

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME LEZYONLARININ KONTRASTLI  
MAMOGRAFİ İLE KANTİTATİF ANALİZİ VE  
HİSTOPATOLOJİK SONUÇLAR İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Hüseyin BÜLÜÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2022**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME LEZYONLARININ KONTRASTLI  
MAMOGRAFİ İLE KANTİTATİF ANALİZİ VE  
HİSTOPATOLOJİK SONUÇLAR İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Hüseyin BÜLÜÇ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Gamze DURHAN**

**ANKARA**

**2022**

## TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak yetkin ve donanımlı bir radyolog olma yolunda desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Nasuh Özmen'e ve şahsında bölümün tüm öğretim üyelerine,

Çalışmanın yapımında büyük emeği olan, tez çalışmam boyunca yardımlarını ve tecrübesini esirgemeyen Doç. Dr. Gamze Durhan'a,

Özverili ve yoğun bir çalışma hayatını paylaştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bugüne gelmemde emeği olan aileme, uzun ve zor süreçte hep yanımda olup desteğini esirgemeyen, hayat yoldaşım, sevgili eşim Saliha Bülüç'e,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Hüseyin Bülüç

## ÖZET

**BÜLÜÇ H. “Meme Lezyonlarının Kontrastlı Mamografi ile Kantitatif Analizi ve Histopatolojik Sonuçlar ile Karşılaştırılması”, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022.**

Bu çalışmanın amacı kontrastlı mamografide kontrast tutan lezyonları kantitatif olarak değerlendirmek ve kontrastlı mamografinin benign ve malign lezyonları ayırt etmedeki etkinliğini araştırmaktır. İkinci olarak da malign lezyonlarda histopatolojik tip, grade ve moleküler subtiplere göre kontrastlı mamografideki kontrastlanma değerlerini karşılaştırmak amaçlanmıştır. 01 Ocak 2019 ile 11 Ocak 2022 tarihleri arasında kontrastlı mamografi yapılan 164 hastanın 170 lezyonu üzerinde retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Tüm lezyonların histopatolojik sonucu mevcuttu ya da en az 2 yıllık takipte stabil olduklarından benign olarak kabul edildi. Lezyonlar benign, invaziv olmayan ve invaziv kanser olarak gruplara ayrıldı. 44 lezyon (%25,8) benign, 9 lezyon (%5,3) noninvaziv kanser ve 117 lezyon (%68,9) invaziv kanserdi. Kantitatif analiz için her bir lezyondan, glandüler (G) ve yağlı (F) dokudan benzer region of interest (ROI) boyutları ile hem kranioyokaudal (CC) hem de medyolateral oblik (MLO) kontrastlı mamografi görüntülerinden ölçümler yapıldı. Yağ dokusu ve glandüler doku için lezyonun rölatif artışı %R formülü ile hesaplandı. Ortalama %R CC G değeri, benign, invaziv olmayan ve invaziv kanser grupları için sırasıyla 2,32 , 2,88 ve 4,76 idi. Benign, noninvaziv ve invaziv kanser grupları için ortalama %R CC F değerleri sırasıyla 3,70 , 4,06 ve 5,97 idi. Anlamli farkı yaratan ikili gruplar Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile incelendiğinde, invaziv kanser ile benign grup arasındaki farkın hem %R CC F hem de %R CC G'de anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ). En yüksek %R MLO G ve %R MLO F ortalamaları invaziv kanser grubunda bulunurken, en düşük %R MLO G ve %R MLO F ortalamaları benign grupta bulundu ( $p < 0,001$ ). %R CC G, %R CC F, %R MLO G ve %R MLO F için benign ve malign (invaziv olmayan ve invaziv kanserler) ayrımı için ROC analizi yapıldı ve eğrinin altındaki alan dört değişken için de anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Cut-off değerleri %R CC G için 2,786 , %R CC F için 3,257 , %R MLO G için 3,118 ve %R MLO F için 3,826 idi. Lezyonların dinamik kontrastlanma paternleri için, MLO ve CC grafi arasındaki rölatif sinyal değişimi %RSD formülü ile hesaplandı. Benign, invaziv

olmayan ve invaziv kanser grupları arasında %RSD G ve %RSD F değerlerine göre gruplanan tip 1 (persistan), tip 2 (plato) ve tip 3 (yıkama) kontrast dinamik paternleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (  $p > 0,05$ ). Sonuç olarak, kontrastlı mamografideki kantitatif ölçümler, yağ veya glandüler dokudan bağımsız olarak benign ve malign meme lezyonlarını ayırt etmek için kullanılabilir. Ancak tip 1, tip 2 ve tip 3 kontrastlanma paternleri incelendiğinde benign ve malign lezyonlar arasında fark görülmemektedir. Bu bulgu, kontrastlı mamografide ve meme MRG'deki kontrastlanma paternlerinin kontrastlı görüntülerin elde edilme zamanlarına bağlı olarak birbirinden farklı olabileceğini gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Meme lezyonları, benign, malign, kontrastlı mamografi, kantitatif

## ABSTRACT

**BÜLÜÇ H. “Quantitative Analysis of Breast Lesions on Contrast-Enhanced Mammography and Comparison with Histopathological Results”, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Radiology, Ankara, 2022.**

The aim of this study is to quantitatively evaluate the contrast-enhancing lesions in contrast-enhanced mammography (CEM) and to investigate the effectiveness of contrast-enhanced mammography in distinguishing benign and malignant lesions. Secondly, it was aimed to compare the enhancement values in contrast-enhanced mammography according to histopathological type, grade and molecular subtypes in malignant lesions. In this study, 170 lesions of 164 patients who underwent CEM between January 01, 2019, and January 11, 2022 were retrospectively analyzed. All lesions had a histopathological result or were stable for at least 2 years during follow-up to be considered benign. Lesions were grouped as benign, non-invasive, and invasive cancer. 44 lesions (25.8%) were benign, 9 lesions (5.3%) were noninvasive cancer, and 117 lesions (68.9%) were invasive cancer. For quantitative analysis, the measurements were made with the similar region of interest (ROI) sizes from each lesion, glandular (G) and fatty (F) tissue on both craniocaudal (CC) and mediolateral oblique (MLO) CEM images. The relative enhancement of the lesion for the fatty tissue and glandular tissue was calculated with the %R formula. The mean %R CC G values were 2.32, 2.88, and 4.76 for the benign, non-invasive, and invasive cancer groups, respectively. The mean %R CC F values were 3.70, 4.06, and 5.97 for benign, non-invasive, and invasive cancer groups, respectively. When the binary groups that created the significant difference were examined using the Bonferroni-corrected Mann-Whitney U test, the difference between invasive cancer and the benign group was found to be significant in both % R CC F and % R CC G ( $p < 0.001$ ). While the highest %R MLO G and %R MLO F means were found in the invasive cancer group, the lowest %R MLO G and %R MLO F means were found in the benign group ( $p < 0.001$ ). ROC analysis was performed for the differentiation of benign and malignant (noninvasive and invasive cancers) for %R CC G, %R CC F, %R MLO G, and %R MLO F, and the area under the curve was significant for all four variables ( $p < 0.001$ ). Cut-off values were 2.786 for %R CC G, 3.257 for %R CC F, 3.118 for

%R MLO G, and 3.826 for %R MLO F. For the contrast dynamics of the lesions, the relative signal change between MLO and CC images was calculated with the %RSD formula. No significant difference was found between the types 1 (persistent), type 2 (plateau), and type 3 (washout) contrast enhancement patterns grouped according to %RSD G and %RSD F values between benign, non-invasive and invasive cancer groups ( $p>0.05$ ). In the invasive cancer group, there was no significant difference for any of the quantitative CEM measurements according to the histopathological type, grade, and molecular subtypes ( $p>0.05$ ). In conclusion, quantitative measurements in CEM can be used to distinguish between benign and malignant breast lesions, regardless of fat or glandular tissue. However, when the contrast-enhancement patterns of type 1, type 2, and type 3 are examined, no difference is observed between benign and malignant lesions. This can show that contrast enhancement patterns in CEM and breast MRI may differ from each other due to the different times of contrast-enhanced images.

**Key words:** Breast lesions, benign, malignant, contrast-enhanced mammography, quantitative



## İÇİNDEKİLER

	<b>SAYFA</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	iv
<b>ÖZET</b>	v
<b>ABSTRACT</b>	vii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	ix
<b>KISALTMALAR</b>	xi
<b>TABLolar</b>	xii
<b>ŞEKİLLER ve RESİMLER</b>	xiii
<b>1.GİRİŞ</b>	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	4
2.1 Memenin İnflamatuvar Hastalıkları	4
2.2 Memenin Benign Epitelyal Lezyonları	5
2.3 Memenin Stromal Tümörleri	8
2.4 Memenin Epitelyal Kanseri	10
2.5 Meme Karsinomu Tipleri	13
2.6 Moleküler Sınıflandırma ve Patogenez	18
2.7 Meme Karsinomunda Prognostik Faktörler	20
2.8 Memenin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri	21
2.9 Normal Mamografi Görüntü Özellikleri	28
2.10 Meme Yoğunluğu Sınıflandırması	31
2.11 Sistemik Yaklaşımla Mamografi Değerlendirmesi	32
2.12 Mamografik Bulguların BI-RADS 2013'e Dayalı Raporlanması	37
2.13 Meme Kanserinin Mamografi Bulguları	40
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	46
3.1 Hasta Bilgileri	46
3.2 Kontrastlı Mamografi Uygulama Yöntemi	47
3.3 Patolojik Değerlendirme	47
3.4 Kontrastlı Mamografi Değerlendirmesi	48
3.5 İstatistiksel Metot	51
<b>4. BULGULAR</b>	52

<b>5.TARTIŞMA</b>	66
<b>6. SONUÇ</b>	71
<b>KAYNAKLAR</b>	72
<b>EKLER</b>	77

## KISALTMALAR

ACR	‘American College of Radiology’
AUC	‘Area under the curve’ ( Eğri altında kalan alan)
BRCA	‘Breast Cancer gene’
BI-RADS	‘Breast İmaging Reporting and Data Systems’ (Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi)
CAD	‘Computer Aided Diagnosis’ (Bilgisayar destekli tanı)
CC	Kraniyokaudal
DCE	‘Dynamic Contrast Enhanced’
DKİS	Duktal Karsinoma İn Situ
ER	Östrojen Reseptörü
HER 2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
İDK	İnvaziv Duktal Karsinom
İLK	İnvaziv Lobüler Karsinom
LKİS	Lobuler Karsinoma İn Situ
MLO	Medyolateral Oblik
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PR	Progesteron Reseptörü
% R	Rölatif Sinyal Değişimi
% RSD	Rölatif Kontrastlanma Yüzdesi
ROC	‘Receiver operating characteristic’
ROI	‘Region of interest’
TNMK	Üçlü (triple) Negatif Meme Kanseri
TDLU	Terminal Duktolobuler Ünite
US	Ultrasonografi

## TABLOLAR

		SAYFA
Tablo 2.1:	Epitelyal Meme lezyonları ve İnvaziv Karsinom Gelişme Riski	8
Tablo 2.2:	Meme Kanseri Risk Faktörleri	12
Tablo 2.3:	Meme Kanseri Moleküler Sınıflandırılması	18
Tablo 2.4:	ACR BI-RADS Mamografi Sözlüğü Terimleri ve Sınıflandırma Şeması	37
Tablo 2.5:	ACR BI-RADS Kod Değerlendirme Kategorileri	38
Tablo 2.6:	Meme Görüntüleme ve Raporlama Sistemine Dayalı Kalsifikasyonların Şüpheli Morfolojisi	40
Tablo 4.1:	Genel Özellikler	52
Tablo 4.2:	Histopatolojik Özelliklere Göre Konvansiyonel Radyoloji Bulguları	53
Tablo 4.3:	Histopatolojik Bulgularla Kontrastlı Mamografi Bulgularının Karşılaştırılması	55
Tablo 4.4:	%R CC G, %R CC F, %R MLO G ve %R MLO F için Patolojiye Göre Cut-off Değerleri	57
Tablo 4.5:	Malign Grupta Karşılaştırmalar	60
Tablo 4.6:	Malign Grupta Kontrastlanma Tipi (%RSD G kullanılarak) İle Nitel Değişkenler Arasındaki İlişki	62
Tablo 4.7:	Malign Grupta Kontrastlanma Tipi (%RSD F kullanılarak) İle Nitel Değişkenler Arasındaki İlişki	63
Tablo 4.8:	Malign Grupta Kontrastlanma Tipi İçin Nicel Değişkenlere Ait Karşılaştırmalar	64

## ŞEKİLLER VE RESİMLER

	SAYFA
Resim 2.1: Düşük ve Yüksek Enerjili Görüntü	25
Resim 2.2: Kontrastlı Rekombine Görüntü	25
Resim 2.3: MLO Pozisyonda Mamografi Örneği	29
Resim 2.4: CC Pozisyonda Mamografi Örneği	30
Resim 3.1: Kontrastlı CC Grafide Ölçüm	49
Resim 3.2: Kontrastlı MLO Grafide Ölçüm	50
Şekil 4.1: %R CC G için Patolojiye göre ROC Eğrisi	58
Şekil 4.2: %R CC F için Patolojiye göre ROC Eğrisi	59
Şekil 4.3: %R MLO G için Patolojiye göre ROC Eğrisi	59
Şekil 4.4: %R MLO F için Patolojiye göre ROC Eğrisi	60

## 1. GİRİŞ

Meme, yüzeysel pektoral fasya katmanları arasında ikinci ve altıncı kostalar seviyesinde, derinin altında ve pektoral kasın hemen önünde yer alır. Normal bir meme, yağ doku ve meme stroması ile çevrili glandüler meme elemanlarından oluşur ve bu yapı Cooper ligamanlarından oluşan ağsı bir iskelete sahiptir. Meme, 7-9 meme duktusuna uzanan yaklaşık 15-20 meme lobundan oluşur, her lobda 20-40 lobül bulunur. Her lobda, meme ucundan bir toplayıcı duktus başlar ve daha küçük interlobüler duktuslara dallanır, her biri süt üreten fonksiyonel birim olan terminal duktolobüler ünite (TDLU) ile biter. Normal bir ünite boyutu 1-4 mm arasında değişir. Duktuslar, bir dış miyoepitelyal hücresel tabaka ve bir iç salgı hücreleri (luminal) tabakasından oluşan epitel ile kaplanmıştır. TDLU'lar ve duktuslar intralobüler stroma, ekstralobüler stroma ve yağ ile çevrilidir. Glandüler dokunun çoğu, aksillaya yakın üst dış kadranda bulunur. Glandüler dokunun arkasında retroglandüler yağ dokusu bulunur. Bunun da arkasında pektoralis kası ve göğüs duvarının kemik ve diğer bağ dokusu elemanları bulunur (1-3).

Memenin fonksiyonel birimi lobüllerdir ve özel bir intralobüler stroma tarafından desteklenirler. İç lümen epitel hücreleri ise emzirme sırasında süt üretir. Bazal yerleşimli miyoepitelyal hücreler, sütün atılmasına yardımcı olmak için kasılma işlevine sahiptir ve ayrıca bazal membranı desteklemeye yardımcı olurlar. Duktuslar sütün meme ucuna ulaşmasını sağlar. Memenin boyutunu öncelikle puberte döneminde artan ve yaşla birlikte içe doğru kıvrılan interlobüler stroma belirler (4).

Meme yaşam boyunca belirgin değişikliklere uğrayan bir organdır; menarştan sonra lobüler sistemin genişlemesi, hamilelik sırasında ve sonrasında periyodik olarak yeniden şekillenme ve nihayetinde lobüllerin involüsyonu ve gerilemesi gibi bir dizi değişiklik geçirir (5).

Meme hastalıklarının baskın bulgu ve belirtileri; ağrı, iltihabi değişiklikler, meme başı akıntısı, ele gelen kitledir. Bununla birlikte, birkaç bulgu tedavi gerektirecek kadar şiddetlidir ve nedenlerini araştırmak için birincil neden, malignite olasılığını değerlendirmektir. Çoğu semptomatik meme lezyonu (>%90) benignidir.

Kanserli kadınların yaklaşık %45'inde semptomlar görülürken, geri kalanı tarama testleri ile ortaya çıkmaktadır (5).

Ağrı (mastalji veya mastodini); siklik ve nonsiklik olabilir. Siklik ağrılar, menstruasyon öncesi ödem nedeniyle olabilir. Nonsiklik ağrıların major sebebi rüptüre kistler, fiziksel hasar ve enfeksiyonlardır. Ağrılı kitlelerin çoğu benign olsa da, vakaların yaklaşık %5'inde altta yatan neden meme kanseridir (6,7).

Enflamasyon; ödemli ve eritemli bir memeye neden olur. Çoğunlukla emzirme döneminde ortaya çıkan enfeksiyonlardan kaynaklanır (5).

Meme başı akıntısı, miktar olarak az ve bilateral olduğunda normal olabilir. Galaktore; hiperprolaktinemi, hipotroidi ve endokrin anovulatuvar sendromlarla ilişkilidir. Ayrıca oral kontraseptifler, trisiklik antidepresanlar, metildopa veya fenotiyazin alan hastalarda da ortaya çıkabilir. Galaktore, malignitenin bir özelliği değildir. Kanlı veya seröz akıntılar çoğunlukla intraduktal papillomlar ve kistlerden kaynaklanır. Spontan, tek taraflı ve kanlı meme başı akıntısı maligniteyi düşündürür. Malignite ile ilişkili akıntı en yaygın olarak duktal karsinoma in situ (DKİS) nedeniyledir ve prevalansı yaşla birlikte artar (6).

Meme de ele gelen sertlikler, genellikle normal glandüler dokunun bir sonucudur. Palpe edilebilen kitleler, stromal hücrelerin veya epitel hücrelerinin proliferasyonlarından kaynaklanabilir ve genellikle 2 ila 3 cm boyutlarında olduklarında saptanırlar. Çoğu benignidir; bunlar yuvarlaktan ovale doğru değişen şekillerde olabilir ve düzenli sınırlara sahip olma eğilimindedir. En sık görülen benign kitleler fibroadenomlar ve kistlerdir. Buna karşılık, malign tümörler genellikle doku düzlemlerini istila eder ve düzensiz sınırlara sahiptir. Bununla birlikte, bazı kanserler yanıltıcı bir şekilde düzgün sınırlı kitleler olarak büyüdüğü için, ele gelen tüm kitlelerin değerlendirilmesi gerekir (5). Karsinomların yaklaşık %50'si üst dış kadranda, %10'u diğer her üç kadranda ve yaklaşık %20'si subareolar bölgede bulunur (6,8).

