

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME MİKROKALSİFİKASYONLARININ BI-RADS
(BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM)
KRİTERLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ VE
YORUMCULAR ARASI UYUMUN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali KÖKSAL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Figen Başaran Demirkazık

ANKARA - 2001

İÇİNDEKİLER

Giriş ve amaç	1
Genel bilgiler	3
Meme yapısı	3
Memenin benign ve malign lezyonlarına patolojik yaklaşım	6
Mamografi	20
Mikrokalsifikasyonların mamografik analizi.....	22
BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)	30
Gereç ve yöntem	42
Bulgular	45
Tartışma	70
Sonuç	81
Kaynaklar	83

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, ülkemizde kadınlarda en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra en çok ölümlle sonuçlanan kanser tipidir (1). Meme kanserinin kontrolünde temel; erken tanı ve uygun tedavidir. Toplum sağlığı açısından meme kanserinin önemi; kadınlarda çok görülmesinin ötesinde, mamografik tarama ile ölümlerin ortalama %30 oranında azaltılabilecek olmasıdır. Meme taramasında amaç; semptom vermeyen meme kanserlerinin tespit edilmesidir. Tarama ve tanı amaçlı kullanılan mamografi; bugün meme kanserinin erken tanısında en etkin yöntemdir. Mamografinin kullanımı arttıkça, palpe edilemeyen lezyonların tespit edilme oranı artmaktadır. Meme kalsifikasyonları mamografilerde çok sık görülmekte olup, bunların çoğunluğu benign kalsifikasyonlardır. Ancak, özellikle 1 mm'den küçük kalsifikasyonlar erken meme kanserinin en duyarlı mamografik bulgusudur; in situ karsinomların %70'i sadece mikrokalsifikasyonlar ile bulgu vermektedir (2, 3). Bu nedenle, kalsifikasyonların değerlendirilmesi mamografik analizin önemli bir alanını oluşturmaktadır.

Mikrokalsifikasyonların yorumları radyologlar arasında farklılık gösterebilmekle birlikte, mümkün olduğu kadar standart bir değerlendirme yapılmalı, klinisyenlere net bir sonuç verilmelidir. Klinisyenlerle radyologlar arası iletişimi geliştirmek, radyologlar arası ortak bir terminoloji sağlamak amacıyla, ACR (The American College of Radiology) tarafından 1993 yılında

BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) adı altında standart bir raporlama sistemi geliştirilmiştir.(4).

Bu sistem aralıklı olarak değişikliğe uğramakta ve yorum birliğini sağlama açısından etkinliğini araştıran çalışmalarla test edilmektedir.

Bu çalışmanın amaçları, mikrokalsifikasyonların analizinde BI-RADS kriterlerinin malign patolojiyi tanımlama açısından pozitif öngörü oranlarını belirlemek, bu sisteme göre sonuç verildiğinde radyologlar arası uyumu saptamak ve BI-RADS 'ı başka bir sınıflama sistemi olan Le Gal sistemi ile karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

MEME YAPISI

Meme görüntülemesinin esası; memenin gözle görülebilir yapılarının değerlendirilmesine dayanır.

Memenin anatomisi, histolojisi ve değişkenlik gösteren kompleks yapısını bilmek, patolojik süreçlerin değerlendirilmesinde ve görüntülerin yorumlanmasında esas teşkil eder.

Meme 2-7. kostalar arasında yer alır. Meme; içinden geçen ve onu çepeçevre saran fibröz dokular ile şekillendirilmiştir. Subkütan fasya memede yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılıp; stromal, epitelyal ve glandüler yapıları kuşatır. Birbirini çaprazlayan ağısı fibröz destek yapılar memenin yüzeysel ve derin fasyaları arasında seyrederek meme yapısını yarı kompartmanlar haline getirirler. Bu ligamentler 1880 yılında Cooper tarafından tanımlandı. Birbiri üzerine binip, irregüler yapılar halinde görünerek mamografideki görüntü analizini zorlaştırırlar. Bu ligamentler deriye "retina kutis" tabakası arcılığıyla tutunup güçlü bir yapı teşkil ederler (5).

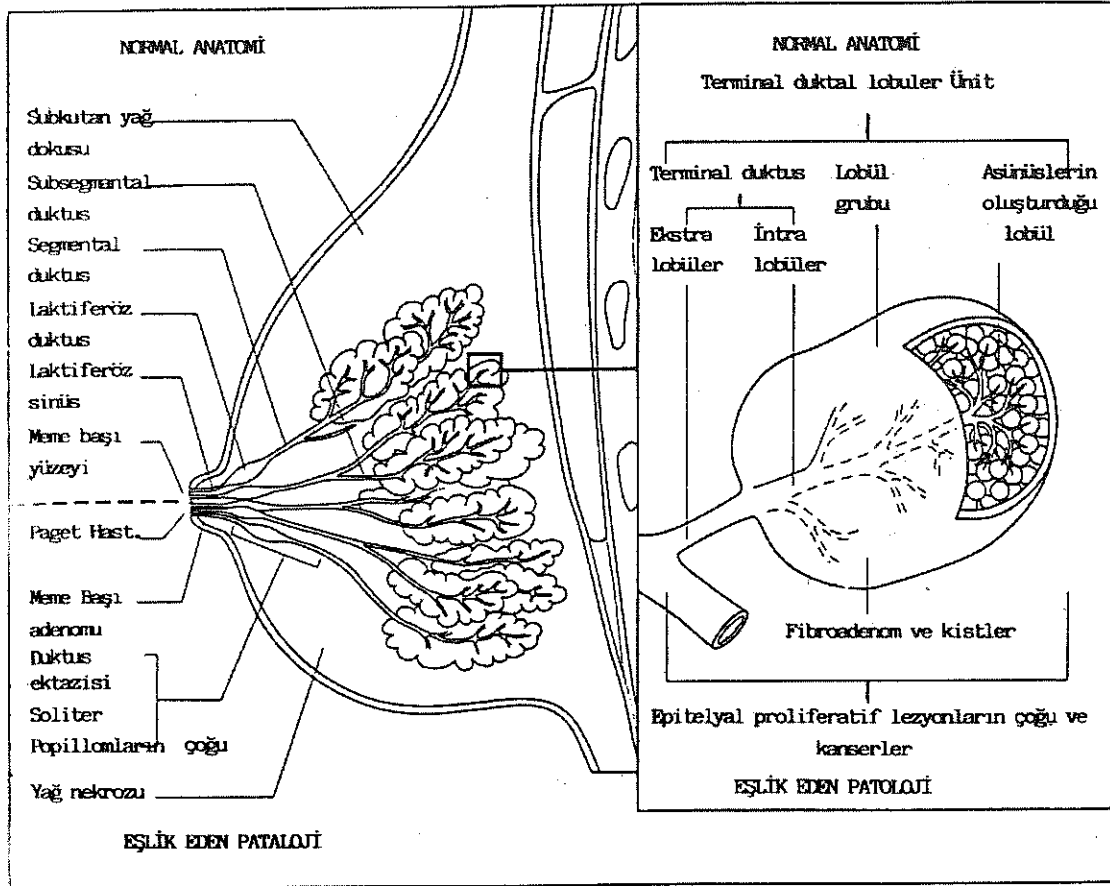
Koni şeklindeki meme parankimini değişken kalınlık gösteren, tek katlı subkutan yağ dokusu sarar. Bu yağ tabakası, deri ile olan fibröz bağlantılar nedeniyle delinmiştir ve memeyi izole etmez.

Derin fasya ile pektoral kaslar, kalınlığı değişkenlik gösteren bir yağ tabakası (Retromammari space) ile ayrılmıştır. Bu sayede meme, göğüs ön duvarında belli derecede hareket edebilir özelliktedir. Retromammari ve pektoralis fasyaları memeyi tümüyle izole etmezler. Derin fasya retromammari alanı geçip kas tabakası içine uzanır. Böylelikle kanser hücreleri venler ve lenfatik kanallar ile göğüs duvarına penetre olurlar. Memenin, pektoralis fasyasından tam olarak izole olmaması nedeniyle cerrahi prensipler radikal mastektomi üzerine dayalıdır (5).

Meme ucunda 8 veya daha fazla süt kanalı(Lactiferous duct) ağzı bulunur. Her bir ana kanal geriye meme içine doğru belli bir bölgenin drenajını sağlamak için birbiriyle birleşen ağ şeklinde küçük kanallar halinde uzanır. Ağ şeklindeki her bir kanal sisteminin drene ettiği meme hacmine lob veya segment denir. Loblar histolojik olarak ayırt edilemezler. Çünkü onları birbirinden ayıracak sınır yoktur. Dallanma gösteren ağ şeklindeki küçük kanalcıklar her yönde dağılım gösterirler ve birbiri içine girerler. Ancak hiç bir zaman başka bir segmentin kanalcık sistemiyle birleşmezler (5).

Meme ucunun hemen altındaki ana süt kanallarının genişlemiş kısmına Ampulla veya Laktiferöz sinüs denir. Bu kesimden sonra kanal gittikçe incelerek değişik uzunluktaki segmenter dallara ayrılır. Dallanma nihayet distalde hurma yaprağı şeklindeki mikroskobik terminal lobüllerde son bulur. Terminal lobüller bez içeren keseler şeklinde olup, memenin esas sekretuar üniteleridir. Ağ şeklindeki duktus sistemi, iki tip hücreyle kaplıdır. Bunlar; iç epitelyal tabaka ve bunun hemen üzerinde devamlılık göstermeyen myoepitelyal hücre tabakası. Myoepitelyal hücreler laktasyon boyunca sütün boşaltılmasında görev alırlar. Herhangi bir lezyonda bu iki hücre tipinin birlikte bulunması lezyonun benign olduğunu gösterir (5).

Segmenter duktusun son dalına "Extralobüler Terminal Dukt" denilir ve kör bir şekilde sonlanan duktüller ile devamlılık gösterir. Duktüller parmak gibi uzanan lobül adacıklarına uzanırlar. Böylece 10 ile 100 arasında asinüs oluşturulmuş olur. Histopatologlar, extralobüler duktus ve onun lobül kesimini "The Terminal Duct Lobular Unit (TDLU)" olarak adlandırırırlar (6). Meme kanserlerinin çoğunluğu lobülün hemen proksimalinde kalan extralobüler terminal duktustan köken alırlar. İntralobüler terminal duktus hücreleri, extralobüler terminal duktusu döşeyen hücrelerden histolojik olarak farklılık gösterirler ve mikroskopik olarak ayırt edilebilirler (Şekil 1).



Şekil 1. Normal Meme Yapısı

Şaşırtıcı olarak normal bir memenin tam ve açık bir tanımı yoktur. Otopsi çalışmalarında kadınların memelerinde %50 oranında olan değişiklikleri, patologlar fibrokistik değişiklikler olarak karakterize etmişlerdir (7). Benzer değişiklikler redüksiyon mamoplasti ve subkütan mastektomi yapılan kadınlarda görülmüştür (8). Aynı şekilde, normal bir meme görüntü paterni tam olarak tarif edilmiş değildir. Memede belli bir spektrum şeklinde (net sınır olmadan) normal ile anormal arasında değişkenlik vardır. Meme dinamik bir organdır. Vogel ve arkadaşları, subkütan mastektomi ve redüksiyon mamoplasti materyalleri ile yaptıkları çalışmada, detaylı bir şekilde menstrüel sıklusta olan değişiklikleri göstermişlerdir (8).

MEMENİN BENİGN VE MALİGN LEZYONLARINA PATOLOJİK YAKLAŞIM

A) BENİGN MEME LEZYONLARI

1- PROLİFERATİF OLMAYAN BENİGN MEME LEZYONLARI

- Kist
- Apokrin metaplazi
- Hafif hiperplazi
- Fibroadenom

Bu lezyonların varlığında meme kanseri riskinde normal populusyona göre artış söz konusu değildir.

2- ATİPİ GÖSTERMEYEN PROLİFERATİF BENİGN MEME LEZYONLARI

- İntraduktal papillom
- Sklerozan adenozis
- Orta veya ağır hiperplaziler

Bu lezyonların varlığında meme kanseri riskinde normal popülasyona göre 1.5 - 2 kat artış mevcuttur.

3- ATİPİ GÖSTEREN PROLİFERATİF BENİGN MEME LEZYONLARI

- Atipik epitelyal hiperplazi
 - a-Atipik duktal hiperplazi
 - b-Atipik lobüler hiperplazi

Bu lezyonların varlığında meme kanseri riski normal popülasyona göre 5 kat artmıştır (9,10,11).

FİBROADENOM

Memenin en sık rastlanılan benign tümörleri olan fibroadenomlar genellikle puberte öncesi kızlar ve genç kadınlarda ortaya çıkar, sıklığının tepe noktası yaşamın üçüncü on yılındadır (12). Fibroadenomlar; yaş ilerledikçe küçülürler, gebelik döneminde ise büyürler, genellikle tek olurlar (13). Ancak; %20 oranında bilateral veya aynı memede çok sayıda olabilirler (13,14). Makroskobik olarak çok iyi sınırlı ve sert kıvamdadırlar. Genellikle çapları 3 cm' den küçük olup, kesit yüzeyleri solid, kirli beyaz renkte ve parlak görünümündedirler. Mikroskobik olarak değişik oranlarda

artmış glandüler stromal yapılardan oluşurlar. Nekroz yoktur. Çapları 10-15 cm ye ulaşan fibroadenomlara "Dev Fibroadenomlar" adı verilir. İnvölüsyona uğrayan fibroadenomlarda büyük patlamış mısır tarzında kalsifikasyonlar görülür (13).

İNTRADUKTAL PAPİLLOM

Benign, tekil neoplastik papillom, çoğunlukla yaşamın 4 ya da 5. on yılında görülür. Çoğunlukla meme başına yakın bir kist ya da genişlemiş bir duktus içinde gelişen, 1 cm'den küçük bir lezyondur. Kendilerini genellikle meme başından seröz-bulanık ya da kanlı bir akıntının gelişiyile belli ederler (12).

ADENOZİS

Lobüler epitelyal hiperplaziyi tanımlamak için kullanılan adenozis; mikroglandüler, nodüler, sklerozan ve blunt dukt adenozis olmak üzere dört histolojik tipte incelenir (14).

BLUNT DUKT ADENOZİS

En sık görülen adenozis tipidir (13). Extralobüler terminal duktuslardan ya da daha önceki lobüllerden geliştiklerine inanılmaktadır (14). Lobül ile devam etmeyen, aniden kesintiye uğrayan küçük duktusların proliferasyonu görülür. Erken fazda duktus epiteli iki sıralı olup apikal çıkıntılar gösterirken geç fazda baskılanmış küboidal epitel ile döşeli genişlemiş duktusların lümeninde salgı bulunur.

MİKROGLANDÜLER ADENOZİS

Mikroglandüler adenozis ise fibröz ve adipöz doku içinde lobüler bir dizilim olmaksızın rastgele yerleşen küçük glandların proliferasyonu

olup, tübüler karsinomayı taklit edebilir (14). Ancak stromal reaksiyon oluşturmamaları ile ayrılırlar. Ayrıca tübüler, tek sıralı, uniform, küboidal veya basık epitel hücreleri ile döşelidir. Diğer adenozis tiplerinin aksine, myoepitelyal hücreler olmayabilir. Ancak kalın bir bazal membranlarının olduğu gösterilmiştir. Benign bir lezyon olmasına rağmen diğer adenozis tiplerine göre malign patoloji gelişme riski daha fazladır (13,14).

SKLEROZAN ADENOZİS

Stromal proliferasyon ve fibrozis ile, çevreleyen lobüler hiperplaziyi tanımlar (12). Hastaların ortalama yaşı 30' dur. Makroskobik olarak küçük, multinodüler ve diske benzer şekillidir. Zor kesilmesinden dolayı invazif karsinomayı anımsatır (13). Mikroskobik görünümü karsinoma ile karışabilmekle birlikte myoepitelyal hücrelerin varlığı ve küçük büyütmede lobüler konfigürasyonun korunması sklerozan adenozis lehine bulgulardır (13,14). Fibrozis yanısıra mamografide küçük yuvarlak mikrokalsifikasyonlar görülür (15).

FİBROKİSTİK DEĞİŞİKLİKLER

Fibrokistik değişiklikler, çok sık görülmesi, klinik, radyolojik, makroskobik ve mikroskobik olarak karsinomu çok taklit etmesi nedeniyle önemli lezyonlardır (13). En sık 25-45 yaşları arasında klinik oluşturan lezyonların klinisyen ve patolog açısından anlamlarındaki farklılıklar nedeniyle gerçek insidansını saptamak zordur. Klinisyen memede ele gelen kitle ve menstrüel siklus boyunca meme duyarlılığı ya da ağrı durumunu tanımlamak için "Fibrokistik Hastalık " terimini kullanır, oysa; bir çok kadın aynı dönemde karaciğerlerinde de bezir semptom ve bulgulara sahiptir. Olguların çoğunda ele gelen kitle, patolojik süreçten çok fizyolojik değişiklikleri gösterir. Patolojik olarak ise lezyonlar; kist, stromal

fibrozis, epitelde apokrin metaplazi ve değişken oranlarda epitelyal proliferatif lezyonları kapsamaktadır. Otopsi alışmaları ile , bu tip değişikliklerin bir çok memede olduğu gösterilmiştir (13,16,17). Hutter 1985 yılında "gerçekten bir hastalık olmayan fibrokistik hastalığa hoşçakal diyelim ve memenin proliferatif hastalığı ile ilgilenmeye başlayalım" derken fibrokistik değişiklikleri bir hastalık olarak görmemekten yana olduğunu dile getirmekteydi (18).

Histopatolojik olarak kist, apokrin metaplazi , stromada fibrozis, kalsifikasyon, kronik inflamasyon, epitelyal hiperplazi, fibroadenomatoid değişiklikler, intra nükleer heloid inklüzyonların izlenebildiği fibrokistik değişikliklerde tüm değişiklikler aynı memede bulunmayabilir (13,20). Stromal fibrozis sıklıkla bulunur, ancak derecesi farklıdır. Apokrin metaplazi sıklıkla kistik ve genişlemiş yapılarada görülür. Fibrokistik değişikliklerin tek malign patoloji riski taşıyan komponenti; epitel hiperplazisidir. Bu nedenle, atipi ve proliferasyon derecesinin; hafif, orta ve ağır olarak bildirilmesi gerekir.

Epitelyozis; glandüler yapılar içindeki epitelyal hücrelerin aşırı proliferasyonu olup, intra ve extralobüler terminal duktusları etkiler. Ancak subareolar büyük duktusları etkilemediği için bu lokalizasyondaki şüpheli lezyonların DCIS olmaları olasıdır. Epitelyozis, papillerden solid paterne kadar, değişen görünümlerde olabilir.

Hiperplazi gözlenen duktusta, neoplastik proliferasyon da başlamışsa, atipik duktal hiperplazi terimi kullanılır (13). Lezyon duktus alanını tümüyle etkilemişse, artık in-situ karsinomdur. alışmalar invazif karsinom gelişme riskinin, basit hiperplazi ile düşük gradeli karsinoma in-situ arasında olduğunu göstermiştir. Eğer, lobüler birim neoplazi ile kısmi olarak tutulmuşsa ya da sadece birkaç asinüs neoplastik hücre ile dolmuşsa;

atipik lobüler hiperplazi terimi kullanılır. Atipik lobüler hiperplazide ise risk 5 kat artmıştır. Atipik epitelyal hiperplazilerde in-situ ya da invazif karsinom gelişme riski 55 aylık izleme süresinde %10' dur (9).

Fibrokistik değişikliklerde kalsifikasyon, karsinom ya da duktus ektazisine oranla daha seyrek olarak izlenir. Orta ve ağır derecedeki hiperplazilerde, düşük grade'li DCIS'lerdekine benzer mikrokalsifikasyonlar görülür (15).

Kalsiyum fosfat ve kalsiyum okzalat olarak biriken kalsifikasyonlar, mamografik ve histopatolojik olarak gözlenirler. Kalsiyum fosfat rutin kesitlerde kolaylıkla saptanabilirken, kalsiyum okzalat kristalleri gözden kaçabilirler.

B) MALİGN MEME LEZYONLARI

Kadınlarda en sık izlenen malign tümörler olan meme karsinomları, tüm malign patolojilerinin %20' sini oluştururlar. Malign tümörlerin %98 'ini adenokarsinomlar oluşturur. Meme kanserlerinin ürkütücü sıklığı karşısında özellikle risk faktörleri genetiği üzerinde yoğun çalışılmıştır (16,20). Meme kanserleri mikroskobik görünümleri ve biyolojik davranışlarına göre farklı gruplara ayrılırlar da, genellikle invazif ve invazif olmayanlar diye iki ana grup altında incelenir (13).

