyonlar şeklindedir. Çok nadir de olsa lineer, granüler ya da pleomorfik kalsifikasyonlar da görülebilmektedir.

Fibroadenomlar US'de çevre dokudan keskin sınırla ayrılan, düzgün sınırlı, oval şekilli homojen eko yapısına sahip kitleler olarak izlenirler. Küçük boyutlardaki fibroadenomlar oval ya da yuvarlak şekilde izlenirken, büyüdükçe lobülasyon gösterebilmektedirler. Fibroadenomların transvers boyutu ön-arka boyutundan genellikle büyüktür. Genellikle malignitelerden daha ekojen, yağ dokusundan ise daha az ekojen olarak izlenirler. Yapıları homojen olup büyüdüklerinde nekrotik alanlara bağlı olarak heterojen görülebilmektedir. Kitlenin arkasında hafif akustik güçlenme izlenebilmektedir. Akustik güçlenme, hücre miktarı fazla olan genç olgulardaki fibroadenomlarda daha sık görülür. Hiyalen matriks ya da kalsifikasyon derecesi fazla olan ileri yaşlı olgularda, kollajenin US dalgalarını absorbe etmesi nedeniyle akustik gölgelenme daha sıktır. Bu nedenle bu olgularda malignite olasılığını dışlamak güç olabilir. Genellikle düzgün yüzeye sahip olduklarından lezyonun lateral kenarlarında kenar gölgesi izlenebilmektedir. US'de de mobil kitleler olup proba bastırılırsa komprese olabilirler. Bu özellik atipik lezyonların tanısında yararlıdır.

2.3.1.2. FİLLOİDES TÜMÖR

Filloides tümör gerek klinik, gerekse patolojik açıdan fibroadenomlara çok benzer. Memenin fibroepitelyal tümörlerinin % 2.5'ini, tüm meme tümörlerinin % 0.3'ünü oluşturur (42). Fibroadenomlardan daha geç yaşta, karsinomlara göre daha erken yaşlarda izlenirler. En sık 4. dekatta görülmektedir. Genellikle memede ağrısız kitle bulunur. Muayenede yuvarlak ve nispeten mobildir. Ortalama boyutları 5-9 cm'dir. Epitelyal hiperplazi ve stromada aşırı

gelişme mevcuttur. % 80'i benign, % 20'si malign davranış gösterir. Malign davranış gösterenler metastaz yapabilirler. Mamografi ile tanı koymak mümkün değildir.

Sonografik olarak genellikle iyi sınırlı, oval ya da lobüle büyük kitleler şeklinde olup fibroadenomlara benzerler. Hücresel kısmı fazla olduğundan posterior akustik güçlenme gösterirler. Ekojeniteleri genellikle homojendir. Büyük boyuta ulaştıklarında nekroz ve hemorajiye sekonder heterojen olabilir ve yer yer kistik alanlar içerebilirler. Kalsifikasyon göstermezler. Kesin tanı için biyopsi gerekir.

2.3.1.3. FİBROADENOLİPOM (HAMARTOM)

Fibroadenolipomlar meme dokusunun nadir görülen kapsülsüz hamartomatöz lezyonlarıdır. Değişen oranlarda yağ, fibroadenom stromal komponentlerini ve yumuşak doku epitelini içerirler. İçeriğindeki yağ nedeniyle genellikle palpe edilemezler. Mamografik özelliği patognomonik olup içeriğindeki yağ ve fibröz doku birbirinden ayırt edilebilir. US'de içerdiği yağ ve fibröz doku kompanenti nedeniyle çevre dokudan net ayırt edilemeyebilir. Genellikle hiperekoik alanlar içeren heterojen eko yapısında ancak düzgün sınırlı, posterior akustik güçlenmenin eşlik ettiği kitleler olarak izlenirler.

2.3.1.4. LİPOM

Lipomlar yağ içeren, yumuşak, düzgün sınırlı, mobil benign kitlelerdir. Mamografide kapsülleri aracılığıyla normal yağ dokusundan sınırları ayırt edilebilmektedir.

US'de yağ dokusu ile izoekoik olabilecekleri gibi içerdikleri fibröz doku miktarına bağlı olarak çevre yağ dokusundan daha ekojenik olabilirler. Genellikle kapsüllüdürler.

Kapsülün çok ince ve meme dokusu ile izoekoik olduğu durumlarda US ile görüntülenemeyebilirler. Fibroadenomlardan daha yumuşak olması ve çok kolay komprese olması ile ayırt edilebilirler. Posteriorunda akustik güçlenme ya da gölgelenmeye neden olmazlar. US’de hiperekoik yapıya sahip kitleler, tüm meme kitlelerinin sadece %2’sini oluşturup, bunlar lipom, fibroadenom ve granülomdir. Fibroadenomların sadece % 4’ü hiperekoiktir (15) ve subkutan dokuda izlenmezler. Granülomlarda ise kuvvetli posterior akustik gölgelenme izlenir.

2.3.1.5. YAĞ NEKROZU VE YAĞ KİSTİ

Travma nedeniyle yağ hücrelerinden açığa çıkan serbest lipitlerin yabancı cisim reaksiyonuna neden olması sonucu oluşur. Travma ya da operasyon sonrası ortaya çıkan kitlelerde akla gelmelidir. Ancak yağ nekrozu olgularının sadece % 40’ında travma ya da operasyon öyküsü bulunmaktadır. Diğerlerinde kist ya da duktus rüptürü, fark edilmeyen travmalar gibi etyolojiler söz konusudur. İnflamatuvar reaksiyon nedeniyle gelişen fibrozis, lezyonun sert ve fikse olmasına neden olduğundan fizik muayene ile malignitelerden ayırt edilemez. US’de fibrozis nedeniyle oldukça hipoekoik yapıda, düzensiz sınırlı, posterior akustik gölgelenme gösteren kitleler şeklinde izlenir. Bu görünümü ile malignite olasılığının dışlanması için dinamik kontrastlı meme MRG ya da biyopsi yapılmalıdır. Sonografik olarak solid bir kitle içinde kistik kavitasyon ve seröz sıvı birikimi şeklinde görülebileceği gibi; fibröz doku içeren belirsiz sınırlı, anekoik kitle şeklinde de izlenebilmektedir.

Yağ kistleri bir yağ nekrozu çeşididir. US’de düzgün sınırlı, yuvarlak ve kapsüllü, anekoik basit kist özelliğinde ancak posteriorunda akustik güçlenme yerine tam tersine akustik gölgelenme izlenen lezyonlar yağ kisti olarak değerlendirilmelidir.

2.3.1.6. DİĞERLERİ

Leyimyum, nörofibrom, nörolemmom, kondrom ve osteom memede nadir izlenen diğer kitle lezyonlardır. Sonografik olarak genellikle yuvarlak ya da oval fibroadenomlara benzer özellikler gösterirler. Kondrom ve osteomda, fibroadenomlarda görülen kalsifikasyonlara benzer matriks kalsifikasyonları izlenebilir.

2.3.2. MALİGN SOLİD KİTLELER

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir. 20 yaş altında nadirdir. Yaşla görülme sıklığı artar ve 55 yaşından sonra daha sık görülür. Meme kanserine yakalananların % 30'unda anlamlı risk faktörü mevcuttur. Risk faktörleri; erken menarş, geç menapoz, çocuk doğurmamış olma, ileri yaşta ilk canlı doğum, ailede meme kanseri öyküsü, fibroglandüler dokudan zengin meme paterni, ileri yaş ve obezite olarak sayılabilir. Fizik muayenede düzensiz sınırlı, sert, fiks kitleler şüphelidir. Eşlik eden cilt ve meme başı değişiklikleri, aksiller lenfadenopatiler de tanıda oldukça önemlidir.

Mamografik duyarlılık invazif duktal karsinomlarda %81, invazif lobüler karsinomlarda %34, in-situ duktal karsinomlarda %55 iken yağ dokusundan zengin memelerde bu oran %100'lere ulaşır, dens memelerde %45'e kadar düşmektedir. Sonografinin duyarlılığı ise invazif duktal karsinomda % 94, invazif lobüler karsinomda %86, in-situ duktal karsinomda %47 bulunmuştur (3).

Silik, düzensiz ışınsal sınırlı ya da mikrolobüle şekilli, pleomorfik mikrokalsifikasyon içeren kitlelerde malignite olasılığı %80'in üstündedir. Malignitelerin %5-30'u mamografi ile

izlenememektedir (29). Bu nedenle fibroglandüler dokudan yoğun, dens memelerde mutlaka US yapılmalıdır.

Memenin düzensiz sınırlı maligniteleri, infiltratif duktal ve infiltratif lobüler karsinom, iyi sınırlı maligniteleri kolloid ve medüller karsinom olarak gruplanabilir.

İnfiltratif duktal ve lobüler karsinomlar, tüm meme kanserlerinin %80'ini oluştururlar. US'de düzensiz sınırlı ve heterojen hipoeoik yapıdadırlar. Çevrelerinde oluşan ödem ve aşırı fibrotik komponent nedeniyle düzensiz sınırlıdırlar. İnfiltratif duktal karsinom özellikle kollajen doku oluşumunu arttırdığı için çoğunluğu skiröz yapı gösterir ve tümör hücrelerinden daha çok desmoplastik reaksiyon hücreleri içerir. Bağ dokusu miktarı arttıkça posterior akustik gölgelenme daha belirgin hale gelir. İç yapılarında mikrokalsifikasyonlar seçilebilir. Çevre meme dokusunda retraksiyon, Cooper ligamanlarında kalınlaşma ve düzensizlik izlenebilir. Desmoplastik reaksiyon ve tümör çevresindeki kollajen miktarının artması US'de kalınlığı lezyona göre değişen düzensiz sınırlı hiperekoik bant şeklinde izlenir (Boundary halo). Bu görünüm malign lezyonlara özgü olup, benign lezyonların ayırımında yararlanılmaktadır. Bu bulgu nadiren yağ nekrozu ve postoperatif değişikliklerde de görülebilmektedir. Ancak malign kitleler genellikle basılanmazlar ve hareketsizdirler.

Kolloid karsinomlar müsinöz, mukoid ya da jelatinöz karsinom olarak da adlandırılırlar. Tüm infiltratif kanserlerin %5'inden azını oluştururlar. Patolojik olarak tümör hücrelerinin içinde ve dışında kolloid bulunur. Az miktarda bağ dokusu içerirler. US'de genellikle düzgün sınırlı, oval ya da lobüle şekilli, genellikle hipoeoik yapıda daha az olasılıkla çevre yağ dokusu ile izoeoik izlenebilirler. Posterior akustik güçlenme oluştururlar,

bu nedenle fibroadenomla ayırmak güçtür ancak fibroadenomlara göre daha az komprese edilebilir ve daha az hareketlidirler.

Medüller karsinomlar nadirdir ve müsinöz karsinoma oranla daha erken yaşlarda izlenirler. Bağ dokusu reaksiyonuna neden olmazlar. Fizik muayenede mobildirler. US'de düzgün konturlu, yuvarlak ya da lobüle şekilde olup transvers boyutu, ön-arka boyutundan fazladır, nekroz ya da hemoraji ve buna sekonder heterojenite görülebilir. Kalsifikasyon nadirdir. Hücre içeriği fazla olduğundan genellikle posterior akustik güçlenme eşlik eder. Düzgün sınırlı malign kitleler ile benign lezyonların görünümü benzerdir. Ancak maliniteler çevre doku yapısında bozulma ya da reaktif değişikliklere sebep olurlar (30).

Nadir olmakla birlikte memeye hematojen ya da lenfojen yayılımla metastazlar izlenebilir. Malign melanom, bronkojenik karsinom, over karsinomu, lenfoma, sarkomlar memeye metastaz yapabilirler. US görünümleri değişkendir. Bir ya da iki memede de izlenebilirler, çoğunlukla multipl kitlelere yol açarlar.

Tablo I: US'de dikkate alınan lezyon özellikleri (2, 47)

LEZYON ÖZELLİĞİ	BENİGN	MALİGN
Şekil	Oval, yuvarlak	Düzensiz, multilobüle
Kenar	Düzgün, keskin kenarlı	Işınsal, düzensiz, belirsiz
Trasvers/AP çap oranı (US)	≥ 1.4	< 1.4
Kenar gölgesi (US)	Var	Yok
Mikrokalsifikasyon	Yok, saçılmış, bölgesel	Küme, segmental, lineer
Posterior eko	Artmış, etkilenmemiş	Azalmış

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2005-Aralık 2005 tarihleri arasında tanısai ve tarama amacıyla bölümümüzde değeriendirilmeye alınan ve lezyon tespit edilen 238 gönüllü kadın hasta incelendi.

İnceleme öncesinde bütün hastalar çalışmanın amacı hakkında bilgilendirildi ve yazılı onam alındı.

Mamografi ve ultrasonografi incelemeleriyle tespit edilen lezyonlar BI-RADS tanı kategorilerine göre sınıflandırıldı. Bu sınıflama yapılırken Meme Görüntülemesi Raporlama ve Veri Sistemi (Breast Imaging Reporting and Data System: BI-RADS) kullanıldı (1,2).

3.1. Hastalar

Çalışma grubu, tanı veya tarama amacıyla meme incelemesi için başvuran yaş ortalaması 52 (19-78 yaşları arasında) olan 238 hastadan oluşmaktaydı. Mamografi hastaların 202/238 'sine (%84,8), ultrasonografi ve renkli Doppler ultrasonografi 220/238'sine (%92,4) yapıldı. 26 hasta normal radyolojik bulgulara sahipken, 212 hastada bir veya daha fazla lezyon saptandı. Açık meme yarası olan, yakın zamanda meme biyopsisi yapılan, halen kemoterapi veya radyoterapi almakta olan, prone pozisyonda yatamayan hastalar ve porfiryası bulunan hastalar hariç bütün hastalar rutin radyolojik değeriendirmeden sonra BTLM ile incelendi.

3.2. Lezyonlar

Radyolojik olarak 212 hastada 229 lezyon saptandı. BI-RADS tanı sınıflamasına göre lezyonlar: BI-RADS 2 (n=23, %10), BI-RADS 3 (n=90, %39,3), BI-RADS 4 (n=48, %21) ve

BI-RADS 5 (n=68; %29,7) olarak sınıflandı. BI-RADS 4 ve BI-RADS 5 lezyonlarda kesin tanı histopatolojik değerlendirmeye, BI-RADS 3 lezyonlarda 6, 12 ve 24'üncü aylarda (ortalama 19 ay) klinik ve radyolojik takiplerle belirlendi. BI-RADS 2 lezyonlu hastalar 1 yıl sonra rutin periyodik kontrole çağrıldı.

Kesin tanı 157 (%69) lezyonda benign, 72 (%31) lezyonda maligndi. Malign lezyonların arasında 58 olgu invaziv duktal karsinom (İDK), 7 olgu duktal karsinoma in situ (DKİS), 5 olgu mikst invaziv duktal karsinom (İDK ve invaziv lobüler karsinom n:2, İDK ve kolloid, İDK ve lobüler karsinoma in situ ve İDK ve DKİS), 1 olgu invaziv lobüler karsinom ve 1 olgu nöroendokrin tümördü.

Ortalama lezyon boyutu, malign lezyonlarda 21,1 mm (4-85 mm) ve benign lezyonlarda 13,3 mm (5-50 mm) idi.