Mamografik taramalar, ele gelmeyen asemptomatik meme karsinomlarını, metastatik yayılımdan önce saptamak amacıyla 1980'lerde tanıtıldı ve şu anda meme

kanseri için en yaygın kullanılan tarama testidir. Mamografinin duyarlılığı ve özgüllüğü yaşla birlikte artar. 40 yaşında, bir mamografik lezyonun kanser olma olasılığı yalnızca %10'dur, ancak bu, 50 yaşından büyük kadınlarda %25'in üzerine çıkar. Meme kanserinin başlıca mamografik belirtileri ise kitle ve mikrokalsifikasyonlardır (6).

Meme hastalıklarının tanısında mamografi, ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uzun yıllardır rutin klinik uygulamalarda kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleridir. Son yıllarda mamografi cihaz teknolojilerinin giderek gelişmesiyle birlikte kontrastlı spektral mamografi tekniği geliştirilmiş ve bazı merkezlerde klinik uygulamaya girmiştir. Kontrastlı mamografi incelemesi tümör büyümesi sırasında oluşan anjiyogenez nedeniyle intravenöz yolla enjekte edilen iyotlu kontrast maddenin tümörü boyaması ve kontrast çözünürlüğünü artırması esasına dayanır. Uzun yıllardır bilindiği gibi malign lezyonlar, benign lezyonlara göre kontrastlı incelemelerde daha fazla kontrastlanma göstermektedir.

Biz bu çalışmada kontrastlı mamografide kontrast tutan lezyonları kantitatif olarak değerlendirerek benign ve malign lezyonları bu yolla birbirinden ayırt etmede kontrastlı mamografi incelemesinin etkinliğini araştırmayı amaçladık. İkinci olarak da malign lezyonlarda histopatolojik tip, grade ve moleküler subtiplere göre kontrastlı mamografideki kontrastlanma değerlerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Memenin İnflamatuvar Hastalıkları

Memenin inflamatuvar hastalıkları; enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, ekstrasvaze keratin veya salgılara karşı oluşan yabancı cisim tipi reaksiyonlardan kaynaklanır. Memenin inflamatuvar hastalıkları nadir görülür. İnflamatuvar meme kanseri, tümör embolisi ile dermal damarları tıkayarak inflamasyonu taklit edebilir, bu nedenle eritematöz ve ödemli memesi olan bir kadında akılda tutulmalıdır (9,10).

#### 2.1.1. Akut Mastit

Akut bakteriyel mastit tipik olarak emzirmenin ilk ayında meydana gelir ve meme ucundaki çatlaklar nedeniyle, lokal bir enfeksiyondan kaynaklanır. Bakteriyel etken sıklıkla *Staphylococcus aureus* veya daha az yaygın olarak streptokoklardır. Meme eritemli ve ağrılıdır, ateş sıklıkla mevcuttur. Stafilokok enfeksiyonu sıklıkla tek veya çoklu apselerle yol açarken, streptokoklar selülit şeklinde yayılan enfeksiyona neden olur. Çoğu laktasyonel mastit vakası, uygun antibiyotiklerle ve emzirmeye devam edilmesiyle kolayca tedavi edilir. Nadiren cerrahi drenaj gereklidir (9,10).

#### 2.1.2. Laktiferöz Kanalların Skuamöz Metaplazisi

Laktiferöz kanalların skuamöz metaplazisi; tekrarlayan subareolar apse, periduktal mastit veya Zuska hastalığı olmak üzere çeşitli isimlerle bilinir. Hastalar, bakteriyel apseyi taklit eden ağrılı eritematöz subareolar kitle ile başvururlar. Tekrarlayan vakalarda, genellikle meme ucunun altında bir fistül gelişir ve areolanın kenarında cilde açılır. Etkilenen birçok hastada skarın neden olduğu traksiyon sonucu meme başı inversiyonu görülür. Etkilenen bireylerin %90'ından fazlası sigara içmektedir (9,10).

#### 2.1.3. Duktal Ektazi

Kanal ektazisi, genellikle meme sekresyonlarının neden olduğu inflamasyon sonucu kanalın rüptüre olup granülasyon dokusu üretmesiyle, palpe edilebilen bir

periareolar kitle olarak ortaya çıkar. Gelişen fibrozis cilt ve areolada retraksiyona neden olabilir. Ağrı ve eritem nadirdir. Bu bozukluk, genellikle multipar kadınlarda, yaşamın beşinci veya altıncı on yılında ortaya çıkma eğilimindedir. Laktiferöz kanalların skuamöz metaplazisinden farklı olarak, sigara içimi ile ilişkili değildir. Fibrotik yanıt, palpasyon veya mamogramda invaziv karsinomu taklit eden sert ve düzensiz bir kitleye neden olabilir (9,10).

#### **2.1.4. Yağ Nekrozu**

Ağrısız ele gelen kitle, cilt kalınlaşması ve retraksiyonu veya mamografide artmış dansite ve kalsifikasyonlar olarak görülebilir. Etkilenen kadınların yaklaşık yarısında memede travma veya ameliyat öyküsü vardır (9,10).

#### **2.1.5. Lenfositik Mastopati**

Tek veya çoklu sert, palpe edilebilen kitleler vardır. Mamografik artmış dansite ile kendini gösterir. Kitle, yoğun kollajenize stroma nedeniyle çok serttir ve iğne biyopsisi yapmakta zorlanılır. Lenfositik mastopati; en çok tip 1 diyabet veya otoimmün tiroid hastalığı olan kadınlarda görülür ve otoimmün bir temele sahip olduğu varsayılır. Klinik önemi, meme kanserinden ayırt edilmesi gerektiğidir (9,10).

#### **2.1.6. Granülatöz Mastit**

Memenin granülatöz inflamasyonu, sistemik granülatöz hastalıklar ve memede lokalize inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalıklar sonucu oluşabilir. Granülatöz lobüler mastit, sadece doğum yapmış kadınlarda görülen nadir bir hastalıktır. Mikobakteriler veya mantarlar tarafından lokalize enfeksiyonlar çok nadirdir ve en çok bağışıklığı baskılanmış hastalarda veya meme protezleri veya meme ucu piercingleri gibi yabancı cisimlerin yakınında görülür (9,11).

### **2.2. Benign Epitelyal Meme Lezyonları**

Benign epitelyal lezyonlar, her biri daha sonra meme kanseri gelişimi için farklı risk taşıyan üç gruba ayrılır: nonproliferatif meme değişiklikleri, atipisiz proliferatif meme değişiklikleri ve atipili proliferatif meme değişiklikleri.

### **2.2.1. Nonproliferatif Meme Değişiklikleri**

Memenin en sık hastalığıdır ve en sık nodüler lezyonudur. Bu lezyonlar, artan meme kanseri riski ile ilişkili değildir. Üç morfolojik bulgusu vardır: kistik değişiklikler, fibrozis ve adenozis.

Kistik değişiklikler: lobüllerde kistik dilatasyonlar ve genişlemiş duktuslar vardır. Kalsifikasyonlar yaygındır. Kistler, tek ve sert olduklarında endişeye neden olabilir. Aspirasyon biyopsisi sonrası kistin kaybolması tanısaldır.

Fibrozis: kist rüptürü sonucu ortaya çıkan kronik inflamasyon fibrozisle sonuçlanır, memenin palpe edilebilir nodülerliğine neden olur.

Adenozis: lobüldeki asinüs sayısında artış olarak tanımlanır. Gebelikte fizyolojik ve yaygındır. Gebe olmayan kadınlarda lokalizedir ve lümende kalsifikasyonlar olabilir (9).

### **2.2.2. Atipisiz Proliferatif Meme Değişiklikleri**

Atipisiz epitel hücrelerin proliferasyonu ile karakterize lezyonlar, her iki memede de karsinom riskinde küçük bir artış ile ilişkilidir. Genellikle başka nedenlerle yapılan biyopsilerde, mamografik dansite ve kalsifikasyonlar ile saptanırlar.

Epitel hiperplazisi: duktus ve lobüller, çift kat miyoepitelyal hücreler ve luminal hücrelerle kaplanmıştır. Artan bu hücre katman sayısı duktus ve lobüllerin genişlemesine neden olur.

Sklerozan adenozis: lezyonun orta kısmında asinüs sayısı artmış ve stromal fibrozis nedeniyle duktus görünümü bozulmuştur. Sklerozan adenoziste ele gelen kitle, radyolojik hiperdansite veya kalsifikasyonlar olarak dikkat çekebilir.

Kompleks sklerozan lezyon (radyal skar): Hyalinize bir stromada sklerozan lezyonların orta kısmında skar dokusu vardır. Altta yatan travma veya ameliyat öyküsü yoktur.

Papillom: dilate olmuş duktusun içine doğru büyüme göstermiş papiller yapılardır. Büyük kanal papillomları laktiferöz sinüslerinde bulunur, genellikle soliterdir ve kanser riski yoktur. Küçük kanal papillomları genellikle çokludur, duktal sistemin daha derinlerinde bulunur ve klinik olarak ele gelen küçük kitleler veya mamografide hiperdansite veya kalsifikasyonlar olarak görülür. Multiple küçük papillomlarda kanser riski vardır.

Jinekomasti: erkek memesinde herhangi bir sıklıkta görülebilen benign lezyondur. Jinekomasti, meme dokusunu uyaran östrojenler ile bu etkilere karşı koyan androjenler arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkar (9,12).

### **2.2.3. Atipili Proliferatif Meme Değişiklikleri**

Atipik hiperplazi, mikroskobik olarak karsinoma in situya benzeyen klonal bir proliferasyondur. Orta derecede artmış karsinom riski ile ilişkilidir, atipik duktal hiperplazi ve atipik lobüler hiperplazi olmak üzere iki forma ayrılır. Atipik duktal hiperplazi, kalsifikasyonlar için yapılan biyopsilerden alınan örneklerin %5 ila %17'sinde mevcuttur. Atipik lobüler hiperplazi tesadüfi bir bulgudur ve biyopsilerin %5'inden azında bulunur.

Atipik duktal hiperplazi: duktal karsinoma in situya (DKİS) histolojik açıdan benzer. DKİS'den, ilgili kanalları yalnızca kısmen doldurmasıyla ayırt edilir.

Atipik lobüler hiperplazi: lobüler karsinoma in situya (LKİS) histolojik açıdan benzer. Farklı olarak hücreler lobül içindeki asinüsün %50'sinden fazlasını doldurmaz ve genişletmez.

Atipik duktal hiperplazi ve atipik lobüler hiperplazi, yüksek düzeyde östrojen reseptörü (ER) eksprese eder ve düşük proliferasyon hızına sahiptir. Atipik lobüler hiperplazi, LKİS ile paylaştığı bir özellik olan E-cadherin ekspresyonunun kaybını da gösterir (9,13).

### **2.2.4. Benign Epitelyal Değişikliklerin Klinik Önemi**

Epidemiyolojik çalışmalar, benign histolojik değişikliklerin invaziv kanser gelişimi ile ilişkisini ortaya koymuştur. Atipisiz proliferatif değişiklikler,

nonproliferatif değişikliklere kıyasla 1.5 ila 2 kat artmış risk ile ilişkilidir, atipili proliferatif hastalık ise 4 ila 5 kat artmış riske neden olur.

**Tablo 2.1:** Epitelyal Meme lezyonları ve İnvaziv Karsinom Gelişme Riski (9)

Nonproliferatif meme değişiklikleri (fibrokistik değişiklikler)	RR (rölatif risk)= 1	Duktal ektazi Kist Apokrin metaplazi Adenozis Hafif hiperplazi Fibroadenom (kompleks olmayan)
Atipisiz proliferatif fibrokistik değişiklikler	RR (rölatif risk)=1,5-2	Orta veya belirgin hiperplazi Sklerozan adenozis Kompleks sklerozan lezyon (radial skar) Papilloma Kompleks yapılı fibroadenom
Atipili proliferatif fibrokistik değişiklikler	RR (rölatif risk)=4-5	Atipik duktal hiperplazi Atipik lobuler hiperplazi
Karsinoma in situ	RR (rölatif risk)=8-10	Lobuler karsinoma in situ (LKİS) Duktal karsinoma in situ (DKİS)

### 2.3. Memenin Stromal Tümörleri

Memede intralobüler ve interlobüler olmak üzere iki tip stroma vardır ve farklı tipte tümörlere yol açarlar. İntrolobüler stroma hücrelerinden fibroadenom ve filloides tümör ortaya çıkar. Bu tümörler "bifazik tümörler" olarak adlandırılır; neoplastik olan stromal hücreler ve neoplastik olmayan epitel hücre bileşeni içerirler. İnterlobüler stromadan gelişen tümörler; lipom, anjiyom ve anjiyosarkomların ise sadece stromal bileşeni vardır ve hormonal uyarılardan bağımsız gelişirler (14).

#### 2.3.1. Fibroadenom

Fibroadenom memenin en sık görülen benign tümörüdür. Sıklıkla multiple ve bilateraldir. Genellikle genç kadınlarda ele gelen kitle ve yaşlı kadınlarda mamografik

hiperdansite veya patlamış mısır tarzında kaba kalsifikasyonlar olarak görülürler. Tümörler iyi sınırlı, lastiksi, grimsi beyaz nodüllerdir, çevreleyen doku üzerine çıkıntı yapar ve sıklıkla epitel ile döşeli yarık benzeri boşluklar içerir.

Klinik özellikleri: çoğu fibroadenom 20'li ve 30'lu yaşlardaki kadınlarda görülür, sıklıkla çoklu ve iki taraflıdır. Bu tümörler hormonal duyarlıdır, hamilelik sırasında büyüyebilir ve menopozdan sonra gerileyebilir (14).

### **2.3.2. Filloides Tümör**

Filloides tümör; fibroadenom gibi, intralobüler stromadan kaynaklanır ancak çok daha az yaygındır. Sistosarkoma filloides bazen bu lezyonlar için kullanılan bir terimdir. Filloides tümörlerin çoğu palpe edilebilen kitleler olarak tespit edilebilir. Tümörlerin boyutları birkaç santimetreden tüm memeyi tutan masif lezyonlara kadar değişir. Filloides tümör, fibroadenomdan daha yüksek selülerite, daha yüksek mitotik hız, nükleer pleomorfizm ve stromal aşırı büyüme içerir.

Klinik özellikleri: filloid tümör altıncı dekatta ortaya çıkar. Çoğu benign sitolojik özelliklere sahiptir ve bunlar ara sıra lokal olarak tekrarlar ancak metastaz yapmazlar. Buna karşılık, borderline ve malign filloid tümörler, geniş eksizyon veya mastektomi ile tedavi edilmedikçe sıklıkla lokal olarak nüks eder. Derecesi ne olursa olsun aksiller lenf nodu metastazı çok nadirdir (14,15).

### **2.3.3. İnterlobuler Stroma Lezyonları**

Memenin interlobüler stromasının tümörleri, eşlik eden bir epitel bileşeni olmayan stromal hücrelerden oluşur. Bunlar, tümü nadir görülen benign ve malign tümörleri içerir. Lipomlar sıklıkla palpe edilebilir ve mamografik olarak yağ içeren lezyonlar olarak da saptanabilir. Bu lezyonların tek önemi malignitelerden ayırt edilmesidir.

Fibromatozis, kasları tutabilen düzensiz, infiltre edici bir kitle olarak ortaya çıkar. Lokal olarak agresif olmasına rağmen, bu lezyon metastaz yapmaz. Bazı vakalar önceki travma veya ameliyatla ilişkilidir.

Memenin malign stromal tümörleri nadirdir. Meme de ortaya çıkan tek sarkom anjiyosarkomdur, ancak meme malignitelerinin %0.05'inden azını oluşturur. Memenin anjiyosarkomu sporadik olabilir veya tedavinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Sporadik anjiyosarkomların çoğu genç kadınların (ortalama yaş 35) meme parankiminde ortaya çıkar ve kötü prognoza sahiptir. Meme kanseri tedavisinden sonra ortaya çıkan tümörler tipik olarak yaşlı kadınlarda ortaya çıkar, radyoterapi veya kronik ödem ile ilişkilidir (14).

## **2.4. Memenin Epitelyal Kanseri**

Meme karsinomu, dünya genelinde kadınların en yaygın ve ölümcül malignitesidir. Tüm meme kanserleri iki proteinin; östrojen reseptörü (ER) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER 2) ekspresyonu ile tanımlanan üç ana gruba ayrılabilir. Luminal kanserler, ER için pozitif ve HER-2 için negatif olarak tanımlanır. HER-2 pozitif kanserler, HER-2'yi aşırı eksprese eden kanserler olarak tanımlanır ve ER-pozitif veya ER-negatif olabilir. Üçlü negatif meme kanserleri (triple negatif meme kanserleri, TNMK), ER ve HER-2, progesteron reseptörü (PR) negatif olan kanserlerdir. Bu üç kanser grubu; hasta özellikleri, patolojik özellikler, tedavi yanıtı, metastatik paternler, nüks etme süresi ve sonuç açısından farklılık gösterir. Ancak meme kanserinin biyolojik olarak heterojen olduğunu ve bu üç grubun her birinin klinik olarak önemli çok sayıda alt tipten oluştuğunu belirtmek önemlidir.

Sol meme biraz daha sık tutulmakla birlikte %4 hastada multiple ya da bilateral lezyonlar vardır. Tümörlerin %50'si üst dış kadran, %20'si santral bölge yerleşimlidir. Meme kanserleri sıklıkla terminal duktalobüler yapıdan gelişir. Çoğunlukla duktal, daha az sıklıkla lobüler karsinomlar oluşur (16).

### **2.4.1. İnsidans ve Epidemiyoloji**

Meme kanseri, 2020'de tahmini 2.3 milyon vaka ve 685.000 ölümlle, dünyada en sık teşhis edilen kanserdir ve vakaların 2070'de 4,4 milyona ulaşması beklenmektedir. Kadınlar arasında meme kanseri, tüm kanser vakalarının yaklaşık %24,5'inden ve kanser ölümlerinin %15,5'inden sorumlu olup, 2020'de dünya ülkelerinin çoğunda insidans ve mortalite açısından ilk sırada yer almaktadır. Dünya

genelinde meme kanseri insidansı 100.000 kişi de 47,8 olarak bildirilmiştir. Meme kanseri mortalite hızı ise 100.000’inde 13,6 olarak bildirilmiştir.

Meme kanseri 25 yaşından küçük kadınlarda nadirdir ve insidansı 30 yaşından sonra hızla artar. TNMK ve HER-2 kanser insidansı orta yaşta plato gösterirken, luminal kanser insidansı yaşamın ilerleyen dönemlerinde zirve yapar. Sonuç olarak, TNMK'lar ve HER-2 kanserleri, genç kadınlarda kanserlerin neredeyse yarısını ve yaşlı kadınlarda kanserlerin %20'sinden azını oluşturur.

İnvaziv meme kanseri geliştirenlerde ölüm riski, hem genç hem de yaşlı kadınlarda, son zamanlarda yılda %1 ila %2 oranında yavaş yavaş azalmıştır; mevcut genel ölüm riski yaklaşık %20'dir. Bu azalma, mamografik taramanın yanı sıra daha etkili tedavi rejimlerine bağlanmaktadır (17).