İNVAZİF OLMAYAN MEME KARSİNOMU

İnvazif olmayan lezyonlar intaduktal karsinoma in-situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in-situ (LCIS) olarak ikiye ayrılırlar. Bu iki tip lezyonun klinik görünümleri, morfolojileri ve biyolojik davranışları farklılık gösterir. Makroskobik olarak karsinoma benzer lezyonlar oluşturan in-situ karsinomlar sık kalsifikasyon gösterdiklerinden dolayı erken tanınma

şansına sahiptirler. İnvazif karsinomlar ve hiperplazilerden farklı lezyonlar olan in-situ karsinomların histopatolojik tiplendirmesi prognozları açısından önemlidir (13,16).

İNTRADUKTAL KARSİNOMA (DUCTAL CARCINOMA IN-SITU: DCIS)

Bazal membranı aşmayan, çevre stromaya invazyonu gösterilemeyen memenin kanalları ve lobüllerine sınırlı malign epitelyal hücre proliferasyonudur (3).

DCIS invazif meme kanserinin öncüsüdür. Mamografinin yaygın olarak kullanılmaya başlamasından önce DCIS meme kanserlerinin %5'inden daha azını teşkil ediyordu (21). Bu gün ise tüm meme kanserlerinin %20'sini teşkil etmekte olup, %70'den fazlası mamografide görülen kalsifikasyonlar ile saptanabilmektedir (2).

Palpe edilemeyen ve biyopsi yapılan meme lezyonlarının %50'sini mikrokalsifikasyonlar oluşturmaktadır.

Stomper ve arkadaşlarının serisinde klinik olarak gizli olup, taramalarda saptanan 100 adet DICS olgusunun %72'si yalnızca kalsifikasyonlar, %12'si kalsifikasyonlarla birlikte yumuşak doku lezyonları, %10'u ise yalnızca yumuşak doku lezyonları ile bulgu vermişlerdir. Aynı seride, vakaların %35'inde; grup yapmış çizgisel veya dallanan mikrokalsifikasyonlar, vakaların %52'sinde; granüler (pleomorfik, heterojen) kalsifikasyonlar, vakaların %13'ünde ise; hem granüler, hem de dallanma gösteren mikrokalsifikasyonlar saptanmıştır (2).

DCIS'nin bilateral görülme oranı %10, multisentrik olma oranı %30'dur. Bütün DCIS'lar muhtemelen terminal duktus kısmından

kaynaklanıyor olsalar da, yayılarak lobülün asinüslerine geçerler. Bu nedenle DCIS'lardaki kalsifikasyonlar; hem duktal, hem de lobülerdir (13) .

DCIS klasik olarak; komedo DCIS ve non-komedo (mikropapiller, kribriform, solid) DCIS olarak ikiye ayrılır (13,14). Patologlar ayrıca nükleer grade veya diferansiyasyonlarına göre az – orta – ve iyi diferansiye olarakta sınıflandırırılar. Bunun nedeni ise son zamanlarda yapılan çalışmalarda, DCIS'lardaki lokal rekürrens oranının ve agresiflik derecelerinin, nükleer grade ve lezyonda nekroz bulunup bulunmamasına bağlı olduğu gösterilmiştir (22-25). Bütün DCIS'ların invazif kansere dönüşme potansiyeli vardır. İyi diferansiye olanlarda invazif kanser gelişmesi 5-10 yıl gibi bir süre gerektiriyorsa, az diferansiye olanlarda invazif kanser gelişme süresi 5 yıldan daha kısadır (26).

Patolojik olarak DCIS ve hiperplazi ayrımı, epitelyal proliferasyon içindeki myoepitelyal hücre oranına bağlıdır. Benign nedenlerle ortaya çıkan hiperplazilerde, duktus veya lobül duvarlarındaki epitelyal hücrelerle birlikte myoepitelyal hücrelerde de hiperplazi görülür. Oysa DCIS'da, duktus veya lobül duvarlarında sadece monoklonal epitelyal hücre proliferasyonu görülüp myoepitelyal hücreler bulunmazlar. Histolojik özellik olarak hem epitel hiperplazisi, hem de DCIS birlikte bulunuyorsa (epitel hiperplazisi olan duktusta monoklonal hücre proliferasyonu başlamışsa) ve duktusun sadece bir kısmı tutulmuşsa "Atipik Duktal Hiperplazi" terimi kullanılır. Duktusun tamamı tutulmuşsa DCIS terimi kullanılır (27). Atipik duktal hiperplazide invazif kanser gelişme riski basit hiperplazi ile düşük grade'li DCIS arasındadır (28-30).

Birçok benign lezyondaki mikrokalsifikasyon paterni iyi diferansiye DCIS'lardaki kalsifikasyonlara (ince granüler mikrokalsifikasyonlar) benzediği için DCIS'ların mamografik tanısı

zorlaşmaktadır. Bu nedenle şüpheli mikrokalsifikasyonlarda mutlaka magnifikasyon grafileri çekilmelidir (3).

Komedokarsinom ve non-komedo karsinomlar aynı lezyonda birlikte de bulunabilirler. DCIS mamografide tesbit edilen mikrokalsifikasyon hacminin dışında da olabilir. Bu nedenle magnifiye grafilere alınması ve detaylı inceleme yapılması, meme koruyucu cerrahi açısından önemlidir (31). DCIS bazen invazif karsinomla birlikte de bulunabilir.

KOMEDO DCIS

Klasik komedo tipi, DCIS'lerin en az diferansiye (yüksek nükleer grade'li) ve malign potansiyeli en fazla olan formudur (13). Genellikle; kitle, kanlı meme başı akıntısı, oluşturduğu mikrokalsifikasyonlar, veya Paget hastalığı nedeniyle tanı alırlar. Komedo karsinomlarda, yüksek nükleer grade, yüksek proliferasyon hızı ve nekroz bir arada olup mikroinvazyon mevcuttur (32). Komedokarsinomlardaki mikrokalsifikasyonlar, duktus lümenindeki nekrotik debris içinde oluşurlar. Peynirimsi görünümdeki nekrotik materyal, çıplak gözle görülebilir ve hafifçe sıkılarak boşluklardan dışarıya çıkarılabilir. Bu nedenle deride izlenen komedonlara benzetilerek komedo karsinom olarak adlandırılmıştır (13,14). Komedo karsinomlardaki mikrokalsifikasyonlar genellikle çizgisel veya çizgisel dallanma gösteren (casting) mikrokalsifikasyonlardır (33).

NON-KOMEDO DCIS

Heterojen bir grup olan non-komedo DCIS'ler büyüme paternlerine göre; mikropapiller, kribriform veya solid karsinom olarak adlandırılırlar genellikle orta ve düşük nükleer gradelidirler (15). Nekroz görülmez, kalsifikasyonlar birikim gösteren sekresyonlar içinde teşekkül ederler, bu

nedenle çizgisel dağılım paterni göstermeyip genellikle punktat (0.5 mm'den daha küçük çaplı) veya granüler (pleomorfik, heterojen) kalsifikasyonlar şeklinde görülürler (33).

LOBÜLER KARSİNOMA IN-SITU

Tüm karsinomların %2.5'ini oluştururlar (14). Rastlantısal olarak tanı konulan lezyonlardır. Ortalama görülme yaşı 45 olup, genellikle premenapozal kadınlarda tespit edilirler. Bilateral olma oranı %30, multisentrik olma oranı %50-70'dir. İnvazif karsinom %20 oranında, 10-25 yıl gibi uzun süreyi takiben gelişir. Gelişecek olan kanser duktal veya lobüler tipte olabilir. Kalsifikasyon nadir görülür, eğer varsa başka bir lezyondan (adenozis gibi) kaynaklanıyor olabilir (13,14,19).

İNVAZİF MEME KARSİNOMLARI

Tüm meme karsinomlarının %65-70'ini oluştururlar (12). Görülme yaşı premenapozal ve postmenapozal olarak iki defa pik yapar. Vakaların %50'si üst dış kadranda, %15'i üst iç kadranda, %10'u alt dış kadranda, %5'i alt iç kadranda, %3'ü ise diffüz veya multisentrik olarak izlenir. Bilateral görülme oranı %5-8'dir (14).

Genellikle ele gelen bir kitle ya da mamografik bulgu vermeleri nedeniyle tanı alırlar. İntraduktal kanserler bazen kanlı meme başı akıntısı yaparlar (14,16).

İnfiltratif duktal karsinomlar histolojik görünümüne göre; tübüler, kribriform, müsinöz, medüller, papiller, apokrin, juvenil, adenoid, kistik, metaplastik ve nöroendokrin görünümde karsinom gibi gruplandırılırlar (13,19,20). En sık görülen form NOS (not otherwise specified) olup, eğer

başka bir sınıflandırma yapılmamışsa NOS; invazif duktal karsinom anlaşılır.

Yayılma şekillerine göre inflamatuvar ve Paget hastalığı gibi adlar da alabilirler.

İNVAZİF DUKTAL KARSİNOM

Meme karsinomlarının %70'ini oluşturan ve herhangi bir histolojik özellik göstermeyen invazif duktal karsinomlar NOS (not otherwise specified) ile gösterilirler. Bunlar palpasyonda çok sert olmaları ile tanınırlar. Histolojik olarak değişik derecede fibrotik desmoplastik reaksiyon ve DCIS ile birlikte izlenebilir. Bu tümörler genellikle koltuk altı lenf bezlerine metastaz yaparlar ve hastalığın seyri açısından diğer duktal tipler arasında en kötü prognozu olanlardır (34). Genellikle ele gelen bir kitle ya da mamografide bulgu vermeleri nedeniyle tanı alırlar. Deriye yayılım sonucu deride çekilme ve çöküntü izlenir. Lenfatiklerin tutulması ile lenf ödem ve portakal kabuğu görünümü ortaya çıkar. Tanı konulduğunda vakaların %40-50'sinde akiller lenf nodlarında metastaz bulunur (13). İnvazif duktal karsinomunun en belirgin mamografi özelliği spiküler kitledir.

Mikroskopik olarak myoepitelyal hücreler, neoplastik glandlarda görülmezler. Glandüler-tübüler diferansiyasyon tümörden tümöre değişir. Bu nedenle adenokarsinom yerine invazif duktal karsinom terimi kullanılır. Kalsifikasyon %60 olguda izlenir. Kaba ya da ince kalsifikasyon şeklinde olabilir. Çok seyrek olarak, psammoma cisimciği şeklinde de olabilir. Bir çoğunda, kalıntı DCIS alanları da olabilir. DCIS alanları bol miktarda ise yaygın intraduktal terimi kullanılır. Kalsifikasyon DCIS alanlarının yanı sıra invazif alanlarda da mevcuttur (19).

TÜBÜLER KARSİNOM

Tübüler karsinom duktal karsinomlar içinde en erken farkedilen ve en iyi prognozu olanıdır. Ortalama görülme yaşı 50'dir. Ortalama çapları 1 cm'dir (13). Tübüler karsinomada infiltratif duktusların hepsi, açık, oval veya yuvarlaktır. Bunlar tek katlı neoplastik hücreler ile kaplanmış olup mitotik aktiviteleri düşüktür. Tübüler karsinom diyebilmek için invazif yapının en az %90'ı bu karakteristik yapıya sahip olmalıdır. Genelde mamografik yolla erken teşhisi sağlayan, fark edilebilir desmoplastik stromaya sahiptirler. Mamografide küçük spiküler kitle şeklinde saptanırlar. Tübüler karsinoma çoğu kez (2/3 vakada) düşük dereceli kribriform DCIS ile birlikte bulunur (15). Multisentrik olma oranı %56, bilateral olma oranı %36, ailesel öykü %40'dır. Aksiller lenf nodu tutulumu %10'dur. Nüks ve metastatik hastalık olguların %4'ünde gelişir. Tübüler karsinoma başka bir invazif duktal karsinom eşlik ederse prognozu kötüleşir (13,19).

MEDÜLLER KARSİNOM

Elli yaşından önce görülürler (13). Karakteristik olarak hızlı büyürler. Difüz ve çevre dokuyu iterek büyüyen lezyonda, mikroskobik olarak glandüler diferansiyon çok azdır veya yoktur. Müsin salgılamazlar. Yüksek gradeli tümörlerdir. Gland oluşumu ve fibrozis yoktur. Nekroz sık izlenmesine rağmen kalsifikasyon genellikle bulunmaz. Eşlik eden DCIS lezyonları az ya da hiç yoktur. Prognozu NOS'a göre daha iyidir (13). Mamografide keskin sınırlı, yuvarlak kitle ekinde bulgu verirler ve kalsifikasyon içermezler.

MÜSİNÖZ KARSİNOM

Genellikle postmenapozal kadınlarda görülürler. Yuvarlak ve çevre dokuyu iterek gelişen lezyonlar olduğu için iyi sınırlıdırlar. Mikroskobik

olarak, mukoid materyalin içinde hücrelerin yüzdüğü ifade edilir. Müsin tümüyle ekstra-selülerdir. Tek başına iken çok iyi prognoza sahip olan düşük grade'li DCIS ile sık olarak birlikte görülürler. Memenin karsinoid tümörüyle arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir. Genellikle saf müsinöz karsinomlar, invazif karsinomlar olarak kabul edilseler de DCIS' nin bir formu olarak kabul edenler de vardır (13). Mamografide keskin sınırlı veya sınırları belirsiz, spiküler olabilirler, bazılarında mikrolobülasyon bulunabilir. Müsin nedeniyle çoğu skiröz karsinomlara göre daha düşük dansitelidirler.

KRİBRİFORM KARSİNOM

Seyrek olarak izlenen, iyi prognozlu bir invazif karsinomdur (13).

PAPİLLER KARSİNOM

Papiller karsinomlar, intra kistik papiller karsinomlar olabileceği gibi çevre dokuyu iterek gelişen tipleri olabilir. Bunların çoğu, tamamen veya baskın olarak in-situ lezyonlardan oluşur (13).

İNVAZİF LOBÜLER KARSİNOM

Tüm meme kanserlerinin %10'unu oluşturur. Genellikle infiltratif gelişen lezyonlardır. Bazen radyolojik bulgu vermeyen karsinomun, %30 bilateral ve %50-70 multisentrik görülme oranları vardır. %70'i LCIS ile birlikte (14). Genellikle invazif lobüler karsinoma da, invazif duktal karsinom gibi koltuk altı lenf bezlerine yayılabilir. Bununla birlikte, bu iki tip karsinomun metastaz yaptıkları bölgeler farklılık gösterir. Duktal karsinomlar daha çok, kemiklere, akciğer parankimine, karaciğere ve beyne metastaz yapma eğilimindedirler. Lobüler karsinomlar daha çok, meninks ve serozal yüzeylere metastaz yaparlar (34).

İnvazif lobüler karsinom, duktal yapı görünümünü vermeyen fakat biraz tren vagonuna benzeyen ve genellikle bir hat üzerinde gelişen, infiltrate tümör hücrelerinden oluşur. Selüler görünüm LCIS'daki gibi olup, bir çok invazif lobüler karsinom vakaları, invazif tümör civarında tipik LCIS veya atipik lobüler hiperplazi ihtiva ederler. Fibröz desmoplastik reaksiyon olmaması ve infiltrate hücrelerin de az miktarda olması nedeniyle, klinik veya mamografik olarak kitle veya dansite etkisi göstermek güç olabilir (15). Mamografik olarak görüldüklerinde genellikle sınırları belirsizdir ve yapısal distorsiyona neden olurlar, kalsifikasyon olabilir ama ayırt edici bir özellik değildir.

PAGET HASTALIĞI

Tüm meme kanserlerinin %2'sini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 54 tür. Klinik olarak hastada uzun süre devam eden meme başı akıntısı, kızarıklık, yanma, meme başında kaşıntı, erozyon ve ekzema benzeri görüntü şeklindedir (34).

Paget hastalığı DCIS' nin bir türü olup bu hastalıkta DCIS hücreleri laktiferöz kanallardan meme ucundaki epitel yüzeyine doğru uzanırlar. Paget hastalığında hemen her zaman DCIS mevcut olmasına rağmen, intraduktal karsinom, invazyonla birlikte veya tek başına bulunabilir. Altta yatan karsinomanın mevcut olup olmaması meme başının klinik görünümünü etkilemez. Bu nedenle Paget hastalıklı bir meme görüntülendiğinde; DCIS' ya bağlı mikrokalsifikasyonlar ve invazyon varsa kalsifikasyona ek olarak bir dansite görülebilir veya DCIS lezyonu kalsifikasyon meydana gelmeyen türden ise, hiçbir şey izlenmez. Histolojik olarak Paget hastalığındaki DCIS genelde yüksek dereceli komedo veya solid tiptir. Duktal sistemde malign hücreler yukarı doğru yükselirken tüm kanal lümenini kaplayabilirler veya normal hücre komponentleri arasında

adacıklar şeklinde görülebilirler (15). Meme başı epiteline ulaşıncaya, tek hücreler veya gruplar halinde yassı epitele yerleşirler.

İNFLAMATUVAR MEME KARSİNOMU

Tüm memenin kızarmış, sıcak, ödemli ve mastit görünümünde olmasından dolayı verilen klinik bir adlandırmadır. Palpasyonda hastaların yarısında bir kitle fark edilmez (34). Lezyon bir andiferansiye karsinomdur. Dermal lenfatik damarlarda yaygın karsinomatozis izlenir. Erken lenf nodu tutulumu ve metastaz nedeniyle prognozu çok kötüdür (13).

MAMOGRAFİ

Mamografi; yoğunlukları ve atom numaraları birbirlerine yakın olan memenin kas, yağ ve glandüler yapılarını incelemek amacıyla kullanılan bir yumuşak doku radyolojisi yöntemidir.

Mamografi, günümüzde yüksek teknolojiye sahip diğer görüntüleme yöntemlerine rağmen; meme kanserinin erken tanısında en iyi görüntüleme yöntemidir. Mamografi sadece fizik muayenede şüphelenilen meme dokusunun görüntülenmesinde değil, asemptomatik olgularda tarama amaçlı olarak da kullanılmaktadır. Dijital görüntüleme yöntemlerine göre en az 3-4 kat üstün olan uzaysal rezolüsyonu, duyarlılığı, pozitif öngörü değerinin yüksekliği ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle tarama alanında rakipsiz kalmıştır.

Mamografi tekniği klasik röntgen incelemelerine göre bazı farklılıklar taşımaktadır. Mamografide yumuşak doku elemanlarının birbirlerinden ayrılması çok önemli olduğundan inceleme düşük kV tekniği

ile gerçekleştirilmektedir. Mamografi cihazlarında 20-30 kV arası voltaj, 25-100 mA arası akım, 0.1- 0.2 sn'lik süreler ve genellikle 0.1 ile 0.3 mm' lik fokal spotlar kullanılmaktadır. 100 mA'a kadar yüksek akımların kullanıldığı tüplerde döner anod mevcuttur. İstenilen yumuşak doku kontrastını sağlayabilmesi için seçilen düşük kV' da etki spektrumu en fazla olan x-ışını toplam tercih edilmektedir. Bu özellikteki x-ışını üretebilmek için anotta hedef madde olarak molibden bulunur. Molibden anottan çıkan radyasyonun hemen tamamı karakteristik radyasyondur. Tüpün penceresinden çıkan x-ışını absorpsiyonunu minimuma indirmek için ise, berilyum kullanılmaktadır. Tüpten çıkan x- ışını demetini filtrasyonu normalden daha ince, 0.5 mm alüminyum tabakasına eşdeğer olarak gerçekleştirilir.

Memenin morfolojik olarak farklı doku kalınlıkları içermesinden dolayı, mamogram çekilirken x-ışını tüpünün topuk etkisinden faydalanılır. Bu amaçla tüpün katot tarafı özellikle mediolateral incelemelerde, memenin yumuşak doku bakımından nispeten daha kalın olan toraks duvarına doğru çevrilir (35).

DiJİTAL MAMOGRAFİ

Dijital dedektör x ışınlarını absorbe ederek her bir piksel için bir elektronik sinyal oluşturur ve bu elektronik sinyal analog-dijital çeviricide (ADC), dijital (sayısal) bir değere çevrilir. Daha sonra bu dijital değerler bilgisayarın hafızasına depolanır. Dijital görüntü istendiği zaman, hafızadan geri çağırılabilir ve değerlendirme esnasında görüntü kontrastında radyologun istemleri doğrultusunda her türlü değişiklik yapılabilir. Bu dijital mamografinin en önemli avantajını meydana getirmektedir (36).