3.3. BTLM Görüntüleme

BTLM incelemeleri, CTLM Scanner 1020 kullanılarak elde edildi. Cihaz, üretici firma (IDSI-Imaging Diagnostic Systems Inc.,Fl.) tarafından çalışma amaçlı olarak ödünç verildi.

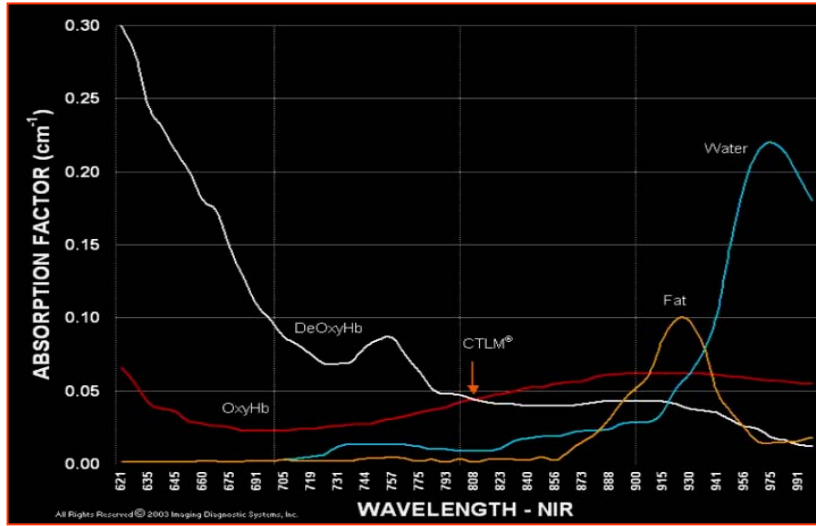
Çalışma etik kurul tarafından uygun görüldü.

BTLM incelemesi için hasta inceleme masası üzerinde yüzüstü yatırıldı. Hastanın memesine uygun ölçüde pozisyonlama halkası seçilerek incelenecek meme pozisyonlama halkasının içine yerleştirildi. Hastalara inceleme için hareketsiz konumda rahat edebilecekleri şekilde uygun pozisyon verildi.



Şekil 1: BTLM inceleme masası ve konsolu

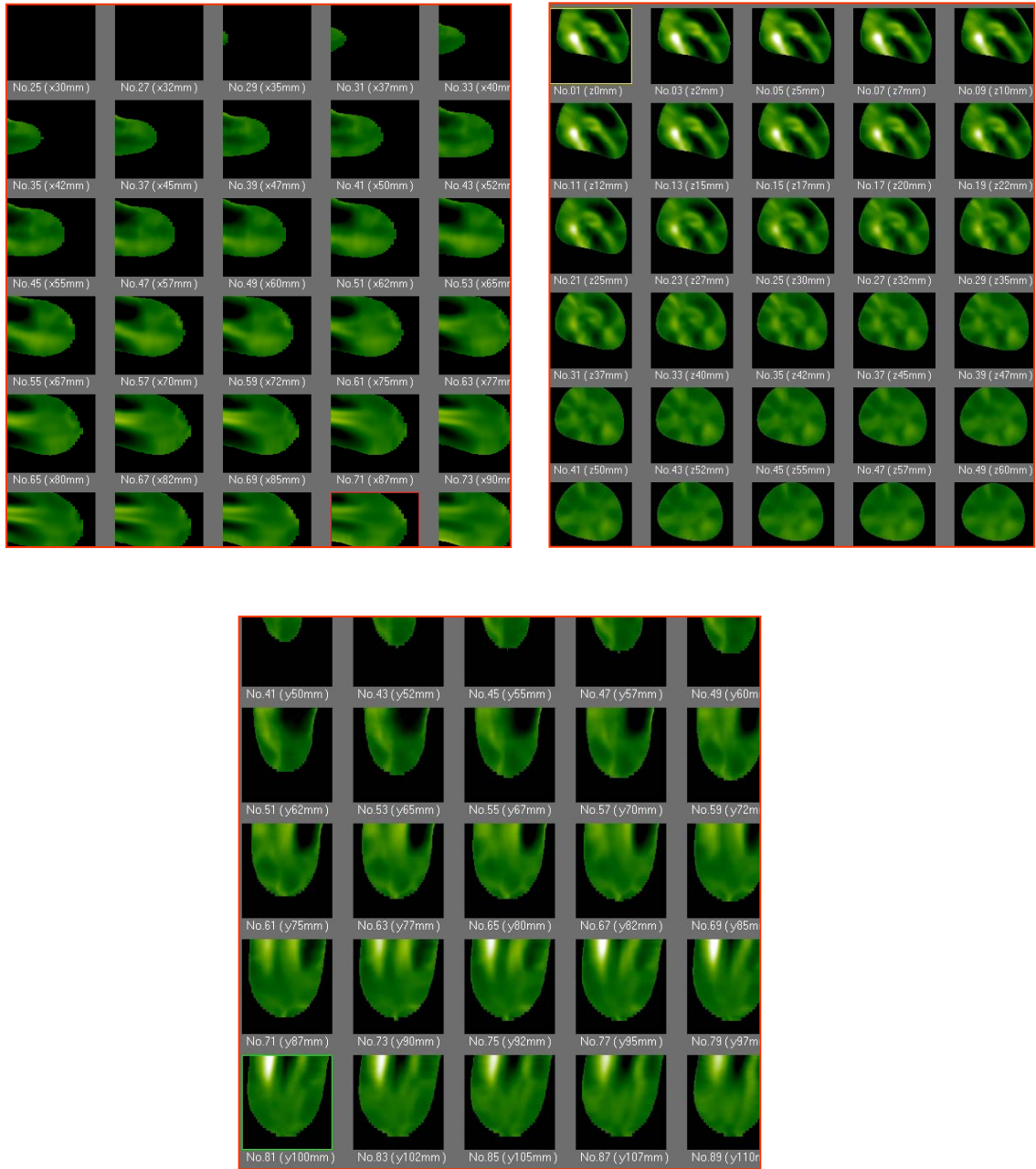
Pozisyonlama halkasının altında lazer diyonu ve lazer dedektör ünitesi bulunmaktadır.



Şekil 2: Oksihemoglobin ve deoksihemoglobinin lazer ışığını absorbsiyon eğrisi grafiği

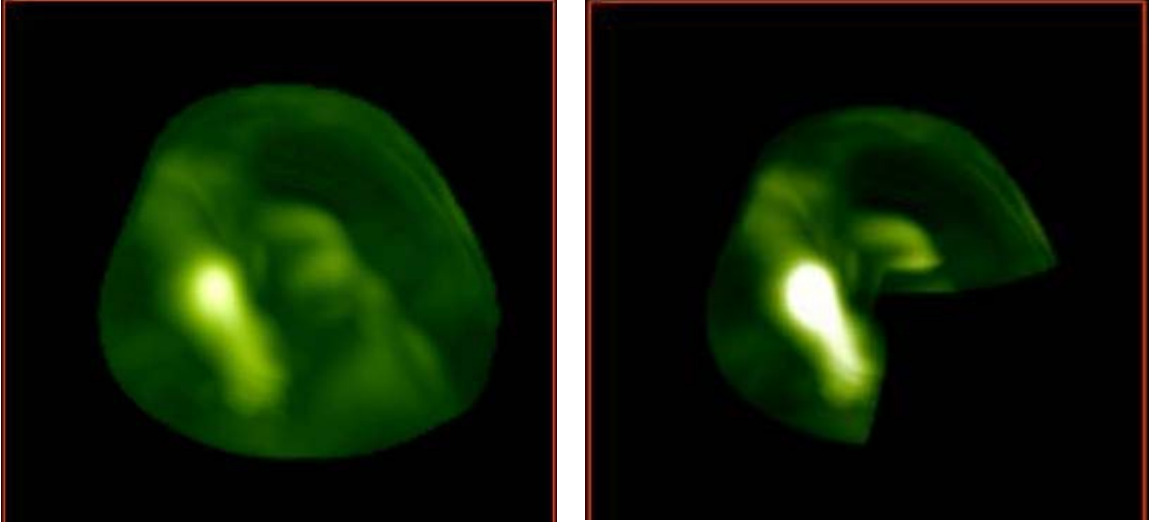
Kullanılan lazer ışığı oks ve deoksihemoglobinin absorbsiyon eğrilerinin kesiştiği kızlötesi 808 nanometre dalga boyundadır (şekil 2). Meme pozisyonlama halkasını altına

yerleştirilmiş olan diyod, 808 nanometre dalga boyuna ayarlanmış lazer ışığı yayar ve dedektör sistemi meme etrafında 360 derece döner. Sonra bir basamak aşağı iner ve bir tomografik kesit elde eden bir başka rotasyon yapar. Kesit kalınlığı memenin büyüklüğüne bağlı olarak 1-4 mm'ye ayarlanabilir. İnceleme bir meme için yaklaşık 15 dakika sürmektedir.

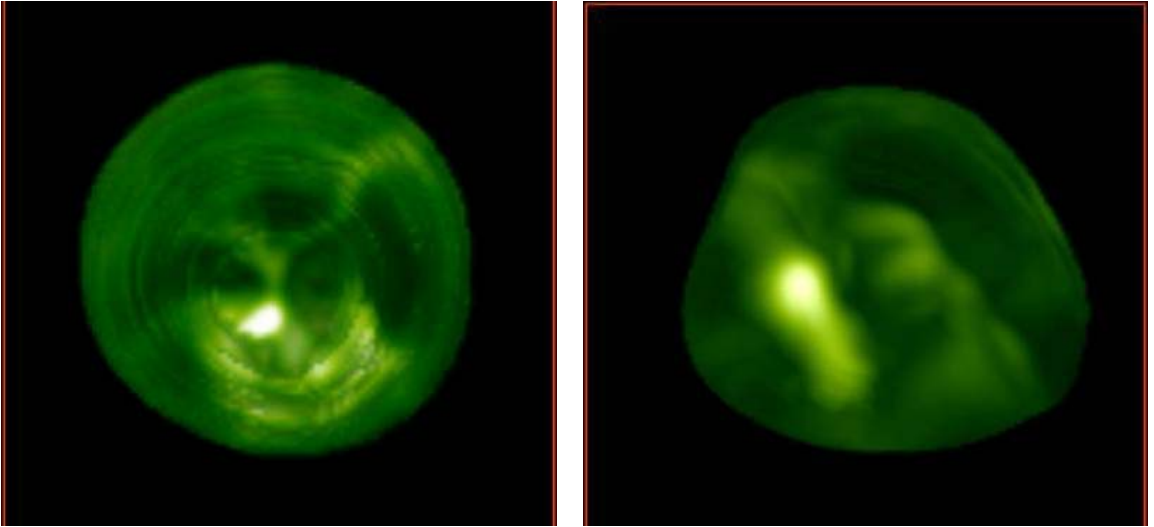


Şekil 3: Sagittal, aksiyal, koronal planda BTLM kesit görüntüleri

İnceleme sistemi bir doktor konsoluna bağlıdır. Ölçülen absorpsiyon veriler ve matematiksel algoritmeler kullanılarak üç boyutlu görüntüler oluşturulur. Sagittal, koronal ve aksiyal üç planda kesitsel görüntüler oluşturulur (şekil 3).



Şekil 4: Üç boyutlu görüntüler hareket ettirilebilir, kesilebilir.



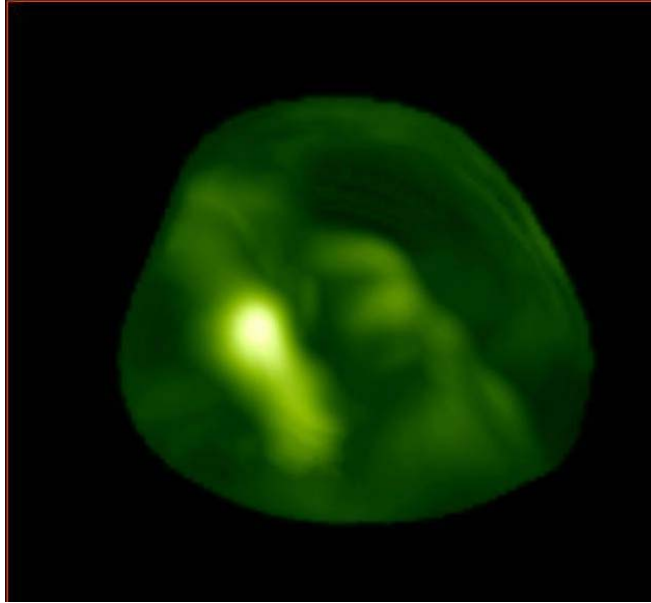
Şekil 5: A)Yüzeysel ağırlıklı (Front to back-FTB), B) Maksimum intensite (MIP) görüntüler.

BTLM görüntüleri döndürülebilir, kesilebilir ve pencere aralığı ve genişliği ayarlanarak değerlendirme kolaylığı sağlanabilir (şekil 4).

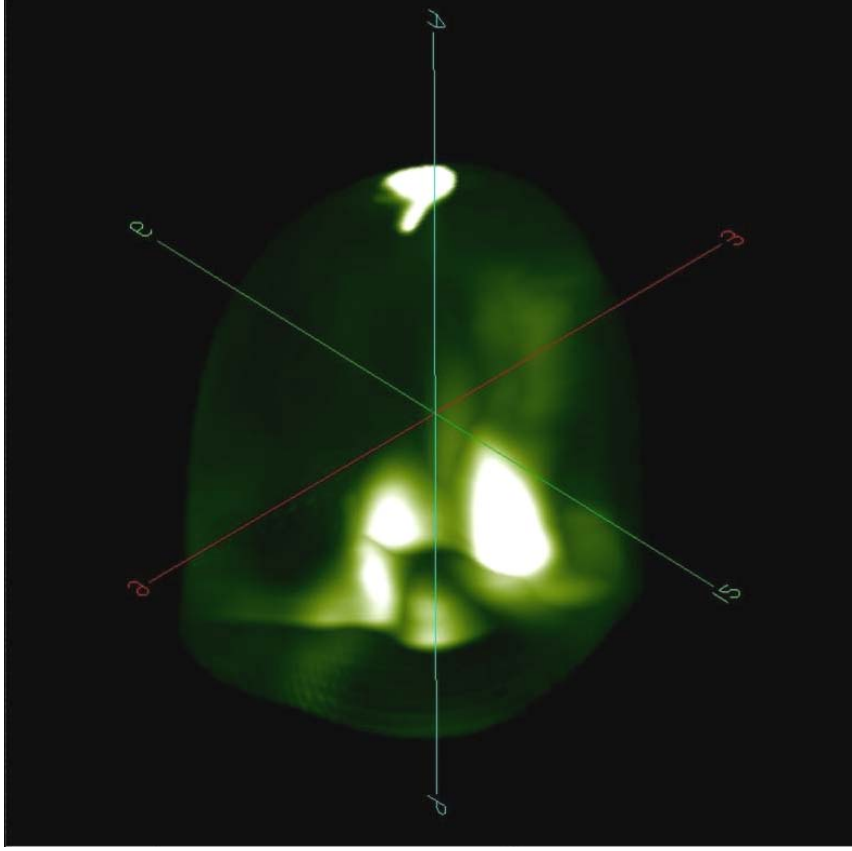
Ayrıca maksimum intensite (MIP) ve yüzeysel ağırlıklı görüntüler (FTB) oluşturulur. MIP görüntüler derin vasküler yapıların, FTB görüntüler subkutan yüzeysel venlerin görüntülenmesinde kolaylık sağlar (şekil 5).