#### **2.4.2. Risk Faktörleri**

En önemli risk faktörü cinsiyettir. Diğer faktörler; yaş, uzun süre östrojene maruz kalma, genetik kalıtım ile daha az ölçüde çevresel ve yaşam tarzı faktörleridir. Riski azaltan başlıca faktörler erken gebelik (20 yaşından önce) ve uzun süreli emzirmedir. Düşük gelirli ülkelerde bu faktörlerdeki toplumsal değişikliklerin meme kanseri insidansındaki artışa katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Cerrahi ve tıbbi müdahaleler de riski azaltabilir. Bilateral profilaktik mastektomi, riski yaklaşık %90 oranında azaltır. ER antagonistlerinin kullanıldığı kemoprevensiyon, ER pozitif kanserlerin insidansını azaltır. Bu müdahaleler esas olarak meme kanseri açısından çok yüksek risk taşıyan kadınlara sunulmaktadır (16,18).



**Tablo 2.2:** Meme Kanseri Risk Faktörleri (16)

Risk faktörleri	Rölatif Risk
Kadın cinsiyet Artmış yaş Yüksek penetrasyon gösteren germline mutasyonlar Güçlü aile öyküsü (>1 birinci derece akraba, genç yaş, çoklu kanserler) Kişisel meme kanseri öyküsü Fibroglandüler dokudan zengin meme (dens meme)	>4
Orta derece penetrasyon gösteren germline mutasyonları Genç yaşta toraksa yüksek doz radyasyon Aile öyküsü (1 birinci derece akraba)	2.1 - 4
Erken menarş (<12) Geç menopoz (55) İlk gebeliğin 35 yaş üstünde olması Nulliparite Emzirme olmaması Egzojen hormon tedavisi Postmenopozal obezite Fiziksel inaktivite Yüksek alkol tüketimi	1.1 - 2

### 2.4.3. Ailesel Meme Kanseri Patogenezi

Meme kanserlerinin dörtte biri ile üçte birinin yatkınlık genlerinin kalıtımı nedeniyle meydana geldiğine inanılmaktadır. Orta ile yüksek penetrasyonlu tek gen mutasyonları; meme karsinomlarının %8 ile %17'sini oluşturur. Meme kanserine kalıtsal duyarlılıkla ilişkili en yaygın tek gen mutasyonları:

Yüksek penetran germline mutasyonları (>4 kat artmış risk; meme kanserlerinin %3-7'si): BRCA 1 (ailesel meme ve over kanseri), BRCA 2, TP 53 (Li-Fraumeni sendromu), PTEN (Cowden sendromu), STK 11 (Peutz-Jeghers sendromu), CDH 1 (diffüz infiltratif mide karsinomu), PLAPB 2 (kalıtsal meme kanseri)

Orta penetrasyon germline mutasyonları (2-4 kat artmış risk; meme kanserlerinin %5 ile %10'u): ATM (Ataksi telenjiaktezi), CHEK 2 (kalıtsal meme kanseri)

BRCA 1 ve BRCA 2'deki mutasyonlar, tek gen ailesel meme kanserlerinin %80

ila %90'ından ve tüm meme kanserlerinin yaklaşık %3 ila %6'sından sorumludur. BRCA 1'deki mutasyonlar, taşıyıcıların %20 ila %40'ında meydana gelen over kanseri riskini de önemli ölçüde artırır. BRCA 2, over kanseri için daha küçük bir risk (%10 ila %20) oluşturur ancak daha sık erkek meme kanseri ile ilişkilidir. BRCA 1 ve BRCA 2 taşıyıcıları ayrıca prostat ve pankreas karsinomu gibi diğer epitel kanserleri için de risk oluşturur.

BRCA 1 (kromozom 17q21 üzerinde) ve BRCA 2 (kromozom 13q12.3 üzerinde) her ikisi de büyük genlerdir ve kodlama bölgeleri boyunca dağılmış yüzlerce farklı mutasyon, ailesel meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Artan sürveyans ve profilaktik mastektomi ve salpingo-ooforektomi kansere bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabileceğinden, taşıyıcıların belirlenmesi önemlidir.

BRCA 1 ile ilişkili meme kanserleri genellikle kötü diferansiyedir, sıklıkla karakteristik morfolojik özelliklere sahiptir ve genellikle üçlü negatif alt gruba girer. BRCA 2 ile ilişkili meme karsinomları da kötü diferansiye olma eğilimindedir, ancak BRCA 1 kanserlerinden daha sık olarak ER pozitifdir (16,19).

## **2.5. Meme Karsinomu Tipleri**

Hemen hemen tüm meme maligniteleri adenokarsinomdur. Duktal ve lobüler terimleri hala hem in situ hem de invaziv karsinomların alt kümelerini tanımlamak için kullanılmaktadır. "Lobüler" terimi biyolojik olarak LKİS ile ilişkili olan invaziv karsinomları ifade eder ve "duktal" daha genel olarak özel bir histolojik tip olarak sınıflandırılmayan adenokarsinomlar için kullanılır (16).

### **2.5.1. Karsinoma İn Situ**

Karsinoma in situ, bir bazal membran ile duktuslar ve lobüller içinde sınırlanmış kanser hücrelerini ifade eder. Kanser hücreleri kan damarlarına ve lenfatiklere henüz ulaşmamıştır, bu nedenle metastaz yapma kapasitesine sahip değildir. İnvaziv karsinomlarda bulunan moleküler değişikliklerin hepsi olmasa da birçoğu bu lezyonlarda da bulunur.

### **2.5.1.1. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)**

DKİS, bazal membranda sınırlıdır ve epitel hücrelerinin klonal proliferasyonudur. DKİS, duktal sistem boyunca memenin tüm segmentlerinde yayılabilir. DKİS, büyük oranda mamografide kalsifikasyon görülmesi ile tanı alır. Daha az yaygın olarak da, DKİS'i çevreleyen periduktal fibrozis, mamografik dansiteye neden olur ya da belli belirsiz bir ele gelen kitle oluşturur. Nadiren DKİS (çoğunlukla mikropapiller veya papiller tiplerde) meme başı akıntısı oluşturur veya başka bir lezyon için yapılan biyopside tesadüfi bir bulgu olarak saptanır. DKİS'in patolojik olarak komedo, kribriform, mikropapiller ve papiller alt tipleri vardır. Komedokarsinom tipi en sık görülen, en sık invaziv karsinoma dönüşen, en kötü prognozlu tiptir. Tedavi edilmezse yılda yaklaşık %1 oranında invaziv kanser gelişebilir (16,20).

### **2.5.1.2. Lobuler Karsinoma İn Situ (LKİS)**

LKİS, duktuslar ve lobüller içindeki hücrelerin diskohezif şekilde büyüyen klonal proliferasyonudur. LKİS de kalsifikasyonlar ve stromal reaksiyonlar nadiren mamografik bulgu verir. LKİS genelde tesadüfen biyopside saptanır. Sonuç olarak, LKİS insidansı mamografik taramanın devreye girmesiyle değişmemiştir.

Atipik lobüler hiperplazi, LKİS ve invaziv lobüler karsinomun hücreleri morfolojik olarak aynıdır. Gözlenen hücresel adezyon kaybı, genellikle meme ve diğer glandüler dokulardaki normal epitel hücrelerinin kohezyonuna katkıda bulunan bir transmembran protein olan e-kadherin'in işlev bozukluğundan kaynaklanır. E-kadherin, neoplastik proliferasyonlarda, e-kadherin geninin (CDH 1) mutasyonu gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla kaybolabilir. İnvaziv karsinomla ilişkili LKİS aynı mutasyonları paylaşır ve bu nedenle bazı durumlarda öncü lezyondur. LKİS neredeyse her zaman ER ve PR pozitifdir ve HER-2 negatifdir.

LKİS, ipsilateral meme için biraz daha yüksek riskle birlikte, her iki memede de invaziv karsinom gelişimi için bir risk faktörüdür. İnvaziv karsinom, tedavi edilmemiş DKİS için gözlenene benzer şekilde, yılda yaklaşık %1 oranında gelişir. Bununla birlikte, DKİS'den farklı olarak, tanımlanan lezyonun cerrahi olarak

çıkarılmasının riski azaltıp azaltmadığı belirsizdir. LKİS sonrası kadınlarda gelişen invaziv karsinomların lobüler karsinom olma olasılığı üç kat daha fazladır (16,20).

### **2.5.2. İnvaziv (İnfiltratif) Karsinom**

Tümör hücreleri bazal membranın dışına yayılmıştır ve stromaya invazyon yapmıştır. Meme karsinomu çok çeşitli morfolojik görünümlere sahiptir;

- İnvaziv duktal karsinom nonspesifik tip
- İnvaziv lobüler kanser
- Medüller karsinom
- Tübüler karsinom
- Kolloid (müsinöz) karsinom
- Nadir kanserler: invaziv papiller kanser, invaziv mikropapiller kanser, sekretuar karsinom, adenoid kistik karsinom

İnvaziv karsinomlar, Nottingham Histolojik Skoru kullanılarak tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite açısından puanlanır. Grade 1: iyi differansiye, grade 2: orta derecede differansiye, grade 3: kötü differansiye olarak derecelendirilir.

#### **2.5.2.1. İnvaziv Duktal Karsinom Nonspesifik Tip (İDK)**

İnvaziv meme kanserlerinin çoğu, özel bir tipte sınıflandırılmayan duktal adenokarsinomlardır. Mamografik taramanın yokluğunda, bu karsinomlar genellikle en az 2 ila 3 cm büyüklüğünde bir kitle olarak ortaya çıkar. Mamografik görünüm, tümöre gösterilen stromal reaksiyona bağlı olarak büyük ölçüde değişir. En yaygın olarak desmoplastik stromal reaksiyonla ilişkili sert, düzensiz radyopak kitle olarak ortaya çıkarlar.

Daha büyük karsinomlar pektoralis kasına invaze olabilir veya dermisi istila edebilir ve cilt retraksiyonuna neden olabilir. Tümör memenin orta kısmını

kapsadığında meme başı retraksiyonu gelişebilir. Nadiren meme kanseri, memede kanser saptanmadan önce aksiller lenf nodlarında veya uzak bir bölgeye (kemik, beyin, akciğer, karaciğer vb.) metastaz olarak ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda, primer karsinom küçük olabilir, dens meme dokusu tarafından gizlenebilir. Çoğu durumda, bu gizli primer tümörler palpasyon veya mamografi ile kolayca gözden kaçır (16,20).

### **2.5.2.2. İnvaziv Lobuler Karsinom (İLK)**

Lobüler karsinom, fenotip ve genotip arasında en net ilişkiye sahip olan alt tiptir. LKİS gibi, E-kadherin'i kodlayan gen olan CDH 1'in çift alel ekspresyon kaybı vardır. Lobüler karsinom sınırları belirsiz kitleler yapar bu nedenle palpasyon ve görüntüleme ile tespit edilmesini zordur. Lobuler kanserlerin metastaz paterni diğer meme kanserlerinden farklılık gösterir; periton, retroperiton, leptomeninksler, gastrointestinal sistem, over ve endometriyumunu içeren farklı metastatik yayılma paternlerine de sahiptir (16,20).

### **2.5.2.3. Medüller Karsinom**

Büyük ve yumuşak kitleler oluşturan düzgün sınırlı bir tümördür. BRCA 1 ile ilişkili karsinomların yarısından fazlası bu görünüme sahiptir ve triple negatif fenotip içerirler. Bu alt tip, diğer kötü diferansiye karsinomlardan daha iyi bir prognoza sahiptir (16,21).

### **2.5.2.4. Müsinöz Karsinom**

Müsinöz (kolloid) karsinom yoğun müsin içerdiği için yumuşaktır. Yaşla birlikte sıklığı artar. Lenf nodu metastazı nadirdir. Prognozu invaziv duktal karsinom nonspesifik tipten daha iyidir (16,21).

### **2.5.2.5. Tübüler Karsinom**

Tübüler karsinom, iyi forme olmuş tübüllerden oluşur ve küçük boyutludur. Benign sklerozan lezyonlarla karıştırılabilir. En iyi prognozlu invaziv meme karsinomu tipidir (16,21).

### 2.5.3. İnflamatuar Meme Karsinomu

Bu karsinom tipinde dermisin lenfovasküler boşlukları karsinom hücreleriyle aşırı dolmuş ve tıkanmıştır, bu nedenle karakteristik kaba bir görünüme sahiptir. Altta yatan karsinom genellikle diffüz infiltratiftir ve palpabl bir kitle oluşturmayabilir. İnflamatuar meme karsinomu, meme enfeksiyonu ile karıştırılabilir ve bu da tanıda gecikmeye neden olabilir. Bu tümörler genellikle yüksek derecedir ancak belirli bir moleküler alt tipe ait değildir. Çoğu hastada uzak metastaz olduğundan genelde çok kötü prognozlu seyreder.

Memede eritem, ödem ve deride kalınlaşma şeklinde kendini gösterir. Tümöral hücrelerin lenfatik obstrüksiyonu ve Cooper ligamenti invazyonu nedeniyle meme derisinde portakal kabuğu görünümü oluşur (16,22).

### 2.5.4. Memenin Paget Hastalığı

Malign hücreler (Paget hücreleri), duktal sistem içinde laktiferöz sinüsler yoluyla, bazal membranı geçmeden ilerleyerek meme başını ve areola derisinin infiltr eder. Memenin Paget hastalığı; pul pul kabuklu, eritemli, ödemli ve ülserleşmenin olduğu bir döküntü olarak ortaya çıkar. Kaşıntı yaygındır ve lezyon egzama ile karıştırılabilir. Egzama tanısı almış ve uzun süredir tedaviye yanıtız hastalarda memenin Paget hastalığı düşünölmelidir.

Paget hastalığı olan kadınların %50-60'ında ele gelen kitle mevcuttur. Karsinomlar genellikle ER negatif ve HER-2 pozitiftir. Buna karşılık, ele gelen kitlesi olmayan kadınların çoğunda sadece DKİS vardır. Prognöz, altta yatan karsinomun özelliklerine bağlıdır ve Paget hastalığının varlığından veya yokluğundan etkilenmez (16).

### 2.5.5. Memenin Diğer Malign Tümörleri

Lenfositlerden ve deriden kaynaklanan veya başka bir bölgeden metastatik olan meme maligniteleri meme kanserlerinin %5'inden azını oluşturur. Non-Hodgkin lenfoma primer olarak memede ortaya çıkabilir. Primer meme lenfomalarının çoğu B hücreli tipteyken, nadir görölen T hücreli lenfomalar, kronik inflamasyona bağlı olarak

meme implantlarıyla ilişkili ortaya çıkabilir. Burkitt lenfomalı genç kadınlar, sıklıkla hamileyken veya emzirirken masif bilateral meme tutulumu ile başvurabilir. Memeye metastazlar nadirdir ve en sık olarak melanom ile over kanserlerinden kaynaklanır (16,21).

## 2.6. Moleküler Sınıflandırma ve Patogenez

Meme kanserini klinik olarak anlamlı alt tiplere ayırmak için birkaç farklı yaklaşım vardır. Gen ekspresyon profiline dayanarak, meme kanserleri üç ana gruba ayrılır; luminal tipler, HER-2 pozitif tip ve triple negatif tipler. Luminal meme kanseri Luminal A, Luminal B ve Luminal B-like olmak üzere 3 gruba ayrılır (16).

**Tablo 2.3:** Meme Kanseri Moleküler Sınıflandırması

<b>Luminal A</b>	ER pozitif	PR pozitif	HER-2 negatif	Ki-67 negatif
<b>Luminal B</b>	ER pozitif	PR pozitif veya negatif	HER-2 negatif	Ki-67 pozitif
<b>Luminal B benzeri</b>	ER pozitif	PR pozitif veya negatif	HER-2 pozitif	Ki-67 pozitif veya negatif
<b>HER-2 pozitif</b>	ER negatif	PR negatif	HER-2 pozitif	
<b>Bazal benzeri</b>	ER negatif	PR negatif	HER-2 negatif	
<b>Normal benzeri</b>	ER negatif	PR negatif	HER-2 negatif	

### 2.6.1. Luminal A

Luminal A en yaygın alt tiptir ve tüm meme kanserlerinin %50-60'ını temsil eder. Bu tümörlerin histolojik derecesi, nükleer pleomorfizm düzeyi, mitotik aktivitesi düşüktür. Luminal A meme kanseri olan hastalar iyi bir prognoza sahiptir; nüks oranı diğer alt tiplere göre önemli ölçüde düşüktür. Luminal A alt tipi, immünohistokimya ile HER-2 negatif ve Ki-67 indeksi düşük olan ER pozitif ve/veya PR pozitif tümörler olarak tanımlanır (16,23).

### 2.6.2. Luminal B

Luminal B tümörler meme kanserlerinin %15-20'sini oluşturur ve yüksek histolojik dereceye, yüksek proliferatif indekse, daha kötü prognoza sahiptir. Bu alt

tip, luminal A alt tipine kıyasla daha yüksek nüks oranına ve daha düşük sağ kalım oranlarına sahiptir. Luminal B alt tipinin %30 kadarında HER-2 pozitifliği vardır. Bu alt tip Luminal B benzeri olarak adlandırılmaktadır.

Ki-67 indeksi, klinik uygulamada luminal B alt tipini luminal A'dan başarılı bir şekilde ayırt edebilen bir proliferasyon belirteçidir. Cheang ve arkadaşlarının (24), meme kanserli hastalarda immünohistokimya ile yaptıkları çalışmada, luminal A'yı luminal B tümörlerinden ayıran Ki-67 proliferasyon indeksi için %14'ü eşik değer olarak belirlediler, ardından bunu bağımsız bir mikroarray dizisine uyguladılar ve iki alt tipin Ki-67 indeksi ile ayırt edilebileceği sonucuna vardılar (16,23).

### **2.6.3. HER-2 Pozitif**

HER-2 (c-erb b2) pozitif kanser, meme kanseri alt tiplerinin %15-20'sini oluşturur. HER-2 pozitifliği olan kanserlerde daha agresif klinik gidiş vardır. Morfolojik olarak, bu tümörler yüksek oranda proliferatiftir, %75'i yüksek histolojik ve nükleer dereceye sahiptir ve %40'tan fazlasında p53 mutasyonları vardır. HER-2 pozitif alt tip, Luminal A ve B alt tiplerine göre daha kötü prognoza sahiptir (16,23).

### **2.6.4. Bazal Benzeri**

Bu tümörler, tüm meme karsinomlarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Bazal benzeri kanserler, yüksek histolojik ve nükleer derece, göze çarpan lenfositik infiltrat, çok yüksek mitotik ve proliferatif aktiviteye sahiptir. Bu tümörlerin çoğu agresif klinik davranış, beyin ve akciğere yüksek metastaz oranı ile karakterizedir. Bazal benzeri alt tipi ER, PR ve HER-2 negatiftir, dolayısıyla üçlü negatif olarak adlandırılır. Normal benzeri alt tipten farklı olarak ise sitokeratin 5 (CK 5) ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) pozitiflerdir.