Film-screen mamografide film; görüntü dedektörüdür, görüntünün saklandığı ve görüntünün sergilendiği (izlendiği) ortamdır. Dijital mamografide ise; görüntünün elde edilmesi, sunumu ve saklanması birbirinden bağımsız şekilde (biri diğerini etkilemeksizin) yapabilmekte ve böylece bu üç unsur optimal şekilde ayarlanmaktadır (36).

MİKROKALSİFİKASYONLARIN MAMOGRAFİK ANALİZİ

Kalsiyum; gümüşvari, beyaz-parlak, iki değerlikli, alkali toprak grubu elementtir. Kalsifikasyonlar, dokularda kalsiyum tuzlarının birikmesi sonucu oluşur. Memenin kendi doğal fonksiyonlarından olan kalsiyum içeren madde (süt) salgılaması nedeniyle; kalsifikasyonlar sık görülür. Spektrometrik olarak kalsiyumun meme dokusunda kalsiyum hidroksiapatit veya trikalsiyum fosfat formunda biriktiği gözlenmiştir (37). Kimyasal analizlerle benign-malign kalsifikasyon ayrımı yapılamamıştır.

Bazı durumlarda mamografide kalsifikasyonlar belirgin iken, cerrahi olarak çıkartılmış doku örneğinin histolojik incelenmesinde görülemezler, bunun nedeni; dokunun hazırlanması ve kesilmesi sırasında mikrotom bıçağının kalsifikasyonları dokudan uzaklaştırmasıdır. Bunun için ekzisyonel biyopsi örneğinin radyografi filmi mutlaka çekilmelidir. Bazen tersi durumda olabilir. Mamografide mikrokalsifikasyonlar görülmezken, histopatoloji preparatlarında görülürler. Bunun sebebi ise, yetersiz mamografi tekniğidir.

Memedeki kalsifikasyonlar genellikle asemptomatik kadınların tarama amaçlı çektiikleri mamografi filmlerinde görülür. Bu kalsifikasyonların çoğu morfolojik özelliklerine göre benign olarak tanımlanırlar.

Kalsifikasyonların analizi şekil, dağılım, büyüklük ve kenar özellikleri değerlendirilerek yapılmaktadır (33). Malign kalsifikasyonlar ile kıyaslandıklarında benign kalsifikasyonlar sıklıkla kalın, kaba ve düzgün kenarlıdır. Malign kalsifikasyonlar ise daha küçük ve irregüler kenarlıdır ve morfolojilerini değerlendirmek için sıklıkla magnifiye etmek gerekebilir.

A) TİPİK BENİGN KALSİFİKASYONLAR

Mamografide görülen kalsifikasyonların büyük kısmı kesin olarak benign olup, ileri inceleme gerektirmezler. Benign nedenli kalsifikasyonlar genellikle düzgün kenarlı makrokalsifikasyonlar veya her iki memeye diffüz olarak dağılmış mikrokalsifikasyonlardır (15,37,38).

Cilt kalsifikasyonları sıklıkla yağ bezlerinin kalsifikasyonları olup ortası boş poligonal kalsifikasyonlardır, görünümleri tipiktir.

Damar kalsifikasyonları sıklıkla arterleri temsil ederler ve birbirlerine paralel, yer yer kırılma gösteren tübüler görünümündedirler. Bazen arterin tek duvarı kalsifiye olduğu zaman karakterize etmek zordur. Bu nedenle; ek filmler çekmek gerekebilir (37,38).

Kaba veya patlamış mısır tarzındaki kalsifikasyonlar, eğer keskin sınırlı bir yumuşak doku kitlesine eşlik ediyorsa, involüsyona uğrayan fibroadenomu temsil eder. Eğer involüsyona uğrayan fibroadenom içindeki kalsifikasyon pleomorfik görünümde ise şüpheli olduğu için biyopsi gerektirir. Çünkü nadiren de olsa fibroadenomlar, lobüler karsinom veya in-situ duktal karsinomları içlerinde barındırabilirler (39).

Çubuk şeklindeki kalsifikasyonlar, memenin sekretuar hastalığı veya plazma hücreli mastitte görülürler. Karakteristik olarak 1-2 mm

çapında olup bir duktusun seyrini takip ederler ve meme ucuna doğru tübüler şekilde uzanım gösterirler. Bazen dallanmalarda görülebilir. Eğer duktuslarda genişleme varsa, yer yer sakküler görünüm verebilirler (37,38).

Sütürel kalsifikasyonlar sıklıkla operasyon sonrası radyoterapi almış memelerde görülürler. Nadiren radyoterapi almamış memelerde de görülebilirler (40,41). Tübüler görünümde dirler ve düğümler kolaylıkla görülür.

Yuvarlak mikrokalsifikasyonlar, büyüklük olarak çapları değişkenlik gösterir. Eğer 0.5 mm 'den küçük ve iyi sınırlı iseler punktat kalsifikasyonlar denir (37,38).

Küresel veya santralleri lusent, duvarları halka (rim) veya yumurta kabuğu (egg-shell) şeklindeki kalsifikasyonlara göre, biraz daha kalın olan kalsifikasyonlar; kist duvar kalsifikasyonunu temsil ederler (37,38).

Kalın duvarlı, yuvarlak, ortaları lusent olan kalsifikasyonlar ise; yağ nekrozunu temsil ederler.

Mikrokist veya makrokistlerin içinde görülen kalsiyum sütlerinin tanısı kolaydır. Yer çekimine bağlı olarak kranio-kaudal grafide bu tip kalsifikasyonlar puslu veya lekeli görünüm verirler. Kist içindeki çökelmiş ve derin olan kesimdeki kalsifikasyonlar daha dens görünürken, periferindeki sığ alandaki kalsiyum ise giderek azalır ve daha az dens görünür (37,38).

Mediolateral oblik grafide kalsiyum sütünün görünümü şüphe vericidir. Karakteristik olarak lateral filmde sıvı-kalsiyum seviyesi kolaylıkla görülür. Lateral grafide hilal (crescent), yarım-çember (curvilinear), düz çizgi (linear) veya çay fincanı (tea-cup) şeklinde

görülürler. Eğer çok küçük iseler karakterizasyon için spot magnifikasyon filmleri gerekir (37,38).

Memede görülen diğer nadir kalsifikasyon nedenleri; schistosomiazis ve Weber-Christian hastalığıdır. Yağ nekrozunda olduğu gibi geniş çaplı küresel kalsifikasyonlar görölür (37,38).

Poliüretan kaplı meme implantları çıkartıldıktan sonra, rezidüel poliüretanlara bağlı olarak ay şeklinde veya punktata (benekli) görünümde kalsifikasyonlar izlenebilir (37,38).

Kronik böbrek yetmezliği gibi kalsiyum metabolizmasının bozulduğu durumlarda metastatik kalsifikasyonlar görülebilir (37,38).

B) MALİGN PATOLOJİ AÇISINDAN ŞÜPHE UYANDIRAN KALSİFİKASYONLAR

Malign kalsifikasyonlar duktus içerisindeki nekrotik debris içerisinde teşekkül ederler, bu nedenle de; duktus dağılım paternine uygun olarak lineer şekilde görölürler. Bu bulgu meme kanserinin erken tanısında hayli yüksek sensitiviteye sahiptir. Çünkü; %90 ve daha fazla orandaki invazif meme kanserleri, duktuslardan köken alırken; %10'u ise lobüllerden (asini grupları) köken alırlar (42).

Çizgisel dallanma (linear casting) gösteren mikrokalsifikasyonların malign olma ihtimalleri çok yüksek olmasına rağmen bu görünüm tamamen malign patoloji için spesifik değildir. Adenozis, papillomatozis, memenin sekretuar hastalığı ve arteriosklerozis gibi bazı benign durumlarda da çizgisel veya çubuk şeklinde kalsifikasyonlar olabilir (43-45).

Punktata kalsifikasyonlar, yuvarlak veya oval, çok küçük (<0.5 mm) fakat keskin sınırlı, noktasal kalsifikasyonlardır. Malign patoloji için

spesifiteleri belirgin derecede azdır. Sıklıkla fibröz stromada yer alırlar ve etyolojisi bilinmemektedir. Yoğunlukları, dağılımları, yerleşimleri veya eşlik eden diğer kalsifikasyonların varlığı malign patoloji şüphesini belirler.

Çizgisel dağılım gösteren punktata, granüler veya dallanma gösteren (casting) kalsifikasyonların malign olma oranları hayli fazladır (43-48). Bu dağılım paterni düz bir çizgi veya sinüs çizgisi şeklinde olabilir.

Bir duktus ve onun dallarındaki kalsifikasyon odaklarını temsil eden multiple bantlar şeklindeki segmenter dağılım paterni de malign kalsifikasyon olma ihtimalini artırır.

Malign patolojilerde görülen kalsifikasyonları, adenozisde (benign) görülen kalsifikasyonlardan ayırmak için dağılım ve yoğunluklarının birlikte değerlendirilmesi gerekir (43,44,46,47). Benign adenozisde kalsifikasyonlar, terminal asiniler içerisinde olup her iki memede simetrik dağılım gösterirler. Eğer belirgin bir asimetri var ise; malign patoloji ihtimalini ortadan kaldırmak için daha ileri değerlendirmeler yapılmalıdır. Adenozis, lobülleri yaygın olarak etkilediği için kalsifikasyonların dağılımı yaygındır. Bu nedenle kalsifikasyonlar saçılmış şekilde görülürler. Adenozise bağlı kalsifikasyonlar yuvarlak, punktata ve nadiren de amorf şeklinde olabilirler. Şekilleri ve büyüklükleri değişken olup sınırları düzgün, irregüler veya belirsiz olabilir. Malign kalsifikasyonlar genellikle tek taraflı olup, küme yaparlar. Eğer tek bir odak halinde, beşten fazla sayıda küme yapmış mikrokalsifikasyonlar varsa, biyopsi düşünülmelidir. Bir çok çalışmada tek bir kümedeki kalsifikasyon sayısı ile malign patoloji kolerasyon bulunmuştur (43,49-52). İzole küme yapmış beşten az sayıdaki punktata kalsifikasyonların malign olma ihtimalleri düşük olduğu için biyopsi yerine takip edilmelidirler (52,53). Ancak biyopsi kararını sadece sayıya göre vermemek gerekir. Diğer karakteristik özellikler de göz önünde

bulundurulmalıdır. Eğer k¼mede bir veya daha fazla sayıda dallanma g¼steren kalsifikasyon varsa veya kalsifikasyonlar çizgisel dizilim g¼steriyorsa malign olma ihtimalleri artar.

Pleomorfik veya heterojen (gran¼ler) kalsifikasyonlar, ne tipik benign, ne de tipik malign kalsifikasyonlardır. Bu kalsifikasyonlar irreg¼ler g¼r¼n¼mde olup Şekilleri ve b¼y¼kl¼kleri değişkenlik g¼sterir. Çapları 0.5 mm'den k¼c¼kt¼r. G¼r¼ld¼kleri zaman malign patoloji Ő¼phesi duyulmalıdır (54).

C) MALİGN PATOLOJİ AÇISINDAN ¼NEMİ DAHA AZ OLAN KALSİFİKASYONLAR

Leborgne'in çalışmasında malign mikrokalsifikasyonların ince tuz taneciklerine benzer noktalar Şeklinde tanımlanmalarına rağmen sonraki çalışmalarda bunun aksine olarak 2 mm'den daha k¼c¼k mikrokalsifikasyonların b¼y¼kl¼ę¼ esas alınarak, g¼venilir Şekilde benign-malign ayrımının yapılamayacağı g¼sterilmiŐtir (51,55-57). Bazı yazarlar mikrokalsifikasyonların b¼y¼kl¼klerindeki farklılığı (benign lezyonlardaki mikrokalsifikasyonların b¼y¼kl¼klerinde de farklılık olmasına rağmen) kanser lehine yorumlamaktadırlar (43,47,51). Mamografi rezol¼syonundaki kısıtlılık ve partik¼l boyutlarının k¼c¼k olması nedeniyle bu kriterin uygulanması oldukça zordur.

Bazı yazarlara g¼re mikrokalsifikasyon konturlarının irreg¼ler olması malign patoloji lehine değerlendirilirken bazı yazarlara g¼re ise malign patolojiyi telkin etmemektedir (43,47,51,56,58).

Amorf (belirsiz, iyice g¼r¼lemeyen) kalsifikasyonlar hem benign, hem de malign lezyonlarda g¼r¼ld¼ę¼ için ara grup olarak kabul edilmiştir.

Düztün konturlu yuvarlak kalsifikasyonlar 2 mm ve daha fazla çaplı iseler ve de homojen dansiteye sahipseleler genellikle benign olarak kabul edilirler (51,53,59). Malign kalsifikasyonlar tipik olarak daha dens tariflenmelerine rağmen, bir çok araştırmacı mikrokalsifikasyonların dansitelerinin düşük veya yüksek olmasının benign-malign ayırımında önemsiz olduğunu söylemişlerdir (46,56). Kalsifikasyon partikülleri arasında dansite farklılığı olması, bazı uzmanlara göre malign lezyonu telkin ederken, bazı uzmanlara göre ise bunun bir önemi yoktur (43,46,47,51,57).

Bir çok vakada mikrokalsifikasyonlar kesin olarak benign lezyonları temsil ederler, bir çoğunda ise malign patoloji için yeterli şüphe uyandırırılar, ancak her zaman net bir şekilde bu ayrımı yapmak zordur.

Literatürdeki büyük mamografi merkezlerinin raporlarında ortalama pozitiflik oranı %33 olarak belirtiliyor. Bundan mikrokalsifikasyon nedeniyle biyopsi yapılan her üç vakadan birinde kanser saptandığı anlaşılmaktadır (43,51,52,57,60,61). Buna göre mikrokalsifikasyonlar kanser belirleyicisi (marker) olarak sensitiftirler, ancak spesifik değildirler.

Belli tipteki kalsifikasyonların benign lezyonlar için patognomonik olması ve diğer bir kısmında malign lezyonlar için güvenilir bir belirleyici olmasına rağmen bir çoğu ara (indeterminate) grupta yer almaktadır (38).

Sickles'in serisinde yalnızca mikrokalsifikasyon varlığına dayalı olarak 125 adet palpe edilemeyen meme kanseri tespit edilmiştir (62). Vakaların %54'ünde dallanma gösteren veya çizgisel patende mikrokalsifikasyonlar, %6'sında irregüler fakat çizgisel veya dallanma

göstermeyen mikrokalsifikasyon varken, %39'unda ara grup kalsifikasyonlar tesbit edilmiştir.

Evans ve arkadaşlarının serisinde ise mamografi taramalarında saptanan 48 adet DCIS vakalarının %85'inde granüler veya casting kalsifikasyonlar saptanırken, %15'inde punktat kalsifikasyonlar saptanmıştır. Bu çalışmalara göre bir çok malign mikrokalsifikasyonlar tipik malign görünümünde değildirler (63).

Adenozis, papillomatozis ve atipik hiperplazi gibi benign proliferatif hastalıklarda da sıklıkla kalsifikasyon görüldüğü göz önüne alınırsa, benign ve malign mikrokalsifikasyon ayrımının bazen çok zor, bazen de yapılamaması sürpriz olmamalıdır (43,45-48,50,64). İnvazif duktal karsinoma gelişiminde genel olarak inanılan; normal memede önce hiperplazi (adenozis veya papillomatozis), ardından atipik hiperplazi, sonra DCIS ve en sonunda da invazif duktal karsinoma geliştiğidir (65).

Bu öncü değişikliklerden hiç birinin kanserle sonuçlanması gerekmez. Ancak, proliferatif durumlarda 2 kat, atipik hiperplazi durumunda ise 5 kat meme kanser riski artmaktadır (66). Buna göre birkaç çalışmada; mikrokalsifikasyonlar sonraki aşamada gelişecek olan meme kanserinin yüksek riskli belirleyicileri olarak kabul edilmiştir (67,68).

Birçok artefaktlar mikrokalsifikasyonları taklit edebilirler. Hasta üzerinde, imaj güçlendirici ekran üzerinde olabilirler veya film banyosu sırasında ortaya çıkabilirler. Deodorant, talk pudrası, EKG jeline bağlı kalıntılar, merhemler, saçılmış baryum, hasta üzerindeki artefaktlara örneklerdir. Tozlar, parmak izleri, çizikler, tırnak cilası da mikrokalsifikasyonları taklit edebilirler (37,38).

BI-RADS (BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM)

Meme görüntüleme, rapor ve bilgi sistemi; mamografi uygulamalarındaki süregelen çabaların bir parçası olarak, Amerikan Radyoloji Kolejinin; Uluslararası Kanser Enstitüsü, Hastalıklardan Korunma ve Kontrol Merkezi, İlaç ve Gıda Yönetimi, Amerikan Cerrahi Koleji ve Amerikan Patoloji Koleji gibi diğer bilimsel kuruluşları ile ortaklaşa gayretleri sonucunda geliştirilmiştir.

Bu sistem mamografi raporlarında kaliteyi artırmak, mamografi raporlarını standardize etmek, mamografi yorumlarındaki karışıklığı azaltmak, sonuçların yol göstericiliğini kolaylaştırmak ve ortak bir terminoloji temin etmek için geliştirilmiştir.

BI-RADS terminolojisi aşağıda özetlenmiştir:

A.KİTLELER

Kitle iki farklı projeksiyonda görülen ve yer kaplayan lezyondur. Tek bir projeksiyonda görülen kitle olabilecek görünüm, üç boyutlu olarak görüntüleninceye kadar, dansite olarak kabul edilir.

1. ŞEKLİ

- a. **Yuvarlak:** Küresel, yuvarlak veya top şeklinde kitlelerdir.
- b. **Oval:** Elips veya yumurta şeklinde kitlelerdir.
- c. **Lobüler:** Sınırları (konturları) dalgalı şekilde olan kitlelerdir.
- d. **İrregüler:** Lezyon şekli karakterize edilemiyor.

2. KENARLARI

a. **Keskin sınırlı (Belirgin):** Çevre dokudan keskin bir konturla ayrılabilen iyi sınırlı lezyonlardır. İnfiltrasyon bulgusu yoktur.

b. **Mikrolobüle:** Sınırları kısa aralıklarla dalgalı şekilde olan lezyonlardır.

c. **Örtülü (Obscured) :**Sınırları çevre normal parankim tarafından gizlenen kitlelerdir.

d. **Belirsiz (Ill-defined):** Kitle sınırları normal parankimden çok zayıf olarak seçiliyor ve lezyonun infiltrate olduğu şüphesi uyandırıyor. Lezyon sınırlarının seçilememesi normal dokunun örtmesine bağlı değil.

e. **Spiküler:** Kitle konturları radyal şekilde iğsi lineer uzanımlar gösteriyor.

3. DANSİTESİ

Dansite; lezyonun x-ışını atenuasyon miktarının aynı volümdeki fibroglandüler meme dokusuna oranını tanımlamak için kullanılır. Çoğu meme kanseri yüksek dansiteli veya izodensitir. Çok nadiren meme kanserleri düşük dansiteli olabilirler. Meme kanserleri; yağ dokusunu çevreleyip içine almadıkları sürece yağ içermezler.

a. **Yüksek dansiteli (Hiperdens)**

b. **Eşit dansiteli (İzodens)**

c. **Düşük dansiteli (Hipodens)**

d. **Yağ içeren (Radyolusent)**

B. KALSİFİKASYONLAR

Benign kalsifikasyonlar malign kalsifikasyonlara göre genel olarak daha büyüktürler. Benign kalsifikasyonlar genellikle kaba, sıklıkla yuvarlak ve düzgün sınırlıdır, daha kolay görülürler.

Malign kalsifikasyonlar genellikle daha küçüktürler ve görebilmek için genellikle büyüteç gerekir.

Belirli bir spesifik etyolojik faktör olmadığı sürece; kalsifikasyonların biçimleri ve dağılımları mutlaka tanımlanmalıdır. Benign kalsifikasyonları raporda her zaman belirtmeye gerek yoktur. Ancak başkaları tarafından yanlış yorumlanabileceği düşünüldüğü zaman belirtilmeleri gerekir.