3.4. Değerlendirme

BTLM görüntülerinde kan içeren dokular lazer ışığını absorbe ederek açık yeşil veya parlak beyaz, kan içermeyen dokular ise lazer ışığını yansıtarak koyu yeşil veya siyah görünürler (şekil 6).

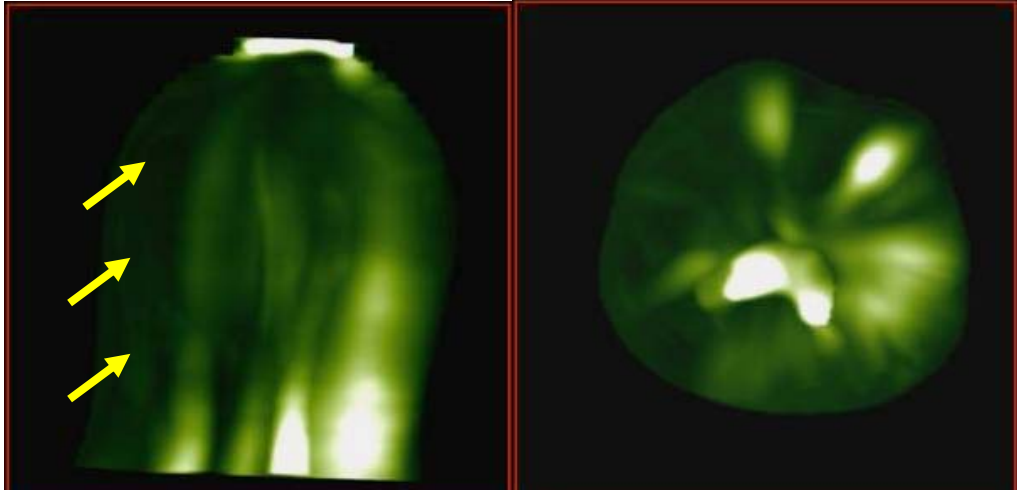


Şekil 6: Kan içeren dokular lazer ışığını absorbe ederek açık-parlak renkte görünürler.



Şekil 7: Üç boyutlu görüntülerde saat kadrantları ile oryantasyon sağlanabilir.

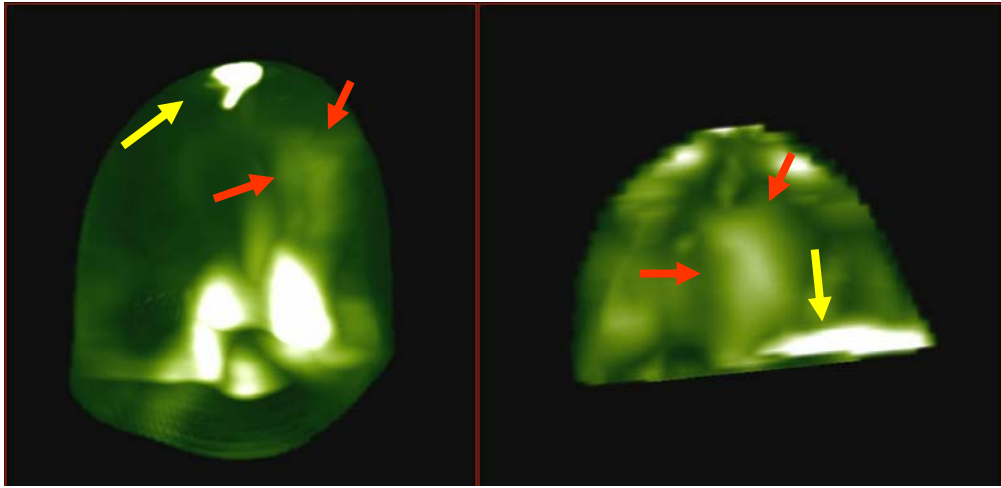
Normal damarlar ve yeni damar oluşumları da lazer ışığını absorbe ederler ve bu nedenle ayrımları önemlidir. Normal damarlar, tabanı göğüs duvarından tepesi meme başına uzanan piramid şekli gibi bazı karakteristik özelliklere sahiptir. Normal subareolar venöz pleksus ve göğüs duvarına yakın damarlar parlak görülebilir. Karşıdan bakıldığında normal damarların görünümü araba tekerine benzer (şekil 8).



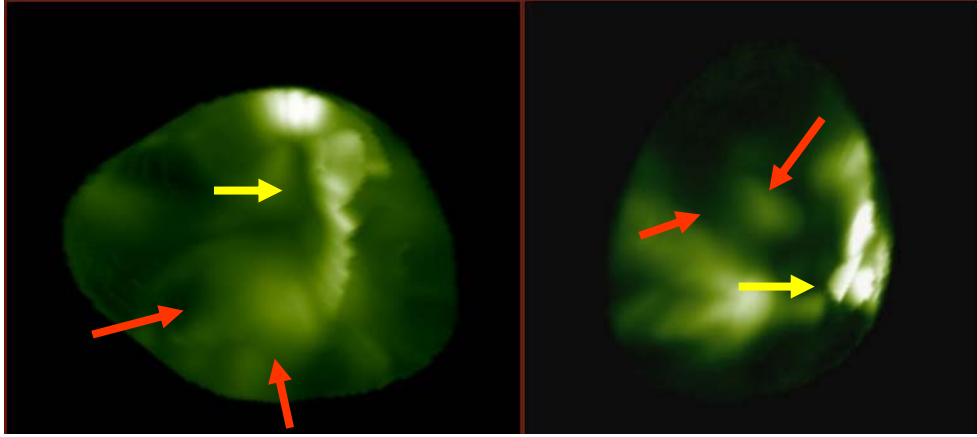
Şekil 8:

Piramid şeklinde (oklar) ve araba tekeri şeklinde normal damar görünümü.

Anormal damarlar genellikle yuvarlak, boşlukta asılı gibi devamlılığı olmayan, ters piramid şeklinde görünürler. Genellikle normal damarlardan daha az parlaktırlar.

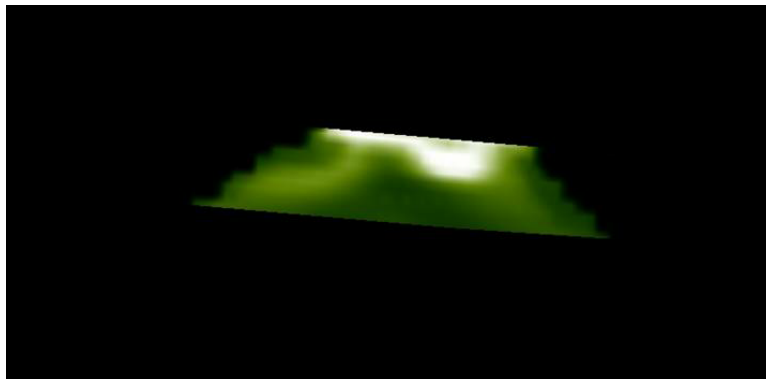


Şekil 9: BTLM görüntüsünde sarı oklar normal damarları, pembe oklar yeni damarlanma alanını göstermekte.



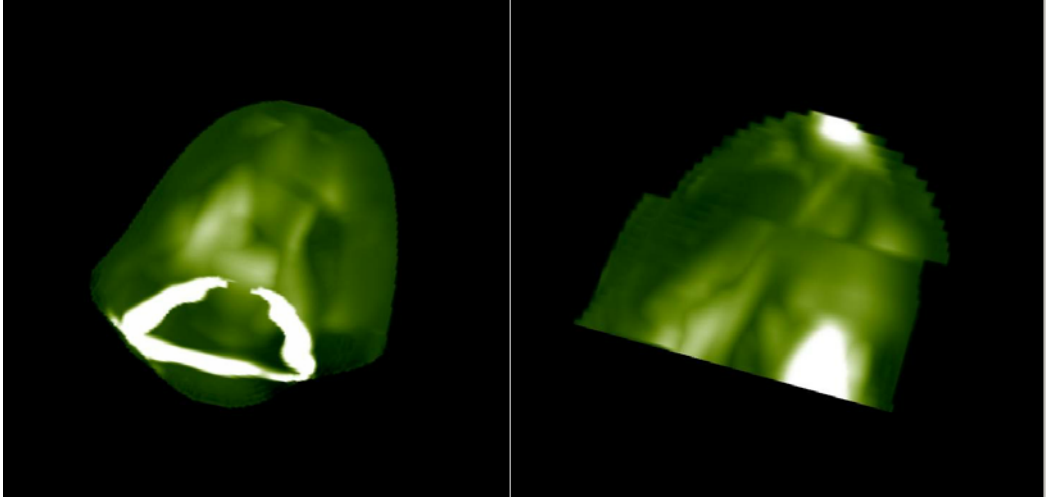
Şekil 10: BTLM görüntüsünde sarı oklar normal damarları, pembe oklar yeni damarlanma alanını göstermekte.

BTLM görüntülemeye sık karşılaşılan artefaktlar arasında, küçük memelerde görülen “step-down” artefaktı, abartılı “genişlemiş” yüzeysel damarlar ve meme başı ve havanın parsiyel volümünün neden olduğu meme başı artefaktı mevcuttur. Bu artefaktların bazıları tanınabilir ve üç boyutlu görüntülerle kontrol edilebilir (12). Bizim çalışmamızda, çok küçük meme (n:9), veya diğer artefaktlar (n:3) nedeniyle 12 hastanın görüntüleri yetersizdi. Bu yetersiz görüntüler çalışma grubuna dahil edilmedi.



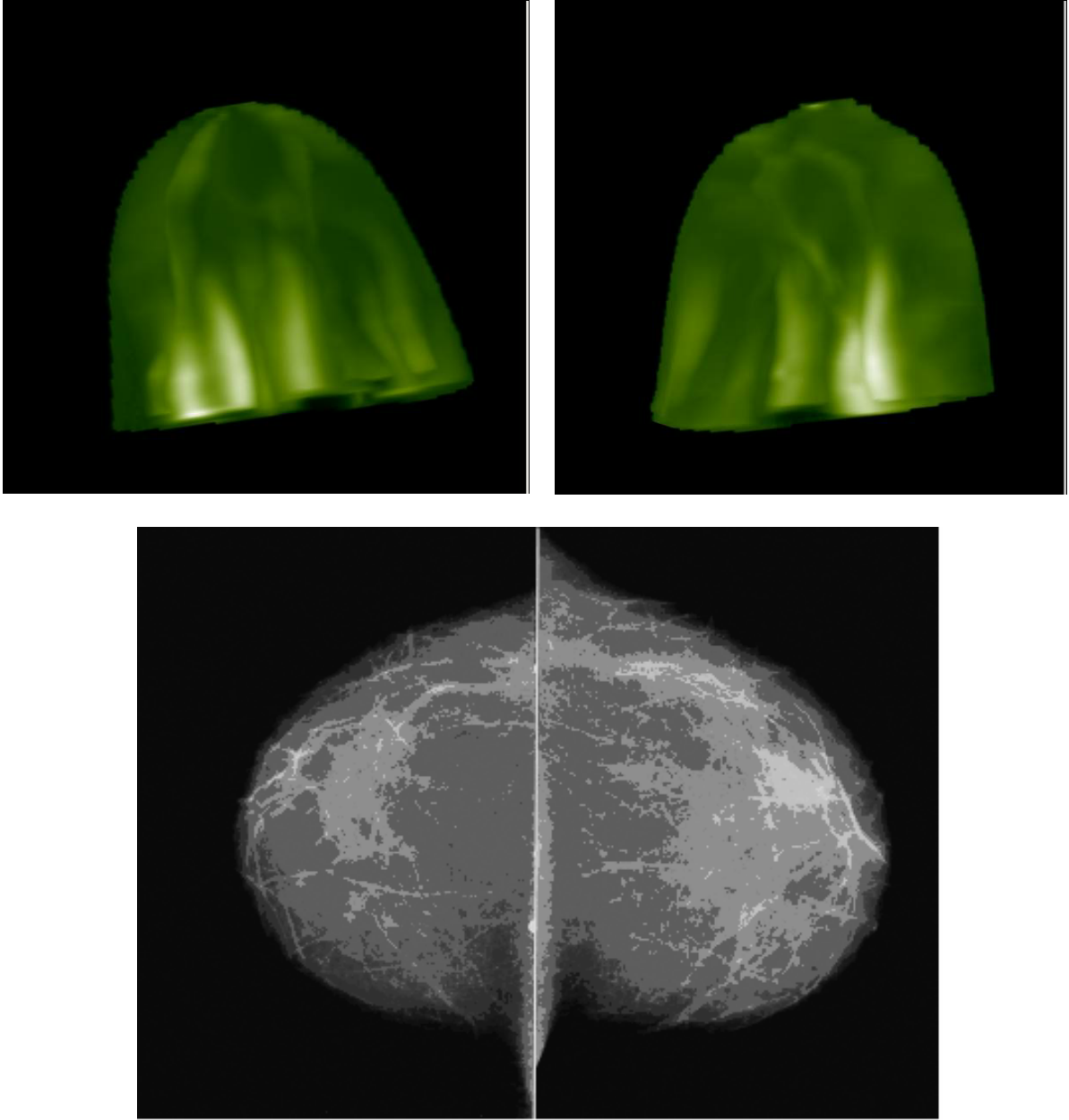
Şekil 11: Küçük memede değerlendirme için yetersiz inceleme.

Çok küçük memelerde elde olunan görüntüler sağlıklı değerlendirmeye uygun olmayabilir (Şekil 11). Bazı teknik ve harekete bağlı artefaktlar da incelemenin tekrarını gerektirebilir (Şekil 12).



Şekil 12: Artefaktlar değerlendirmeye engel olabilir.

Tüm mamografiler ve radyolojik kayıtlar sonraki değerlendirmeler için BTLM görüntüleriyle birlikte toplandı. Çalışma hastalarının değerlendirilmesi öncesinde, değerlendiriciler bir ön grup hastada olguların çoğunda fikir birliğine ulaşana kadar birlikte değerlendirmeler gerçekleştirdi. Çalışma grubunun değerlendirmesi sırasında değerlendiriciler birbirinden bağımsızdı. İki ayrı değerlendirme yapıldı. Değerlendirmelerden ilki, lezyon yeri, boyutu ve BI-RADS kategorisi bilinmeden yapıldı. İkinci BTLM değerlendirmesi, mamografi ve ultrasonografi bulguları bilinerek ancak histopatoloji sonucu bilinmeden ve radyolojik bulguların etkisinde kalınmaksızın yapıldı. İki değerlendiricinin her iki değerlendirmesi arasındaki anlaşma değerlendirildi.



Şekil 13: Aynı hastanın bilateral simetrik BTLM ve MG görüntüleri.