Mikroarray ve immünohistokimyasal analizler, bazal benzeri alt tipin BRCA 1 geni ile ilişkili meme kanserlerinin yaklaşık dörtte üçünü oluşturduğunu göstermiştir. Bazal benzeri tümörleri ve BRCA 1 ile ilişkili meme kanserleri olan kadınlar için sonuçlar; erken nüks ve metastatik hastalık paterni açısından benzerdir (16,23).



### 2.6.5. Normal Meme Benzeri

Bu tümörler, tüm meme karsinomlarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Kötü prognoza sahiptirler ve genellikle neoadjuvan kemoterapiye yanıtları düşüktür. ER, PR ve HER-2 ekspresyonundan yoksun oldukları için bu tümörler üçlü negatif olarak da sınıflandırılabilir ancak CK 5 ve EGFR negatif oldukları için bazal benzeri kanserler olarak kabul edilmezler. Bu alt tip hakkında az sayıda çalışma vardır ve klinik önemi belirsizliğini korumaktadır (16,23).

### 2.7. Meme Karsinomunda Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme kanserlerinde prognoz primer olarak tümörün biyolojik özelliklerine (moleküler veya histolojik tip) ve tanı anındaki hastalığın evresine bağlıdır. Uzak metastaz (hastaların %5'i) veya inflamatuvar karsinom (hastaların %1 ila %5'i) ile başvuran hastaların prognozu özellikle kötüdür. Diğer kanserler için prognoz, primer tümör ve aksiller lenf nodlarının patolojik değerlendirilmesi ile belirlenir.

Major prognostik faktörler aşağıdaki gibidir:

- Aksiller lenf nodu metastazı
- Uzak metastazlar
- Tümör boyutu: boyutu 1cm'den küçük olanlarda 10 yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerindeyken, 2 cm'den büyük tümör boyutu olan kanserler için sağ kalım %77'ye düşer.
- Lokal olarak ilerlemiş hastalık
- Lenfovasküler invazyon
- İnflamatuvar karsinom

Minör prognostik faktörler aşağıdaki gibidir:

- Histolojik tip
- Histolojik grade
- Proliferasyon hızı
- ER, PR, HER-2 reseptörleri
- Gen profili
- Neoadjuvan tedaviye yanıt

- Kemoterapiye yanıt

Meme kanseri tedavisinin temel amacı, lokal hastalığı kontrol altına almak ve bilinen veya potansiyel uzak metastazları tedavi ederek sağ kalımı uzatmaktır. Meme koruyucu cerrahi ve radyasyon tedavisi ile hastaların çoğunda lokal kontrol sağlanır. Mastektomi genellikle sadece lokal olarak ilerlemiş hastalık için veya nüks riskini azaltmak isteyen kadınlar için gereklidir.

Luminal kanserler için hormonal tedavi en iyi ve en etkili tedavi seçeneğidir. Kemoterapi, moleküler alt tipinden bağımsız olarak yüksek oranda proliferatif karsinomlar için kullanılır. HER-2 pozitif kanserleri için, HER-2 antagonistleri ile hedefe yönelik tedavi prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir. TNMK tedavisi için luminal tipler ve HER-2 pozitif tiplerde olduğu gibi moleküler alt tipe spesifik bir tedavi seçeneği yoktur (16,23).

## **2.8. Memenin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri**

Meme dokusunun değerlendirilmesinde günümüzde uygulanan temel radyolojik görüntüleme yöntemleri mamografik incelemeler, meme ultrasonografik incelemeleri ve manyetik rezonans görüntülemedir. Bu bölümde ağırlıklı olarak mamografik incelemeler olmak üzere görüntüleme yöntemlerinin esasları üzerinde durulacaktır.

### **2.8.1. Mamografi**

Mamografi meme hastalıklarında tanı ve tarama amacıyla kullanılan temel görüntüleme yöntemidir. X ışını kullanılarak geliştirilen, 1966'dan bu yana uygulanan etkin bir yöntemdir. İlk geliştirilen konvansiyonel cihazlar günümüzde yerini dijital sistemlere bırakmıştır.

#### **2.8.1.1. Mamografinin Temel Fizik Prensipleri**

Mamografi uzaysal çözünürlüğü en yüksek görüntüleme yöntemlerinin başında gelmektedir. Mamografi X ışını aracılığıyla uygulanan bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte X ışınının oluşumu ve kullanımı aşamasında diğer yöntemlerden farklılıklar gösterir.

Mamografide daha yüksek kontrast çözünürlüğü sağlayan düşük enerjili X ışınları kullanılır. X ışını enerjisini belirleyen temel etkenler anot materyali ve pik tüp akım kilovoltajıdır (kVp). Anot materyali olarak radyografi cihazlarında K yörüngesindeki elektronların bağlanma enerjisi 69.5 keV olan Tungsten (W) kullanılırken mamografide genellikle Molibden (Mo) kullanılır. Molibdenin K yörüngesinde elektron bağlanma enerjisi 20 keV olup düşük enerjili karakteristik radyasyon üretilmesine olanak sağlar. Tüp akımı ise radyografideki yaklaşık 80-100 kVp aksine mamografide genel olarak 24-30 kVp olarak kullanılmaktadır.

Mamografideki uzaysal rezolüsyonun yüksek olmasına fokal spotun radyografik incelemelerde çeşitli vücut bölgelerine kullanılan 0.6 mm ve 1.2 mm yerine, klasik mamografide 0.3 mm ve magnifikasyon grafilelerinde 0.1 mm olarak kullanılması katkı sağlar. Ekspozür süresi radyografik incelemelerin (yaklaşık 0.01 saniye) aksine mamografide daha uzundur (1 – 1.5 saniye).

Mamografiyi diğer tüm yöntemlerden ayıran bir diğer özellik de çekim esnasında kompresyon uygulanıyor oluşudur. Kompresyonun pek çok faydası vardır. Bunlar genel olarak şöyle özetlenebilir. Memenin sabitlenerek hareketi önlenir, saçılma ve bulanıklık azalır, kontrast artar. Fibroglandüler doku dağıtılarak süperpozisyon azaltılır. Kompresyona dirençli sert dokular (genellikle maligniteler) daha iyi görüntülenir. Meme dokusunu daha ince ve homojen hale getirip kasete yaklaştırır, bu da uzaysal çözünürlüğü artırır (25,26).

### **2.8.1.2. Mamografi Cihaz Teknolojileri**

Mamografi cihazları ilk geliştirilen konvansiyonel cihazlar ve artık günümüzde yaygın olarak kullanılan dijital sistemler olarak iki gruba ayrılabilir. Konvansiyonel cihazlarda temel prensip X ışınının meme dokusu sonrasında kasete ulaşması ve film banyo sistemleriyle görüntü oluşturulması şeklindedir. Dijital sistemlerin ise esası X ışınının elektrik sinyaline çevrilerek görüntü oluşturulmasıdır. Dijital sistemler komputeze grafi (CR) ve dijital grafi (DR) olarak ikiye ayrılır.

Komputeze grafide dedektör sisteminde görüntü indirekt yolla oluşturulur. Yani X ışını önce ışığa sonra elektrik sinyaline çevrilir. X ışınları europium ile aktive

edilmiş baryum florobromidden oluşan fosfor plağına gelir. X ışınına maruz kalan fosfor kristallerinde elektron serbestleşir ve latent imaj oluşur. Daha sonra kırmızı lazer ile okuma gerçekleşir ve mavi ışık açığa çıkar. Bu da fotomultiplier tüplere ulaşır, burada güçlendirilerek sinyal dijitalize edilir ve görüntü bilgisayar ekranına aktarılır.

Dijital grafi ise X ışınlarını elektrik sinyaline çeviren yassı panel dedektörler ve elektrik sinyalini okuyan düzenek (ince film transistör, TFT) kullanılır. Elektrik sinyal oluşumuna göre direkt ve indirekt olmak üzere ikiye ayrılır.

İndirekt sistemde sintilatör ve amorf silikon (a-Si) dioddan oluşan yassı panel vardır. Sintilatör olarak fosfor talyum ile aktive edilen sezyum iyodür kullanılır. Direkt sistemde ise sintilatör bulunmaz; X ışını, ışığa dönüştürülmeden amorf selenyumlu fotokondüktör aracılığıyla direk olarak elektrik akımına çevrilir. Elektrik sinyali TFT tarafından okunur ve analog dijital çeviriciyle dijitalize edilir ve görüntü bilgisayar ekranına aktarılır.

Normal meme dokusuyla malign kitlelerin birbirine yakın opasitede olması ve süperpozisyonları engellemek amaçlı dijital mamografide son yıllarda klinik kullanıma yeni yöntemler girmiştir. Bunlar tomosentez ve kontrastlı mamografi uygulamasıdır (25-27).

### **2.8.1.3. Tomosentez**

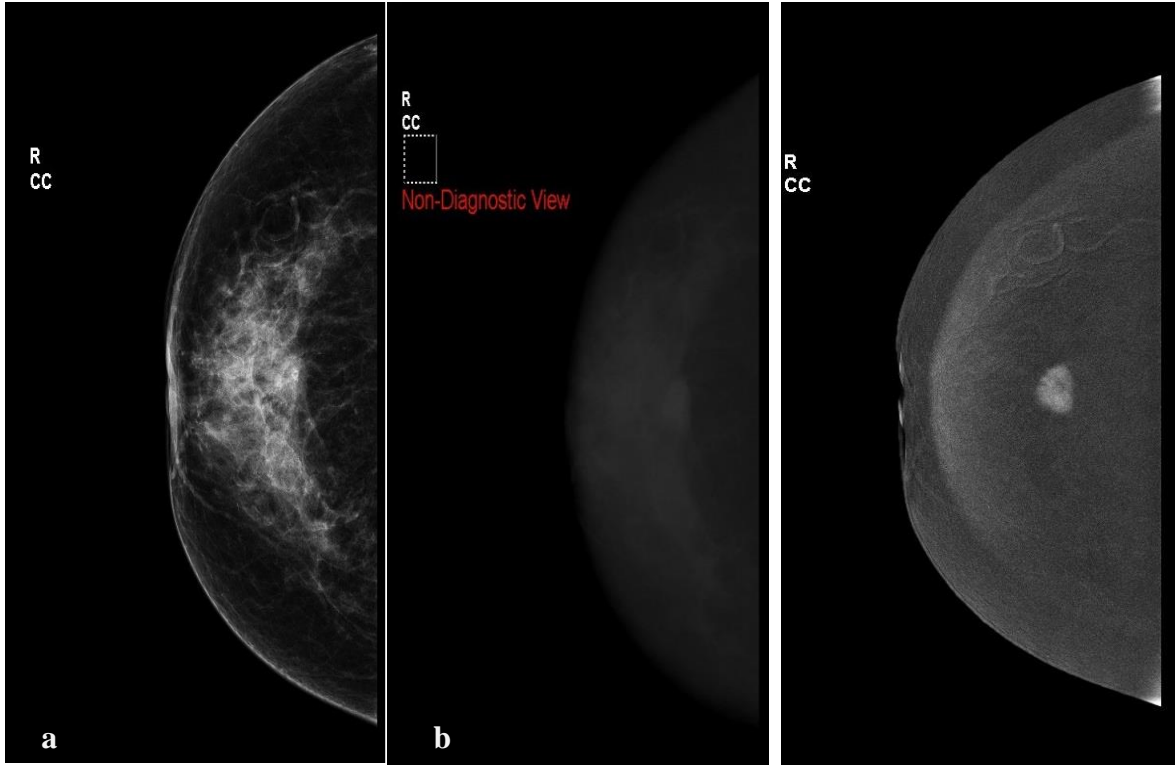
Tomosentez, daha sınırlı açılarla yapılan konvansiyonel tomografinin dijital mamografideki analogu olarak kabul edilebilir. Meme ve dedektör sabitken rutin mamografiden farklı olarak X ışını kaynağı hareketlidir. X ışını kaynağı bir ark boyunca üretici firmalar arasında farklılık gösteren belirli açıda (15-50 derece) hareket ederek kesit görüntüleri alınır ve rekonstrükte edilerek 3 boyutlu görüntüler oluşturulur. Bu şekilde süperpozisyonlar ortadan kaldırılarak meme kanseri saptamada duyarlılık ve özgüllük artar. Tomosentezin bir avantajı da daha az meme kompresyonu gerektirmesi nedeniyle hasta konforunun yüksek oluşudur. Tomosentez incelemesinde hasta dozu dijital mamografi dozuyla karşılaştırıldığında bir miktar artmaktadır (25,26).

#### 2.8.1.4. Kontrastlı Mamografi

Kontrastlı mamografi incelemesi tümör büyümesi sırasında oluşan anjiyogenez nedeniyle intravenöz yolla enjekte edilen iyotlu kontrast maddenin tümörü boyaması ve kontrast çözünürlüğünü artırması esasına dayanır. İki teknikte uygulanabilmektedir.

Seri (temporal) kontrastlı mamografide kontrast öncesi görüntü alınır ve ardından kontrast uygulanır. Bir dakika arayla aynı projeksiyonda seri görüntüler (3-5 adet) alınır. Daha sonra çıkarma işlemi yapılarak kontrastlanma gösterilir. Günümüzde tek projeksiyon görüntü alınması ve radyasyon dozunu artırması nedeniyle tercih edilmemektedir (25,26).

Kontrastlı spektral (dual enerji) mamografi uygulamasında kontrast madde enjeksiyonundan 2 dakika sonra meme rutin çekimdeki gibi komprese edilerek CC ve MLO grafiyer 5 dakika içinde çekilir. Çekimdeki farklılık aynı anda düşük (26-31 kVp) ve yüksek (45-49 kVp) enerjili X ışınları kullanılır. Düşük enerjili X ışını ile yapılan çekim standart mamografi görüntüsünü oluşturur (resim 2.1). Yüksek enerjili çekim (resim 2.1) kontrast tutulumu hakkında bilgi verir ve düşük enerjili görüntüyle çıkarma işlemi yapılarak kontrastlı rekombine görüntü oluşturulur (resim 2.2). Klinik değerlendirmede düşük enerjili görüntüler ve kontrastlı rekombine görüntü kullanılır. Damar dışına sızan kontrast madde yüksek kVp değerlerinde iyotun fotoelektrik absorpsiyon etkisine bağlı olarak X ışınını yüksek oranda absorbe ederek dedektöre ulaşan X ışını miktarını azaltır ve görüntü kontrastını oluşturur. Rutin mamografiye göre radyasyon dozu meme dokusuna göre değişkenlik göstermekle birlikte yaklaşık %20 oranında fazladır (28,29).



**Resim 2.1:** Düşük (a) ve yüksek enerjili (b) görüntü

**Resim 2.2:** Kontrastlı rekombine görüntü

### 2.8.2. Meme Ultrasonografisi

Ultrason (US), benign ve malign meme hastalıklarının teşhisi ve tedavisi için mamografiye oldukça faydalı yardımcı bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle 30 yaş altı hastalarda meme görüntülemeye ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir. Dens meme yapısı ve ek risk faktörleri olan kadınlarda, tarama meme US'sinin mamografide gizli olabilecek ek kanserleri tespit ettiği gösterilmiştir.

Gerçek zamanlı US inceleme, kistler ve solid meme kitleleri arasında ayırım yapmak; kitleleri benign, muhtemelen benign veya şüpheli olarak karakterize etmek için kullanılan sonografik özellikleri değerlendirmek için kullanılabilir. Meme görüntüleme için 4 cm veya 5 cm'ye kadar iyi doku penetrasyonu sağlayan, 10 MHz veya daha yüksek frekansla çalışan lineer yüksek frekanslı probalar kullanılmalıdır.

Doppler sonografi, gri skala US'de görüntülenen bir kitlenin vaskülaritesini değerlendirmek için kullanılır ve neredeyse anekoik olan bir kitlenin solid olup olmadığını belirlemede yardımcı olabilir.

Elastografi, lezyon morfolojisinden bağımsız olarak, bir lezyonun sertliğinin ölçümüdür. Genellikle kanserler sert olma eğilimindedir, oysa benign kitleler daha yumuşaktır. Elastogram, B-modu gri skala US görüntüleme ile karşılaştırıldığında sıklıkla bir kanserin daha büyük olduğunu gösterir, oysa benign bir kitlenin boyutunda gri skalada ve elastografik incelemede önemli bir fark yoktur.

Aksillanın değerlendirilmesi için US oldukça faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Lenf nodlarının morfolojisinin değerlendirilmesi ve US eşliğinde biyopsi yapılabilir.

ACR BI-RADS terminolojisinde US yöntemi için, ilerleyen kısımda detaylı bahsedilen mamografide olduğu gibi, 7 BI-RADS kategorisi tanımlanmıştır. Meme US inceleme bulguları için de mamografide olduğu gibi meme kompozisyonuyla başlayan; olası kitle şekli, oryantasyonu, kenar özellikleri ve ekojenitesini tanımlayan; eşlik eden kalsifikasyon, distorsiyon, cilt ödemi ve retraksiyonu gibi ek bulguların tanımlanmasını standardize eden raporlama formatı oluşturulmuştur (26,30).

### **2.8.3. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); T1 ve T2 sekanslar, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve intravenöz gadolinyum bazlı kontrast maddelerin uygulanmasından sonra dinamik kontrastlı (DCE) inceleme yöntemleri de kullanıldığında meme kanseri saptamada standart mamografi veya ultrasondan daha duyarlıdır. Meme MRG, meme lezyon morfolojisi ve kontrastlanma özelliklerini kullanarak yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sayesinde hem meme kanserini tespit eder hem de benign lezyonları ayırır. Kontrastsız MRG yöntemleri geliştirme aşamasındadır, ancak şu anda kanser tespiti için o kadar hassas değildirler. Hem Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) hem de Amerikan Kanser Derneği, ailede meme kanseri öyküsüne dayalı olarak yaşam boyu meme kanseri riski  $\geq$ %20 olan veya meme kanserine genetik yatkınlığı olan genç kadınlara meme MRG taramasını önermektedir.

İnvaziv meme tümörleri, periferlerinde bir neovaskülarite ile karakterizedir. Tümör anjiyogenezi, artmış perfüzyon ve anormal geçirgen endotel ile ilişkilidir; normal meme dokusuna kıyasla tümör dokusunun daha fazla ve hızlı

kontrastlanmasına yol açar. Sonuç olarak MRG, mamografide okült olabilen invaziv tümörleri ortaya çıkarır. MRG'nin invaziv meme kanserine duyarlılığı son derece yüksek olup %90'ın üzerindedir. Ancak MRG'de kontrastlanma artışı birçok benign durumda da görülebilmektedir; bu nedenle MRG'nin özgüllüğü yaklaşık %80 ile %90'dır.