1. TİPİK BENİGN

- a. Deri kalsifikasyonları
- b. Vasküler kalsifikasyonlar
- c. Kaba ve patlamış mısır şeklindeki kalsifikasyonlar
- d. Kalın çubuk şeklindeki kalsifikasyonlar
- e. Yuvarlak kalsifikasyonlar
- f. Lusent merkezli kalsifikasyonlar
- g. Yumurta kabuğu veya halkasal kalsifikasyonlar
- h. Kalsiyum sütü kalsifikasyonları
- i. Sütürel kalsifikasyonlar

j. Distrofik kalsifikasyonlar

k. Puktat kalsifikasyonlar

2. ORTA DERECEDE ÖNEMLİ OLAN KALSİFİKASYONLAR

Amorf (şekilsiz) veya belirsiz kalsifikasyonlar: Sıklıkla yuvarlak veya kar tanesi şeklindeki kalsifikasyonlardır. Yeterince küçük veya belirsiz görünümde olup spesifik, biçimsel sınıflandırma yapılamaz.

3. YÜKSEK OLASILIKLA MALİGN MİKROKALSİFİKASYONLAR

a. Pleomorfik veya heterojen kalsifikasyonlar (Granüler): Bu kalsifikasyonlar amorf kalsifikasyonlara göre daha belirgindirler. Tipik olarak ne benign ne de malign irregüler kalsifikasyonlardır. Boyutları ve şekilleri değişken olup çapları genellikle 0.5 mm'den daha küçüktürler.

b. İnce çizgisel veya ince çizgisel dallanma (Casting) gösteren mikrokalsifikasyonlar: İnce, genişlikleri 5 mm'nin altında devamlılık göstermeyen çizgisel görünümdeki irregüler kalsifikasyonlardır. Bunların görünümleri duktus kümelerinin meme kanseri tarafından doldurulduğunu telkin eder.

4. DAĞILIMLARINA GÖRE KALSİFİKASYONLAR

a. Grup veya küme: 2 cc'lik hacimde birden fazla mikrokalsifikasyon olduğu zaman kullanılan terimdir. Tarihsel olarak bu

terim şüpheli anlamında kullanılmışsa da, artık nötral niteleyici bir terim olarak benign ve malign olaylarda kullanılmaktadır.

b. Çizgisel (Lineer): Kalsifikasyonlar çizgisel bir hat üzerinde dizilmiş olup, dallanma noktaları olabilir.

c. Segmenter: Bu tip dağılım endişe verici olup; kalsiyum depositlerinin bir duktus veya dallarında biriktiğini gösterir. Memenin bir lob veya segmentinde multifokal yerleşimli kanser olasılığını artırır. Kalsifikasyon biçimleri spesifik olarak benign olmadığı sürece paterni malign patoloji lehinedir.

d. Bölgesel: Bu kalsifikasyonlar geniş bir meme dokusu hacmine yayılmış olup duktal dağılım paternine uymazlar. Büyük olasılıkla benign kalsifikasyonlar olup diğer şüpheli kategorilere uymazlar, uygunluk göstermezler.

e. Yaygın/ Saçılmış (Diffuse/scattered): Bütün meme dokusuna yayılmış kalsifikasyonlardır.

C. YAPISAL BOZULMA (DİSTORSİYON)

Görünen bir kitle olmadan normal yapının bozukluğudur. Bu bir noktadan çevreye uzanan spikülasyonları veya parenkim kenarındaki bozulmaları içerir.

D. ÖZEL OLGULAR

- 1. Tübüler dansite/ Tek geniş duktus**
- 2. Meme içi lenf nodu**
- 3. Asimetrik meme dokusu**
- 4. Fokal asimetrik dansite.**

E. EŞLİK EDEN BULGULAR

- 1. Deri retraksiyonu**
- 2. Meme başı retraksiyonu**
- 3. Deride kalınlaŐma**
- 4. Trabeküler kalınlaŐma**
- 5. Deri lezyonu**
- 6. Aksiller lenfadenopati**
- 7. Yapısal distorsiyon**
- 8. Kalsifikasyonlar**

F. LEZYON YERİ

- 1. Yer: Saat Yönü, Kadranı (üst dış, üst iç, alt üst, alt iç),
Subareolar, aksiller kuyruk, santral**
- 2. Derinlik: Ön, Orta, Arka**

MEME YAPISI

- 1. Tamama yakın yağlı.**
- 2. Dağınık fibroglandüler yapılar.**
- 3. Heterojen dens. Bu, mamografinin duyarlılığını azaltabilir.**
- 4. İleri derecede dens. Bir lezyonu gizleyebilir.**

SONUÇ KATEGORİLERİ (ASSESSMENT CATEGORIES)

Kategori 0. Ek tetkik gerektirenler: İlave mamografik görüntüler, ultrasonografi ve diğer prosedürler.

Kategori 1. Negatif: Üzerinde yorum yapacak bir şey yoktur. Memeler simetrik olup, kitle, yapısal distorsiyon, şüpheli mikrokalsifikasyon içermezler.

Kategori 2. Benign bulgular: Bu da, negatif bir mamogramdır. Fakat mamografiyi yorumlayan kişi, bir bulguyu tanımlamak isteyebilir. Kalsifiye fibroadenomlar, multiple sekretuar kalsifikasyonlar, yağ kisti, lipom, galaktosel ve hamartomlar; hepsinin görünümleri karakteristik olup güvenli bir şekilde ayrımları yapılır.

Kategori 3. Büyük olasılıkla benign –kısa aralıklarla izlem önerilir: Bu kategori büyük olasılıkla benign özelliklere sahip, ancak çok düşük olasılıkla malign olma ihtimali olduğu için stabil olduğunu göstermek için takip gerektiği düşünülen bulgular için kullanılır.

Kategori 4. Şüpheli anormallikler - biyopsi yapılması düşünülmelidir: Bu lezyonlar meme kanseri açısından karakteristik görünüme sahip değildir. Ancak, malign olmaları kuvvetle muhtemeldir. Radyoloğun şüphesi yeterli ise biyopsi için ısrar etmelidir. Mümkünse; şüphe nedeni ile ilgili ihtimaller belirtilmeli, fakat son karar hasta ile doktoruna bırakılmalıdır.

Kategori 5. Malign olma olasılığı çok yüksek lezyonlar- gerekli işlemler yapılmalıdır: Mamografi histolojik tanı vermese de morfolojisi tipik olup malign patoloji olasılığının çok yüksek olduğu bulgular (örn. irregüler, spiküler kitle) için kullanılır (4).

Mamografik değerlendirmede BIRADS'I temel alan, bu sistemin raporlama standartı oluşturmada etkinliğini ve yorumcular arası uyumu araştıran çalışmalar yapılmıştır. Berg WA ve arkadaşlarının çalışmasında ; 103 adet tarama amaçlı çekilen mamogram 5 tecrübeli mamografi uzmanı (BI-RADS için özel eğitim almamışlar) tarafından BI-RADS kriterleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Radyologlar arası uyum (κ : Kappa) řu şekilde saptanmıştır: Meme dansitesinde; 0.43, lezyon tipinde; 0.75, kitle sınırlarında; 0.40, özel vakalarda; 0.56, kitle dansitesinde; 0.40, kitle şeklinde; 0.28, mikrokalsifikasyonların morfolojisinde (şekilleri); 0.36, mikrokalsifikasyonların dağılımında; 0.47, sonuç kategorilerinde; 0.37 (77).

Baker ve arkadaşlarının çalışmasında, 5 radyolog 60 adet mamografi filmlerini BI-RADS terminolojisindeki terimleri kullanarak değerlendirmişler. Kitle ve kalsifikasyonların değerlendirilmesinde radyologlar arası uyum $\kappa= 0.50 - 0.77$ arasında saptanmıştır. Ancak eşlik eden bulgular ve spesifik vakalarda uyum $\kappa= 0.02 - 0.38$ arasında belirlenmiştir. En deneyimli radyolog filmleri bir ay sonra yeniden değerlendirdiğinde kendi içindeki uyumunun ise kitle ve kalsifikasyonlarda $\kappa= 0.57 - 0.84$ arasında olduğu belirtilmiştir (73).

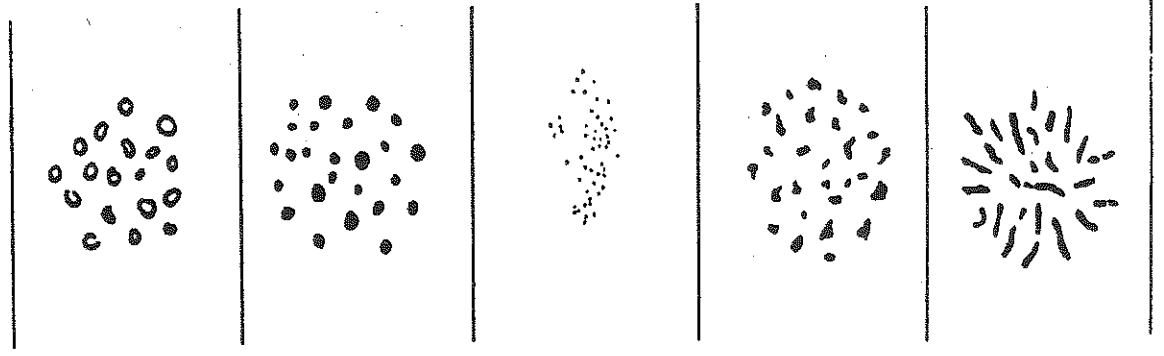
Orel ve arkadaşları 1312 adet histopatolojik tanıları bilinen mamografik lezyonu BI-RADS kriterlerine göre değerlendirip, BI-RADS sonuç kategorilerinin pozitif öngörü değerlerini hesaplamışlar. 1312 lezyondan 449 tanesi (%34) kanser olup, bunlardan 139 tanesi (%31) DCIS, 310 tanesi (%69) invazif kanser, 863 lezyon (%66) ise benign olarak rapor edilmiştir. BI-RADS sonuç kategorilerinin pozitif öngörü değerleri (PD); kategori 0'in %13, kategori 2'nin %0, kategori 3'n: %2, kategori 4'n %30, kategori 5'in %97 olarak belirtilmiştir (69).

Liberman ve arkadaşlarının çalışmasında, 492 adet palpe edilemeyen ancak mamografik olarak tesbit edilip, işaretleme sonrası cerrahi olarak çıkartılan ve histopatolojik sonuçları elde edilen lezyonlar BI-RADS kriterlerine göre yorumlandığında kategori 4'te PÖD: %34, kategori 5'te , PÖD: %81 olarak bulunmuştur (70).

Aynı çalışmada, kanser açısından spiküler kitleler için PÖD: %81, irregüler şekil için PÖD: %73, çizgisel kalsifikasyon morfolojisi için PÖD: %81, segmenter dağılım paterni için PÖD: %74, çizgisel dağılım paterni için PÖD: %68 olarak hesaplanmıştır.

Lacquement ve arkadaşlarının 688 adet meme biyopsi serilerinde BI-RADS sonuç kategorilerinin PÖD'leri; kategori 1 için: %0, kategori 2 için: %4, kategori 3 için: %3, kategori 4 için: %23 ve kategori 5 için: %92 olarak belirtilmiştir (71).

BI-RADS geliştirilmeden önce; 1984 yılında, Le Gal ve arkadaşları, mamografide tespit edilen mikrokalsifikasyonları (227 adet, cerrahi olarak çıkartılıp, histopatolojik sonuçları elde edilen) morfolojik özelliklerine göre 5 ayrı sınıfa ayırmış ve her bir sınıfın pozitif öngörü değerini (kendi serilerindeki) bildirmişlerdir. PÖD tip 1 için: 0, tip 2 için: 0.22, tip 3 için: 0.40, tip 4 için: 0.66, tip 5 için ise: 1(%100) olarak hesaplanmıştır. Bu sınıflama Avrupa'da yaygın olarak kullanılmaktadır (43,72). Mikrokalsifikasyonların Le Gal sınıflaması şekil 2'de gösterilmiştir.



Tip 1

Tip 2

Tip 3

Tip 4

Tip 5

Şekil 2. Le Gal sınıflamasına göre mikrokalsifikasyonların morfolojik tiplendirmeleri.

Tip 1: Annüler, ark şeklinde veya fincan şeklinde yarım konkav kenarlı kalsifikasyonlar.

Tip 2: Düzgün kenarlı, yuvarlak, iri, punktat kalsifikasyonlar.

Tip 3: İnce, tozsu görünümdeki kalsifikasyonlar.

Tip 4: Düzensiz konturlu, noktasal kalsifikasyonlar.

Tip 5: Kıvrıntılı, vermiküler kalsifikasyonlar.

1994 yılında ise, de Lafontan ve arkadaşları 400 adet (cerrahi olarak çıkartılıp histopatolojik sonuçları elde olunan) küme yapmış mikrokalsifikasyonların mamografik özelliklerini (7 radyolog birlikte) belirledikleri 8 ayrı kritere göre yeniden değerlendirip, bu kriterler içerisinde istatistiksel olarak anlamlı olanlarını tespit etmişlerdir (43).

de Lafontan tarafından belirlenen 8 kriter aşağıdaki gibidir:

- 1- Bir cm^2 'deki toplam kalsifikasyon sayısı (<10, 10-20, >20). Bir cm^2 'deki toplam kalsifikasyon sayısını belirlemek için; üzerinde bir cm^2 ' lik alanı kapsayan deliğı olan bir kağıt, mamogramlar üzerine konularak, görülebilir mikrokalsifikasyonların en çok olduğı yerden sayım yapılmaktadır.
- 2- Mikrokalsifikasyon kümesinin cm^2 cinsinden alanı. Alan hesaplanırken, kümenin kapladığı en uzun boyut ile buna dik olarak ölçülen ikinci boyutun santimetre cinsinden sayısal değerleri çarpılarak hesaplanmaktadır.
- 3- Kümedeki toplam mikrokalsifikasyon sayısı (<10, 10-30, >30).
- 4- Aynı kümedeki mikrokalsifikasyonların dansiteleri arasında fark; var/yok?
- 5- Aynı kümedeki mikrokalsifikasyonların boyutları arasında fark var/yok?
- 6- Mikrokasifikasyonların Le Gal sınıflamasındaki tipi.
- 7- Çizgisel veya dallanma gösteren mikrokalsifikasyon var mı?
- 8- Mikrokalsifikasyonların ortalama dansiteleri: Düşük veya yüksek, bu kriter subjektif bir kriter olup her bir radyolog subjektif olarak karar vermektedir.

Yapılan çalışma sonunda histopatolojik sonucun benign-malign ayrımında bu kriterlerden 5 tanesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğı bulunmuştur; Vermiküler kalsifikasyon olması (Le Gal), çizgisel/ çizgisel

dallanma gösteren mikrokalsifikasyon olması, toplam mikrokalsifikasyon sayısı, mikrokalsifikasyonlar arasında boyut farklılığının olması, santimetrekaredeki mikrokalsifikasyon sayısı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 1993 - Haziran 2000 tarihleri arasında bölümümüz meme görüntüleme ünitesine başvuran ve mamografilerinde mikrokalsifikasyon saptanıp tel ile işaretledikten sonra cerrahi olarak çıkartılan ve histopatolojik sonuçları elde edilen 82 hastaya ait mamografi filmleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu tarihler arasında mikrokalsifikasyonlar nedeni ile tel ile işaretleme sonrasında cerrahi biyopsi yapılmış, 98 hastadan 16 tanesinde histopatolojik sonuçlara ulaşamadığı için veya cerrahi olarak çıkartılmış meme dokusunun mamografi filmi olmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Bir hastada ise; birinci kez işaretlemede tel yerinden kaydığı için cerrahi doku örneğinde mikrokalsifikasyon saptanmadı, bu nedenle; ikinci kez işaretleme yapıp, ikinci kez cerrahi biyopsi yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları; 27-77 (ortalama 48.9) arasında değişiyordu.

82 hastanın hepsinin kraniokaudal, mediolateral oblik veya lateral projeksiyonda alınmış standart mamografi filmleri vardı. 17 hastanın ise, ek olarak, magnifikasyon filmleri değerlendirildi.

82 tane hastaya ait mamografi filmleri 3 radyolog tarafından değişik zamanlarda, birbirlerinden bağımsız olarak değerlendirildi.

Değerlendirme öncelikle, BI-RADS kriterlerine göre yapıldı. Daha sonra ise kalsifikasyonlar Brigitte de Lafontan ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri kriterlere göre incelendi (43).

Radyologların değerlendirmesi: Aynı ünite de çalışan, ikisi mamografi alanında deneyimli, diğeri ise bu iki radyolog yanında, mamografi alanında bir yıldır çalışan uzman radyolog tarafından değerlendirmeler yapıldı..

Her üç radyolog BIRADS kriterlerine göre , mikrokalsifikasyonların özelliklerini, dağılımlarını tariflediler ve biyopsi gerekliliği açısından önemlilik derecesini (sonuç kategorileri) belirttiler. Bunun sonucunda her gözlemciye göre BIRADS kriterlerinin PÖD'leri belirlendi. Mikrokalsifikasyonların BIRADS kriterlerine ve sonuç kategorilerine göre değerlendirilmesinde radyologlar arası uyum araştırıldı. Ayrıca Brigitte de Lafontan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma kriterlerine göre değerlendirme yapılarak (Le Gal sınıflaması bu kriterlerden biri olmak üzere) PÖD'leri ve radyologlar arası uyum belirlendi.

İSTATİKSEL ANALİZ

Mamografide saptanan mikrokalsifikasyonların BI-RADS yazılımındaki terimler kullanılarak yapılan, morfolojik analizler, dağılımları ve sonuç kategorizasyonundaki; üç radyolog arasındaki uyum oranları, ikişerli olmak üzere Cohen Kappa İstatistik Testine göre hesaplandı. Mamografideki mikrokalsifikasyonların tanısal değerlerini ortaya koymak için geliştirilmiş sekiz analitik kriterin, malign-benign histopatolojik sonuca göre, istatistiksel öneminin olup olmadığını anlamak için Kikare (Chi-Square) testi, gerektiğinde ise Fisher mutlak testi, Cotinuity Correction veya Likelihood Ratio testleri uygulandı.

İstatiksel olarak histopatolojik sonucun benign-malign olması açısından anlamlı olan kriterler için, radyologlar arası uyum oranı Cohen Kappa istatistik testi ile değerlendirildi. Cohen Kappa İstatistik Testi; iki veya daha fazla gözlem arasındaki kalitatif uyum oranını (κ : Kappa) ölçmek için geliştirilmiş bir testtir (73).

Tam bir uyum olması için κ değerinin 1 olması gerekir. κ değeri 0 olunca beklenen uyumun şansa bağlı olduğunu gösterir. κ değeri negatif olunca beklenen uyumun şans ihtimalinden bile düşük olduğunu gösterir. Mutlak bir ayırım bulunmamasına rağmen, daha önce yayınlanmış makalelerde gözlemciler arası uyumu belirten κ değeri aralıkları aşağıdaki gibidir (74).

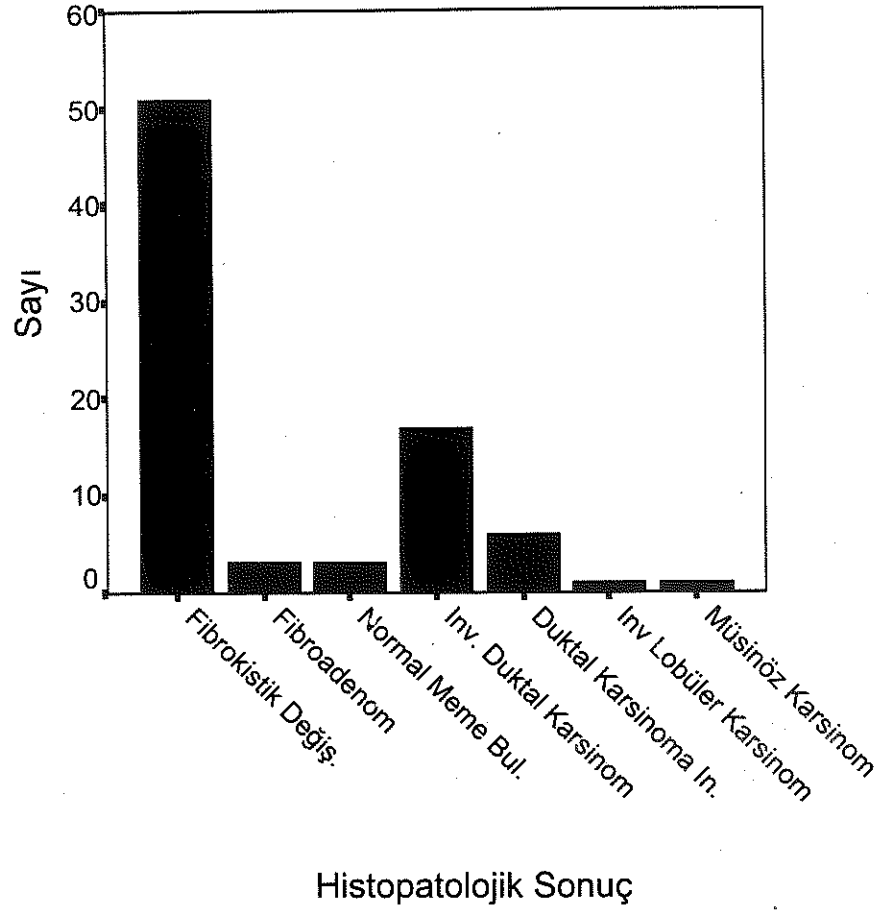
κ : ≤ 0.20 ise ^{slight agreement} önemsiz uyum, κ : 0.21 - 0.40 ise ^{fair} minimal uyum, κ : 0.41 - 0.60 ise ^{moderate} orta derecede uyum, κ : 0.61 - 0.80 ise ^{substantial} önemli derecede uyum, κ : 0.81 - 1.00 ise ^{almost perfect} gözlemciler arası uyumun tam olduğunu gösterir(74).