Radyolojik olarak 26 normal ve 44 normal olmayan hastaya bilateral BTLM yapıldı. Normal memelerde bilateral incelemenin amacı, vasküler simetriyi değerlendirmek ve imaj paterninde parankim tipinin rolünün saptanmasıdır. BTLM görüntülerinde vasküler simetri iki yönlü mamografi görüntüleriyle karşılaştırılarak değerlendirildi. Anormal memelerde bilateral

incelemenin amacı, normal ve anormal görüntü paternlerinin ayrımında bilateral incelemenin yararlı olup olamayacağının değerlendirilmesi idi.

BTLM' nin gerçek pozitif, yalancı negatif, gerçek negatif ve yalancı pozitif oranları hesaplandı. BTLM ve radyolojik bulgular karşılaştırılarak aşağıdaki özellikler değerlendirildi:

I. BTLM pozitifliği ve lezyon yerlerindeki uyum (n:229) değerlendirildi. Değerlendirilirken aynı kadranda oluş temel alınarak, BTLM bulgusu gerçek lezyon yeri ile aynı kadranda ise “pozitif ve uyumlu” kabul edildi. BTLM bulgusu gerçek lezyon yerinden farklı bir kadranda ise “pozitif ama uyumsuz” kabul edildi.

II. BTLM pozitifliği ve lezyon boyutu arasındaki uyum (n:229) araştırıldı.

III. Lezyon boyutları açısından uyum (n:229) değerlendirildi. Sonografik veya mamografik (sonografik olarak görülemeyen lezyonlarda) olarak tanımlanan lezyon boyutları ile yeni damar oluşumu alanının genişliği karşılaştırıldı.

IV. DKİS ve İDK olgularda (n:42) BTLM pozitiflikleri arasında ve İDK'un histolojik gradeleri arasında (n:38) BTLM pozitiflikleri arasında anlamlı ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

V. Mamografik parankim tipleri ve BTLM görüntü paternleri karşılaştırıldı(n:52). Memelerin mamografik olarak dens ve yağlı oluşu ile BTLM görüntü paternleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

VI. Mamografi ve BTLM'de vasküler simetrisite değerlendirildi(n:52). Normal memeli 26 olguda mamografi ve BTLM görüntüleri vasküler yapıların simetrisi açısından karşılaştırıldı.

VII. Değerlendirmenin son aşamasında alınan son tanı koydurucu kararda, BTLM'nin ikinci değerlendirme bulguları kullanıldı. Son tanı koydurucu karar, BTLM bulguları mamografi ve ultrasonografi bulgularıyla eşit etkinlikte beraber değerlendirilerek alındı.

4. BULGULAR

Değerlendiriciler arası uyum ilk ve ikinci değerlendirmeler için (ilk değerlendirme lezyonun yeri, büyüklüğü, BI-RADS sınıfı bilinmeden, ikinci değerlendirme lezyonun yeri, büyüklüğü, BI-RADS sınıfı bilinerek ancak histopatolojik tanısı bilinmeden gerçekleştirildiğinde) sırasıyla %95.1 ve %99.5'dir.

İlk ve ikinci BTLM değerlendirmeleri için gerçek negatif, gerçek pozitif, yalancı negatif, yalancı pozitif oranları Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir. İki değerlendirme arası uyum %77.2'dir. BTLM'nin tanı koymadaki etkinliğinin değerlendirilmesinde ikinci değerlendirmenin sonuçları göz önüne alınmıştır.

I. Gerçek pozitifler arasında, BTLM bulgusu olguların %72'sinde lezyonla aynı kadranda iken %28'inde aynı kadranda değildi.

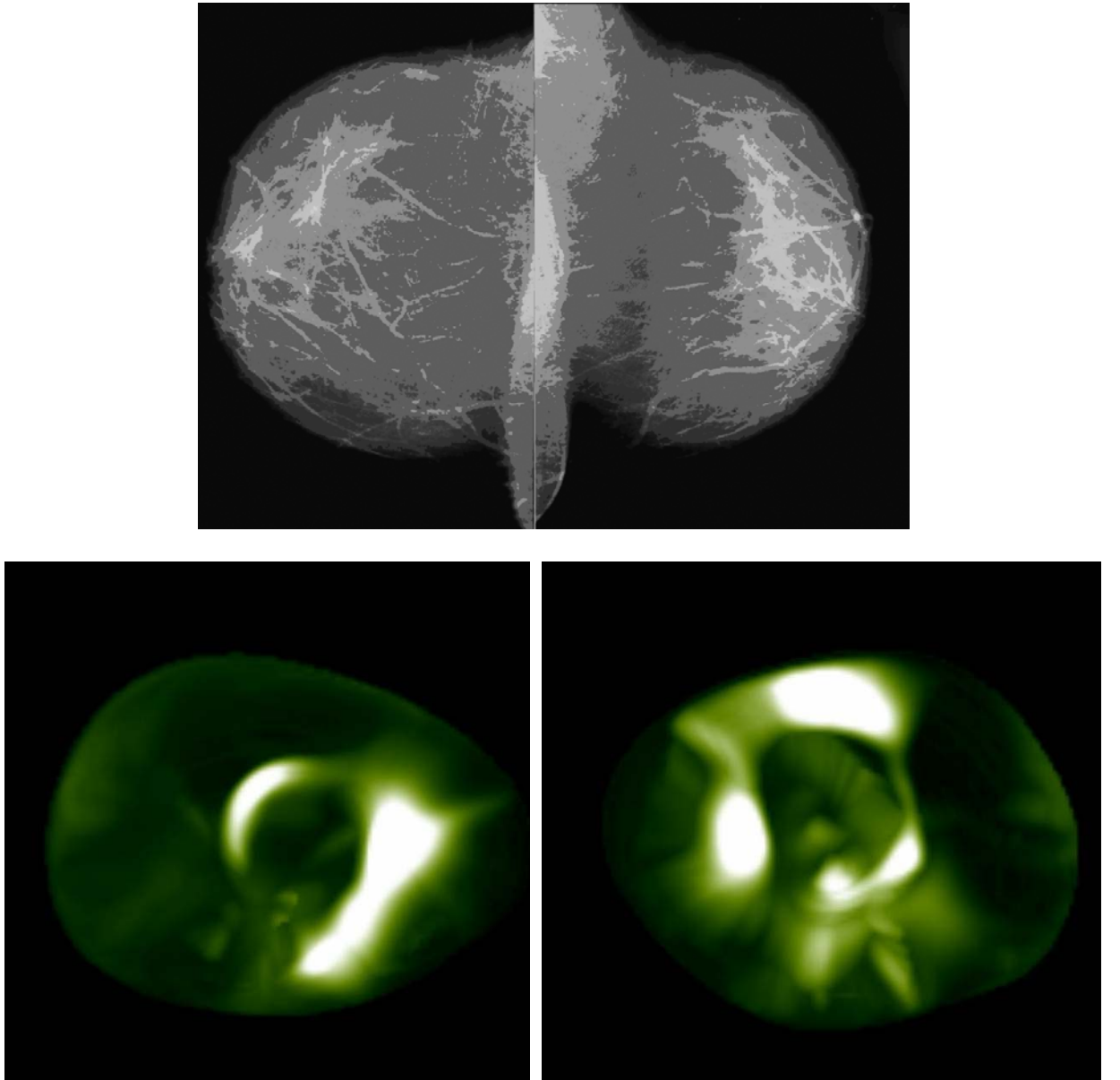
II. BTLM pozitifliği lezyon boyutuyla ilişki göstermemektedir. BTLM pozitif ve negatif benign lezyonların boyut ortalamaları (sırasıyla 15.6 ve 13 mm) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde, BTLM pozitif ve negatif malign lezyonların boyut ortalaması (sırasıyla 21 ve 20 mm) arasında da anlamlı farklılık saptanmamıştır.

III. Yeni damarlanma alanının büyüklüğü, gerçek lezyon büyüklüğü ile ilişkili değildir.

IV. Dört DKİS olgusu arasında ikisinde BTLM negatif, diğer ikisinde pozitif ancak aynı kadranda değildir.

Otuz sekiz İDK olgusu arasında, %71'inde BTLM pozitif ancak pozitiflerin %44'ünde yeni damarlanma alanı lezyonla aynı kadranda değildir.

BTLM pozitifliği İDK'un histolojik grade'i arttıkça artmaktadır. BTLM, grade I'lerin (n:4) %25'inde, grade II'lerin (n:23) %78'inde, grade III'lerin (n:11) %73'ünde pozitifdir.



Şekil 14: MG'de simetrik, BTLM' de asimetric vaskülarizasyon-kanlanma paterni.

VI. İki yönlü bilateral MG görüntüleriyle karşılaştırıldığında, normal memeli ve MG'de vasküler yapıları simetrik hastaların % 76'sında BTLM vasküler paterni asimetriktir(Şekil 14).

V. BTLM görüntü paterni ile parankim tipi arasında ilişki bulunamamıştır. Malign lezyonlu yağlı memelerde (tip 1 ve tip 2) BTLM %75 pozitifken, malign lezyonlu dens memelerde (tip3 ve tip4) BTLM %57 pozitifdir.

Tablo 2: Lezyonun yeri, büyüklüğü ve radyolojik tanı bilinmeden yapılan ilk BTLM değerlendirmesi sonuçları.

BTLM bulgusu	Benign (n:157)	Malign (n:72)
Pozitif	47 (%30) (YP*)	33 (%46) (GP*)
Negatif	110 (%70) (GN*)	39 (%54) (YN*)

* YP: yanlış pozitif, GP: gerçek pozitif, GN: gerçek negatif, YN: yanlış negatif oranını ifade etmektedir.

Tablo 3: Lezyon yeri, büyüklüğü ve radyolojik tanısı bilinerek ancak histopatoloji sonucu bilinmeden yapılan ikinci BTLM değerlendirme sonuçları.

BTLM bulgusu	Benign (n:157)	Malign (n:72)
Pozitif	31 (%20) (YP*)	49(%68) (GP*)
Negatif	126 (%80) (GN*)	23 (%32) (YN*)

* YP: yanlış pozitif, GP: gerçek pozitif, GN: gerçek negatif, YN: yanlış negatif oranını ifade etmektedir.

Yöntemlerin tek ve bir arada tanısal etkinliği Tablo4'te gösterilmiştir:

Tablo 4: Yöntemlerin tek başlarına ve bir arada tanısal etkinlikleri.

	Duyarlılık	Seçicilik	Pozitif öngörü değeri	Negatif öngörü değeri
MG +US	%100	%65	%57	%100
BTLM *	%68	%80	%61	%85
MG+US+BTLM**	%100	%55	%50	%100

* İkinci BTLM değerlendirmesi (olguların BTLM görüntüleri, değerlendiriciler tarafından lezyon yeri, büyüklüğü ve radyolojik özellikleri bilinerek ancak bu bilgilerin etkisinde kalmadan değerlendirildiğinde BTLM sonuçları) istatistiksel oranları.

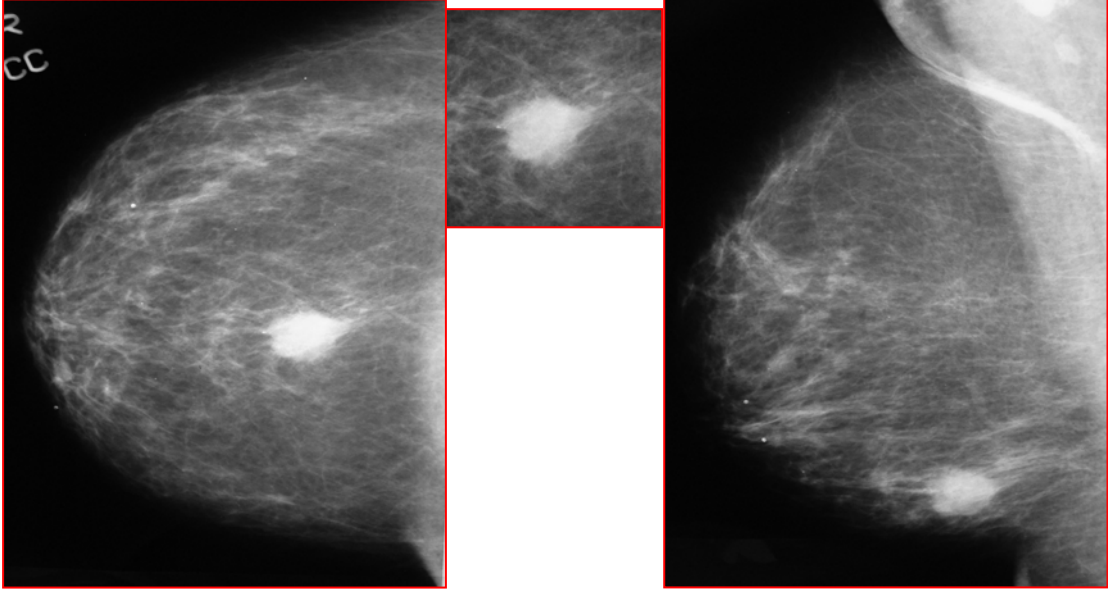
** İkinci BTLM değerlendirmesi, mamografi ve ultrasonografi birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel oranlar (olguların BTLM, mamografi ve ultrasonografi bulguları bir arada ve eşit etkinlikte değerlendirilmiş ve yöntemlerden herhangi birisi patolojik ise radyolojik tanı patolojik kabul edilmiştir).

Tablo 4'te, ilk satırda mamografi ve ultrasonografinin birlikte etkinliği belirtilmiştir. İkinci satırda BTLM'nin ikinci değerlendirme sonuçları verilmiştir. Bu değerlendirmede, değerlendiriciler histopatoloji sonucunu bilmeden, lezyonun yeri, büyüklüğü, mamografik ve ultrasonografik özelliklerini bilerek ancak bu bilgilerin etkisinde kalmadan değerlendirme yapmış ve istatistiksel oranlar hesaplanmıştır. Üçüncü satırda BTLM ikinci değerlendirme sonuçları, mamografi ve ultrasonografi bulguları, her biri eşit etkinlikte olacak şekilde son radyolojik tanı belirlenmiştir. Bu aşamada yöntemlerden birisi patolojikken, radyolojik tanı patolojik kabul edilmiştir. Daha sonra tüm değerlendirme sonuçları karşılaştırılmıştır. BTLM'nin tek başına seçiciliği, mamografi ve ultrasografinin seçiciliğinden daha yüksektir. Olgular mamografi ve ultrasonografi ile lezyon saptanarak çalışmaya alındığından mamografi ve ultrasonografinin duyarlılığı %100 'dür. Bu nedenle her üç yöntemin eşit etkinlikte

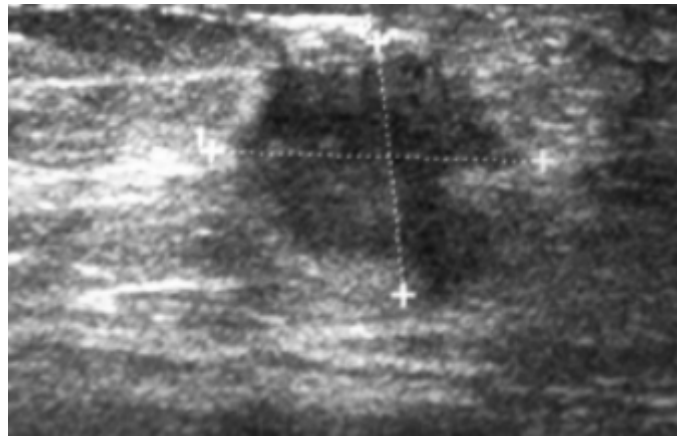
birlikte değ erlendirilmesinde de duyarlılık %100 olmaktadır. Ancak BTLM, mamografi ve ultrasonografi ile birlikte eşit etkinlikte değ erlendirildiğinde seçicilik azalmıştır.