Meme maligniteleri genellikle DCE MRG'de IV bolus gadolinyum kontrast madde enjeksiyonundan sonra hızla parlaklaşır. Daha sonraki aşamada, kontrast madde, tümör içindeki fibrotik/nekrotik kısımlar ve normal fibroglandüler doku dahil olmak üzere çeşitli dokulara yayılırken, genellikle tümör içindeki kanser hücrelerinden oluşan yoğun hücresel kısımlardan yıkanır. Buna karşılık, tipik benign lezyonlar daha zayıf veya yavaş kontrastlanma gösterirler. ACR BI-RADS 2013 klavuzunda DCE MRG uygulamasında kinetik eğri oluşturulması önerilmiştir. Burada ilk faz; bolus enjeksiyondan sonraki ilk 2 dakikadaki kinetik eğrinin bir açıklaması olarak tanımlar ve üç tipte sınıflandırır: yavaş (göreceli kontrastlanma %50'den az), orta (göreceli kontrastlanma %50-%100) ve hızlı (göreceli kontrastlanma >%100). İlk 2 dakikadan sonra geç kontrast fazı; sinyalin erken zaman noktasındakiyle karşılaştırılmasıyla üç tipte sınıflandırılır: tip 1 persistan (sinyal > %10 artar), tip 2 plato (sinyal değişimi  $\pm$  %10 içinde) ve tip 3 yıkanma (sinyal >%10 azalır). Malign lezyonlar genellikle tip 3 ve tip 2 patern gösterirken benign lezyonlar çoğunlukla tip 1 patern göstermektedirler.

ACR BI-RADS terminolojisinde MRG yöntemi için de tıpkı mamografi ve US için tanımlandığı gibi 7 BI-RADS kategorisi tanımlanmıştır. Farklı olarak BI-RADS 4 kategorisi MRG için alt gruplara ayrılmamaktadır. Meme MRG inceleme bulguları için de mamografide olduğu gibi meme kompozisyonuyla başlayan; zemin kontrastlanmasını; olası fokus, kitle ve kitlesel olmayan kontrastlanma bulgularının şekli, kenar, dağılım ve kontrastlanma özelliklerini tanımlayan; eşlik eden distorsiyon, cilt ödemi, retraksiyonu, kas ve göğüs duvar invazyonu gibi ek bulguların belirtildiği şema oluşturulmuştur (28,31).

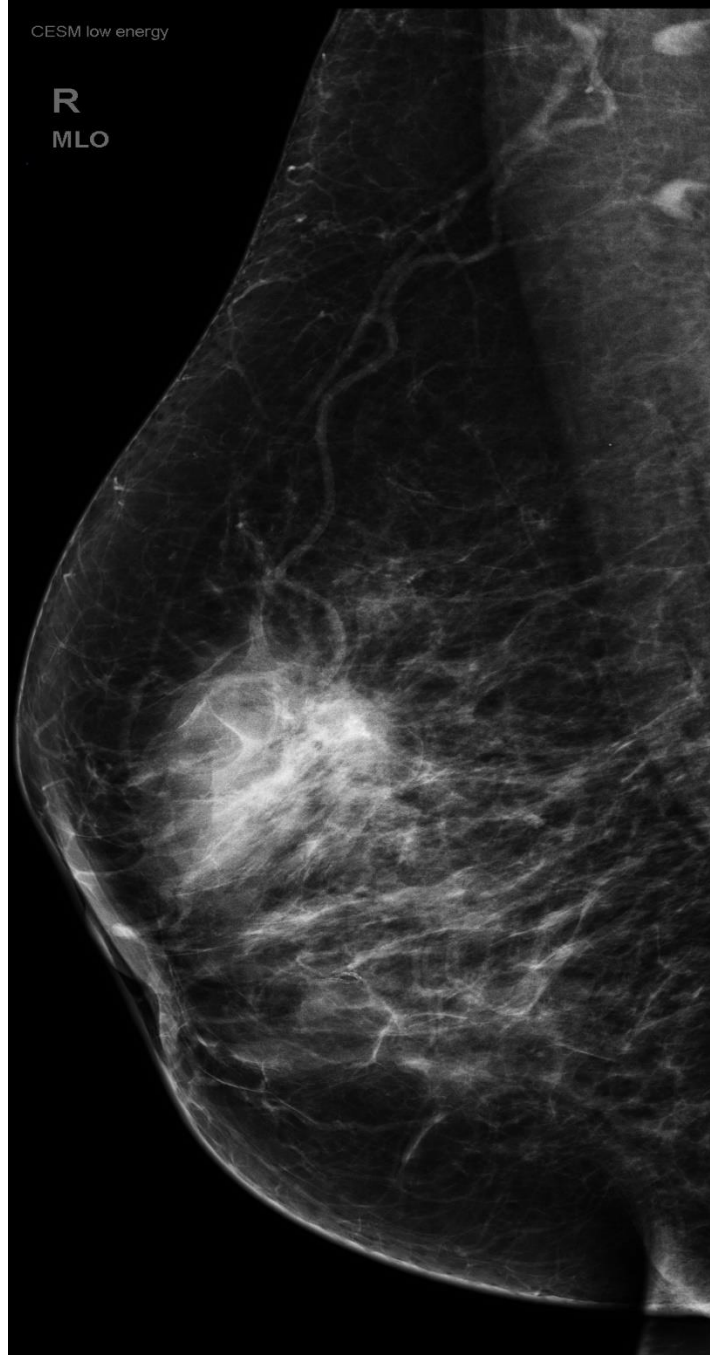


## 2.9. Normal Mamografi Görüntü Özellikleri

Mamografi; yağ, fibroglandüler doku ve karsinom gibi farklı meme dokusu tipleri arasındaki x-ışını zayıflamasındaki farklılıkları kullanarak görüntü kontrastı sağlar. Mamografide kullanılan daha düşük enerjili X ışınlarıyla (yaklaşık 24-30 keV) oluşan fibroglandüler doku ve karsinom arasındaki zayıflama farkı, 80 keV X ışını kullanan standart radyografilere göre daha belirgindir. Yağ dokusu, X ışınlarına karşı en az yoğun olanıdır ve mamografide radyolüsen (siyah) görünür. Fibroglandüler doku, kas ve lenf düğümleriye yağ dokusuna göre daha yoğundur ve mamografide radyoopak (beyaz) görünür. Kanserler ve sıvı içerikli kistler, normal fibroglandüler dokudan daha yoğun ve daha radyoopak olabilir. Kalsifikasyonlar ve klips gibi metalik materyaller, mamografideki tüm yapıların en parlak olanıdır (32).

Mamografik incelemede iki temel pozisyon vardır: Kraniyokaudal (CC) ve medyolateral oblik (MLO).

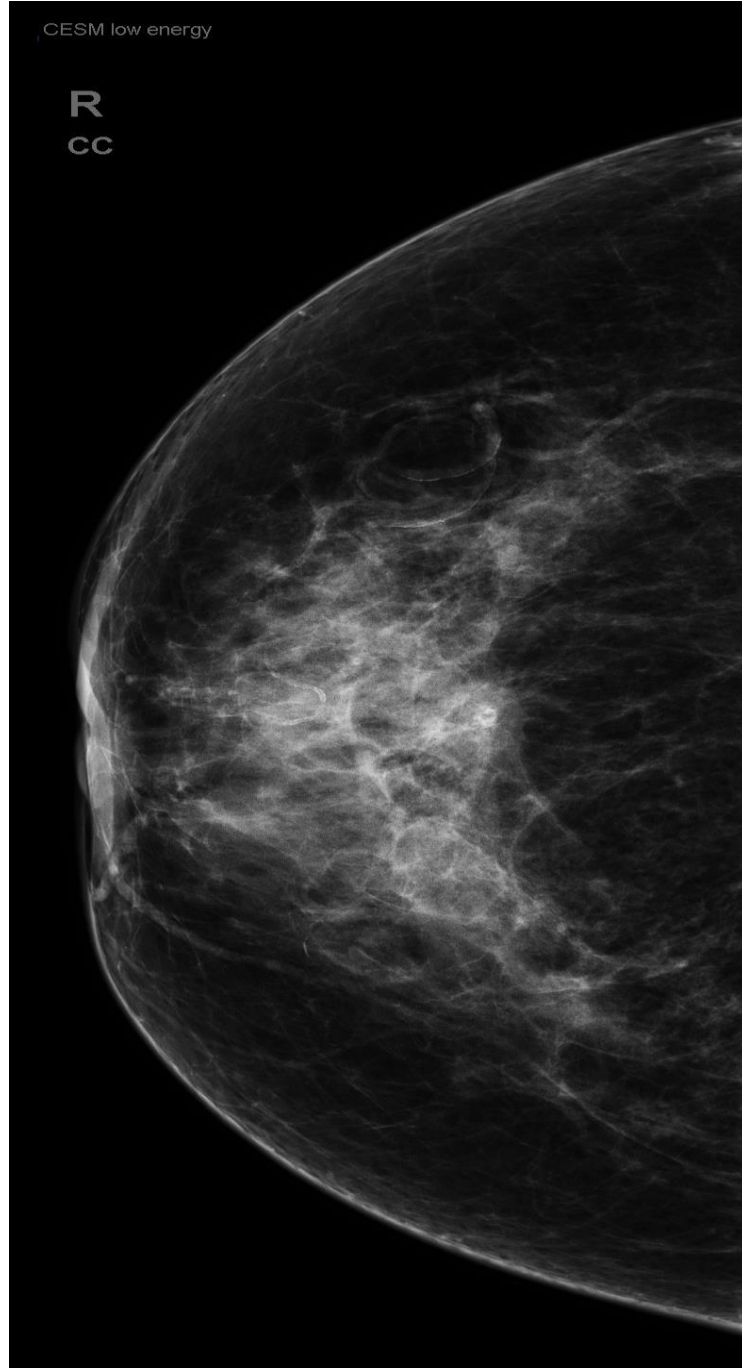
Doğru pozisyonda çekilmiş MLO mamogramda pektoralis kası göğüs duvarına yakın retrogländüler yağın arkasında içbükey beyaz bir yapıdır (resim 2.3). Uygun çekilmiş bir MLO grafide pektoral kas alt konturu yaklaşık meme başı hizasında olmalıdır. Meme alt kenarıyla göğüs duvarı birleşimi görüntüye dahil olmalıdır. Meme başından pektoral kasa doğru dik olarak hayali çekilen çizginin üst kısmı memenin üst yarısını, alt kısmı ise alt yarısını temsil eder. Aksillada normal lenf nodları, radyolüsen yağlı hilusu olan, keskin kenarlı, oval veya lobüle yoğun beyaz kitlelerdir. Genellikle aksillada ve damarlar boyunca memenin üst dış kadranında bulunurlar. Ayrıca memenin herhangi bir kadranında daha az sıklıkla olmakla birlikte normal olarak bulunabilir ve normal meme içi lenf nodu olarak adlandırılır. Bir kitlenin meme içi lenf nodunu temsil edip etmediğinden emin değilseniz, bir tomosentez dilimi veya mamografik büyütme görüntüleri yağlı hilusu görüntülemeye yardımcı olabilir veya ultrasonografi, lenf nodunun ekojenik yağlı hilusunu ve hipoekoik korteksini gösterebilir.



**Resim 2.3:** MLO pozisyonda mamografi örneği

Doğru pozisyonda CC projeksiyonda, pektoralis kası göğüs duvarı yakınında yarım ay şeklinde veya bant benzeri bir yoğunluk oluşturur (resim 2.4). Retroglandüler yağ kasın önünde yer alır ve beyaz glandüler doku yağın önünde yer alır. Meme başından pektoral kasa doğru dik olarak hayali çekilen çizginin üst kısmı memenin dış yarısını, alt kısmı ise iç yarısını temsil eder. CC görüntüde göğüs duvarına yakın medyal memede sadece yağ dokusu olmalıdır. Tek normal istisna, CC görünümünde

medyal göğüs duvarını saran ve kitle ile karıştırılmaması gereken sternalis kasıdır. CC'de mediyal meme dokusu, MLO'da ise kitlelerin en sık yerleştiği üst dış kadran ve aksiller kuyruk daha iyi izlenir (32,33).



**Resim 2.4:** CC pozisyonunda mamografi örneği

## 2.10. Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemine Göre Meme Yoğunluğu Sınıflandırması

Meme yoğunluğu, meme hacminin ne kadarının beyaz glandüler doku ile dolduğunu açıklayan mamogramın önemli bir özelliğidir. Mamogramda meme fibroglandüler dokusu beyaz, yağ siyahtır. Kadınların memelerinde genetik olarak değişen oranlarda glandüler doku ve yağ dokusu vardır. Yoğun memenin tanımı, çok sayıda glandüler meme dokusu içeren ve mamogramda çoğunlukla beyaz görünen memedir. Yoğun memenin tersi, mamogramda çoğunlukla siyah görünen yağlı memedir. Mamogramdaki meme yoğunluğunun, memenin fizik muayenede ne kadar sert veya yumuşak hissettiğiyle çok az ilişkisi vardır.

Amerikan Radyoloji Koleji'nin (ACR) Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (Breast Imaging Reporting and Data Systems, BI-RADS) (34) sözlüğü, mamogramlardaki meme yoğunluğunu dens, dens heterojen, dağınık fibroglandüler ve tama yakın yağ replasmanı paterni şeklinde dört gruba ayırır. 2004'ten 2013'e kadar, yoğunluk memenin mamogramda alan olarak ne kadarının dens veya beyaz görüldüğüne göre tanımlandı. Dens, hacimce  $>75$  ile  $100$  yoğun doku, dens heterojen  $51$  ile  $75$  yoğun, dağınık fibroglandüler  $26$  ile  $50$  yoğun ve tama yakın yağ replasmanı paterni hacimce  $<25$  yoğun olarak tanımlandı. Dens ve dens heterojen patern, mamografinin duyarlılığını düşürmektedir. Çünkü meme kanseri ve mikrokalsifikasyonlar da mamogramda beyazdır ve glandüler dokunun yoğun beyaz normal arka planı bunları gizleyebilir.

2013'te yayınlanan BI-RADS'ın beşinci baskısı, artık meme yoğunluğunu çeyrek sistemde tanımlamamaktadır. Bunun yerine, dens ve dens heterojen, mamogramda kanseri gizlemek için yeterli meme dokusu olup olmadığını tanımlar. Bu nedenle, dens heterojen olarak tanımlanan glandüler doku arka planı, mamogramda hacimce  $50$ 'den daha az olabilir, ancak bir kanseri gizleyecek kadar yoğun doku içerir. Mamografi raporunda, radyologlar meme yoğunluğunu tanımlar, böylece sevk eden doktorlar memenin ne kadar beyaz görüldüğünü ve radyologun kanseri dışlama konusunda ne kadar emin olduğunu bilirler.

Memenin normalde genç yaşta yoğun olduğunu ve glandüler doku normalde

yağa dönüştüğü için zamanla yoğunluğunun azaldığını bilmek önemlidir. Genç kadınların çoğunlukla glandüler göğüsleri vardır ve mamogramları genellikle denstir veya beyazdır. Kadınlar yaşlandıkça, fibroglandüler dokuları siyah olan yağa dönüşür ve bu nedenle mamogramları giderek daha koyu (yağlı) hale gelir. Kalan glandüler doku miktarı kadından kadına değişir ve genetik, doğum öyküsü ve ekzojen hormon replasman tedavisine bağlıdır. Meme yoğunluğundaki normal artışlar, hormonlarına yanıt olarak fibroglandüler dokudaki artış nedeniyle hamile ve emziren kadınlarda veya ekzojen hormon replasman tedavisine başlayan kadınlarda görülür (32,34).

### **2.11. Sistematik Yaklaşımla Mamografi Değerlendirmesi**

Birçok araç radyoloğun mamogramları doğru bir şekilde yorumlamasına yardımcı olur. Bunlardan ilki, hastanın risk faktörleri, test öncesi kanser olasılığı ve herhangi bir ele gelen kitle veya hasta şikâyetlerini içeren meme öyküsü ve fizik muayene bulgular formudur. Geçmiş sayfası, hastanın klinik meme biyopsisi öyküsünü ve varsa eski cerrahi bilgilerini içermelidir. Mamografi teknisyeni ya da yardımcı sağlık personeli genellikle hastayla görüşür ve elle tutulur herhangi bir bulgunun (kitleler, nevüsler, biyopsiler, yara izleri veya implantlar) yerini diyagramda işaretler. Memedeki bulguların pozisyonları genellikle meme dört kadrana (üst iç, üst dış, alt iç, alt dış) ayrılarak işaretlenir.

Radyolog daha sonra her filmin sistematik bir incelemesini başlatır. Radyolog önce görüntüleri iyi konumlandırma, kontrast ve sıkıştırma açısından değerlendirir. Daha sonra simetrik olması gereken sol ve sağ meme arasındaki simetri için dens meme dokusuna bakar. Bir kitle veya distorsiyon olup olmadığını görmek için mamogramın en opak veya en yoğun kısmına bakar.

Radyolog, glandüler dokunun yağ ile birleştiği tüm kenarlarını inceler. Glandüler doku kenarı boyunca anormal bulgular, dokunun "çekilmesi" veya bağlanması (çadır işareti) veya glandüler doku kenarı boyunca dışarı çıkan kitleleri içerir. Radyolog, bir kitleye işaret edebilecek kalınlaşma veya retraksiyon için cilt/meme/areolar kompleksine bakar. Daha sonra radyolog, retroareolar bölgeyi, aksilla, retroglandüler yağ, film kenarındaki meme dokusunu ve cildi normal olarak inceler. Radyolog daha sonra bir büyüteç lens (ekran filmli mamografiler) veya

elektronik bir büyüteç (dijital mamogramlar) vasıtasıyla zikzak/şerit yöntemini kullanarak mamografide kalsifikasyon aramasını tamamlar. Radyolog daha sonra değişiklikleri değerlendirmek için yeni filmleri aynı kalitedeki eski filmlerle karşılaştırır. Radyolog, bilgisayar destekli tanı (computer aided diagnosis, CAD) sistemi tarafından mamografilerde işaretlenen bulguların ikinci bir değerlendirmesini de kullanabilir (32,34).

### **2.11.1. Görüntülerin Kalitesi ve Meme Doku Yoğunluğu Dengesi**

İlk adım, bilateral MLO görüntüler, bilateral CC görüntüler ve varsa ek görüntüler dâhil olmak üzere tüm mamografi seti ekrana dizilir. İlk olarak, radyolog iyi kalite için mamografik tekniğe bakar ve ardından memenin tümünün görüntüye dâhil olup olmadığını belirtir. İki meme arasındaki ve bir meme içindeki meme dokusu yoğunluğu değerlendirir.