Diğer yazarlar ise farklı olarak, κ : ≤ 0.50 ise zayıf uyumluluk oranı, κ : ≥ 0.75 ise tam uyum oranı olarak kabul etmektedirler (75).

BULGULAR

İşaretleme sonrası biyopsi yapılan 82 hastadan 25 (%30) tanesinde kanser saptandı. 57 (%70) hastanın histopatolojik sonuçları ise benigni. Hastaların yaş ortalaması 48.9'du. Benign kalsifikasyonlara sahip hastaların yaş ortalaması 49.9, malign lezyonlara sahip hastaların yaş ortalaması ise 46.4'dü. En küçük hasta yaşı 27, en büyük hasta yaşı ise 77'ydı. Histopatolojik sonuçlara göre; vakaların 51 tanesinde fibrokistik değişiklikler, 3 tanesinde fibroadenom, 6 tanesinde duktal karsinoma in-situ, 1 tanesinde müsinöz karsinom, 1 tanesinde invazif lobüler karsinom, 3 tanesinde normal meme dokusu, 17 tanesinde ise invazif duktal karsinom vardı.

Histopatolojik sonuçlara göre benign ve malign kalsifikasyonların sayısal dağılımı Grafik 1'de, sayı ve oranlarının birlikte dağılımı ise Tablo 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Histopatolojik sonuçlara göre lezyonların sayısal dağılımı.

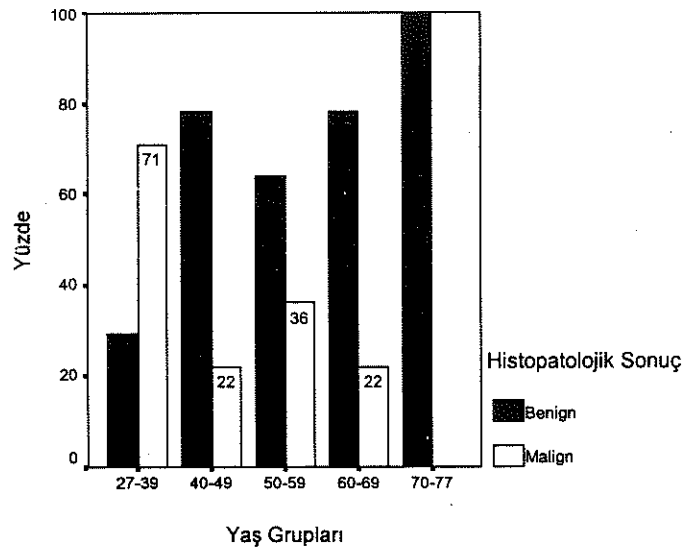
Tablo 1. Lezyonların histopatolojik sonuçlara dağılımının sayı ve oranları.

Histopatolojik sonuç	Sayı	%
BENİGN	57	70
Fibrokistik değişiklikler - Atipik hiperplazi (6/51) - Adenozis veya papillomatozis (10/51)	51	62.2
Fibroadenom	3	3.7
Normal meme dokusu	3	3.7
MALİGN	25	30
İnvazif duktal karsinom	17	20.7
İnvazif lobüler karsinom	1	1.2
Müsinöz karsinom	1	1.2
Duktal karsinoma in-situ	6	7.3
Toplam	82	100

Benign-malign lezyonların hastaların yaş gruplarına dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Yapılan t-testinde $p > 0.05$ olarak saptandı. Grafik 2'de, benign-malign kalsifikasyonların hastaların yaş gruplarına göre oranları gösterilmiştir. Tablo 2'de ise benign-malign kalsifikasyonların gruplarına göre dağılımı ve oranları birlikte gösterilmiştir.

Tablo 2. Yaş gruplarına göre benign-malign patolojilerin sayısal dağılımları ve oranları

Yaş Grupları	Benign		Malign		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
27 – 39	2	28.6	5	71.4	7	8.5
40 – 49	31	77.5	9	22.5	40	48.8
50 – 59	16	64.0	9	36.0	25	30.5
60 – 69	7	77.8	2	22.2	9	11.0
70 – 77	1	100.0	-	-	1	1.2
Toplam	57		25		82	



Grafik 2. Yaş gruplarındaki benign ve malign lezyonların oranları.

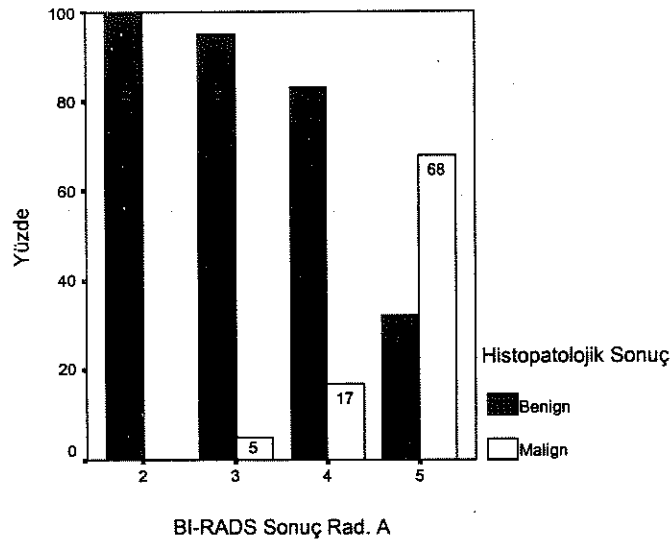
Radyologlara ait toplam yorumların histopatolojik sonuçlarının BI-RADS sonuç kategorilerine dağılımının sayısı ve oranları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Radyologlara ait toplam yorumların histopatolojik sonuçlarının BI-RADS sonuç kategorilerine dağılımının sayısı ve oranları.

BI- RADS	2		3		4		5		Toplam
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Fibrokistik değ.	9/153	6	27/153	18	83/153	54	34/153	22	153
Fibroadenom	1/9	11	2/9	22	2/9	22	4/9	44	9
Normal meme dok.	2/9	22	1/9	11	5/9	55	1/9	11	9
BENİGN	12/171	7	30/171	17	90/171	52	39/171	23	171
İnv. Duktal karsinom	-	-	1/51	2	9/51	18	41/51	80	51
DCIS	-	-	3/18	17	6/18	33	9/18	50	18
İnv. Lobüler karsinom	-	-	-	-	-	-	3/3	100	3
Müsinöz karsinom	-	-	-	-	1/3	33	2/3	67	3
MALİGN	-	-	4/75	5	16/75	21	55/75	73	75
Toplam	12/246	5	34/246	14	106/246	43	94/246	8	246

Tablo 4. Radyolog A'ya göre BI-RADS sonuç kategorilerindeki benign-malign patolojilerin dağılımları ve oranları.

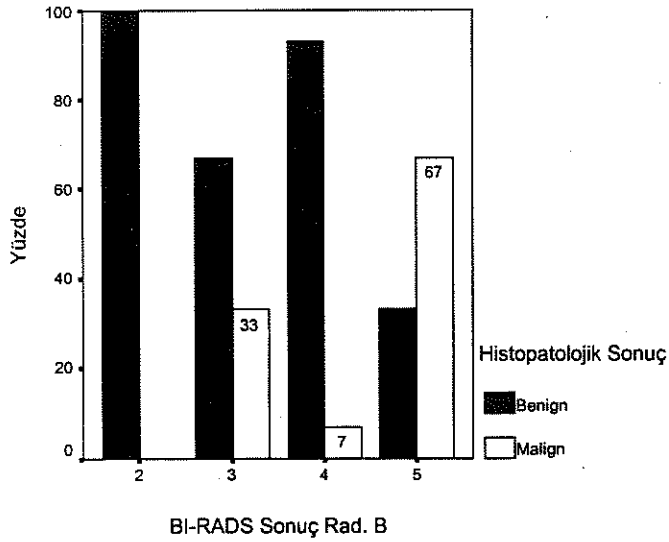
BI-RADS Rad.A	2		3		4		5		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Benign	3	100	20	95	25	83	9	32	57	70
Malign	-	-	1	5	5	17	19	68	25	30
Toplam	3		21		30		28		82	



Grafik 3. Radyolog A'ya göre BI-RADS sonuç kategorilerindeki benign-malign patoloji oranları

Tablo 5. Radyolog B'ye göre BI-RADS sonuç kategorisindeki benign-malign lezyonların dağılımları ve oranları.

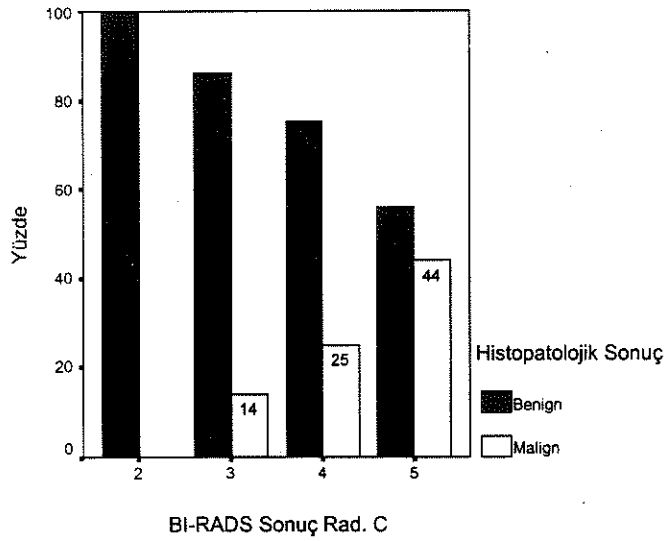
BIRADS	2		3		4		5		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Benign	2	100	4	67	41	93	10	33	57	70
Malign	-	-	2	33	3	7	20	67	25	30
Toplam	2		6		44		30		82	



Grafik 4. Radyolog B'ye göre BI-RADS sonuç kategorilerindeki benign-malign patolojilerin oranları.

Tablo 6. Radyolog C'ye göre BI-RADS sonuç kategorilerindeki benign-malign patolojilerin dağılımları ve oranları.

BI-RADS Rad.C	2		3		4		5		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Benign	7	100	6	86	24	75	20	56	57	70
Malign	-		1	14	8	25	16	44	25	30
Toplam	7		7		32		36		82	



Grafik 5. Radyolog C'ye göre BI-RADS sonuç kategorilerindeki benign-malign patolojilerin oranları.

82 hastaya ait mediolateral oblik ve lateral (bazılarında ilave olarak magnifikasyon grafileri) mamogramlar 3 radyolog tarafından farklı zamanlarda BI-RADS kriterlerine göre değerlendirildiler. Daha sonra radyologlar arası uyum Cohen Kappa İstatistik Testine göre değerlendirildi ve uyum oranları (κ :Kappa) hesaplandı . BI-RADS kriterlerini kullanarak mikrokalsifikasyonların şekillerini belirlemede radyologlar arası uyum (κ); **Rad. A - B: 0.16, Rad. A - C: 0.31, Rad. B - C: 0.12** olarak hesaplandı.

Mamografide tespit edilen mikrokalsifikasyonların dağılımlarını BI-RADS kriterlerine göre tespit etmede radyologlar arası uyum (κ); **Rad. A - B: 0.43, Rad. A - C: 0.29, Rad. B - C: 0.51** olarak hesaplandı.

BI-RADS kriterlerine göre mamografide eşlik eden bulguları tespit etmede radyologlar arası uyum (κ); **Rad. A - B: 0.49, Rad. A - C: 0.49, Rad. B - C: 0.51** olarak bulundu..

Mikrokalsifikasyonların BI-RADS'a göre sonuç kategorilerinin belirlenmesinde; radyologlar arası uyum (κ); **Rad. A - B: 0.35, Rad. A - C: 0.27, Rad. B - C: 0.33** olarak hesaplandı.

BI-RADS kriterlerine göre; mamografideki mikrokalsifikasyonların; şekilleri (morfolojileri), dağılımları, malign olabilirlik derecelerini gösteren sonuç kategorileri, takip gerektirenler (BI-RADS 2-3) ve biyopsi gerektirenlerini (BI-RADS 4-5) ayırmada radyologlar arası uyum oranları, Tablo 7'de birlikte gösterilmiştir.

Tablo 7. BI-RADS'a göre mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde radyologlar arası uyum oranları (κ).

Mikrokalsifikasyonlar	Rad. A-B (κ)	Rad. A-C (κ)	Rad. B-C (κ)
Şekillerine Göre	0.16	0,31	0.12
Dağılımlarına Göre	0.43	0.29	0.51
Eşlik Eden Bulgular	0.43	0.48	0.49
Sonuç Kategorisi	0.35	0.27	0.33
Sonuç (BIRADS 2-3)	0.16	0.17	0.21
Sonuç (BIRADS 4-5)	0.45	0.38	0.46

Her bir radyolog için BI-RADS'a göre mikrokalsifikasyonların malign patoloji olabilirliği yönünden, sonuç kategorizasyonlarındaki pozitif öngörü değerleri (PÖD) Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Her bir radyolog değerlendirmesinde, BI-RADS sonuç kategorilerine göre mikrokalsifikasyonların malign olabilirliği yönünden pozitif öngörü değerleri (% PÖD).

BI-RADS	2		3		4		5	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
A	0/3	0	1/21	5	5/30	17	19/28	68
B	0/2	0	2/6	33	3/44	7	20/30	67
C	0/7	0	1/7	14	8/32	25	16/36	44

Tablo 9. BI-RADS sonuç kategorilerindeki radyologlar arası uyum oranı (κ) aralıkları ve toplam yorum sayısına göre pozitif öngörü değerleri.

BI-RADS	κ	PÖD	
		Sayı	%
2	0.16 – 0.42	0/12	0
3	0.12 – 0.41	4/34	12
4	0.17 – 0.23	16/106	15
5	0.39 – 0.62	55/94	59
Genel	0.27 – 0.35	75/246	30

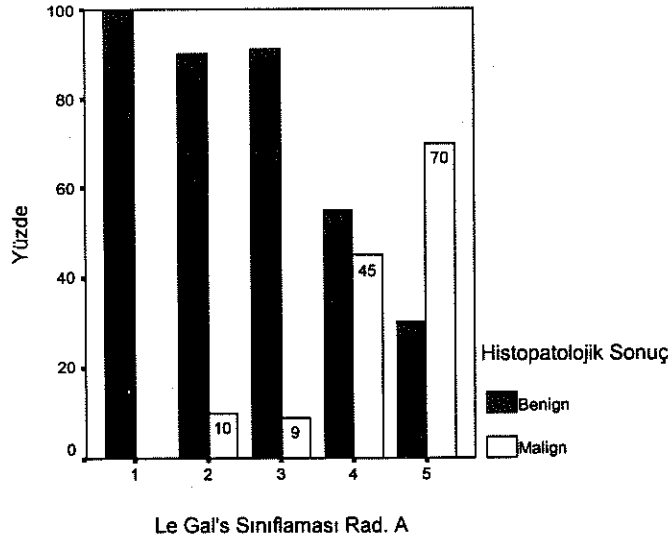
Tablo 10. Toplam yorum sayısına göre BI-RADS terminolojisindeki mikrokalsifikasyon tanımlayıcılarının radyologlar arası uyum aralıkları, pozitif öngörü değerleri, sonuç kategorilerine göre dağılımının sayı ve oranları.

BI -RADS Tanımlayıcı	κ	2		3		4		5		Genel PÖD	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
ŞEKİL											
Kalsiyum sütü	0.26 - 0.43	0/6	0	0/4	0	-	-	-	-	0/10	0
Yuvarlak	0.32 - 0.66	0/2	0	0/6	0	-	-	-	-	0/8	0
Punktat	0 - 0.16	0/3	0	0/14	0	0/13	0	0/1	0	0/31	0
Amorf	0 - 0.39	-	-	3/7	43	8/39	20	2/4	50	13/50	26
Pleomorfik	0.02 - 0.14	-	-	½	50	7/48	15	32/53	60	40/103	39
İnce çizgisel veya çizgisel dallanan	0.31 - 0.34	-	-	-	-	1/3	20	21/38	55	22/41	54
Genel	0.12 - 0.30										
DAĞILIM											
Grup yapan	0.43 - 0.63	0/12	0	3/27	11	11/80	14	34/54	63	47/174	27
Segmenter	0.03 - 0.49	0/1	0	1/3	33	6/16	38	20/26	77	21/42	50
Diffüz	0.66 - 0.85	-	-	0/2	0	0/5	0	0/2	0	0/9	0
Lineer	0.05 - 0	-	-	0/1	0	0/2	0	1/5	20	2/8	25
Bölgesel	0 - 0.26	-	-	-	-	1/4	25	5/9	56	5/13	38
Genel	0.29 - 0.51										

Mamografide saptanan mikrokalsifikasyonların Le Gal'e göre tiplendirilmesinin benign-malign patolojileri tanımlama açısından her üç radyologa göre de istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Sırasıyla; $P<0.001$, $P<0.005$, $P<0.01$.

Tablo 11. Radyolog A'nın Le Gal sınıflandırmasına (LGS) göre değerlendirmesinde benign-malign patolojilerin dağılımlarının sayısı ve oranları.

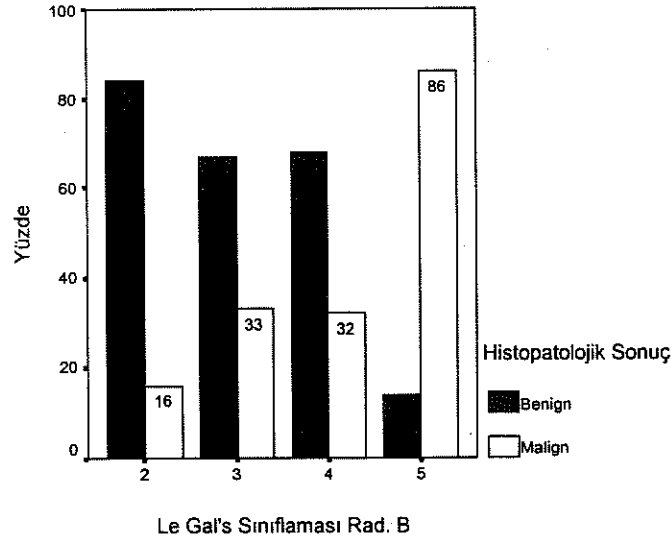
LGS Rad.A	Tip 1		Tip 2		Tip 3		Tip 4		Tip 5		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Benign	1	100	19	90	21	91	11	55	5	30	57	70
Malign	-	-	2	10	2	9	9	45	12	70	25	30
Toplam	1		21		23		20		17		82	



Grafik 6. Radyolog A'nın Le Gal sınıflandırmasına göre değerlendirmesinde benign-malign patoloji oranları.

Tablo 12. Radyolog B'nin kalsifikasyonları Le Gal sınıflamasına göre değerlendirmesinde benign-malign patolojilerin dağılımlarının sayı ve oranları.