OLGULARDAN ÖRNEKLER

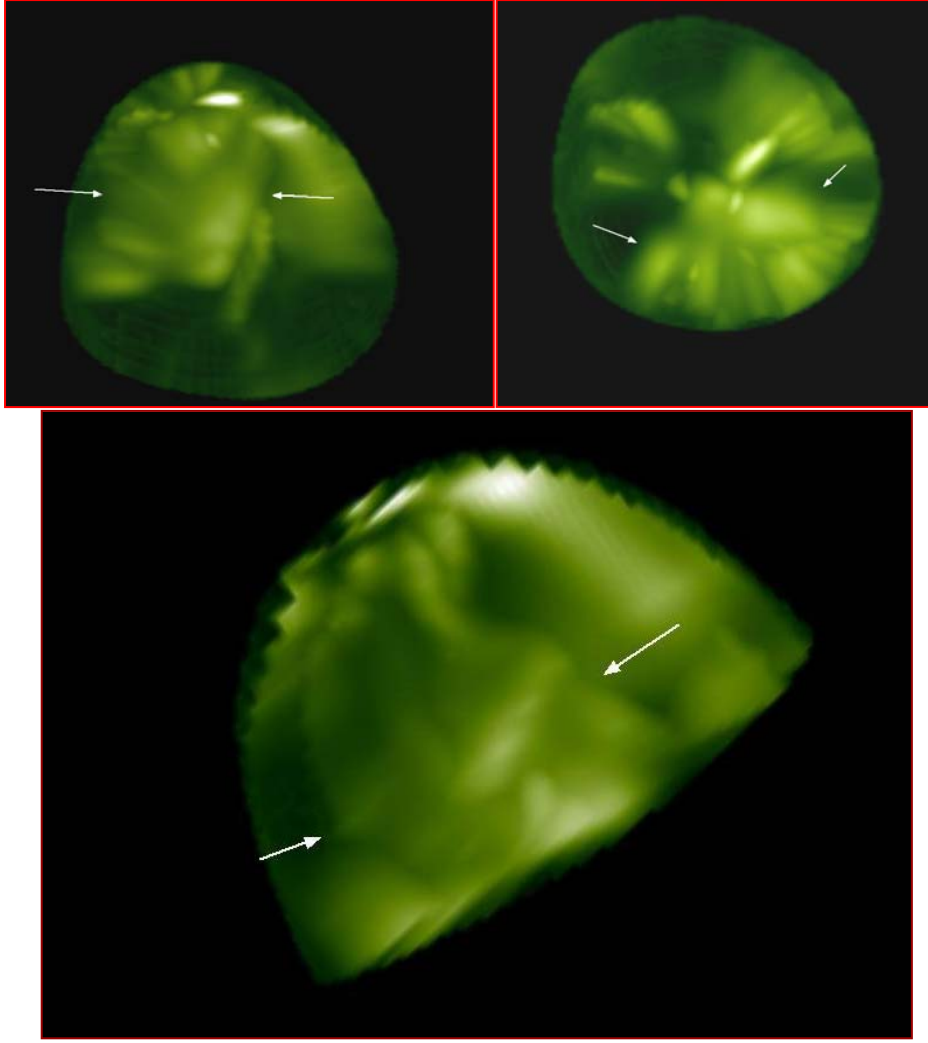
Olgu 1: : 57 yaşında kadın hasta. Sağ meme saat 6 hizasında palpabl kitle lezyonu mevcuttur.



Şekil 1A: MLO ve CC grafilerde saat 6 hizasında belirsiz-düzensiz sınırlı kitle lezyonu mevcuttur.



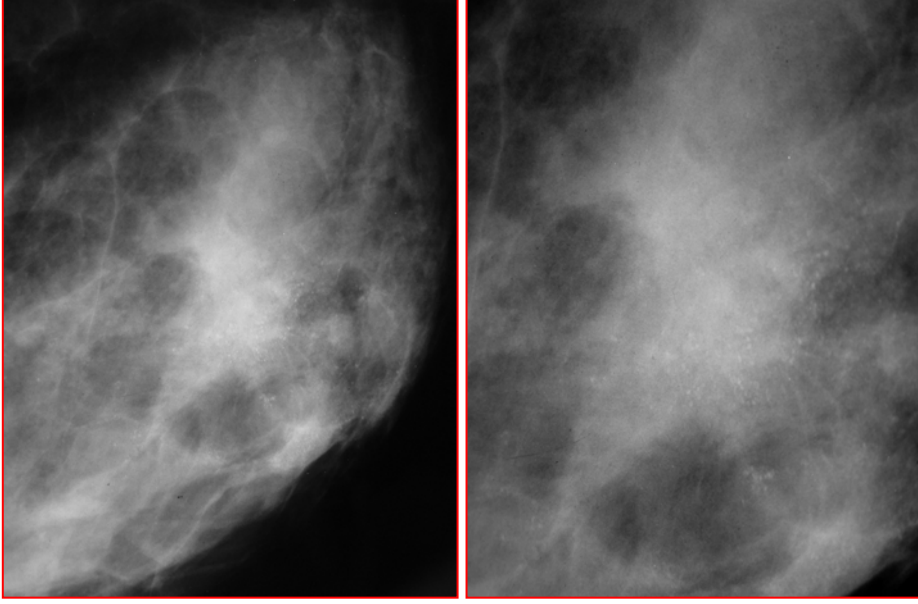
Şekil 1B: US incelemesinde aynı lokalizasyonda mikrolobüle konturlu kitle lezyonu izlenmektedir.



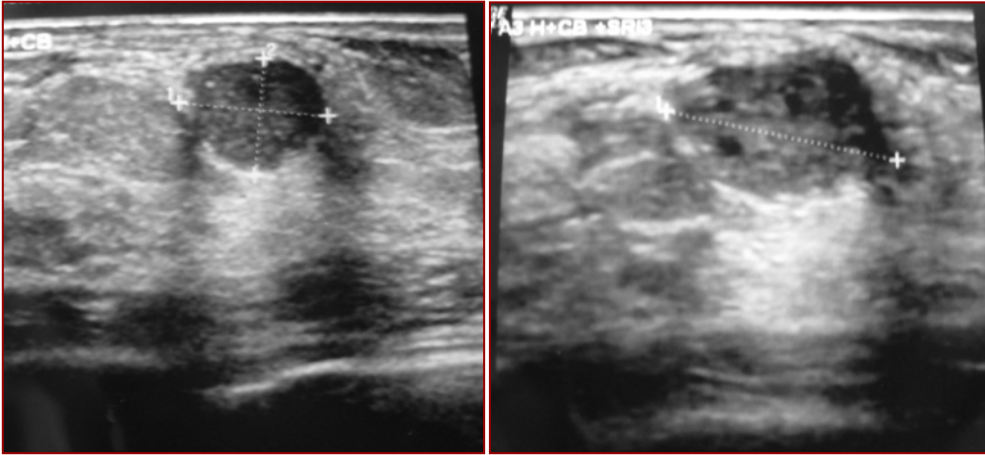
Şekil 1C: BTLM görüntülerinde sağ meme saat 6 hizasında geniş anjiogenezis alanı izlenmektedir.

Histopatolojik tanı: İnvazif Duktal Karsinom

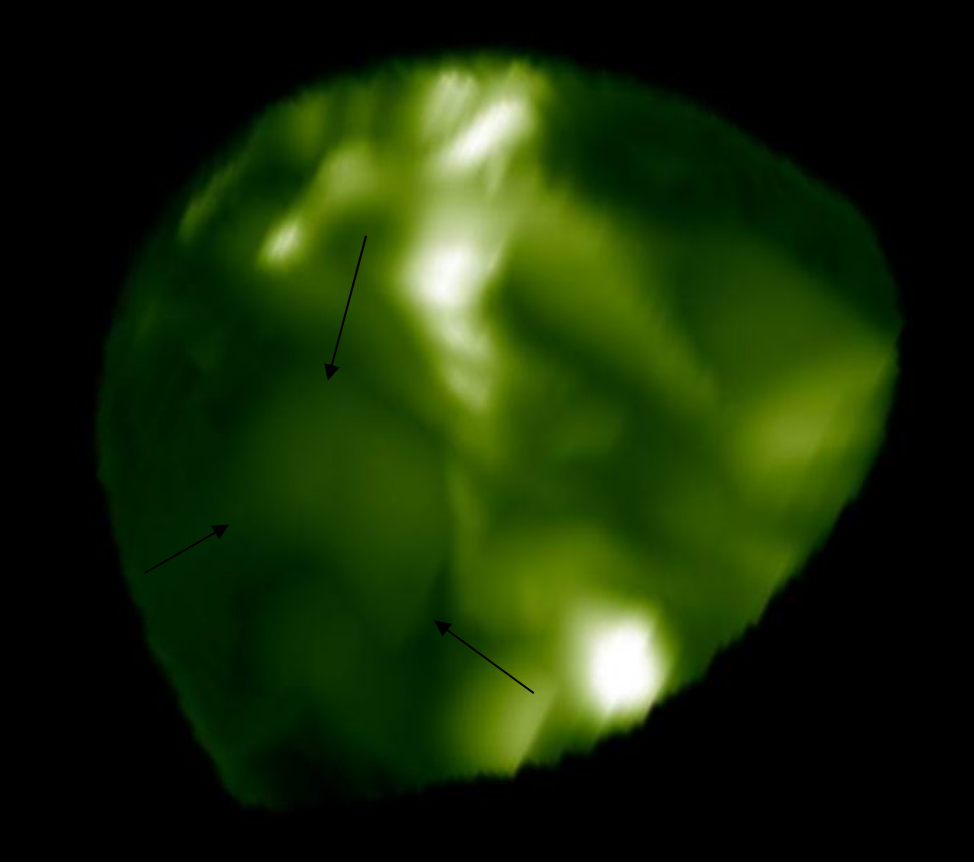
Olgu 2: Hasta 40 yaşındadır ve tarama amacıyla gelmiştir.



Şekil 2A: Mamografide sol memede saat 3 hizasında asimetrik dansite ve pleomorfik yüksek olasılıkla malign mikrokalsifikasyon kümesi izlenmektedir.



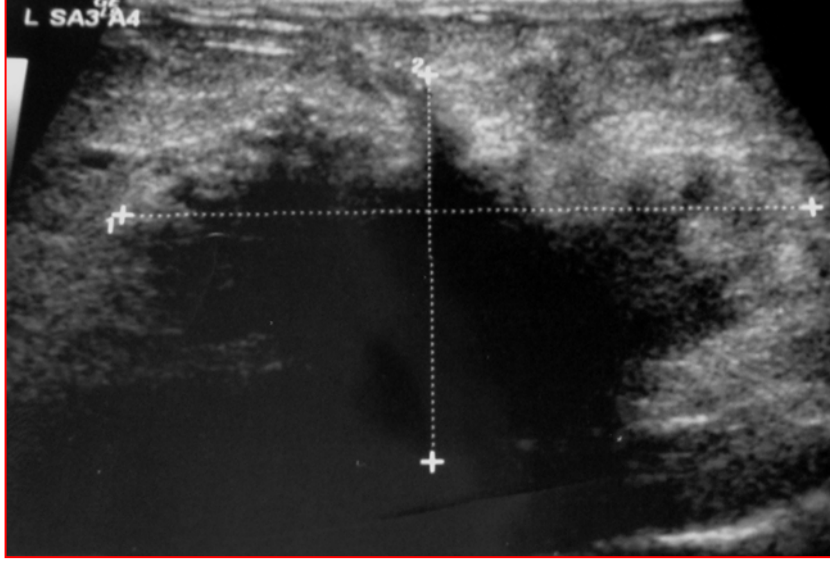
Şekil 2B: US'de sol meme saat 3'de MG bulgusu lokalizasyonunda yer yer mikrolobüle konturlu kitle izlenmektedir.



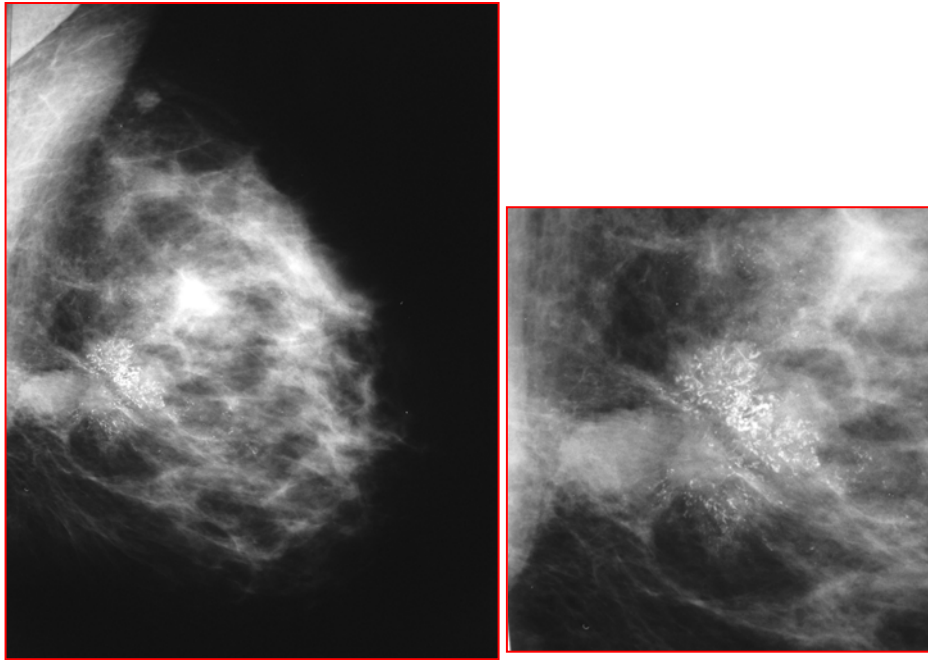
Şekil 2C: Hastanın BTLM görüntüsünde saat 3-4 hizasında angiogenezis alanı izlenmektedir.