Mamografide anormal bir bulgu tespit etmek için iki meme arasındaki simetriyi kontrol etmek esastır. Normal meme dokusu genellikle simetriktir ve anormal bir lezyon asimetri doğurur. Ancak, normal meme dokusu bazen asimetriktir, yani bir memede diğerinden daha fazla normal glandüler doku bulunabilir. Normal asimetri, bir tarafta diğerinden daha fazla olan normal meme dokusu hacminden oluşur. CC ve MLO görüntülerde glandüler asimetri yayılmalı ve bir kitle gibi görünmemelidir. Normal asimetri, biyopsi ile bir memeden fibroglandüler dokunun çıkarılması nedeniyle de kaynaklanabilir.

Normal asimetride şüpheli kalsifikasyonlar, spikülasyonlar veya ele gelen kitleler olmamalıdır, eski çalışmalarla karşılaştırıldığında stabildir ve fibroglandüler dokudan oluşur. Bir asimetri; palpe edilebilirse, şüpheli kalsifikasyonları veya spikülasyonları varsa, yeniyse veya bir kitleyse anormal olabilir veya kansere işaret edebilir.

Mamografilerin opak kısımları kitleleri gizleyebilir. Radyologlar kitleleri çevreleyen dokudan daha beyazsa veya koyu renkli yağa karşı yuvarlak veya sivri uçlu bir kitle kenarı varsa görebilirler. Radyolog bir projeksiyonda kitle görürse diğer

projeksiyonda kitleyi arar. Bulgu iki projeksiyonda da görülürse kitle veya odak asimetrisi olarak kabul edilir. Yalnızca bir projeksiyonda görülüyorsa, buna asimetrik dansite denir (32,34).

### **2.11.2. Hedefli Arama: Anatomik Yapılar**

Genel mamografi ilk izlenimde normalse, radyolog her mamografiye ayrı ayrı daha yakından bakacaktır. Bu süreçte anatomik yapıların morfolojisine, anormal dansite ve kalsifikasyonların varlığına dikkat eder. Glandüler doku kenarı, meme başı ve areolar kompleks, retroareolar bölge, cilt ve aksilla kontrol edilecek anatomik yapılardır.

Normal glandüler doku kenarları yağ ile ara yüz oluşturur. Normal fibroglandüler doku konisini tipik olarak bir yağ tabakası çevreler. Sistematik incelemenin bir parçası olarak radyolog, herhangi bir kitle bulunmadığından emin olmak için glandüler dokunun etrafındaki yağı kontrol eder. Glandüler kenardaki veya meme dokusundaki kitleler, yağı çekebilir.

Meme ucunun dışa dönük olup olmadığını görür ve retroareolar bölgedeki kanalların ve damarların yapılarını gözden geçirir. En az bir mamografik görüntüde meme başı profilden görülmelidir. Meme başı profilde değilse retroareolar bölgeyi kaplayabilir ve retraksiyon yaratan bir kitleyi gizleyebilir. Herhangi bir görünümde meme başı profilde görünmüyorsa meme ucu profilde olacak şekilde mamografi tekrarlanmalıdır. Yeni meme başı inversiyonu, retroareolar kanser için endişe vericidir ve bir inceleme yapılmasını gerektirir.

Normal meme derisi mamografide yaklaşık 2 mm ile 3 mm kalınlığındadır ve normal deri altı yağ koyu renklidir. Cilt memenin her tarafında pürüzsüz olmalı ve içeri çekilmemelidir. Karşı tarafa asimetrik olan 3 mm'den fazla cilt kalınlaşması anormaldir ve özellikle subkutan dokuda dansite artışı, ince lenfatikler ve bağlarda kalınlaşma ve trabekülasyon kanserden kaynaklanan meme ödemi için endişe vericidir.

Aksilla normalde mamografide yağlı hilus içeren düz oval şekilli veya fasulye şekilli kitleler olan lenf nodlarını içerir. Büyüyen, yoğunlaşan, yuvarlaklaşan ve yağlı

hiluslarını kaybeden lenf nodları lenfadenopatiyi temsil ederler ve anormaldirler.

Aksiller meme dokusu normal bir varyanttır ve aksilladaki meme dokusundan oluşur. Toraks duvarı boyunca aksilladan karına uzanan normal meme başı çizgisi boyunca gelişir. Aksiller meme dokusu nadiren ek bir meme başına sahip olabilir. Aksilladaki kitleler, normal lenf nodlarını veya aksiller meme dokusunu taklit edebilir. Aksilladaki herhangi bir kitle dikkatle incelenmelidir (32,34).

### **2.11.3. Hedefli Arama: Tehlikeli Bölgelerde Anormal Yoğunluk**

İkinci hedef, tehlikeli bölgeler olarak söz edilebilecek yerlerdeki anormal dansitelerdir. Bunlar, memede özel olarak anılmayı ve ikinci bir bakışı hak eden birkaç yeri içerir. Tehlikeli bölgeler medyal meme, retroglandüler yağ ve film kenarı olarak söylenebilir.

Memenin medyal kısmı genellikle zamanla daha yağlı hale gelir. Memenin bu kısmındaki dansiteler dikkatle incelenmelidir çünkü burada genellikle sadece yağ bulunur. Tek istisna, göğüs duvarına yakın CC görüntüsünde görülen normal sternalis kasıdır. İkinci bir tehlike bölgesi, normal fibroglandüler doku konisi ile göğüs duvarı arasındaki retroglandüler yağdır. Glandüler doku ile pektoralis kası arasındaki bölge, yine sternalis kası olan tek istisna dışında sadece yağ içermelidir. Buradaki herhangi bir kitle anormaldir. Üçüncü tehlike bölgesi, göğüs duvarındaki film kenarıdır. Burada, bir kitle kenarının ucu veya spikülasyonlar görüş alanına zar zor girebilir ve olası bir tümörün mamografide tam olarak görüntülenmediğini düşündürebilir. Bu durumlarda kitleyi ek mamografik görüntülerle göstermek gereklidir (32,34).

### **2.11.4. Hedefli Arama: Kalsifikasyonlar**

Son ve en zorlu hedef kalsifikasyonlardır. Kalsifikasyonlar standart görüntülerde tanımlanamayacak kadar küçük olabileceğinden radyoloğun bir büyüteç merceğe (ekran filmi çalışmaları için) veya elektronik bir büyütece (dijital mamografi için) ihtiyacı vardır. Ekran filmi mamografisi için radyolog, gerektiğinde mamografinin siyah kısımlarını aydınlatmak için sıcak bir ışık kullanır. Dijital film



görüntülerinde kalsifikasyonları görmek için en uygun pencere ayarında ve yeterince yüksek bir büyütmede filmin tüm bölümleri incelenir (32,34).

#### **2.11.5. Güncel ve Eski Filmlerin Karşılaştırılması**

Radyolog daha sonra, yeni gelişen dansiteleri kontrol etmek veya ilerleyici değişiklikleri aramak için mevcut mamografi aynı kalitedeki eski filmlerle karşılaştırır (32,34).

#### **2.11.6. Bilgisayar Destekli Tanısal Programların Kullanımı**

CAD kullanılıyorsa, bu mamografinin ilk incelemesinden sonra yapılır. Bilgisayar tarafından sağlanan işaretler ikinci bir bakış işlevi görmelidir. Radyolog şüpheli bir bulgu görürse, CAD ne derse desin bu bulgu üzerinde çalışılmalıdır çünkü CAD, radyoloğun gördüğü bazı kanserleri gözden kaçıırır (32).

#### **2.11.7. Ek Görüntüleme**

Tanısal mamografide, radyologlar üç yaygın senaryoda ek mamografik görüntüler kullanırlar: gerçek bir lezyon ile toparlanma artefaktı arasında ayırım yapmak, bulguları "görmesi zor" konumlarda görselleştirmek ve gerçek bir lezyonu karakterize etmek. Tomosentez de bu senaryolarda faydalıdır. İngiltere'den yapılan büyük bir çalışma (35), distorsiyon/asimetri için tek başına 2D ile karşılaştırıldığında tomosentez için daha yüksek bir özgüllük eğilimi göstermiştir, çünkü tomosentez ya örtüşen doku ya da altta yatan bir kitle göstermiştir.

Tomosentez, 1 mm kalınlıkta yapılandırılmış görüntü kesitleri sağlar. Meme dokusunun iç yapısı hakkında daha fazla ayrıntı sağlamaya yardımcı olabilir, standart mamografideki lezyon kenar ve şekil özelliklerinin net bir şekilde tasvir edilmesini engelleyen üst üste binen dokular nedeniyle oluşan güçlüğü üstesinden gelir.

Ek projeksiyon görüntülerin kullanmanın yaygın bir nedeni de yalnızca CC veya MLO grafide görünen bulgunun araştırılmasıdır. Spesifik olarak, radyolog, ortogonal görünümde onaylanmayan bir bulgu görür ve ek özel mamografik görüntüler alarak bulgunun gerçek olup olmadığını belirler. Bu ek görüntüler medyolateral (ML) veya lateromedyal (LM), mediyal abartılı CC (XCCM), lateral

abartılı CC (XCCL), rolled mediyal (RM), rolled lateral (RL) gibi ek projeksiyonlar; spot kompresyon ve magnifikasyon filmleridir (32,34,35).

### **2.11.8. Mamografi ile Gözden Kaçan Meme Kanseri**

Mamografide kanserin saptanamaması mamografi tekniği, radyoloğun deneyimi, meme tümörünün morfolojisi ve meme yoğunluğu gibi çeşitli faktörlerin sonucudur. Meme kanserlerinin yaklaşık %10 ila %15'i, iyi görüntülerde bile mamografik olarak gizlidir ve en iyi ellerde mamografide tespit edilmeyecektir.

Mamografide gözden kaçan kanserler birkaç tipte kategorize edilebilir. İlk olarak, tümör, üzerinde görüntülediği mamografik arka planda saptanamayan bir morfolojiye sahip olabilir ve bu nedenle mamografik olarak gizlidir. İkincisi, tümör, görünür ancak herhangi bir radyoloğun kanser olarak değerlendirilmesi için eşğin altında olan bulgular gösterebilir. Bu tür bulgular nonspesifik olarak adlandırılmıştır ve örnekleri, normal fibroglandüler doku adacıklarını, birkaç benign görünen kalsifikasyonu veya kanseri temsil etmeyen birçok benign görünen kitleyi düşündüren mamografik bulguları içerir. Üçüncüsü, tümör, kanseri temsil eden ancak hemen göze çarpmayan atipik bulgular gösterebilir. Bunlar tek bir dilate kanal, yeni gelişen bir asimetri gibi daha az yaygın olan diğer meme kanseri bulgularıdır. Dördüncüsü, meme kanseri için klasik olan belirtiler mamografide mevcut olabilir, ancak tanı sırasında ya algılanmamıştır ya da yanlış yorumlanmıştır (32).

### **2.12. Mamografik Bulguların BI-RADS 2013'e Dayalı Raporlanması**

ACR tarafından geliştirilen BI-RADS (34) standartlaştırılmış meme görüntüleme terminolojisi sağlar. Bu sistem, standart bir rapor organizasyonu, değerlendirme yapısı ve mamografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme için bir sınıflandırma sistemi sağlar. BI-RADS, radyologların meme görüntüleme bulgularını kısa ve öz bir derlemesini sağlayarak ilgili hekime nihai bir değerlendirme ve belirli bir eylem planı ile açık ve tutarlı bir şekilde iletmelerini sağlar. Mamografi için BI-RADS 2013 terminolojisi Tablo 2.4'te gösterilmektedir. Radyologların çalışma hakkındaki nihai izlenimleri, BI-RADS kategori 0'dan 6'ya kadar kategorilere ayrılmıştır (Tablo 2.5). İlk BI-RADS kategorisi, kategori 0, tarama mamografisi

sonrası geri çağrılmalar için veya bir vakanın sonunda nihai bir değerlendirme yapmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunda kullanılır. Kategori 1 normal mamografiler, kategori 2 herhangi bir işlem gerektirmeyen benign bulgular için kullanılır. Kategori 3, malignite olasılığının %2 veya daha az olduğu düşünülen ve kısa aralıklı (6 aylık) takip mamografisi ve 2 yıllık takibin uygulanabileceği bulgular için kullanılır. Spesifik olarak, bu kategori sıklıkla soliter bir grup yuvarlak veya noktasal benign kalsifikasyonlar, kalsifiye olmayan iyi sınırlı soliter kitle veya başka ilişkili mamografik anormallik olmayan bir asimetri için kullanılır. Kategori 4, biyopsinin önerildiği çok çeşitli bulguları kapsar. Biyopsi gerektiren ancak kanser için sırasıyla düşük, orta veya yüksek şüphe olan lezyonlar için 4A, 4B ve 4C olarak alt kategorilere ayrılabilir. Kategori 5 %95 veya daha fazla kanser olasılığı olan mamografik bulgular için ayrılmıştır. Kategori 6, cerrahi veya kemoterapi gibi kesin tedaviden önce bilinen bir doku tanısı olan kanserler için tasarlanmıştır (34,36).

**Tablo 2.4:** ACR BI-RADS Mamografi Sözlüğü Terimleri ve Sınıflandırma Şeması (34)

<b>MEME YAPISI</b>	<b>Şüpheli Morfoloji</b>
Tama yakın yağ replasmanı	Amorf
Dağınık fibroglandüler	Kaba heterojen
Dens heterojen	İnce pleomorfik
Dens	İnce lineer veya ince lineer dallanma
<b>KİTLELER</b>	<b>Dağılım</b>
<b>Şekil</b>	Dağınık
Oval	Bölgesel
Yuvarlak	Kümelenmiş
İrregüler	Lineer
<b>Kenar Özellikleri</b>	Segmental
İyi Sınırlı	<b>YAPISAL DİSTORSİYON</b>
Gizlenmiş	<b>ASİMETRİ</b>
Mikrolobule	Asimetri
Belirsiz	Global asimetri
Spiküler	Fokal asimetri
<b>Dansite</b>	Yeni gelişen asimetri
Yüksek dansite	<b>MEME İÇİ LENF NODU</b>
Eş dansite	<b>CİLT LEZYONLARI</b>
Düşük dansite	<b>SOLİTER DİLATE DUKTUS</b>
Yağ içerikli	<b>İLİŞKİLİ ÖZELLİKLER</b>
<b>KALSİFİKASYONLAR</b>	Cilt retraksiyonu
<b>Tipik olarak Benign</b>	Meme başı retraksiyonu
Cilt	Cilt kalınlaşması
Vasküler	Trabeküler kalınlaşma
Kaba veya "patlamış mısır gibi"	Aksiller lenfadenopati
Büyük çubuk şekilli	Mimari bozulma
Yuvarlak	<b>LEZYON YERİ</b>
Halka	Taraf
Distrofik	Kadran ve saat hizası
Kalsiyum sütü	Derinlik
Sütür	Meme başına uzaklık

**Tablo 2.5:** ACR BI-RADS Kod Değerlendirme Kategorileri (34)

BI-RADS Kategorisi	Tanım	Malignite Olasılığı	Klinik Yönetim Önerisi
0	Yetersiz		Ek görüntüleme ve/veya önceki muayene(ler) ile karşılaştırma için geri çağırma
1	Negatif	%0	Rutin mamaografi taraması
2	Benign	%0	Rutin mamaografi taraması
3	Olası Benign	>%0 ile ≤%2	Kısa aralıklı (6 aylık) takip mamografisi
4A	Malignite şüphesi	>%2 ile ≤%10	Biyopsi
4B	Malignite şüphesi	>%10 ile ≤%50	Biyopsi
4C	Malignite şüphesi	>%50 ile <%95	Biyopsi
5	Büyük Olasılıkla Malign	≥%95	Biyopsi
6	Biyopsi Sonucu Malignite		Klinik olarak uygun olduğunda cerrahi eksizyon

### 2.13. Meme Kanserinin Mamografi Bulguları

Radyologlar, tümör dokusu normal fibroglandüler/yağlı arka plandan farklı bulgular ürettiğinde meme kanserini tespit edebilir. Meme kanserinin yaygın mamografik bulguları arasında pleomorfik, ince dallanan ve amorf kalsifikasyonlar; spiküle kitleler, kalsifikasyon içeren kitleler, yuvarlak kitleler veya parankimal distorsiyon yer alır. Daha az görülen mamografik kanser belirtileri arasında fokal asimetri, yeni gelişen asimetri, meme ödemi, lenfadenopati, tek dilate kanal yer alır.

Meme kanserlerinin %10 ila %15'i mamografik olarak gizlidir, bu da meme kanserinin var olduğu ancak mamografinin normal olduğu anlamına gelir. Yoğun fibroglandüler arka plan dokusu, kanserlerin %30 ila %50'sini gizleyebilir (34,36).

### 2.13.1. Kalsifikasyonlar

Mamografide görülen kalsifikasyonlar BI-RADS 2013 terminolojisinde tipik olarak benign ve malignite açısından şüpheli olarak sınıflandırılmıştır. Benign grupta cilt kalsifikasyonları; arter duvarındaki kalsifikasyonu temsil eden iki paralel kalsifiye çizgi şeklinde karakteristik bir görünümüne sahip olan vasküler kalsifikasyonlar; genellikle fibroadenomlarda olan kaba ya da patlamış mısır şekilli 2-3 mm den büyük kalsifikasyonlar; sekretuar hastalık, duktus ektazisi ve plazma hücreli mastitte görülen çubuksu dens kalsifikasyonlar; asinüsler içinde yerleşmiş yuvarlak (0,5 – 1 mm) ve punktat (<0,5 mm) kalsifikasyonlar; santrali daha lüsen halka ya da yumurta kabuğu şekilli yağ kisti veya yağ nekrozunda görülebilen kalsifikasyonlar; cerrahi, travma ya da radyoterapi sonrası görülebilen distrofik kalsifikasyonlar; lateral görüntülerde seviyelenme gösteren kalsiyum sütüne ait kalsifikasyonlar; cerrahi sahadaki sütür kalsifikasyonları yer almaktadır.

Malignite açısından şüphe uyandıran kalsifikasyonlarsa aşağıdaki tabloda yer alan amorf, kaba heterojen, pleomorfik, ince lineer ve lineer dallanma gösteren kalsifikasyonlardır.

**Tablo 2.6:** Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemine Dayalı Kalsifikasyonların Şüpheli Morfolojisi (34)

İsmlendirme	Morfoloji	Boyut	Malignite olasılığı
Amorf	Küçük ve/veya puslu görünüm, partikül şekli belirlenemez		%21
Kaba heterojen	Düzensiz şekilli, göze çarpan kalsifikasyon	0.5 - 1 mm	%13
İnce pleomorfik	Düzensiz şekilli, amorf tan daha belirgin	<0.5 mm	%29
İnce lineer ya da ince lineer dallanan	İnce, doğrusal, düzensiz	<0.5 mm	%70

Kalsifikasyonların dağılımı hakkında ise BI-RADS terminolojisinde 5 grup yer almaktadır. Meme boyunca dağılmış difüz kalsifikasyonların malignite olasılığı taşımadığı belirtilmiştir. Bölgesel kalsifikasyonlar 2 cm'den büyük bir bölgede dağılmış olarak tanımlanmıştır ve %26 oranında malignite riski taşıdığı bildirilmiştir. Küme yapmış kalsifikasyonlar 2 cm'den küçük bir bölgede dağılmış en az 5 adet olarak tanımlanmıştır ve %31 oranında malignite riski taşıdığı bildirilmiştir. Bir çizgi boyunca yerleşmiş lineer kalsifikasyonların %60 ve bir meme segmentiyle sınırlı segmental kalsifikasyonların ise %62 malignite riski taşıdığı belirtilmiştir.