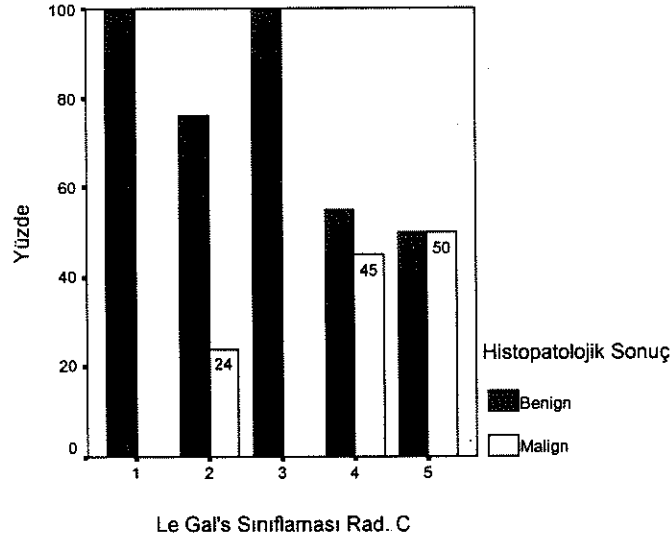
LGS Rad.B	Tip 2		Tip 3		Tip 4		Tip 5		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Benign	27	84	6	67	23	68	1	14	57	70
Malign	5	16	3	33	11	32	6	86	25	30
Toplam	32		9		34		7		82	



Grafik 7. Radyolog B'nin mikrokalsifikasyonları Le Gal sınıflamasına göre değerlendirmesinde benign-malign patoloji oranları.

Tablo 13. Radyolog C'nin mikrokalsifikasyonları Le Gal sınıflamasına (LGS) göre değerlendirmesinde benign-malign patolojilerin dağılımlarının sayı ve oranları.

LGS Rad.C	Tip 1		Tip 2		Tip 3		Tip 4		Tip 5		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Benign	1	100	19	90	21	91	11	55	5	30	57	70
Malign	-		2	10	2	9	9	45	12	70	25	30
Toplam	1		21		23		20		17		82	



Grafik 8. Radyolog C'nin mikrokalsifikasyonları Le Gal sınıflamasına göre değerlendirmesinde benign-malign patoloji oranları.

Le Gal sınıflamasında Rad. A ve Rad. B arasında uyum (κ): 0.20, Rad.A ve Rad. C arasındaki uyum (κ): 0.30, Rad. B ve Rad. C arasındaki uyum (κ): 0.18 olarak hesaplanmıştır.

Le Gal sınıflamasının radyologlara göre pozitif ön görü değerleri Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14. Le Gal sınıflamasındaki pozitif öngörü değerleri.

LGS Rad.	Tip 1		Tip 2		Tip 3		Tip 4		Tip 5	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
A	0/1	0	2/21	9	2/23	9	9/20	45	12/17	70
B	-	-	5/32	16	3/9	33	11/34	32	6/7	86
C	0/2	0	8/34	24	0/10	0	9/20	45	8/16	50

Tablo 15. Mikrokalsifikasyonların Le Gal sınıflamasına (LGS) göre değerlendirilmesinde radyologlar arası uyum oranı (κ) aralıkları ve toplam yorumların pozitif öngörü değerleri.

LGS Tip	κ	PÖD	
		Sayı	%
1	-0.02 – 1.00	0/3	0
2	0.10 – 0.24	15/87	17
3	-0.01 – 0.38	5/42	12
4	0.20 – 0.38	29/74	39
5	0.26 – 0.53	26/40	65
Genel	0.18 – 0.30	75/246	30

Mamografide saptanan mikrokalsifikasyonların tanısal değerlerini saptamak amacıyla de Lafontan tarafından belirlenen 8 ayrı analitik kriter test edildi.

Santimetre karedeki mikrokalsifikasyon sayısı, toplam mikrokalsifikasyon sayısı, aynı kümedeki mikrokalsifikasyonlar arasında dansite farklılığı olup olmaması, aynı kümedeki mikrokalsifikasyonlar arasında boyut farklılığı ve kümedeki mikrokalsifikasyonların ortalama dansitelerinin düşük veya yüksek oluşu ile histopatolojik sonucun benign veya malign olması arasında bütün radyologlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0.05$).

Mikrokalsifikasyon kümesinin alanı ile histopatolojik sonucun benign-malign olması arasında 3 radyologa göre de istatikselsel olarak (Mann-Whitney U testine göre) fark anlamlı çıktı ($P<0.01$), (Tablo 16).

Tablo 16. Benign ve malign lezyonlarda mikrokalsifikasyon kümelerinin ortalama alanlarının (cm^2) radyologlara göre dağılımı.

	Rad. A cm^2	Rad. B cm^2	Rad. C Cm^2	Ortalama cm^2
Benign	0.4	1	0.96	0.786
Malign	3.64	6.7	4.44	4.92

Çizgisel veya dallanan mikrokalsifikasyon olması ile histopatolojik sonucun benign-malign olması arasındaki fark, istatikselsel olarak anlamlı çıktı. Rad.A, Rad.B ve Rad.C için sırasıyla $P<0.0001$, $P<0.01$, $P<0.01$.

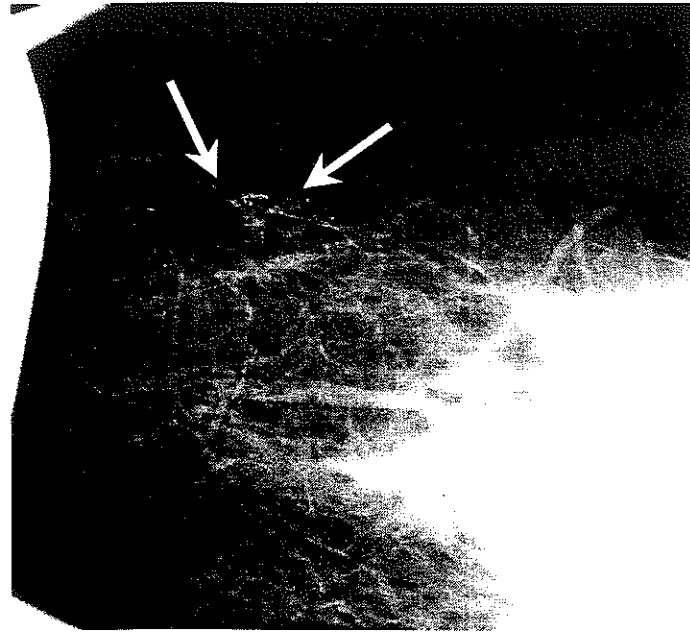
Çizgisel veya dallanan mikrokalsifikasyonların olup olmamasına göre radyologlar arası uyum (κ); **Rad. A - B: 0.56, Rad. A - C: 0.46, Rad. B - C: 0.48.** Çizgisel veya dallanma gösteren mikrokalsifikasyonlar olması durumunda, radyologların pozitif öngörü değerleri (PÖD); **Rad. A: 0.51, Rad. B: 0.44, Rad. C: 0.48.**

OLGULARIMIZDAN ÖRNEKLER



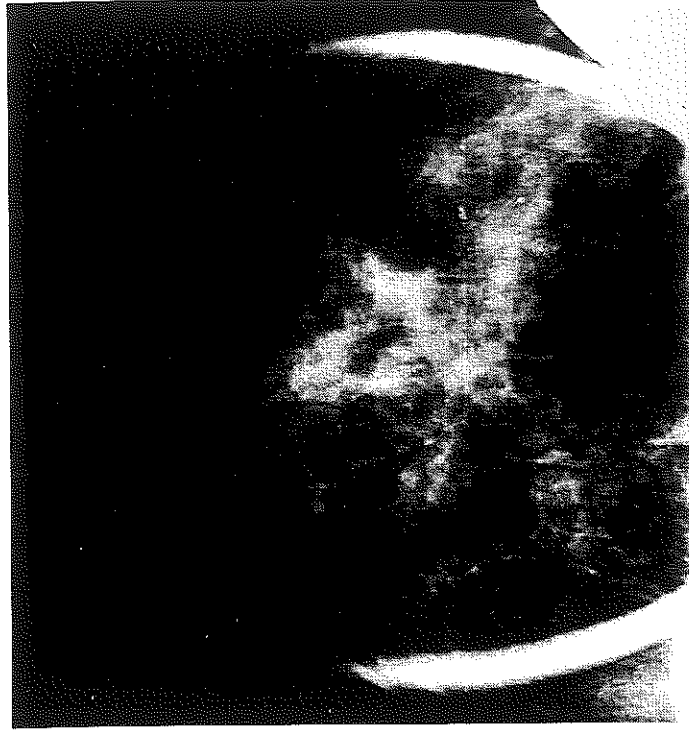
Resim 1. Bölgesel, amorf kalsifikasyonlar. BI-RADS:4,5, Le Gal:2,3

TANI: Fibrokistik değişiklikler

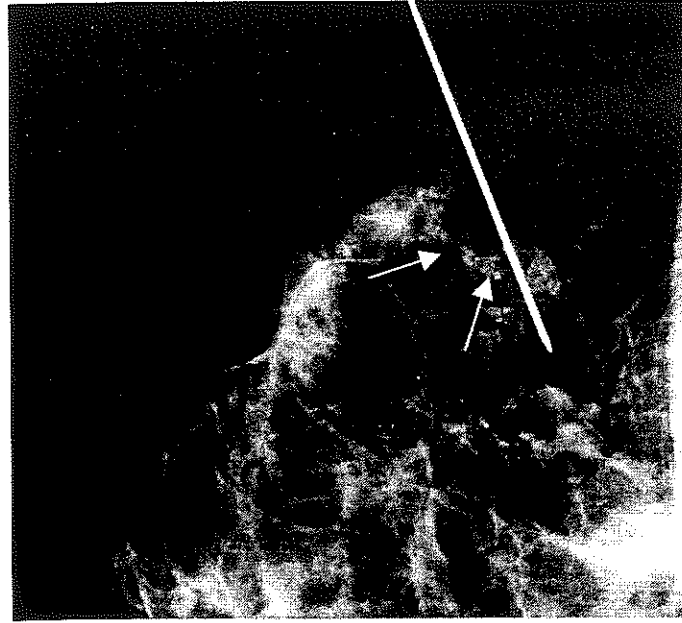


Resim 2. Grup yapan, pleomorfik kalsifikasyonlar. BI-RADS:4,5, Le Gal: 4

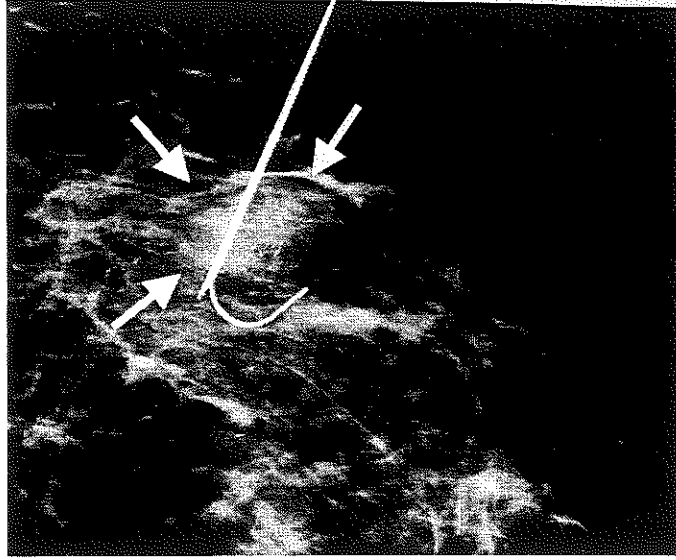
TANI: İntraduktal karsinom (DCIS)



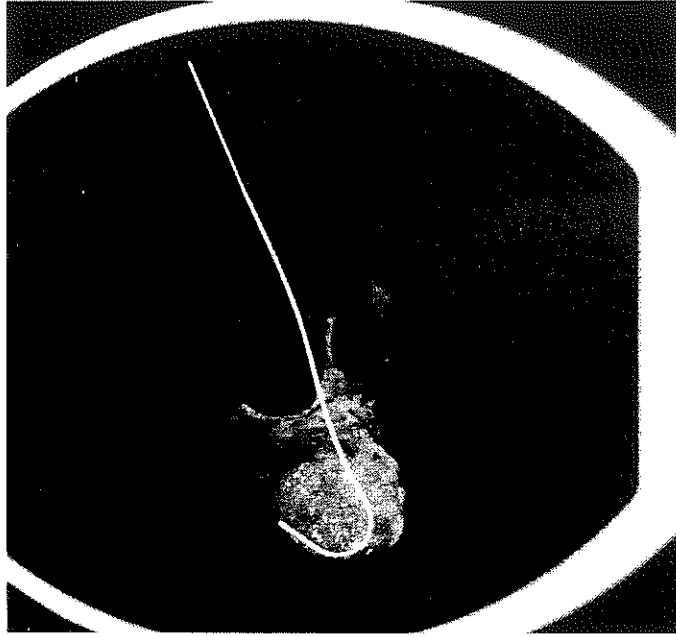
Resim 3. Bölgesel, granüler, yuvarlak kalsifikasyonlar. BI-RADS:5,
Le Gal: 2,4,5
TANI: Fibrokistik değişiklikler, atipik duktal hiperplazi



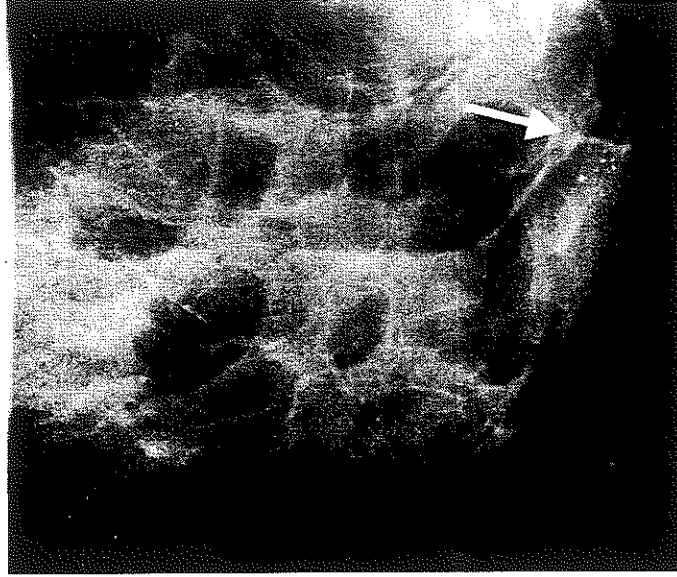
Resim 4. Kalsiyum sütü. BI-RADS: 2, Le Gal: 2,3
TANI: Fibrokistik değişiklikler, şiddetli epitel hiperplazisi



Resim 5. Grup yapan, pleomorfik, vermiküler kalsifikasyonlar.
BI-RADS: 4,5, Le Gal:5
TANI: Fibroadenom



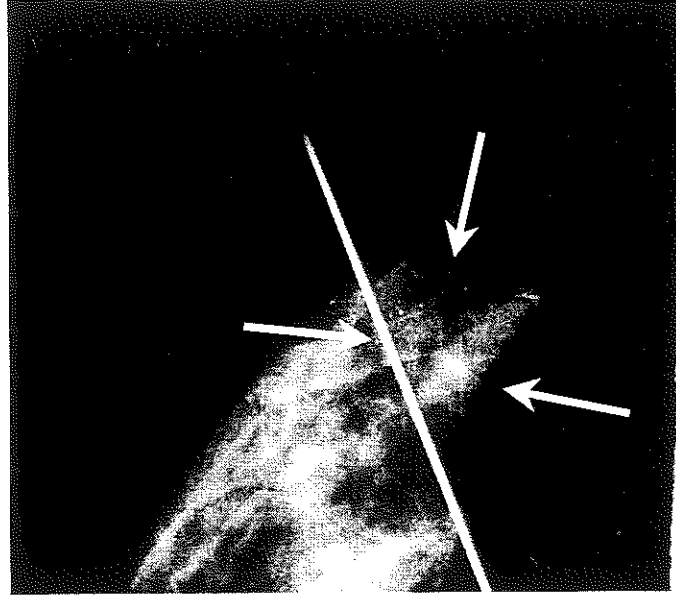
Resim 6. Resim 5'teki olgunun cerrahi doku grafisi.



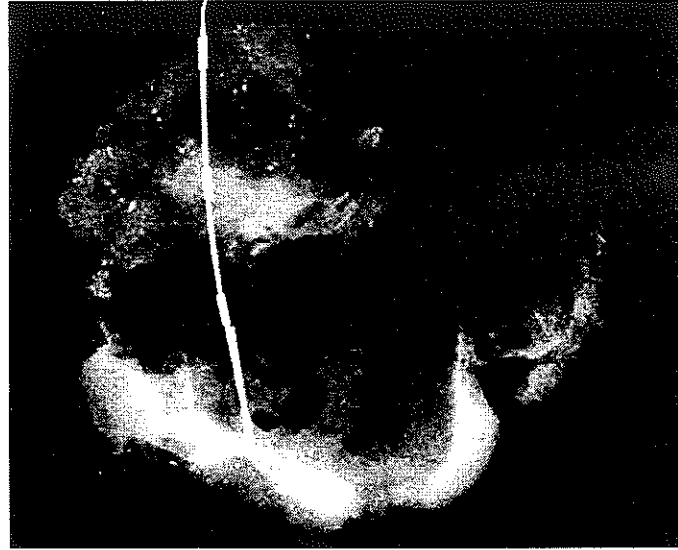
Resim 7. Grup yapan yuvarlak kalsifikasyonlar. BI-RADS:3,4, Le Gal:2,4
TANI: Fibrokistik değişiklikler



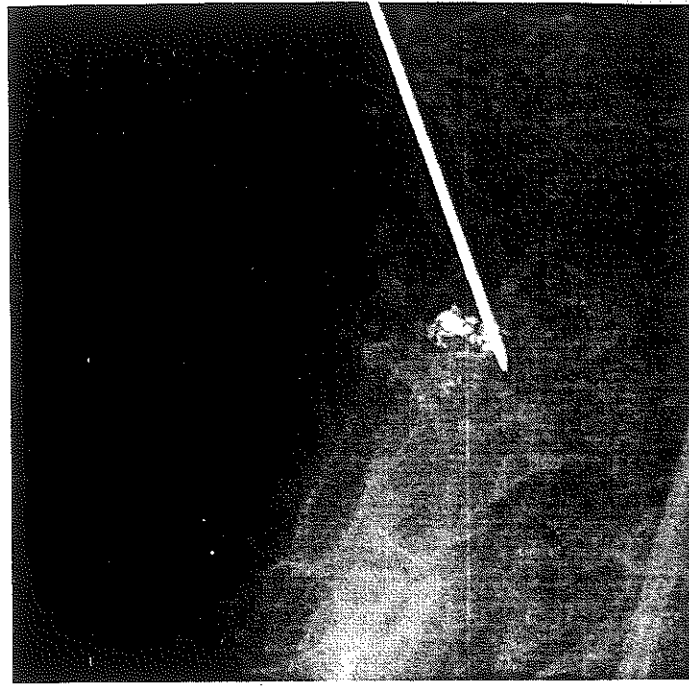
Resim 8. Grup yapan, ince çizgisel dallanan, vermiküler kalsifikasyonlar. BI-RADS:5, Le Gal:5
TANI: İnvazif duktal karsinom



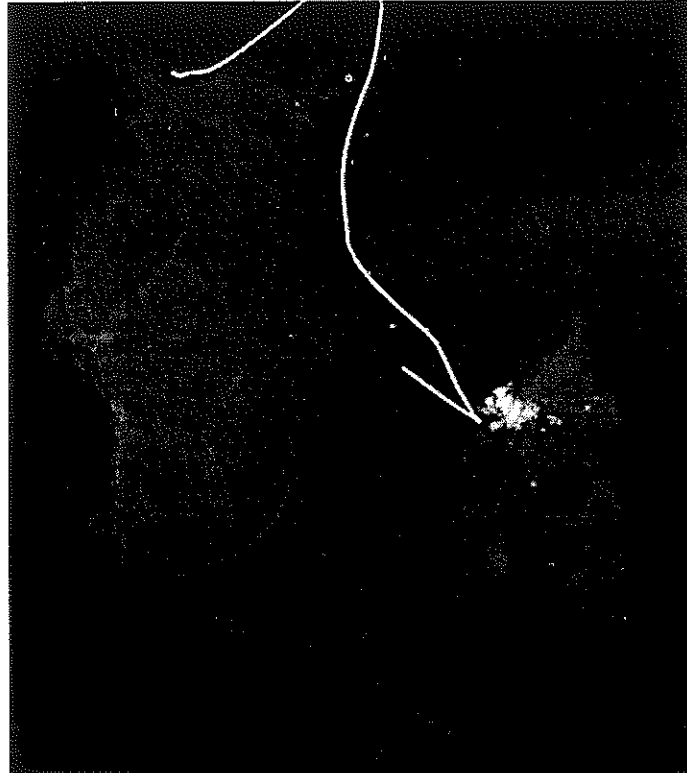
Resim 9. Segmenter pleomorfik çizgisel kalsifikasyonlar. BI-RADS:5,
Le Gal:4, 5
TANI: İnvazif duktal karsinom