Histopatolojik tanı: Komedo tipte duktal karsinoma in-situ

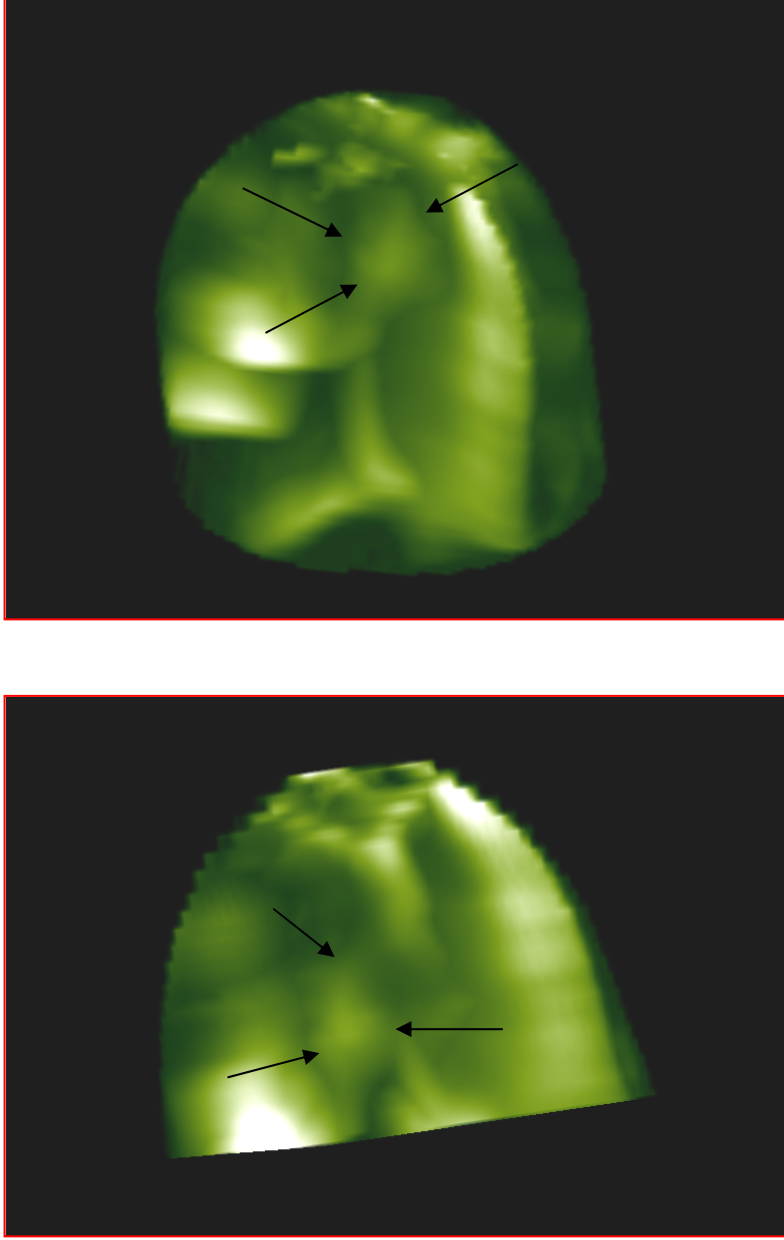
Olgu 3: Annede meme Ca öyküsü olan 46 yaşındaki bayan hasta sol memede ele gelen kitle nedeniyle başvurmuştur.



Şekil 3A: US' de saat 3' te düzensiz şekilli, düzensiz sınırlı 40x25 mm boyutlarında hipoeoik kitle mevcuttur.



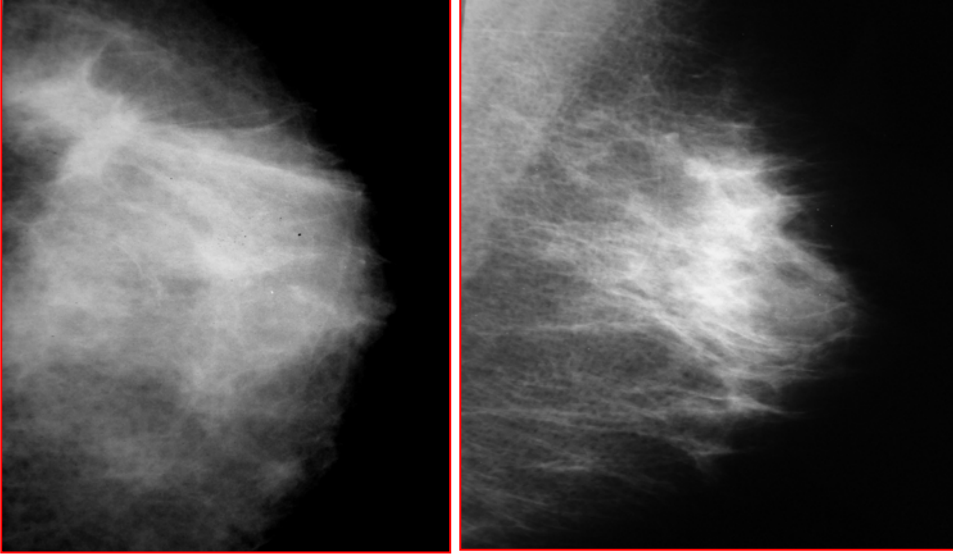
Şekil 3B: Sol memede saat 3 hizasında ışınsal konturlu pleomorfik kalsifikasyonlar içeren kitle izlenmektedir.



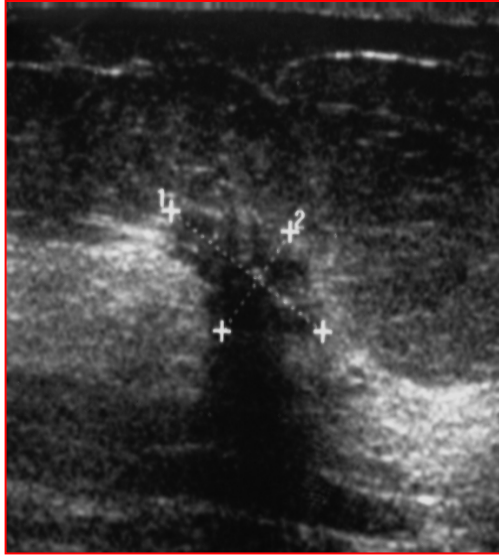
Şekil 3C: BTLN görüntülerinde sol memede saat 3 hizasında anjiogenezis alanı oklarla gösterilmektedir.

Histopatolojik tanı: İnvazif duktal karsinom

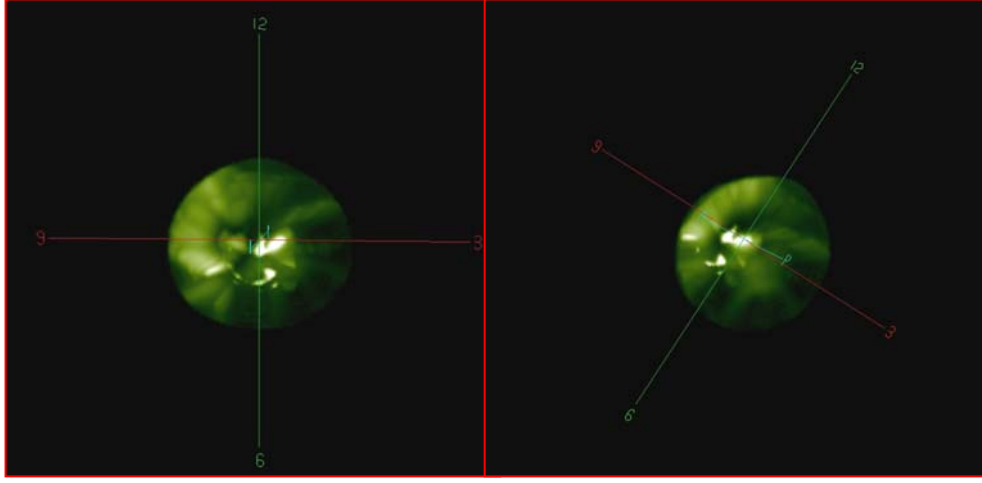
Olgu 4: 48 yaşındaki hasta, ele gelen kitle şikayeti ile başvurmuştur.



Şekil 4A: Sol meme saat 2 hizasında ışınsal konturlu kitle lezyonu mevcuttur.



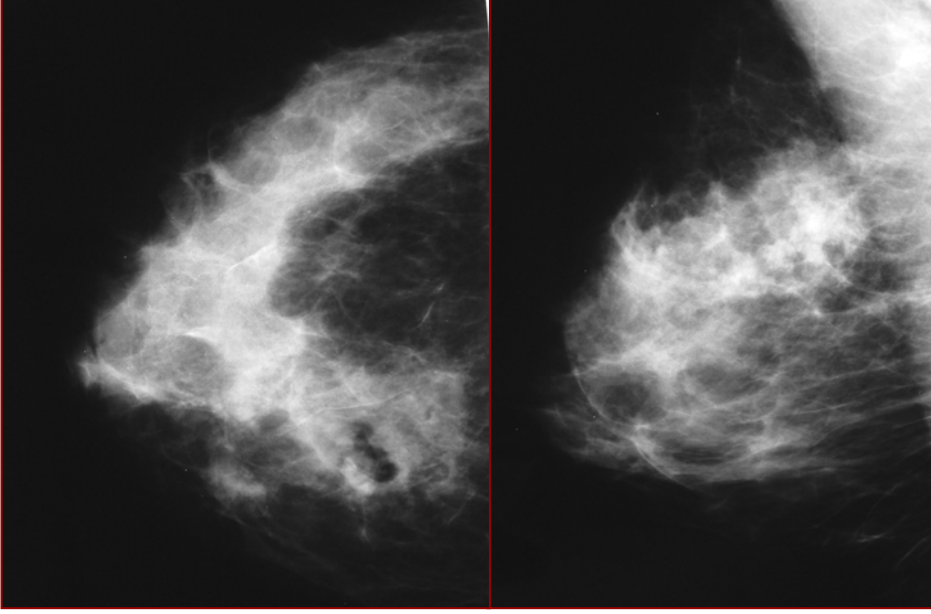
Şekil 4B: US'de aynı lokalizasyonda ışınsal konturlu kitle izlenmektedir.



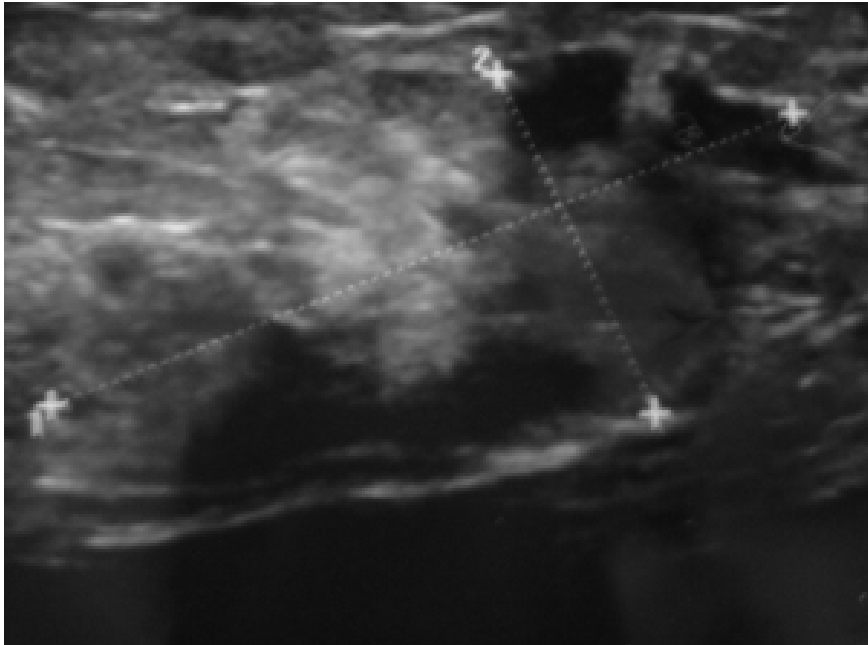
Şekil 4C: BTLM görüntülerde hastanın kitlesinin bulunduğu saat 2 lokalizasyonu, hatta meme üst dış kadranı doğal olup anormal vaskülarizasyon alanı başka kadranda (alt-dış kadranda) izlenmektedir.

Histopatolojik tanı: İnvazif duktal karsinom

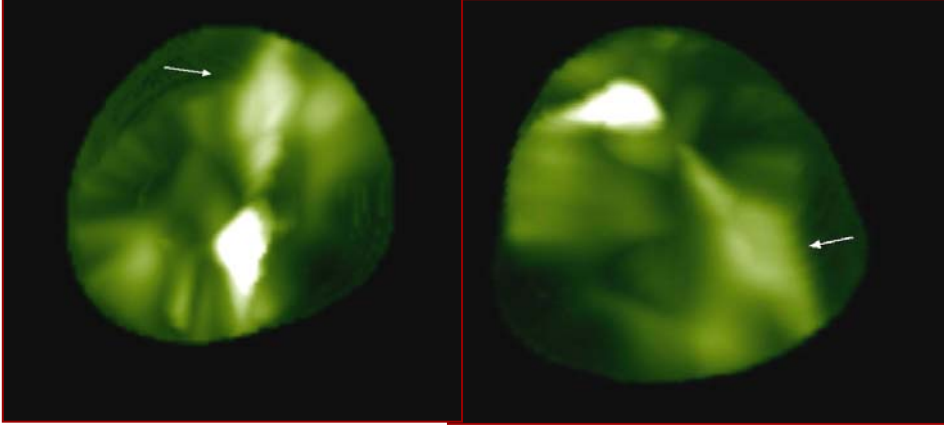
Olgu 5: Hasta, 35 yaşındadır ve sağ memede kitle şikayetiyle başvurmuştur.



Şekil 5A: Sağ MLO ve CC grafilerde üst-iç kadranda asimetrik dansite alanı izlenmektedir.



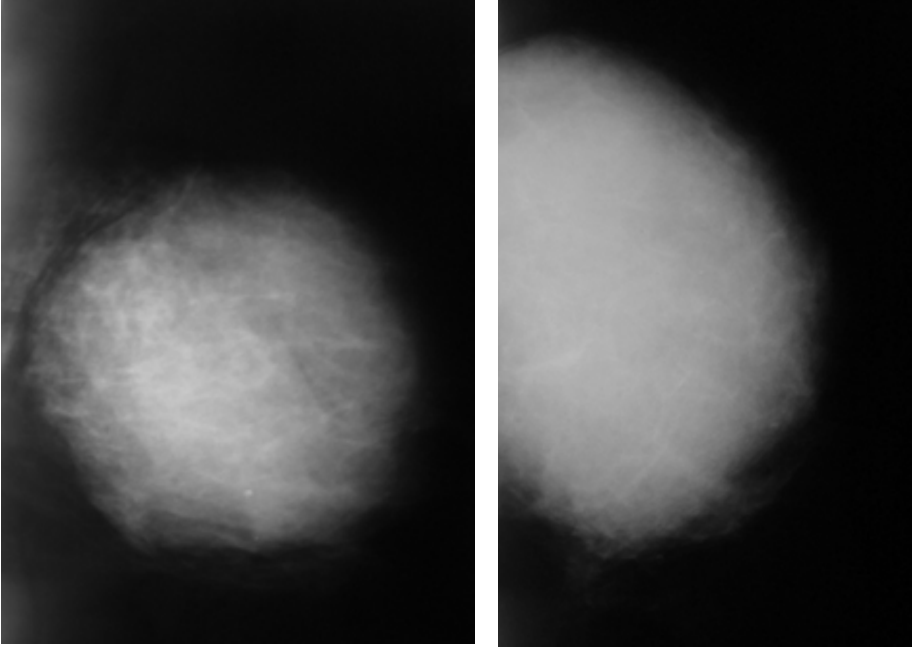
Şekil 5B: US' de aynı meme üst-iç kadranda fokal heterojenite alanı mevcuttur.



Şekil 5C: Sağ memede saat 1 hizasında anjiogenezis dikkati çekmektedir.