DKİS, papiller karsinom, invaziv duktal karsinom sıklıkla kalsifikasyon içerirken lobuler in situ ve invaziv karsinomlar nadiren kalsifikasyon içermektedirler (34,36).

### **2.13.2. Kitleler**

ACR BI-RADS sözlüğü, meme kitlesini en az iki mamografik projeksiyonda görülen üç boyutlu yer kaplayan bir lezyon olarak tanımlar. Kitle şekilleri oval, yuvarlak veya irregüler olarak sınıflandırılır. Kitle şekli daha düzensiz hale geldikçe kanser olasılığı artar. Benign kitleler genellikle keskin sınırları olan yuvarlak veya oval şekillerdedir ve normal çevre dokuyu infiltre etmezler. Malign kitleler, genellikle bitişik normal dokuyu infiltre eden belirsiz veya spiküler kenarlı düzensiz şekillidir.

Bir meme kitlesi, meme karsinomunun en sık görülen özelliklerinden biridir. US meme kitle değerlendirmesinde mamografi ile el ele gider ve kitlenin kistik mi yoksa solid mi olduğunu gösterir. US, kitlenin malign mi yoksa benign mi olduğunu belirlemek için kitle şekillerinin, sınırlarının, oryantasyonunun ve iç özelliklerinin gerçek zamanlı değerlendirmesini sağlar.

ACR BI-RADS sözlüğü, kitle sınırlarını iyi sınırlı (veya keskin), mikrolobule, çevreleyen glandüler doku tarafından gizlenmiş, belirsiz veya spiküler olarak tanımlar. Kitle konturları spiküler hal aldıkça kanser olasılığı artar. Keskin sınırlar çevre dokuya invazyon olmadığını gösterir; ancak az sayıda kanserin düzgün, iyi sınırlı sınırları vardır. %25'ten fazla konturu net olarak görünmeyen bir kitlenin üst üste binen komşu fibroglandüler doku tarafından gizlenmiş bir sınırı vardır ve bu sınır

değerlendirilemez. Mikrolobüle kitleler, bir çiçeğin üzerindeki taç yapraklar gibi küçük kenar dalgalanmalarına sahiptir ve kanser için, keskin sınırlı kitlelere göre daha endişe vericidir. Belirsiz sınırlı bir kitlenin görülebilen ancak bulanık bir kenarı vardır. Belirsiz sınırlar, karsinom için şüphe uyandırır çünkü bulanık sınır, çevredeki dokuya tümör infiltrasyonunu gösterir. Son olarak, spiküle kitleler, kitlenin ortasından çevresine doğru yayılan ince çizgilerle karakterize edilir ve kanseri akla getirir. Kanserden kaynaklandığında, kitle spikülasyonlarına produktif tümör fibrozisi (desmoplastik reaksiyon) veya gerçek tümör infiltrasyonu neden olur.

Kitle dansitesi, eşit hacimde bir fibroglandüler doku ile karşılaştırıldığında kitle beyazlığını tanımlar. Yüksek dansiteli kitleler fibroglandüler dokudan daha beyaz, düşük dansiteli kitleler fibroglandüler dokudan daha koyudur. Yüksek dansiteli kitleler özellikle kanser için endişe vericidir, çünkü normal glandüler doku ve yağdan daha yüksek hücre yoğunluğu içerirler. Düşük dansiteli ve çevredeki fibroglandüler dokuya eş dansitedeki kitleler kanser için daha az endişe vericidir. Bununla birlikte, müsinöz kanserler gibi düşük dansiteli kanserler mevcuttur ve meme kistlerini taklit eder. Bu kanserler, sıvı yoğunluğu olan müsin içerdikleri için düşük yoğunlukludur.

Mamografide yağ içeren kitleler, nadir görülen liposarkom dışında hemen hemen her zaman benignidir. Yağ içeren kitleler, tümü benign olan lenf düğümlerini, yağ kistlerini, hamartomları ve yağ nekrozunu içerir. Ancak tomosentez hem benign hem de malign kitlelerde yağı gösterebilir ve tomosentezde görülen yağ standart mamografide belirgin olmayabilir (Freer ve ark., 2014). Kanser şekli çok düzensizse ve tümörün lobulleri arasında yağ sıkışmışsa, tomosentezde kanserler yağ içeriyor gibi görünebilir (34,36).

### **2.13.3. Asimetri**

ACR BI-RADS sözlüğünde asimetri terimi; mamografi için kullanılır, US veya MRG için kullanılmaz, ancak MRG'deki kontrastlanma bulguları simetrik veya asimetric olarak adlandırılabilir. Mamografide asimetrikler, bir memede diğerinden daha fazla olan opak alanlardır ve asimetric fibroglandüler dokuyu veya komşu doku tarafından gizlenen kitleleri temsil edebilir. Bir bulgunun, asimetri olarak nitelendirilmesi için en az iki projeksiyonda görüntü elde olunmalıdır. Asimetriklerin



kendileri mamografide kitle olarak nitelendirilmez. ACR BI-RADS sözlüğü asimetrileri dört kategoriye ayırır: asimetri, global asimetri, fokal asimetri ve yeni gelişen asimetri. Fokal asimetri ve yeni gelişen asimetri, meme kanseri de dâhil olmak üzere gerçek kitleleri temsil etme olasılığı daha yüksektir.

Asimetrilerin ilk kategorisi, yalnızca bir mamografik projeksiyonda görülen, fibroglandüler dokunun küçük (meme hacminin bir çeyreğinden daha az) bir alanda asimetric olarak bulunmasını tanımlar. Asimetri diğer projeksiyonda ya görünmezdir ya da normal fibroglandüler doku gibi görünür. Bunların çoğu, sahte kitle veya toparlanma artefaktı yaratan üst üste binen dokuları temsil eder.

Asimetrilerin ikinci kategorisi global asimetri, bir kadran veya daha fazla alanda fibroglandüler meme dokusunun iki meme arasındaki farklı görünümünü ifade eder ve iki ortogonal projeksiyonda görüntülendiğinden gerçek bir bulgu olduğunu belirtir. Global asimetrilerin genellikle bir kitleyi düşündürecek dışbükey sınırları yoktur. Daha küçük benign asimetriye benzer şekilde, global asimetriler yeni değilse, yapısal distorsiyon, şüpheli kalsifikasyonlar ve palpasyonda bulgusu yoksa benignidir. Palpe edilemeyen global asimetri ya içsel normal bir varyanttır ya da karşı memedeki glandüler dokunun cerrahi olarak çıkarılmasından kaynaklanır.

Fokal asimetri, bir memede diğerine kıyasla daha fazla fibroglandüler doku benzeri bir yoğunluk olarak tanımlanır, iki ortogonal projeksiyonda görülür ve boyut olarak memenin bir kadranından daha küçüktür. Fokal asimetri ayrıca kitlelerde görülen dışbükey kenarlardan yoksundur ve sınırları yağ ile serpiştirilmiş olabilir. Yeni gelişmekte olan bir asimetri, eski mamogramlarla karşılaştırıldığında yeni, daha büyük veya önceki çalışmalara göre daha belirgin olan fokal bir asimetridir.

BI-RADS 2013'te belirtildiği gibi, 1 cm'den küçük fokal asimetriler, ele gelmeyen kanserleri temsil edebilir. Fokal asimetrinin yapısal distorsiyon veya kalsifikasyonlarla ilişkili olup olmadığı araştırılmalıdır. Bazen bir fokal asimetri, tanısız mamografide veya US'de gerçek bir kitle olarak bulunur ve kanser olabilir. Tanısız incelemeler sonucunda kitle yoksa ve 2-3 yıl üzerinde stabil ise kanser olma olasılığı %0.5 ila %1 kadar düşüktür (34,36).

#### 2.13.4. Yapısal Distorsiyon

Yapısal distorsiyon, meme parankiminin, belirli bir görünür kitle olmaksızın, merkezi bir odağa çekilen ve bir yıldız gibi merkeze doğru işaret eden ışınma veya ince çizgilerle sonuçlanan doğrusal değişiklikleri olarak tanımlanır. Distorsiyon ayrıca, glandüler doku sınırının yağla birlikte herhangi bir kenarının içeri çekilmesini veya düzleştirilmesini de tanımlar. Asimetri veya şüpheli kalsifikasyonlarla ilişkili olduğunda, kanser için daha da şüphelidir. Buna karşılık, cerrahi biyopsi öyküsü ile ilişkili distorsiyon benigndir. Biyopsi sonrası skarlar, deri üzerine lineer bir metalik işaretleyici yerleştirilerek birçok tesiste gösterilmektedir. Travma veya cerrahi öyküsü yoksa malignite veya radyal skar açısından şüphelidir ve biyopsi gerektirir (34,36).

#### 2.13.5. Kitle ile İlişkili Özellikler

Kanser için endişe verici kitleye eşlik edebilecek bulgular; fokal tümör tutulumuna bağlı olarak deri retraksiyonu veya meme başı retraksiyonu, meme ödemi veya fokal tümör invazyonuna işaret edebilen cilt kalınlaşması veya trabeküler kalınlaşma, aksiller lenf nodu metastazlarını gösteren aksiller lenfadenopati, yapısal distorsiyon ve kalsifikasyonlardır.

Şüpheli bir kitle içinde veya yakınında ilişkili kalsifikasyonlar iki nedenden dolayı önemlidir. Birincisi, benign görünen bir kitle içindeki şüpheli pleomorfik kalsifikasyonlar, kitlenin kanser olduğunun tek ipucu olabilir. İkincisi, kitle kanser ise etrafındaki kalsifikasyonlar DKİS'i temsil edebilir. Hasta yönetimi, hem kitleden hem de çevreleyen şüpheli kalsifikasyonlardan doku tanısı almayı gerektirir (34,36).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hasta Bilgileri

Bu çalışma için 15 Şubat 2022 tarihinde GO 22/169 proje numarası ile Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır. Çalışmaya 01 Ocak 2019 – 11 Ocak 2022 tarihleri arasında, kontrastlı mamografi çekilen, memede kontrastlanma gösteren 5 mm ve daha büyük lezyonu bulunan, bu lezyonun histopatolojik sonucu olan ya da 2 yıl takiplerde lezyonun stabil kalıp benign olarak kabul edilen meme lezyonu olan hastalar dahil edilmiştir.

Erkek hastalar, 18 yaş altı hastalar, böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan (GFR<45), iyotlu kontrast madde alerjisi bulunan, histopatolojik verisi ya da 2 yıllık takip sonucu bulunamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların yaşı, lezyonun kadranı ve boyutu, cilt kalınlaşması ve multifokal odak varlığı not edildi. Konvansiyonel mamografi, kontrastlı mamografi ve ultrasonografi bulguları BI-RADS klavuzuna göre değerlendirildi ve BI-RADS kategorileri not edildi.

Değerlendirmeye toplam 164 hastaya ait 170 lezyon alındı. Hastaların 6 tanesinde aynı memede farklı histopatolojik özellikler gösteren iki lezyon mevcuttu. En genç hasta 26, en yaşlı hasta 81 yaşındaydı.

Lezyonlar biyopsi raporu veya 2 yıllık takipte görüntüleme özellikleri bulgularına göre benign, noninvaziv kanser ve invaziv kanser olarak sınıflandırıldı. 44 lezyon (%25,8) benign, 9 lezyon (%5,3) noninvaziv kanser ve 117 lezyon (%68,9) invaziv kanser olarak gruplandırıldı. Toplam 44 adet benign lezyon fibroadenom (8), granülomatöz mastit (4), fibrokistik değişiklikler (3), psödoanjiomatoid stromal hiperplazi (3), intraduktal papillom (3), atipili kolumnar değişim ve hiperplazi (3), adenomyoepitelyoma (2), radyal skar (2), adenozis, diyabetik mastopati, periduktal mastit ve görüntüleme takibiyle benign kabul edilen (13) lezyonlardan oluşmaktaydı. İnvaziv kanserlerin 69'u invaziv duktal karsinom, 18'i invaziv lobuler karsinom, 30'u diğer kanserlerden (tübüler, müsinöz, papiller, mikst, metastaz) oluşmaktaydı.

### 3.2 Kontrastlı Mamografi Uygulama Yöntemi

Mamografi çekimleri Seno Essential (GE Healthcare CESM) kontrastlı mamografi cihazında yapılmıştır. Tüm hastalar 4-6 saatlik açlık sonrası çekime alındı. Kontrastlı mamografi hastalara intravenöz iyotlu kontrastlı madde verilmesini takiben yapıldı. Otomatik enjektör ile hastaya kilogram başına 1.5 ml (maksimum 100 ml olacak şekilde) noniyonik iyotlu kontrast madde, 3-4 ml/sn hızda verildi. Meme kontrastlanması optimum olarak 2. ve 7. dakikalar arası olduğundan çekimlere kontrast enjeksiyonundan 120 saniye sonra başlandı ve 5 dakika içerisinde tüm çekimler tamamlandı. Çekim sırası hasta bir semptom belirtiyorsa veya muayene bulgusu mevcutsa ilgili meme ortaya alınacak şekilde gerçekleştirildi. Buna göre ilk önce normal olarak düşünülen memenin CC grafisi, sonra semptomatik memenin CC ve MLO grafisi, en son normal olarak düşünülen memenin MLO grafisi alındı.

Hastalara sonrasında Arietta 850 (Fuji Healthcare) L64 (18-5 MHz) yüzeyel prob ile ultrasonografi incelemesi yapılarak şüpheli bulunan lezyonlardan US eşliğinde 14 G kalın iğne ile biyopsi alınmıştır. 2 hastaya mamografi eşliğinde tel ile işaretleme sonrası eksizyonel biyopsi yapılmıştır. 7 hastaya ise US inceleme sonucu takipte benign (BI-RADS 2) olduğu sonucuna varılmış ve doku tanısı yapılmamıştır.

### 3.3 Patolojik Değerlendirme

Benign ve malign ayrımı 157 lezyonda histopatolojik verilere göre yapılırken; 13 lezyon görüntüleme bulguları veya 2 yıllık takiplerde stabil olması nedeniyle benign olarak kabul edilmiştir.

Histopatolojik olarak benign ve malign ayrımı dışında malign lezyonlarda invaziv duktal, invaziv lobüler ya da diğer olarak histopatolojik tiplendirme ve grade 1, 2 ve 3 olarak histopatolojik derecelendirme yapıldı. Ayrıca ER, PR ve HER 2 ekspresyon durumu ve Ki-67 yüzdesi değerlendirildi. HER 2 3+ ise pozitif kabul edilirken 0 ve 1 ise negatif kabul edilmiştir. 2+ olan hastalarda ise FISH testi kullanılarak pozitiflik durumu değerlendirilmiştir.

### 3.4 Kontrastlı Mamografi Değerlendirmesi

Memedeki kontrastlanan lezyonların sayısı ve her lezyonun boyutu belirlendi. Her lezyonun lokalizasyonu meme kadranı olarak belirtildi. Lezyonun görsel olarak en dens izlendiği alanının üzerine manuel olarak yerleştirilen dairesel işaretleyici (ROI) kullanılarak ölçüm yapıldı (resim 3.1 ve 3.2). Ayrıca CC grafide fibroglandüler meme elemanı içermeyen retroglandüler ya da cilt altı yağ dokusundan, MLO grafide fibroglandüler meme elemanı içermeyen aksiller yağ dokusundan arka plan sinyalini değerlendirmek için bir ROI yerleştirilerek ölçüm yapıldı. Yine farklı olarak arka plan sinyalini değerlendirmek için ortalama fibroglandüler dokuyu temsil eden parankim kontrastlanma alanına ROI yerleştirildi. ROI değerleri CC ve MLO projeksiyonları için ayrı ayrı değerlendirildi. ROI alanları, her grafi içinde ve her iki projeksiyonda aynı olarak ölçüm yapıldı. Her bir ROI için ortalama sinyal değerleri (Lezyon ort., yağ ort., glandüler ort.) iki farklı araştırmacının ölçümlerinin konsensüsü yoluyla kaydedildi.