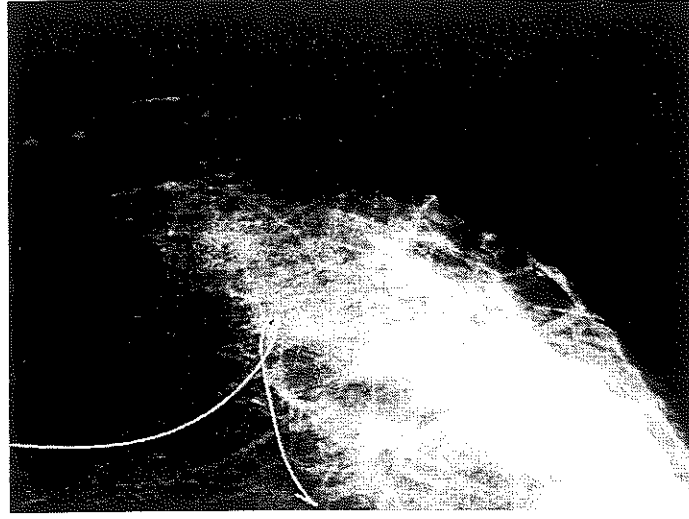
Resim 10. Resim 9'daki olgunun cerrahi doku grafisi



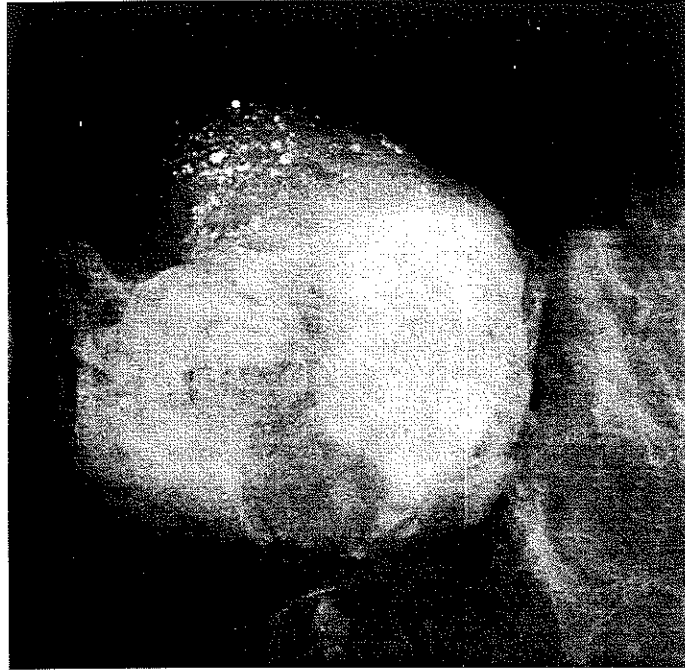
Resim 11. Grup yapan yuvarlak kalsifikasyonlar. BI-RADS:3,4, Le Gal:2, 3
TANI: Fibrokistik değişiklikler



Resim 12. Resim 11'deki filmin cerrahi doku grafisi



Resim 13. Bölgesel granüler kalsifikasyonlar. BI-RADS:4,5, Le Gal:2, 4
TANI: Fibrokistik değişiklikler, atipik duktal hiperplazi



Resim 14. Resim13'deki olgunun cerrahi doku grafisi

TARTIŞMA

Meme kanserini önlemek mümkün olmadığı için, hastalığın kontrolünde esas; erken teşhis ve uygun tedavidir. Mikrokalsifikasyonlar meme kanserinin erken saptanmasında en duyarlı bulgu olup, yalnızca mamografi ile saptanabilirler. Taramalarda kullanılan yöntem olarak mamografi, erken meme kanserinin saptanmasında en etkin yöntemdir.

Memede saptanan mikrokalsifikasyonlar malign lezyonlardan çok benign lezyonlarda daha fazla görülürler. Histokimyasal analizlerle benign-malign mikrokalsifikasyon ayrımı yapılabilmemiş değildir. Bugüne kadar yapılmış biyopsi kontrollü çalışmalar sayesinde mikrokalsifikasyonların mamografideki hangi görünümünün tipik benign mikrokalsifikasyonlar, hangi özelliklerin şüpheli (ne tipik benign ne de kuvvetle malign), hangi özelliklerin ise yüksek olasılıkla malign mikrokalsifikasyonlar olabileceği tariflenmiştir (33,38,43-54,56-63,67,68). Ancak amaç biyopsi endikasyonlarında isabet oranını (PÖD) %100'e yakınlaştırmak olduğu için çalışmalar devam etmekte ve edecektir. Ara gruplarda yer alan kalsifikasyonlarda ve yüksek olasılıkla malign mikrokalsifikasyonlarda kesin benign veya malign sınırı henüz ortaya konamamıştır. Bu konudaki çalışmalar arttıkça biyopsi endikasyonlarındaki PÖD'leri artacaktır. Mamografilerde tipik benign kalsifikasyonlar görüldüğü zaman klinisyenin kafasını karıştıracak ise raporda belirtmeye bile gerek yoktur (37,38,73). Bazı

kalsifikasyonlar ise ne tipik benign , ne de kuvvetle malign patolojiyi telkin ederler. Bu durumlarda magnifikasyon grafileri almak gerekir. Eger hala karakterize edilemiyorsa ve kuşku uyandırıyorsa biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi perkütan aspirasyon, parkütan kalın iğne biyopsisi veya işaretleme sonrası açık biyopsi şeklinde yapılabilir. Tel ile işaretleme sonrasında açık biyopsi yapıldığında işaretlenen kalsifikasyonların çıkartıldığından emin olmak için, çıkan dokunun filminin çekilmesi gereklidir çekilmelidir ve biyopsi sonuçları mutlaka takip edilmelidir. Biyopsi sonucuna göre her radyolog filmleri yeniden gözden geçirmelidir.

Her radyoloğun mamografi raporlarını kendi ifadesiyle yazması, hem radyologlar arasında hem de radyologlarla klinisyenler arasında kopukluk yaratmaktadır. Klinisyenlerin raporlardaki yorum ve tariflemeleri tam olarak anlamaları mümkün olmayınca , aktarılan bilginin önemi azalmaktadır. Ayrıca yayınlanan serilerde her radyolog mamografi bulgularını ve mikrokalsifikasyonları kendi tarifleriyle anlattığında ve sonuçları ona göre bildirdiğinde diğer yazarlarla kıyaslama yapmak ve ortak bir adım atmak zorlaşmaktadır.

Radyologların amacı; gereksiz biyopsi sayısını minimuma indirip kanseri atlamamaktır. Radyologlar arası iletişim artarsa bu amaca daha çok yaklaşılabilecektir. Bunun için aynı dilden konuşulmalı, yani ortak bir terminoloji kullanmalıdır. Uzun yıllar boyunca mamografi bulgularını standart bir şekilde inceleyen bir sistem yoktu. Bu nedenle, mamografi raporlarındaki kavram kargaşalarını kaldırmak, radyologların kendi aralarındaki ve klinisyenlerle olan iletişimini artırmak, raporlardaki kıymetli bilgileri klinisyenlere anlaşılabilir ve standart bir halde sunmak ve birbirlerinin tecrübelerinden faydalanmak amacıyla 1990'lı yılların başında ACR (The American College of Radiology); Amerikan Radyoloji Koleji'nin diğer sağlık kuruluşlarıyla

ortaklaşa gayretleri sonucunda BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) adı altında standart bir terminoloji geliştirildi (4,76). Komite literatürdeki yayınları, tavsiyeleri göz önüne alarak belli aralıklarla bir araya gelip terminolojiyi yeniden gözden geçirmektedir. Terminoloji geliştirilirken statik olmadığı, belli aralıklarla yeniden gözden geçirilip değişiklikler yapılabileceği bildirilmiştir (76).

Daha sonra bir çok araştırmacı BI-RADS terminolojisinin kullanımında radyologlar arası uyum oranını test etmişlerdir. (75,77). Bazı araştırmacılar ise BI-RADS terminolojisi içerisinde yer alan mamografik bulgular ve/veya sonuç kategorilerinin kendi serileri içindeki pozitif öngörü değerlerini bildirmişlerdir (69-71). Hatta son zamanlarda BI-RADS terminolojisi kullanılarak, mamografik bilgilerin toplanması ve hastaların izlenmesi için, bilgisayar destekli uluslar arası bilgi bankası kurulması önerilmiştir (78).

Radyologlar tarafından BI-RADS terminolojisi kullanılarak mamografik bulguların sınıflandırılması, histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılması ve sonuçların bildirilmesi, terminolojinin saflaştırılması ve mamografi yorumlarındaki pratik değerinin artmasına yol açacaktır.

Bu amaçla, çalışmamızda Temmuz 1993 - Haziran 2000 tarihleri arasında bölümümüzde, mamografilerinde mikrokalsifikasyonlar saptanıp malign patoloji şüphesiyle tel ile işaretleme sonrasında cerrahi biyopsi yapıp histopatolojik sonuçları elde edilen 82 adet hastaya ait mamogramlar retrospektif olarak incelendi. BI-RADS kriterlerine göre ve ayrıca de Lafontan tarafından belirlenen 8 ayrı kriter (Le Gal morfolojik sınıflandırması bu sekiz kriterden biri olarak) göre değerlendirildi. de Lafontan kriterlerinin istatistiksel olarak anlamlı olanları tespit edildi. Bunlardan istatistiksel olarak anlamlı çıkanlar ve BI-RADS kriterlerine göre

yapılan değerlendirmelerdeki radyologlar arası uyum oranları, Cohen Kappa İstatistik Testi' ne göre test edildi (79-81).

Çalışmamızda malign lezyonların yaş ortalaması 46.4 olup 40 yaşın altında kanser oranı %20 olarak saptandı. Le Gal'in serisinde ise 40 yaşın altında kanser oranı %25 olarak bildirilmiştir. Buna göre bizim serimizde kanserlerin %75'i 40 yaş üzerindeki hastalarda saptanmıştır (Tablo 2).

Serimizde biyopsi yapılan kalsifikasyonların %30'unda malign patoloji tespit edilmiştir. Literatürde bu oranın % 13 ile %45 arasında değiştii dikkate alındığında, meme görüntüleme ünitemizdeki uygulamanın, yurt dışı uygulamalarla uyumlu olduğunu belirtebiliriz (43).

Biyopsi önerilen ve histopatolojik sonucu benign gelen mikrokalsifikasyonlar en çok BI-RADS kategori 4'te yer almaktadır (n=90, %52). Histopatolojik sonucu malign olan mikrokalsifikasyonlar ise en çok BI-RADS kategori 5'e girmektedir. (n=55, %73, Tablo 3).

Histopatolojik sonuç benign olmasına rağmen toplam yorum sayısı göz önüne alındığında, en çok biyopsi önerilen lezyonlar; fibrokistik değişikliklerdir (%89). Lacquement ve arkadaşlarının serisinde de, biyopsi yapılan benign lezyonlar içinde %85 ile fibrokistik değişiklikler ilk sırayı almış, ikici sırada %27 ile fibroadenom gelmiştir. Bizim serimizde de literatürle uyumlu olarak fibroadenom oranı %22 olarak bulunmuştur.(Tablo 3).

Serimizde toplam yorum sayısı göz önüne alındığında biyopsi önerilen fibrokistik değişikliklerin %6'sı BI-RADS kategori 2'de, %18'i kategori 3'te, %54'ü kategori 4'te, %22'si ise kategori 5'te yer almaktadır. Yani biyopsi yapılan fibrokistik değişiklikler en çok (%54) şüpheli gruba sokulmuştur. Kategori 3'teki lezyonların %79'u, kategori 4'teki lezyonların %78'i, kategori

5'teki lezyonların %36'sı fibrokistik değişikliklerdir (Tablo 3). Lacquement ve arkadaşlarının serisinde ise kategori 3'teki lezyonların %58'i, kategori 4teki lezyonların ise %67'si, fibrokistik değişiklik olarak bildirilmiş (71).

Malign lezyonlar içinde, invazif duktal karsinom %68 ile ilk sırayı almakta, DCIS ise %29 ile ikinci sırada gelmektedir. Lacquement ve arkadaşlarının serisinde ise; invazif duktal karsinomlar %47 ile ilk sırada, DCIS ise %29 ile ikinci sırada gelmektedir. Orel ve ark. ise 1312 vakalık serilerinde DCIS oranını %31 olarak bildirmişlerdir (69). Her üç seride DCIS oranlarının uyumlu ve yüksek olması, mamografinin erken tanı amacının gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.

X Kategori 4'te yer alan mikrokalsifikasyonlar (eşlik eden kalsifiye veya kalsifiye olmayan kitle dahil) içinde invazif kanser (duktal, lobüler, müsinöz dahil) oranı %9, DCIS oranı %6, toplam kanser oranı ise %15 olarak bulundu. Bireysel değerlendirmelerde ise toplam kanser oranı, bu kategoride %7 ile %25 arasında kanser saptandı. Liberman ve arkadaşlarının serisinde ise kategori 4'teki invazif kanser oranı %14 , DCIS oranı %20, toplam kanser oranı ise %35 olarak bildirilmiştir. Kategori 5'te yer alan mikrokalsifikasyonlar (eşlik eden kalsifiye veya kalsifiye olmayan kitle dahil) içinde invazif kanser (duktal, lobüler, müsinöz dahil) oranı %48 , DCIS oranı %10 , toplam kanser oranı ise %59 olarak bulundu (Tablo 3) Liberman ve arkadaşlarının serisinde ise kategori 5'te invazif kanser oranı %47, DCIS oranı % 40 toplam kanser oranı ise %86 olarak bildirilmiştir (70). Çalışmamızda, her üç radyoloğun değerlendirilmesi dikkate alındığında kategori 5'te malign patoloji oranı Liberman'nın serisine göre daha düşük olmakla birlikte, bireysel olarak değerlendirildiğinde bu oran daha yüksek olabilmektedir ve %44 ile %68 arasında değişmektedir (% 67-68) (Tablo 4-6).

Lacquement ve arkadaşlarının 688 adet biyopsi serilerinde; 161 tanesi malign (%23), 527 tanesi benign (%77) lezyon saptanmıştır. Tüm meme lezyonları dahil olmak üzere BI-RADS sonuç kategorilerinin pozitif öngörü değerleri; kategori 1 için 0, kategori 2 için 0.04 , kategori 3 için 0.03, kategori 4 için 0.23, kategori 5 için ise 0.92 olarak belirtilmiştir (73).

Liberman ve arkadaşlarının tüm meme lezyonları dahil olmak üzere 492 adet biyopsi serilerinde; 225 tanesi kanser (%46) tespit edilmiştir. BI-RADS sonuç kategorilerinin ve mamografi bulgularının pozitif öngörü değerleri; kategori 4 için 0.34 , kategori 5 için 0.81 (70).

Baker ve arkadaşlarının 60 hastalık serilerindeki, 150 adet mikrokalsifikasyon'a ait BI-RADS sonuç kategorilerinin pozitif öngörü değerleri; kategori 2 için: 0, kategori 3 için: 0.02, kategori 4 için: 0.11, kategori 5 için: 0.63 olarak bildirilmiştir (A44).

Bizim serimizde ise toplam yorumda sonuç kategorilerinin pozitif öngörü değerleri; kategori 2 için: 0, kategori 3 için: 0.12, kategori 4 için: 0.15, kategori 5 için: 0.59 olarak bulundu (Tablo 9). Kategori 2, 4 ve 5 için PÖD'lerimiz literatürle uyumlu olmakla beraber kategori 3 için PÖD'imiz beklenenden yüksektir. Literatürde kategori 3 için PÖD %0.5 ile %4 arasında bildirilmiştir. Vaka sayımızın düşük olmasının ve bireysel değerlendirme farklılıklarının yanısıra, bizim sonuçlarımız sonuçta biyopsi yapılan kategori 3 lezyonlara dayanmaktadır. Bu nedenle, mamografik incelemede kategori 3 olarak değerlendirilip takip önerilen kalsifikasyonlarda PÖD değerini bildirmemiz mümkün değildir.

Liberman ve arkadaşlarının serilerinde çizgisel/çizgisel dallanma gösteren mikrokalsifikasyonlar için PÖD'ini 0.81, kalsifikasyonların

segmental dağılım paterni için 0.74, lineer dağılım paterni için ise 0.68 olarak bildirilmiştir (70).

Kim ve arkadaşlarının mikrokalsifikasyonlara ait 85 adet biyopsi serisinde; 35 tanesi kanser (%41) olmak üzere mikrokalsifikasyon morfolojileri (şekil) içinde en yüksek PÖD çizgisel/çizgisel dallanan mikrokalsifikasyonlarda: 0.75, mikrokalsifikasyonların dağılım paternleri içinde ise en yüksek PÖD öngörü değeri ise segmenter dağılım gösteren mikrokalsifikasyonlar olup pozitif öngörü değeri: 0.77 olarak bulunmuştur (82).

Çalışmamızda mikrokalsifikasyon tanımlayıcılarının PÖD'leri; kalsiyum sütü için: 0 (0/10), yuvarlak mikrokalsifikasyonlar için: 0(0/8), punktat mikrokalsifikasyonlar için: 0, amorf mikrokalsifikasyonlar için: 0.26, pleomorfik mikrokalsifikasyonlar için: 0.39, ince çizgisel veya çizgisel dallanma gösteren mikrokalsifikasyonlar için: 0.54 olarak bulundu (Tablo 10).

Mikrokalsifikasyonların dağılım paternine göre PÖD'leri; grup veya küme oluşturan mikrokalsifikasyonlar için: 0.27, segmenter dağılım paterni için: 0.50, diffüz dağılım paterni için: 0, lineer dağılım paterni için: 0.25, bölgesel dağılım paterni için: 0.38 olarak belirlendi (Tablo 10).

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, PÖD en yüksek olan kategori 5 olup morfolojik paterne göre ince çizgisel veya çizgisel dallanma gösteren mikrokalsifikasyonların ve dağılım paternine göre segmenter dağılım gösteren kalsifikasyonlarda malign patoloji oranı yüksektir. Grup yapan veya lineer dağılım gösteren kalsifikasyonlarda PÖD, segmenter dağılım gösterenlere oranla daha düşüktür.

BI-RADS terminolojinin kullanımında radyologlar arası uyum, değişik serilerde değişik olarak bulunmuştur.

Berg ve arkadaşlarının 103 adet mamografi serisindeki 5 radyolog arası uyum (κ) meme dansitesi için: 0.43, mikrokalsifikasyon morfolojisi için: 0.36, mikrokalsifikasyonların dağılımları için: 0.47, sonuç kategorileri için: 0.37 olarak belirlenmiştir (77).

Kim ve arkadaşlarının 83 adet mikrokalsifikasyonlara ait mamografi serisindeki 2 radyolog arası uyum (κ): mikrokalsifikasyon morfolojileri için: 0.52, mikrokalsifikasyonların dağılım paterni için: 0.59 ve sonuç kategorileri için ise: 0.37 olarak saptanmıştır (82).

Baker'ın 60 adet mamografi serisindeki 5 radyolog arası uyum, kitle ve kalsifikasyonlarda: 0.50 - 0.77, eşlik eden bulgu ve spesifik vakalarda: 0.02 - 0.38. En deneyimli radyologların kendi içlerindeki uyum: 0.50 - 0.77 arasında saptanmıştır (73).

Bizim çalışmalarımızda da ise, benzer sonuçlar ortaya konmuştur. BI-RADS terminolojisinin kullanımında 3 radyolog arası uyum; BI-RADS sonuç kategorilerinin hepsi birden göz önüne alındığında (genel): $\kappa= 0.27 - 0.35$, mikrokalsifikasyon morfolojisinde : $\kappa= 0.12 - 0.31$, mikrokalsifikasyonların dağılım paterninde: $\kappa= 0.29 - 0.51$, eşlik eden bulgularda: 0.43 - 0.49 olarak bulundu (Tablo 7). Sonuç kategorilerinin ve kalsifikasyon morfolojisinin değerlendirilmesinde BI-RADS ile yorumcular arası minimal uyum sağlanmaktadır.