Histopatolojik tanı: İnvazif duktal karsinom

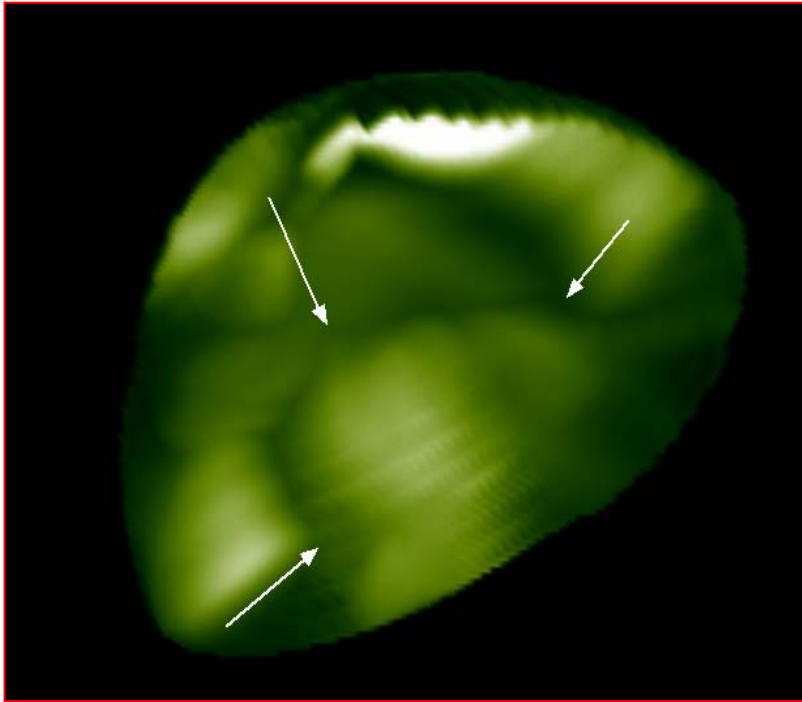
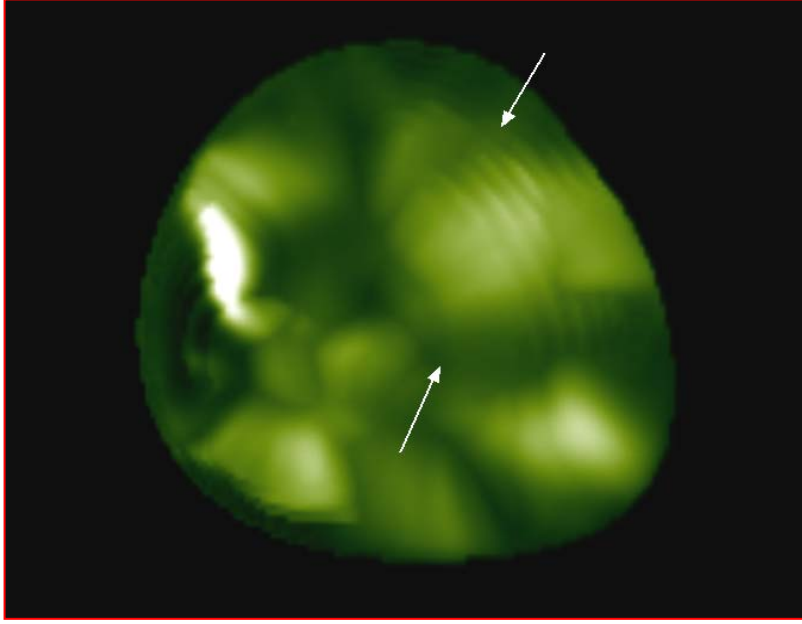
Olgu 6: Sağ mastektomisi olan 51 yaşındaki hastada rutin kontrol sırasında fizik muayenede sol memeyi dolduran kitle mevcuttur.



Şekil 6A: MLO ve CC grafilerde sol memeyi dolduran dens kitle izlenmektedir.



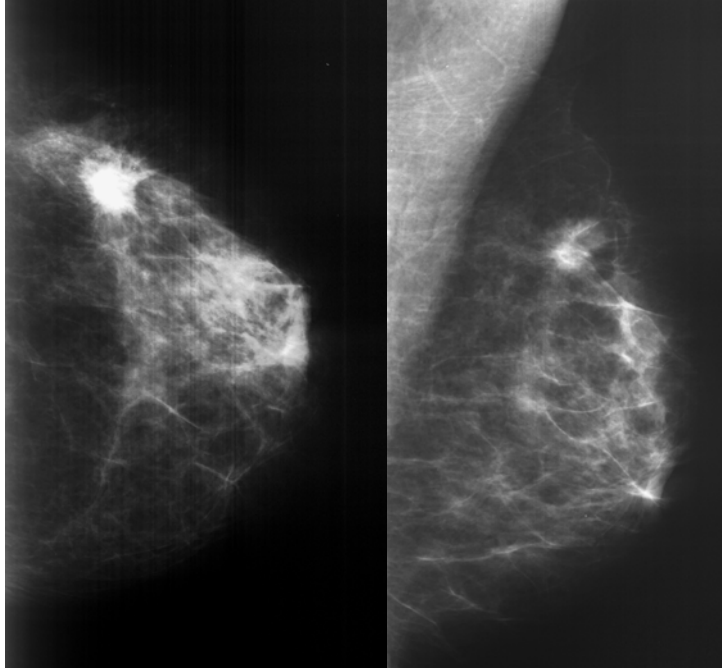
Şekil 6B: US' de memeyi dolduran lobüle konturlu 8x5 cm boyutlarında heterojen kitle mevcuttur.



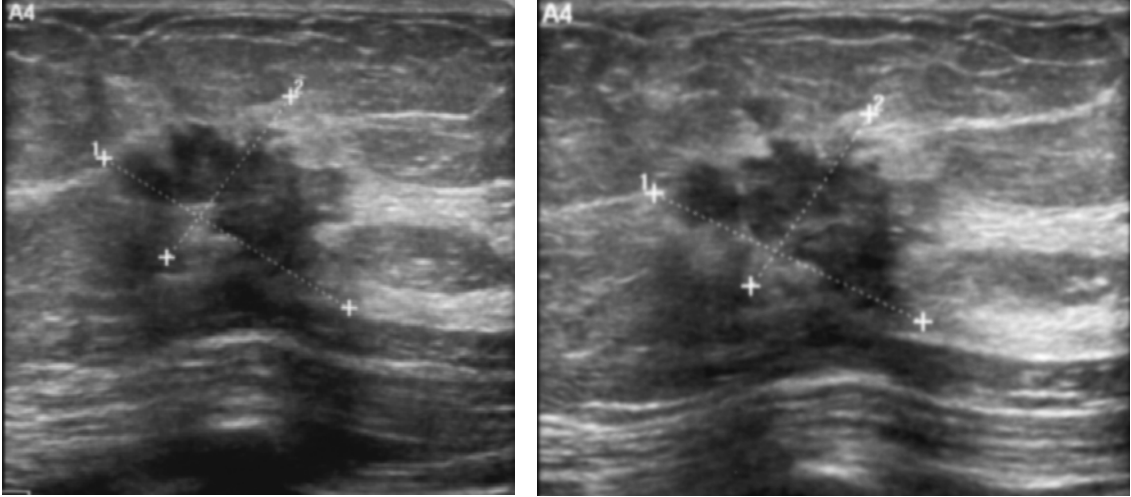
Şekil 6C: Sol meme üst-dış kadranda geniş anjiogenezis alanı izleniyor.

Histopatolojik tanı: Yüksek grade'li Nöroendokrin karsinom

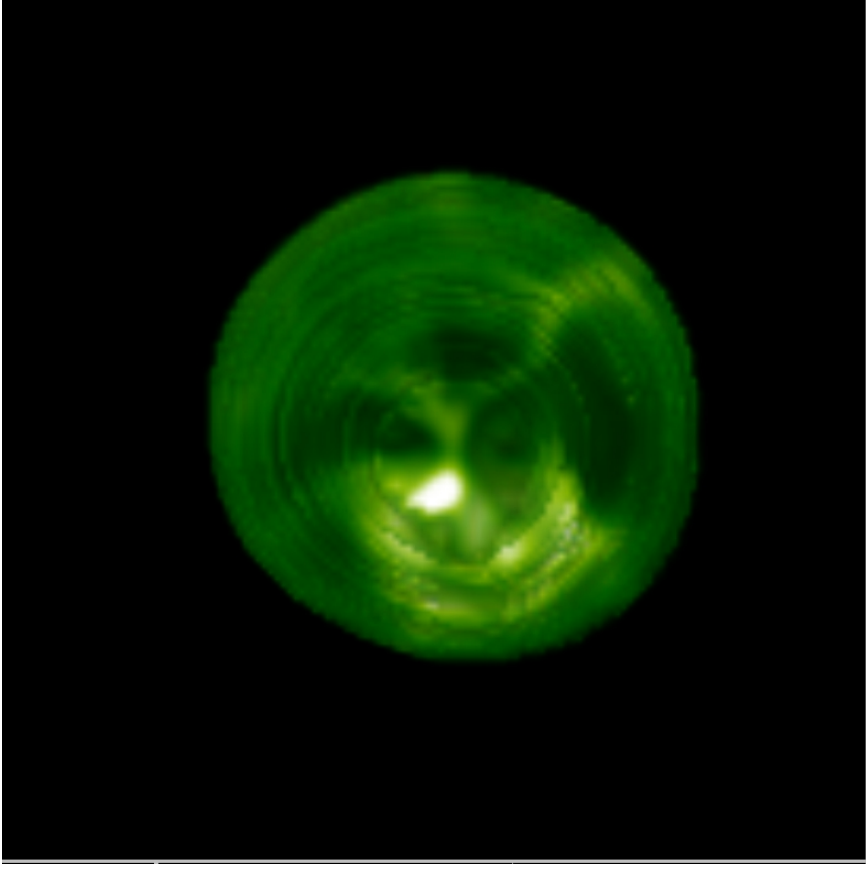
Olgu 7: 46 yaşında hasta, ele gelen kitle nedeniyle başvurmuştur.



Şekil 7A: MG'de sağ meme saat 11 hizasında ışınsal konturlu kitle mevcuttur.



Şekil 7B: Aynı hastanın US incelemesinde düzensiz sınırlı kitle izlenmektedir.



Şekil 7C: Saat 11 hizasında kitle lokalizasyonunda ve diğer alanlarda yeni damarlanma alanı izlenmemektedir.

Histopatolojik tanı: İnfiltratif duktal karsinoma

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanserinde mamografi ile yapılan taramaların mortaliteyi belirgin azalttığı bilinen bir gerçek olmakla birlikte, bu yöntemin temel dezavantajı, yalancı pozitif ve yalancı negatif incelemeler ile gereksiz biyopsilere neden olması, fiziksel ve psikolojik morbiditeyi arttırmasıdır (10, 21, 46). İyonizan radyasyonun zararlı etkilerini de barındıran bu inceleme yönteminin memeye ait fonksiyonel bilgi verememesi ve lezyonların benign-malign ayırımında yetersiz kalması, bu tarama yöntemine ek olarak US, MRG ve optik görüntüleme gibi yöntemlerin geliştirilmesine neden olmuştur.

Bu çalışmada, mamografik ve sonografik incelemenin yanısıra uygulanan BTLM incelemeye ait görüntüler, BTLM'nin tek başına ve bağımlı etkinliğini saptamak amacıyla iki aşamada değerlendirilmiştir. İlk aşamada diğer radyolojik bulgular bilinmeden, ikinci aşamada mamografi ve ultrasonografik bulgularla beraber değerlendirme yapılmıştır. Sonuçlarımız radyolojik bilgi olmaksızın (BTLM birinci değerlendirme) BTLM 'nin duyarlılığının %46 ve seçiciliğinin %70 olduğunu göstermektedir. BTLM, mamografi veya ultrasonografi ile saptanan lezyonların sadece %46'sını gösterebilmiş olup duyarlılığı düşüktür. Seçiciliği, mamografi ve ultrasonografinin seçiciliğine göre (%65) %5 daha yüksek bulunmuştur. Radyolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde (BTLM ikinci değerlendirme), BTLM 'nin kanserleri saptama oranı %68 bulunurken (mamografi veya ultrasonografi ile saptanan lezyonların %68'i), seçiciliği mamografi ve ultrasonografinin seçiciliğinden daha iyi bulunmuştur (%80'e karşı %65). Mamografi ve ultrasonografi bulguları bilinerek yapılan değerlendirmede BTLM duyarlılığının ve seçiciliğinin artması

nedeniyle, BTLM görüntülerinin değerlendirilmesinin mamografi ve diğer radyolojik incelemelerle birlikte yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Literatürde değişik optik görüntüleme yöntemleri ile memenin yapısı ve meme lezyonlarının ayırıcı tanısına yönelik çalışmalar bulunmakla birlikte BTLM görüntülemenin meme lezyonlarının ayırıcı tanısındaki rolü hakkında yalnızca bir yayınlanmış çalışma vardır (11). Memedeki lezyonun BTLM 'deki lokalizasyon bilgisiyle kullanıldığı bir seride çalışmacılar % 70 duyarlılık ve % 32.7 seçicilik bulmuştur (11). Aynı çalışmacıların BTLM görüntülerini mamografi ve ultrasonografi bulgularıyla birlikte değerlendiren yayımlanmamış bir çalışmalarında daha yüksek seçiciliğe (%53.4) rağmen daha düşük duyarlılık (%65.3) bulunmuştur (ECR, 2006). Bizim çalışmamızda ikinci BTLM değerlendirmesi, yöntem bakımından benzer olup benzer duyarlılık (%68) ancak daha iyi seçicilik (%80) sağlamaktadır.

Literatürde meme görüntülemeye rutin uygulamada BTLM 'nin bu şekilde mamografi ve ultrasonografiyle birlikte incelendiği bir başka çalışma yoktur. Bu çalışmada, yöntemlerin (mamografi, US ve BTLM) birlikte değerlendirilmesinde lezyon yöntemlerin herhangi birine göre şüpheli ise sonuç pozitif, bütün yöntemler negatifse sonuç negatif kabul edildi. Bu nedenle birlikte değerlendirmelerde duyarlılık değişmedi (%100). Mamografi ve ultrasonografi birlikte kullanıldığında % 65 olan duyarlılık, BTLM'nin bu iki yönteme eklenmesiyle birlikte yorumlama yapıldığında % 55 'e düşmüştür. BTLM'nin yalancı pozitif sonuçlarının görece yüksekliği ile açıklanabilecek bu durum, bu tekniğin diğer yöntemlere ek olarak değerlendirilmesinin yanı sıra teknik olarak geliştirilmesi gerekliliğini de ortaya koymaktadır. Optik görüntülemedeki teknolojik gelişimlere paralel olarak BTLM'de uzaysal

çözünürlüğü arttıracak yeni açılımlar ve tümör hücrelerini işaretleyecek indosiyanın yeşili gibi eksternal boya maddelerinin kullanımıyla meme lezyonlarının ayırıcı tanısında ilerleme sağlanabileceği düşünülebilir.

İlk ve ikinci BTLM değerlendirmelerimizde değerlendiriciler arası uyumun yüksekliği (sırasıyla, %99.5 ve %95.1), BTLM görüntülerinin değerlendiricilere bağımlı olmaksızın değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ancak BTLM görüntülerinin yorumlanmasının zor olması nedeniyle değerlendiricilerin bir ön çalışma grubunda birlikte değerlendirmeler yapmasının, görüntülerin yorumlanmasında benzer yaklaşım sağlaması açısından önemli bir gereklilik olduğunu düşünmekteyiz.

Farklı tekniklerle uygulanan optik görüntüleme yöntemlerinin meme lezyonlarının benign-malign ayrımındaki başarısına yönelik çelişkili sonuçlar bulunmaktadır ve genel görüş, optik görüntülemenin bu konuda mamografi ve diğer standart görüntüleme yöntemlerinin yerini alabilecek durumda olmadığıdır (27). Bununla birlikte, neovaskülarizasyon ile kanserin evresi ve histolojik grade'i arasında pozitif ilişki olması, BTLM'nin geliştirilmesi şartıyla umut vaadedebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda BTLM pozitifliği, invazif kanserlerde in situ kanserlerden daha yüksek olarak bulunmuş (%71 ve %50), Grade II ve III kanserlerde (%78 ve %73) de grade I kanserlerden (%25) daha fazla sıklıkta pozitif sonuç verdiği izlenmiştir. Kanserın agresivitesinin bir parametresi olarak değerlendirilebilecek bu durum, tedaviye yanıtın takibinde BTLM'nin potansiyeline yönelik olarak yapılacak daha fazla çalışmayla açıklık kazanacaktır.

Optik görüntülemenin, hasta konforu ve memnuniyeti açısından değerlendirildiği objektif bir çalışma olmamakla beraber, geniş hasta serimizde incelemenin tüm hastalar

tarafından kolayca tolere edildiğine ait gözlemimiz, bu incelemenin klinik uygulamada rahatlıkla kullanılabileceğini düşündürmektedir. Hasta konforu ve maliyet-yarar analizi açısından yapılacak çalışmalar, bu yöntemin klinik kullanımına geçişini belirlemede diğer önemli unsurlar olacaktır.

BTLM görüntülemenin saptanılan bazı sınırlamaları:

I. Lezyon yeri uyumsuzlukları saptanmaktadır. BTLM' nin pozitif olduğu olguların %28 'inde yeni damarlanma alanı kitleden farklı bir kadranda saptanmıştır.

II. Lezyon boyutları ile BTLM ile saptanan yeni damarlanma alanı boyutları arasında uyum izlenmemektedir. Küçük boyutlu kanserde BTLM 'nin saptadığı yeni damarlanma alanının belirgin veya büyük boyutlu kanserde yeni damarlanma alanının küçük olabildiği izlenmiştir.

III. Yalancı pozitifliklerin ve düşük seçiciliğin bir nedeni benign lezyonların da yeni damarlanma alanı gösterebilmesidir.

V. BTLM görüntü paterni memelerdeki vasküler simetri ile ilişkili değildir. Bu da bilateral incelemenin mamografideki değerlendirmeyi kolaylaştırıcı katkısının BTLM görüntülerin yorumunda söz konusu olmadığı anlamına gelmektedir.

VI. BTLM görüntüleri parankim tipi ile bağlantılı değildir. Mamografideki radyolüsent (yağlı) alanların BTLM görüntülerde koyu alanlara ve mamografide dens (fibroglandüler) alanların BTLM 'deki parlak alanlara karşılık gelmesi beklentisine karşın

olgularda izlenen uyumsuzluklar BTLM görüntü paterninin mamografik parankim tipinden yola çıkılarak öngörülemediğini göstermektedir.

Sonuç olarak, BTLM, noninvazif ve kolay uygulanabilir bir yöntem olmasına karşın bugünkü haliyle meme lezyonlarının değerlendirilmesinde ve ayırıcı tanısında yararlılığı sınırlıdır. Yeni yazılım ve rekonstrüksiyon algoritmalarının geliştirilmesi ve optik kontrast ajanların geliştirilmesi gelecekte daha başarılı olmasını sağlayabilir.

7. ÖZET

Amaç: Meme lezyonlarının değerlendirilmesinde BTLM'nin etkinliğini belirlemek, meme parankim yapısı ve vasküler anatomisinin BTLM görüntü paternine etkisini incelemek ve bilateral incelemenin yararını araştırmak.

Gereç ve yöntem: Tarama veya tanısal amaçlı meme incelemeleri için bölümümüze başvuran, mamografi veya US'de meme lezyonu saptanan 212 hastaya ve radyolojik olarak normal 26 hastaya BTLM yapıldı. BTLM görüntüleri, iki değerlendirici tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Değerlendirme, önce lezyon yerleşimi, boyutu ve BI-RADS kategorisi bilinmeden, ardından da bu özellikler bilinerek toplam iki kez yapıldı.

Bulgular: Lezyonlar, BI-RADS 2 (n=23), BI-RADS 3 (n=90), BI-RADS 4 (n=48) ve BI-RADS 5 (n=68) olarak sınıflandırıldı. BI-RADS 4 ve 5 olgularda histopatoloji ile, BI-RADS 3 olgularda takip ile kesin tanıya ulaşıldı. Lezyonların 72'si malign, 157'si benign idi. Değerlendiriciler arası uyum birinci ve ikinci değerlendirme için sırasıyla %95.1 ve %99.5 idi. Duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri sırasıyla, birinci değerlendirme için %46, %70, %41, %73 ve ikinci değerlendirme için %68, %80, %61, %85 olarak hesaplandı. BTLM, diğer radyolojik modaliteler ile beraber kullanılır ve tanıyı etkilemesine izin verilirse spesifisitenin %65'den %55'e düşeceği hesaplandı. BTLM pozitifliği, invaziv tümör grade'i ile pozitif korelasyon gösterirken, lezyon boyutu, meme parankim tipi ve vasküler anatomi ile BTLM pozitifliği arasında ilişki gösterilemedi.

Sonuç: BTLM, benign ve malign meme kitlelerinin ayırıcı tanısında MG ve US ile birlikte kullanıldığında bile güvenilir bir yöntem değildir.

8. SUMMARY

Purpose: To assess the value of CTLM in the evaluation of breast lesions, to determine the role of parenchyma type and vascular anatomy on CTLM image pattern, and to investigate the impact of bilateral scanning.

Materials and Methods: The patients who have been applied for scanning or diagnosing to our Department have been participated to this study. CTLM has been scanned to 212 patients with lesions diagnosed on mammography or US, and 26 patients with radiologically normal breasts. CTLM scans have been assessed independently by two reviewers. The assessments have been made in two steps; at the first step revieweres assessed the images without knowing the location, size of the lesion and the category of BI-RADS; the second step has been made with the knowledge of these informations.

Findings: The lesions have been categorized as BI-RADS 2-3-4-5 (n:23, 90, 48, and 68) (72 malignant, 157 benign). The last diagnose has been made with the histopathology in BI-RADS 4-5, and with the follow-up in BI-RADS 3 categories. 72 of the lesions were malign and 157 of the lesions were bening. The agreement between reviewers was %95.1 for the first assessment and %99.5 for the second. Sensitivity, specificity, ppv and npv of CTLM were calculated for the first and second assessments as 46%, 70%, 41%, 73%, and 68%, 80%, 61%, 85%, respectively. It has been observed that if the CTLM has been used as an adjunct to the other radiological modalities, and it has been allowed to effect the diagnose, it has been calculated that the specificity would be decrease from %65 to %55. CTLM indicated positive correlation with the tumor grade; however, the relationship between the dimension of the lesion, breast parenchyma type, the vascular anatomy and positivizm of CTLM.was not significant.

Results: Currently, CTLM scanning is not a reliable method even though it has been used as an adjunct method to MG and US scanning for the diagnosies of bening and malign breast lesions

9. KAYNAKÇA

- 1) ACR, BI-RADS-mammography, fourth edition, 2003, S.194-197
- 2) ACR, BI-RADS-US, first edition, 2003, S. 77-79
- 3) Berg WA et al. Radiology 233: 830–849,2004
- 4) Bremer C et al. Optical imaging of spontaneous breast tumours using protease sensing ‘smart’ optical probes. Investigative Radiology 40: 321-327,2005
- 5) Carmeliet P, Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nat med 6: 389-395,2000
- 6) Choi BI, Kim TK, Han JK, et al. Power versus conventional color Doppler sonography: comparison in the depiction of vasculature in liver tumors. Radiology 200: 55-58,1996
- 7) Computed tomography laser breast imaging system; CTLM Model 1020 Physician’s image interpretation manual 900030 Revision D, Imaging Diagnostic systems Inc., Florida.
- 8) del Cura JL, Elizagaray E, Zabala R, Legorburu A, Grande D. The use of unenhanced Doppler sonography in the evaluation of solid breast lesions.AJR 184: 1788-1794,2005
- 9) Dewitt JE: Benign disorders in the breast in older women. Surg Gynecol obstet 160: 340–342,1986
- 10) Elmore JG, Barton MB, Mocer VM et al. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. N Engl J Med 338: 1089-1096,1998

- 11) Floery D, Helbich TH, Riedl CC, Jaromi S, Weber M et al. Characterization of benign and malignant breast lesions with computed tomography laser mammography (CTLTM). *Investigative Radiology* 40: 328-335,2005
- 12) Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin cancer biol* 3: 65-71,1992
- 13) Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med* 3: 643-651,2003
- 14) Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *Journal biol chem* 267: 10931-10934,1992
- 15) Fornage BD, Lorigan G, Andry E: Fibroadenoma of the breast : sonographic appearance. *Radiology* 172: 671–675,1989
- 16) Friedrich M. MRI of the breast: state of the art. *Eur Radiol* 8: 707-725,1998
- 17) Frouge C, Guinebretiere JM, Contesso G, Paola RD., Blery M. Correlation between contrast enhancement in dynamic magnetic resonance imaging of the breast and tumor angiogenesis. *Invest Radiol* 29: 1043-1049,1994
- 18) Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O: Management of breast fibroadeomas. *Jgen Intern Med* 13: 640–645,1998
- 19) Grosenick D et al. Concentration and oxygen saturation of haemoglobin of 50 breast tumours determined by time-domain optical mammography. *Pys Med Biol* 49: 1165-1181,2004

- 20) Huber S, Delorme S, Knopp MV, et al. Breast tumors: computer-assisted quantitative assessment with color Doppler US. *Radiology* 192: 797-801,1994
- 21) Huynh PT, Jarolimek AM, Daye S. The false-negative mammogram. *Radiographics* 18: 1137-1154,1998
- 22) Ikeda o, Nishimura R, Miyayama H, Yasunaga T, Ozaki Y, Tuji A, Yamashita Y. Evaluation of tumour angiogenesis using dynamic enhanced magnetic resonance imaging; comparison of plasma vascular endothelial growth factor, hemodynamic, and pharmacokinetic parameters. *Acta Radiologica* 4: 446-452,2004
- 23) Kerlikawse et al. *JAMA* 276: 33-38,1996
- 24) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 225(1): 165-75,2002
- 25) Kook S-H, Park HW, Lee YR, et al. Evaluation of solid breast lesions with power Doppler sonography. *J Clin Ultrasound* 27: 231-237,1998
- 26) Lantzsch T, Hefler L, Krause U, Kehl A, Goepel C, Koelbl H, Dunst J, Lampe D. The Correlation between immunohistochemically detected markers of angiogenesis and serum vascular endothelial growth factor in patients with breast cancer. *Anticancer Research* 22: 1925-1928,2002

- 27) Leff DR, Wrren OJ, Enfield LC et al. Diffuse optical imaging of the healthy and diseased breast: A systematic review. *Breast Cancer Res Treat* (2007)
- 28) Mac Sweeney JE, Cosgrove DO, Arenson J. Color Doppler energy power mode ultrasound. *Clin Radiol* 51: 387-390,1996
- 29) Majid S, Paredes E, Doherty R, Sharma R, Salvador X: Missed breast carcinoma: Pitfalls and Pearls. *Radiographics* 23: 881–895,2003
- 30) Mayer JE, Amin E, Lindfors KK: Medullary carcinoma of the breast : mammographic and US appearance. *Radiology* 170: 79-82,1989
- 31) Mehta TS,Raza S. Power doppler sonography of breast cancer: Does vascularity correlate with node status or lymphatic vascular invasion? *AJR* 173: 303-307,1999
- 32) Mendelson et al. *JNCI* 92: 1081–7,2000
- 33) MonseesB, Destouet JM, Gersell D. Light scan evaluation of nonpalpable breast lesions.*Radiology* 163: 467-470,1987
- 34) MonseesB, Destouet JM, Gersell D. Light scanning of nonpalpable breast lesions: reevaluation.*Radiology* 167: 352-5,1988
- 35) Moon WK, Im JG, Noh DY, Han MC. Nonpalpable breast lesions: evaluation with power Doppler US and a microbubble contrast agent–initial experience. *Radiology* 217: 240-246,2000

- 36) Moy L, Slanetz PJ, Moore R, et al. Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. *Radiology* 225(1): 176-81,2002
- 37) Ozdemir A, Ozdemir H, Maral I, Konuş O, Yücel S, Işık S. Differential diagnosis of solid breast lesions: contribution of Doppler studies to mammography and gray scale imaging. *J Ultrasound Med.*20(10): 1091-101,2001
- 38) Ozdemir A, Kahraman E, Voyvoda NK. US screening in asymptomatic women with mammographically normal dense breasts. RSNA 2005,oral presentation, Chicago
- 39) Pick PW, Lossifides A: Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma. *Arch Pathol Lab Med* 180: 590–594,1984
- 40) Pogue B, Poplack SP, McBride TO, Wells WA, Osterman KS, Osterberg UL, Paulsen KD. Quantitative hemoglobin tomography with diffuse near-infrared spectroscopy: pilot results in the breast. *Radiology* 218: 261-266,2001
- 41) Preventive Services Task Force Summary Report. *Ann Intern Med* 137: 347-360,2002
- 42) Rainwater LW, Martin JK, Gaffey TA: Anjiosarcoma of the breast. *Arch Surg* 121: 669, 1986
- 43) Raza S, Baum JK. Solid breast lesions: evaluation with power Doppler US. *Radiology* 203: 164-168,1997

- 44) Rice A, Queen CM. Angiogenesis, thrombospondin and ductal carcinoma in situ of the breast. *J clin pathol* 55: 569-574,2002
- 45) Scheidhauer K, Walter C, Seemann MD. FDG PET and other imaging modalities in the primary diagnosis of suspicious breast lesions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 31: S70-S78,2004
- 46) Schreer I, Lüttges J. Breast cancer: early detection. *Eur Radiol* 10: 331-338,2000
- 47) Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 196(1): 123-34,1995
- 48) Tabar L, Yen MF, Vitak B et al. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients:20 year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 361: 1405-1410,2003
- 49) Tozaki M, Toi M, Miyamoto Y, Fukuda K. Power Doppler sonography of breast masses: correlation of Doppler spectral parameters with tumor angiogenesis and histologic growth pattern. *J Ultrasound Med* 19: 593-600,2000
- 50) Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Eng J Med* 324: 1-8,1991

- 51) Zhu Q, Kurtzman SH, Hegde P, Tannenbaum S, Kane M, Huang M, Chen NG, Jagjivan B, Zarfoss K. Utilizing optical tomography with ultrasound localization to image heterogeneous hemoglobin distribution in large breast cancers. *Neoplasia* 7: 263-270, 2005