Alt gruptaki uyum ise, BI-RADS kategori 2 için: $\kappa= 0.16 - 0.42$, kategori 3 için: $\kappa= 0.12 - 0.41$, kategori 4 için: $\kappa= 0.17 - 0.23$, kategori 5 için: $\kappa= 0.39 - 0.62$ ' dir (Tablo 9). BI-RADS sonuç kategorileri takip gerektirenler (BI-RADS 2-3) ve biyopsi gerektirenler (BI-RADS 4-5) diye ayrıldığında; takip gerektirenler için uyum: $\kappa= 0.16 - 0.21$ iken biyopsi gerektirenler için: $\kappa= 0.38 - 0.46$ olarak saptandı (Tablo 7). Buna göre biyopsi

endikasyonun belirlenmesinde BI-RADS yorumcular arasında minimal- orta derecede uyum sağlanmasına olanak sağlamaktadır.

Kalsiyum sütü için uyum (κ) : 0.26 - 0.43, yuvarlak kalsifikasyonlar için: 0.32 - 0.66, punktat kalsifikasyonlar için: 0 - 0.16, amorf kalsifikasyonlar için: 0 - 0.39, pleomorfik kalsifikasyonlar için: 0.02 - 0.14, ince çizgisel veya çizgisel dallanma gösteren kalsifikasyonlar için: 0.43 - 0.63, segmenter dağılım paterni için: 0.03 - 0.49, difüz dağılım paterni için: 0.66 - 0.85, lineer dağılım paterni için: -0.05 - 0, bölgesel dağılım paterni için: 0 - 0.26 olarak saptandı (Tablo 10).

Mikrokalsifikasyon morfolojilerinde en yüksek uyumlar, tipik benign kalsifikasyonlar olan yuvarlak mikrokalsifikasyonlar ve kalsiyum sütü tanımlanmasında ve malign patoloji açısından çok anlamlı olan ince çizgisel veya çizgisel dallanma gösteren mikrokalsifikasyonlarda sağlanmıştır. En düşük uyumlar punktat mikrokalsifikasyonlar ve pleomorfik mikrokalsifikasyonların tanımlanmasında sağlanmıştır.

Mikrokalsifikasyonların dağılım paternlerinde en yüksek uyum, diffüz veya grup yapan mikrokalsifikasyonlarda, en düşük uyum ise lineer veya bölgesel dağılım paterni gösteren mikrokalsifikasyonlarda bulunmuştur (Tablo 10).

Le Gal serisindeki 227 kalsifikasyonun 117 tanesi benign, 101 tanesi kanserdir (58 tanesi DCIS). Le Gal'in kendi sınıflandırmasının, kendi serisindeki pozitif öngörü değerleri; tip 1 için: %0, tip 2 için: %22, tip 3 için: %40, tip 4 için: %66, tip 5 için: %100 olarak bildirilmiştir (43).

Bizim serimizde Le Gal'in morfolojik tiplendirmesi ve histopatolojik sonucun benign-malign olması, her üç radyologa göre de istatistiksel olarak anlamlı çıktı. Sırasıyla; $P<0.001$, $P<0.005$, $P<0.01$.

Le Gal'in sınıflandırmasının bizim serimizdeki pozitif öngörü değerleri; tip 1'de: %0, tip 2'de: %17, tip 3'de %12, tip 4'de %39, tip 5'de %65 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda da Le Gal'in çalışmasında olduğu gibi PÖD'leri en yüksek olan tipler 4. (düzeniz noktasal) ve 5. (kıvrıntılı, vermiküler) tip kalsifikasyonlar olup, bu tip kalsifikasyonların biyopsi ile kesin tanısının konması gerekmektedir.

Çalışmamızda Le Gal sınıflandırmasındaki uyum (κ); tip 1 için: (-0.002) - 1, tip 2 için: 0.10 - 0.24, tip 3 için: (-0.01) - 0.38, tip 4 için: 0.20-0.38, tip 5 için: 0.26- 0.53 arasında bulundu (Tablo 15).

Le Gal sınıflamasındaki genel uyum: 0.18 - 0.30 iken BI-RADS sonuç kategorisindeki genel uyum: 0.27 - 0.35 olarak bulundu. Buna göre BI-RADS sonuç kategorilerine göre radyologlar arası fikir birliği Le-Gal sınıflamasına göre olan uyumdan daha iyidir.

Bu çalışmada mikrokalsifikasyonların Le Gal sınıflamasına göre değerlendirilmesinde radyologlar arası uyum önemsiz - minimal derecede (κ : 0.18 - 0.30) bulundu. Le Gal'e göre mikrokalsifikasyonların morfolojik sınıflandırmasında sunulan tanımlayıcı terimlerin sınırlı sayıda olması nedeniyle bazı kalsifikasyonları tanımlayacak terimlerin bulunmadığına inanıyoruz. Bu durum, bir olgudaki kalsifikasyonun geniş tanımlayıcı gruplardan en yakın olanına yerleştirilmesine ve böylelikle uygun bir şekilde tiplendirilmemesine yol açmaktadır. Bu nedenle mikrokalsifikasyonlar için geliştirilen Le Gal morfolojik tiplendirmesi yetersiz kalmaktadır.

de Lafontan tarafından belirlenen 8 kriterlerin anlamlı çıkanlarından olan, çizgisel veya dallanma gösteren mikrokalsifikasyon varlığı göz önüne alındığında radyologlar arasında orta derecede uyum saptandı (κ : 0.46 - 0.561). Yine çizgisel veya dallanma gösteren mikrokalsifikasyon varlığı

durumunda radyologların pozitif öngörü değerleri de yüksek çıktı (PÖD: 0.44 - 0.51). BI-RADS'a göre yapılan değerlendirmede de pleomorfik mikrokalsifikasyonlar için: PÖD: 0.39, ince çizgisel veya çizgisel dallanma gösteren mikrokalsifikasyonlar için: PÖD: 0.54 bulunmuş olup , bu tip kalsifikasyonlara biyopsi gerekmektedir. Kalsifikasyonların pleomorfizmini belirlemede uyum düşük olmakla beraber, ince çizgisel veya çizgisel dallanma gösterenlerin tanımlanmasında uyum daha iyidir.

Çalışmamızda, de Lafontan'nın çalışmasının tersine santimetrekaredeki kalsifikasyon sayısı ve toplam mikrokalsifikasyon sayısı ile malign patoloji olma ihtimali ilişki bulunmadığı halde, mikrokalsifikasyonların toplam alanı ile malign patoloji arasında anlamlı korelasyon saptandı. Benign lezyonlarda mikrokalsifikasyon kümesinin toplam alanı 0.4 - 1.0 cm² (ortalama 0.79 cm²) iken, malign lezyonlarda ise toplam alan 3.64 - 6.75 cm² (ortalama 4.9 cm²) olarak bulundu.

SONUÇ

Mamografi raporlarını standardize etmek, mamografi yorumlarındaki karışıklığı azaltmak, sonuçların yol göstericiliğini kolaylaştırmak ve ortak bir terminoloji sağlamak amacıyla Amerikan Radyoloji Koleji öncülüğünde geliştirilen BI-RADS; mamografideki bulguları tanımlayıcı terimler terminolojisinden oluşmaktadır. BI-RADS kullanılarak bazı çalışmalar yapılmasına rağmen, henüz bu terminolojinin uygulamasındaki değişkenlik yaygın olarak test edilmiş değildir.

Biz de çalışmamızda, BI-RADS ile mikrokalsifikasyonları değerlendirerek, bu sistemin yorumcular arasında uyum sağlamada ne kadar başarılı olabileceğini araştırdık. Buna göre mikrokalsifikasyonların morfolojilerinin tanımlanmasında minimal uyum, mikrokalsifikasyonların dağılımlarının belirlenmesinde minimal-orta derecede uyum, mikrokalsifikasyonların malign patoloji yönünden şüphe derecesini belirleyen sonuç kategorizasyonunda minimal uyum saptandı. Tipik benign kalsifikasyonlardan kalsiyum sütü ve yuvarlak kalsifikasyonlar için ve malign patoloji olasılığı yüksek olan ince çizgisel veya çizgisel dallanma gösteren kalsifikasyonlar için uyum diğer tiplere oranla daha iyi bulundu.

Le Gal sistemine göre yapılan değerlendirmede ise yorumcular arası uyum önemsiz - minimal olarak belirlendi. Le Gal'in morfolojik sınıflandırmasında sunulan terimler sınırlı sayıda olup, bazı kalsifikasyonları

(örn. Kalsiyum sütü) tanımlayacak terim bulunmamaktadır. Bu nedenle Le Gal sınıflaması mikrokalsifikasyonların morfolojilerinin tanımlanmasında yetersiz kalmaktadır. Ayrıca, Le Gal sınıflaması sadece kalsifikasyonları değerlendirmeye yönelik iken, BI-RADS bütün mamografi bulgularını kapsamaktadır.

Çalışmamızda BI-RADS terminolojisi genel olarak memedeki mikrokalsifikasyonları hem tariflemeye hem de, lezyon karakteristiği açısından değerlendirmedeki karışıklığı azaltmada minimal-orta derecede başarılı bulunup, istenilen düzeyde başarıyı gösteremese de mamografi raporlarındaki standardizasyonu geliştirmek açısından ileriye yönelik önemli bir adımdır.

Bu tip çalışmalar bizler için, mamografi raporlarındaki doğruluk oranını artırmamız, erken evrede meme kanserini saptamamız ve benign lezyonlarda gereksiz biyopsi önerisinden kaçınmamız için yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Fırat D, Hayran M. Cancer statistics in Turkey and in the world. İz matbaacılık, Ankara, Turkey 1990-1992; 42-51.
2. Stomper PC, Connolly JC, Meyer JE, et al. Clinically occult ductal carcinoma in-situ detected with mammography: Analysis of 100 cases with radiologic-pathologic correlation. Radiology 1989; 172: 235.
3. Holland R. Ductal Carcinoma in-situ. Eur. Radiol 2000; 10(2): 327-330.
4. American College of Radiology(ACR). Illustrated breast imaging reporting and data system(BI-RADStm). Third Edition. Reston[VA]: American College of Radiology; 1998.
5. Kopans DB. Anatomy, Histology, Physiology and Pathology. In: Breast Imaging, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott 1998; 3-27.
6. Haagensen CD. Diseases of the Breast. Philadelphia, WB Saunders, 1971.
7. Davis HH, Simons M, Davis JB. Cystic disease of the breast: Relationship to carcinoma. Cancer 1964; 17: 957.
8. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, et al. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. Am J Pathol 1981; 104(1): 23.
9. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985; 312: 146-51.

10. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hiperplastic lesions of the female breast: a long term follow-up study. *Cancer* 1985; 55: 2698-2708.
11. Page DL. Cacer risk assesment in benign breast biopsies. *Hum Pathol* 1986; 17: 871-4.
12. Ramzi SC , Stanley L, Kumar V. Pathologic basis of disease, 5th ed. The Female breast 1994; 24: 1089-111.
13. Rosai J. Ankerman's surgical pathology, 8th ed. *Breast* 1996; 2: 20:1565-1660.
14. Trojani M. Chapman and Hall. A colour atlas of breast histopatology. London ,1991.
15. Sewel CW. Patology of benign and malign breast disorders. *The Radial Clin North Am* 1995; 33: 1067-1080.
16. Hayes DF. Atlas of breast cancer. Mosby, London, 1993.
17. David L, Anderson TJ. Diagnostic histopatology of breast. Churchill Livingstone, Longman, 1987.
18. Hutter RVP. Goodbye to fibrocystic disease. *N Eng J Med* 1985; 312: 179.
19. Tavassoli FA. Patology of breast. Appleton&Lange, 1992.
20. Casciato DA, Lowitz BB. Manual of cilical oncology, 3th ed. Little Brown and Company, 1995.
21. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, et al. Duct carcinoma in-situ: Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases and short-term treatment failures. *Cancer* 1981; 50: 2769.
22. Holland R, Peterse JL, Millis RR et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167-180.

23. Bellamy COC, Mc Donald C, Salter DM, et al: Noninvasive ductal carcinoma of the breast: The relevance of histologic categorization. *Hum Pathol* 24:16-23, 1993.
24. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR. Mammographically detected duct carcinoma in-situ. *Cancer* 1989; 63:618-624.
25. Patchefsky AS, Schwartz GF, Finkelstein SD, et al: Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 63:731-741, 1989.
26. Lampejo OT, Barnes DM, Smith P, et al. Evaluation of infiltrating ductal carcinomas with a DCIS component: correlation of the histologic type of the in situ component with grade of the infiltrating component. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 215-222.
27. Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992; 23:1095-1097.
28. Dupont WD, Parl FE, Hartman WH, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 71: 1258-1265.
29. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al: Atypical hyperplastic lesions of the female breast: A long term follow-up study. *Cancer* 1985; 55:2698-2708.
30. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 65: 518-529, 1990.
31. Monsees BS. Evaluation of breast microcalcifications. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 1109-1121.
32. Stomper PC, Margolin FR. Ductal Carcinoma in-situ: The mammographer's perspective. *AJR* 1994; 162: 585-91.
33. Feig SA. Mammographic evaluation of calcifications. *RSNA Categorical Course in Breast imaging* 1995; 93-105.

34. Harris JR, Morrow M, Bonadonna G. Cancer of the Breast: Principles and Practice of Oncology 1993: 1264-1326.
35. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar: Mamografi. Nobel Tıp Kitabevi, 1998.
36. Feig SA, Yaffe MJ. Digital mammography, computer-aided diagnosis, and telemammography. Radiol Clin North Am 1995; 33(6):1205-30.
37. Basset LW, Mammographic analysis of calcifications. Radiol Clin North Am 1992; 30: 93-105.
38. Sickles EA. Breast calcifications. Mammographic evaluation. Radiology 1986; 160: 289-293.
39. Baker KS, Monsees BS, Diaz NM, et al. Carcinoma with in fibroadenomas. Mammographic Features. Radiology 1990; 176: 371-74.
40. Stacey-Clear A, McCarthy KA, Hall DK, et al. Calcified suture material in the breast after radiation therapy. Radiology 1992; 183:207-8.
41. Stigers KB, King JG, Davey DD, et al. Abnormalities the breast caused by biopsy: Spectrum of mammographic findings. AJR 1991; 156: 287-91.
42. Page DL, Anderson TJ. Diagnostic histopathology of the breast. New York, NY: Churchill Livingstone, 1987.
43. Lafontan B, Daures JP, Salicru B, Eynius F, Mihura J, Rauanet P, Lamarque JL, Naja A, Pujol H. Isolated Clustered Microcalcifications: Diagnostic Value of Mammography-Series of 400 Cases with Surgical Verification. Radiology 1994; 190: 479-83.
44. Sickles EA. Mammographic features of "early" breast cancer. AJR 1984; 143: 461-64.
45. Feig SA. Ductal calcifications. In: Siegel BA, Stephens DA, Sickles EA. Breast disease syllabus, 2nd series. Reston, Va: American College of Radiology, 1993; 220-3.

46. Hoeffken W, Layni M. Mammography. Philadelphia, Pa: Saunders, 1977.
47. Tabar L, Dean PB. Teaching atlas of mammography. New York. NY: Thime-stratton, 1983.
48. Wolfe JN. Xero radiography of the breast. Springfield, Thomas 1983; 111.
49. Frankl G, Avkerman M. Xero mammography and 1200 breast cancers. Radiol Clin North Am 1983; 21: 81-91.
50. De Paredes ES, Abbitt PL, Tabbarah S, Bickers MA, Smith DC. Mammographic and histologic correlations of microcalcifications. Radiographics 1990; 10: 577-89.
51. Egan RL, McSweeney MB, Sewell CW. Intramammary calcifications without and associated mass in benign and malignant disease. Radiology 1980; 137: 1-7.
52. Muir BB, Lamb J, Anderson TJ, Kirkpatrick AE. Microcalcification and its relationship to cancer of the breast: Experience in a screening clinic. Clin Radiol 1983; 34: 193-200.
53. Sigfusson BF, Anderson I, Aspegren K, Janzon L, Linell F, Ljunberg O. Clustered breast calcifications. Acta Radiol Diagn (Stockh) 1983; 24(4): 273-81.
54. Kopans DB. Analysing the Mammogram. In: Breast Imaging. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott 1998; 332-334.
55. Leborgne R. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography: Calcifications in carcinoma. AJR 1951; 65: 1-11.
56. Millis RR, Davis R, Stacey AJ. The detection and significance of calcifications in the breast: a radiological and pathological study. Br J Radiol 1976; 49: 12-26.
57. Murphy WA, DeSchryver-Kecskemeti K. Isolated clustered microcalcifications in the breast: radiologic-pathologic correlation. Radiology 1978; 127: 335-41.

58. Bjurstam N. Radiology of the female breast and axilla. *Acta Radiol* 1978; 357:1-131.
59. Moscovitz M. The predictive value of certain mammographic signs in screening for breast cancer. *Cancer* 1983; 51:1007-11.
60. Sickles EA. Further experience with microfocal spot magnification mammography in assesment of clustered breast microcalcifications. *Radiology* 1980; 137: 9-14.
61. Rosenberg AL, Schwartz GF, Feig SA, Patchefsky AS. Clinically occult breast lesions: localization and significance. *Radiology* 1987; 162: 167-70.
62. Sickles EA. Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers. *AJR* 1986; 146: 661-3.
63. Evans AJ, Pinders S, Ellis IO, et al. Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in-situ: Mammographic features with pathologic correlation. *Radiology* 1994; 191:227-40.
64. Helvie MA, Hessler C, Frank TS, Ikeda DM. Atypical hyperplasia of the breast: Mammographic appearance and histologic correlation. *Radiology* 1991; 179: 759-64.
65. Gallager HS, Martin JE. Early phases in development of breast cancer. *Cancer* 1969; 24: 1170-8.
66. Page DL, Dupont WD. Histopathologic risk factors in women with benign breast disase. *Semin Surg Oncol* 1988; 4: 213-7.
67. Bartow SA, Pathak DR, Metter FA. Radiographie microcalcification and parenchymal pattern as indicators of histologic "high risk" benign breast disease. *Cancer* 1990; 66: 1721-5.
68. Thomas DB, Whitehead J, Dorse C, et al. Mammographic calcifications and risk of subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 230-5.
69. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS Categorization As a Predictor of Malignancy. *Radiology* 1999; 211: 845-50.

70. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The Breast Imaging Reporting and Data System: Positive Predictive Value of Mammographic Features on Final Assessment Categories. *AJR* 1998; 171: 35-40.
71. Lacquement MA, Mitchell D, Hollingsworth AB: Positive Predictive Value of the Breast Imaging Reporting and Data System. *J Am Coll Surg* 1990; 189(1): 34-40.
72. Le Gal M, Chavanne D, Peiller D. Valeur diagnostique des microcalcifications groupees de couvertes par mammographies: a propos de 277 cas avec verification histologique et sans tumeur du sein palpable. *Bull Cancer(Paris)*1984; 71: 57-64.
73. Baker JA, Kornguth PJ, Floyd EA. Breast Imaging Reporting and Data System Standardized Mammograph Lexicon: Observer variability in Lesion Description. *AJR* 1996; 166: 773-8.
74. Landis JR, Kock GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-74.
75. Svanholm H, Starklint H, Gudersen HJG, Fabricius J, Barlebo H, Olsen S. Reproducibility of histomorfologjik diagnoses with special reference to the kappa statistic. *APMIS* 1989; 97: 689-98.
76. D'Orsi CJ. The American College of Radiology Mammography Lexicon: An Initial Attempt to Standardize Terminology. *AJR* 1996; 166: 779-80.
77. Berg WA, Campassi C, Langenberg P, Sexton MJ. Breast Imaging Reporting and Data System: Inter and intraobserver Variability in Feature Analysis and Final Assessment. *AJR* 2000; 174: 1769-1770.
78. Osuch JR, Anthony M, Basset LW, et al. Aproposal for a national mammography database: Content, purpose and value. *AJR* 1995; 164: 1329-34.
79. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20: 37-46.

80. Maclure M, Willet WC. Misinterpretation and misuse of the kappa statistic. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 161-9.
81. Soeken KL, Prescott PA. Issues in the use of kappa to estimate reliability. *Med Care* 1986; 24: 733-41.
82. Kim MH, Kim E. Nonpalpable Mammographic Clustered Microcalcification: Interobserver Agreement and the Positive Predictive Value of Acr Bi-Rads Lexicon and Final Assessment Categories. *RSNA* 1999; 213: 200.