Lezyonun rölatif olarak kontrastlanma derecesi CC ve MLO grafide hem yağ dokuya göre (%R CC F ve %R MLO F) hem de fibroglandüler dokuya göre (%R CC G ve %R MLO G) aşağıdaki formüllerle hesaplandı (37):

$$\%R F = (\text{Lezyon} - \text{yağ}) \times 100 / \text{yağ}$$

$$\%R G = (\text{Lezyon} - \text{glandüler}) \times 100 / \text{glandüler}$$

Lezyon = Lezyondan ölçülen ortalama dansite değeri

Yağ = Yağ dokudan ölçülen ortalama dansite değeri

Glandüler = Memeyi ağırlıklı olarak temsil eden fibroglandüler dokudan ölçülen ortalama dansite değeri

Ardından lezyonun MLO ve CC grafi arasındaki rölatif sinyal değişimini yağ ve fibroglandüler ölçümde (%RSD F ve %RSD G) belirlemek için aşağıdaki formül kullanıldı (38):

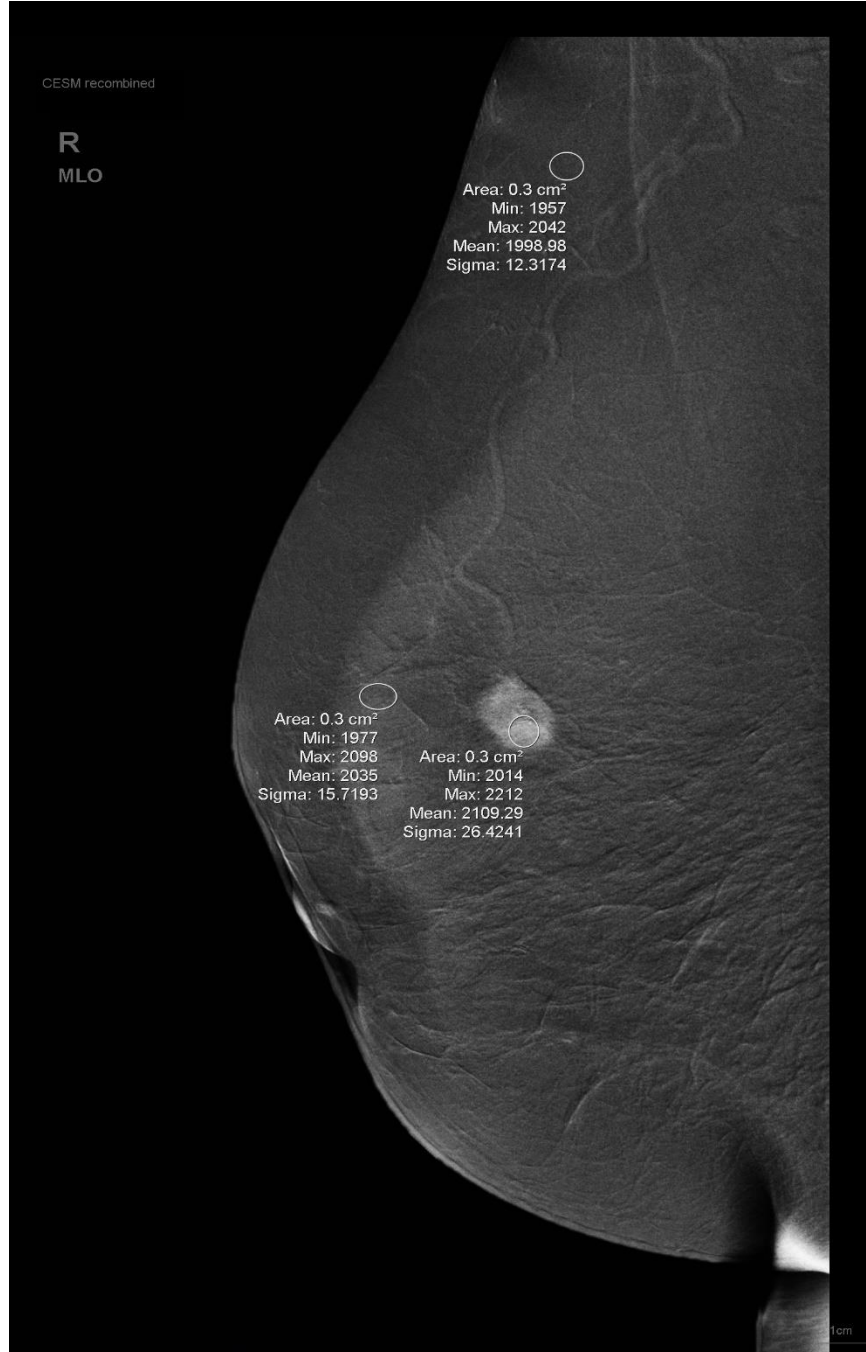
$$\%RSD F = (\%R MLO F - \%R CC F) \times 100 / \%R CC F$$

$$\%RSD G = (\%R MLO G - \%R CC G) \times 100 / \%R CC G$$

%RSD, geç (MLO) ve erken (CC) görüntüler arasındaki kontrastlanma değişimi olarak yorumlandı ve %RSD değeri 10'dan büyük olanlar tip 1 kontrastlanma, -10 ile 10 arasında olanlar tip 2 kontrastlanma ve -10'dan küçük olanlar tip 3 kontrastlanma paterni olarak gruplandırıldı.



**Resim 3.1:** Kontrastlı CC grafide ölçüm



**Resim 3.2:** Kontrastlı MLO grafide ölçüm

### 3.5 İstatistiksel Metot

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 (IBM Inc, Armonk, NY) paket programı ve Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 2018) kullanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategoriler arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Mann Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategoriler arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde Ki-kare ve Fisher-exact testleri kullanılmıştır. Çalışmada nicel değişken için cut-off değeri araştırmak için ise ROC analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.



## 4. BULGULAR

### 4.1 Genel Özellikler

Çalışmaya 164 hasta ve 6 hastada aynı memede histopatolojisi farklı benign ve malign iki lezyon olması nedeniyle toplam 170 lezyon dâhil edildi. Tablo 4.1’de genel özelliklere ait veriler gösterilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 164 hastaya ait yaş ortalaması  $48,66 \pm 12,39$ ’du. Lokasyona göre lezyonların yerleşimi en fazla sırası ile sağ (53, %31,2) ve sol (46, %27,1) üst dış kadrandı. Tümör boyutu ortalaması  $29,08 \pm 19,33$  mm iken, hastaların 13 (%7,9) ünde ciltte kalınlaşma ve 38 (%23,2) inde multifokalite mevcuttu.

Konvansiyonel mamografi durumu normal olan hasta sayısı 11 (%6,7) iken, anormal olan hasta sayısı ise 153 (%93,3)’tü. Kontrastlı mamografi durumu ise çalışma popülasyonumuz dolayısıyla tümünde anormaldi. Ultrasonografi durumu normal olan hasta sayısı 10 (%6,5) iken, anormal olan hasta sayısı ise 144 (%93,5)’tü. 10 hastanın tanısal US raporu mevcut değildi.

BI-RADS sınıflaması 2 olan 14 (%8,2), 3 olan 7 (%4,1), 4A olan 15 (%8,8), 4B olan 11 (%6,5), 4C olan 11 (%6,5), 5 olan 106 (%62,4) ve 6 olan 6 (%3,5) lezyon mevcuttu.

Lezyonların %25,9’unun patolojisi benign iken %5,3’ünün noninvaziv kanser ve %68,8’inin ise invaziv kanserdi.

**Tablo 4.1:** Genel Özellikler

<b>Değişkenler</b>		
<b>Yaş</b>	Ort.±SS	48,66±12,39
	Medyan (Min-Maks)	47,00 (26,00-81,00)
<b>Lezyon Yeri, s(%)</b>	Sağ üst dış kadran	53 (31,2)
	Sağ üst iç kadran	14 (8,2)
	Sağ alt iç kadran	10 (5,9)
	Sağ alt dış kadran	11 (6,5)
	Sol üst dış kadran	46 (27,1)
	Sol üst iç kadran	10 (5,9)
	Sol alt iç kadran	13 (7,6)
	Sol alt dış kadran	13 (7,6)
<b>Boyut (mm)</b>	Ort.±SS	29,08±19,33
	Medyan (Min-Maks)	25,00 (5,00-115,00)
<b>Ciltte Kalınlaşma, s(%)</b>	Yok	151 (92,1)
	Var	13 (7,9)
<b>Multifokalite, s(%)</b>	Yok	126 (76,8)
	Var	38 (23,2)
<b>Konvansiyonel Mamografi Durumu, s(%)</b>	Normal	11 (6,7)
	Anormal	153 (93,3)
<b>Kontrastlı Mamografi Durumu, s(%)</b>	Normal	0 (0)
	Anormal	164 (100)
<b>Ultrasonografi Durumu, s(%)</b>	Normal	10 (6,5)
	Anormal	144 (93,5)
<b>BI-RADS, s(%)</b>	2	14 (8,2)
	3	9 (5,3)
	4A	13 (7,6)
	4B	11 (6,5)
	4C	11 (6,5)
	5	106 (62,4)
	6	6 (3,5)
<b>Patoloji, s(%)</b>	Benign	44 (25,9)
	Noninvaziv Kanser	9 (5,3)
	İnvaziv Kanser	117 (68,8)

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, s:sayı

#### 4.2. Histopatolojik Bulgular ve Konvansiyonel Radyoloji Bulguları

Tablo 4.2’de benign, noninvaziv (karsinoma in situ) ve invaziv kanser patoloji grupları arasında değişkenler bakımından farklara bakıldı; boyut, konvansiyonel mamografiye ve ultrasonografiye ait morfolojik bulgular ve BI-RADS kategorisi bakımından anlamlı fark bulundu (  $p<0,05$ ).

**Tablo 4.2:** Histopatolojik Özelliklere Göre Konvansiyonel Radyoloji Bulguları

Değişkenler		Patoloji			p değeri
		Benign (s=44)	Noninvaziv Kanser (s=9)	İnvaziv Kanser (s=117)	
Yaş	Ort.±SS	47,86±10,95	49,33±10,93	48,91±13,06	0,912 <sup>a</sup>
	Medyan (Min-Maks)	45,00 (30,00-81,00)	44,00 (36,00-67,00)	48,00 (26,00-81,00)	
Boyut (mm)	Ort.±SS	20,72±14,54	24,00±14,94	32,58±20,23	<0,001 <sup>a</sup>
	Medyan (Min-Maks)	15,00 (5,00-65,00)	22,00 (7,00-50,00)	27,00 (7,00-115,00)	
Ciltte Kalınlaşma, s(%)	Yok	41 (93,2)	9 (100,0)	107 (91,5)	1,000 <sup>c</sup>
	Var	3 (6,8)	0 (0,0)	10 (8,5)	
Multifokalite, s(%)	Yok	38 (86,4)	8 (88,9)	86 (73,5)	0,154 <sup>b</sup>
	Var	6 (13,6)	1 (11,1)	31 (26,5)	
Konvansiyonel Mamografi Durumu, s(%)	Normal	4 (9,1)	0 (0,0)	7 (6,0)	0,727 <sup>c</sup>
	Anormal	40 (90,9)	9 (100,0)	110 (94,0)	
Konvansiyonel Mamografiye Ait Bulgu, s(%)	Kitle	13 (32,5)	1 (11,1)	67 (60,9)	<0,001 <sup>c</sup>
	Mikrokalsifikasyon	2 (5,0)	6 (66,7)	20 (18,2)	
	Asimetrik Dansite	22 (55,0)	2 (22,2)	22 (20,0)	
	Yapısal Distorsiyon	3 (7,5)	0 (0,0)	1 (0,9)	
Konvansiyonel Mamografiye ait Kitle Şekli, s(%)	Oval-yuvarlak	13 (86,7)	1 (100,0)	52 (77,6)	0,861 <sup>c</sup>
	İrregüler	2 (13,3)	0 (0,0)	15 (22,4)	
Konvansiyonel Mamografiye ait Kitle Kenarı, s(%)	Keskin	9 (60,0)	1 (100)	12 (17,9)	0,001 <sup>c</sup>
	Mikrobule	3 (20,0)	0 (0,0)	7 (10,4)	
	Belirsiz	2 (13,3)	0 (0,0)	10 (14,9)	
	Spiküler	1 (6,7)	0 (0,0)	38 (56,7)	
Ultrasonografi Durumu, s(%)	Normal	7 (16,7)	1 (11,1)	2 (1,9)	0,003 <sup>c</sup>
	Anormal	35 (83,3)	8 (88,9)	101 (98,1)	
Ultrasonografi Durumuna ait Kitle Şekli, s(%)	Oval	23 (67,6)	6 (75,0)	65 (65,0)	0,830 <sup>b</sup>
	İrregüler	11 (32,4)	2 (25,0)	35 (35,0)	
Ultrasonografi Durumuna ait Kitle Kenarı, s(%)	Keskin	20 (58,8)	2 (25,0)	8 (8,0)	<0,001 <sup>c</sup>
	Mikrobule	4 (11,8)	2 (25,0)	5 (5,0)	
	Belirsiz	6 (17,6)	3 (37,5)	12 (12,0)	
	Spiküler	4 (11,8)	1 (12,5)	75 (75,0)	
Ekojenite, s(%)	Hipoekoik Homojen	26 (76,5)	8 (100,0)	98 (97,0)	0,003 <sup>c</sup>
	Heterojen	7 (20,6)	0 (0,0)	3 (3,0)	
	İzoekoik Homojen	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	

<b>BI-RADS, s(%)</b>	2	14 (31,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
	3	9 (20,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	4A	11 (25)	2 (22,2)	0 (0,0)	
	4B	6 (13,6)	2 (22,2)	3 (2,6)	
	4C	1 (2,3)	1 (11,1)	9 (7,7)	
	5	3 (6,8)	3 (33,4)	100 (85,4)	
	6	0 (0)	1 (11,1)	5 (4,3)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum  
a:Kruskal Wallis H testi, b:Ki-kare testi, c:Fisher-exact testi, s=sayı

Benign grupta ortalama boyut  $20,72 \pm 14,54$  mm iken bu ortalama noninvaziv kanser grubunda  $24,00 \pm 14,94$  mm ve invaziv kanser grubunda  $32,58 \pm 20,23$  mm olarak bulundu. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise benign-invaziv kanser grubu arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). Konvansiyonel mamografiye göre en sık bulgu benign grupta asimetrik dansite (%55,0), noninvaziv kanserde mikrokalsifikasyon (%66,7) ve malign grupta ise kitle (%60,9) idi.

Konvansiyonel mamografide kitle kenar özelliği benign grupta en sık keskin iken (%60,0), malign grupta spikülerdi (%56,7).

Ultrasonografi özelliklerine göre benign grupta en sık izlenen kenar özelliği keskin (%58,8), noninvaziv kanser grupta belirsiz (%37,5), invaziv kanser grubunda spiküle idi (%75,0). Benign gruptaki lezyonların %76,5'inin, noninvaziv gruptaki lezyonların hepsi ve invaziv gruptaki lezyonların %97,0'sinin ekojenite durumu hipoekoik homejendi. Benign gruptaki lezyonların %31,9'unun BI-RADS sınıflaması 2 iken, noninvaziv kanser grubundaki lezyonların %55,5' i BI-RADS 4 ve invaziv kanser grubundaki lezyonların %85,4'ünün BI-RADS sınıflaması 5 olarak bulundu.

### 4.3. Histopatolojik Bulgular ve Kontrastlı Mamografi Bulguları

Benign gruptaki lezyonların %61,4'ünün ve invaziv gruptaki lezyonların %88,9'unun kontraslanma paterni kitleydi (Tablo 4.3). Noninvaziv gruptaki lezyonlarınsa %66,7'sinin kitlesel olmayan kontrastlanmaydı.

**Tablo 4.3:** Histopatolojik Bulgularla Kontrastlı Mamografi Bulgularının Karşılaştırılması.

Değişkenler		Patoloji			p değeri
		Benign (s=44)	Noninvaziv Kanser (s=9)	İnvaziv Kanser (s=117)	
Kontrastlı mamografi Durumu, s(%)	Normal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,096 <sup>c</sup>
	Anormal	44 (100,0)	9 (100,0)	117 (100,0)	
Kontrastlanma Paterni, s(%)	Kitle	27 (61,4)	3 (33,3)	104 (88,9)	<0,001 <sup>b</sup>
	Kitlesel olmayan	17 (38,6)	6 (66,7)	13 (11,1)	
Kitlesel Kontrastlanmaya ait Kitle Şekli, s(%)	Oval	23 (85,2)	1 (33,3)	73 (70,2)	0,171 <sup>c</sup>
	İrregüler	4 (14,8)	2 (66,7)	31 (29,8)	
Kitlesel Kontrastlanmaya ait Kitle Kenarı, s(%)	Keskin	20 (74,1)	1 (33,3)	16 (15,4)	<0,001 <sup>c</sup>
	Mikrobule	3 (11,1)	0 (0,0)	15 (14,4)	
	Belirsiz	3 (11,1)	2 (66,7)	2 (1,9)	
	Spiküler	1 (3,7)	0 (0,0)	71 (68,3)	
CC zamanı-İlk Grafi Zamanı	Ort.±SS	42,23±29,79	57,44±15,52	55,43±22,77	0,22 <sup>a</sup>
	Medyan (Min-Maks)	50,00 (28,00-108,00)	56,00 (38,00-88,00)	55,00 (35,00-96,00)	
MLO Zamanı-CC Zamanı	Ort.±SS	105,05±37,66	83,89±19,10	83,62±31,12	0,230 <sup>a</sup>
	Medyan (Min-Maks)	80,50 (56,00-157,00)	82,00 (54,00-117,00)	78,00 (40,00-251,00)	
%R CC G	Ort.±SS	2,32±1,80	2,88±1,44	4,76±2,95	<0,001 <sup>a</sup>
	Medyan (Min-Maks)	1,94 (0,01-8,52)	3,25 (0,10-4,44)	4,20 (0,45-16,18)	
%R CC F	Ort.±SS	3,70±2,52	4,06±1,78	5,97±3,53	<0,001 <sup>a</sup>
	Medyan (Min-Maks)	3,09 (0,20-13,13)	3,76 (0,85-6,67)	4,96 (1,15-21,05)	
%R MLO G	Ort.±SS	2,60±1,73	2,76±1,68	4,91±3,25	<0,001 <sup>a</sup>
	Medyan (Min-Maks)	2,06 (-0,05-6,68)	2,73 (0,59-6,45)	3,99 (0,30-19,56)	
%R MLO F	Ort.±SS	4,07±2,58	4,41±2,27	6,60±3,75	<0,001 <sup>a</sup>
	Medyan (Min-Maks)	3,38 (0,30-12,07)	4,23 (1,34-8,53)	5,59 (1,20-20,93)	
%RSD G	Tip 3 Kontrastlanma	16 (36,4)	4 (44,5)	42 (35,9)	0,876 <sup>c</sup>
	Tip 2 Kontrastlanma	6 (13,6)	2 (22,2)	21 (17,9)	
	Tip 1 Kontrastlanma	22 (50,0)	3 (33,3)	54 (46,2)	
%RSD F	Tip 3 Kontrastlanma	12 (27,3)	2 (22,2)	34 (29,1)	0,948 <sup>c</sup>
	Tip 2 Kontrastlanma	11 (25,0)	2 (22,2)	23 (19,7)	
	Tip 1 Kontrastlanma	21 (47,7)	5 (55,6)	60 (51,2)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

a:Kruskal Wallis H testi, b:Ki-kare testi, c:Fisher-exact test s=sayı

Benign gruptaki lezyonların %74,1'inin kitlesel kontrastlanmaya ait kitle kenarı keskin iken, noninvaziv kanser grubundaki lezyonların %66,7'sinin belirsiz, invaziv gruptaki lezyonların ise %68,3'ünün kitlesel kontrastlanmaya ait kitle kenarı ise spikülerdi. (Tablo 4.3).

Lezyonlu CC grafiyle ilk grafi arası ve lezyonlu memede MLO grafiyle CC grafi arası geçen süreler gruplar arasına benzerdi ( $p>0.05$ ). Bu sayede gruplar arasında tip 1,2,3 kontrastlanma hakkında değerlendirme yapmak için çekim protokolümüzün uygun olduğu sonucuna vardık.

%R CC G ortalaması benign grupta  $2,32\pm 1,80$  iken, noninvaziv kanser grubunda  $2,88\pm 1,44$  ve invaziv kanser grubunda  $4,76\pm 2,95$  olarak bulundu. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece benign-invaziv kanser grubu arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.3).

%R CC F ortalaması benign grupta  $3,70\pm 2,52$  iken, noninvaziv kanser grubunda  $4,06\pm 1,78$  ve invaziv kanser grubunda  $5,97\pm 3,53$  olarak bulundu. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece benign-invaziv kanser grubu arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). En yüksek %R MLO G ortalaması invaziv kanser grubunda bulunurken, en düşük %R MLO G ortalaması ise benign grubunda bulundu. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece benign-invaziv kanser grubu arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). En yüksek %R MLO F ortalaması invaziv kanser grubunda bulunurken, en düşük %R MLO G ortalaması ise benign grubunda bulundu. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece benign-invaziv kanser grubu arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.3).

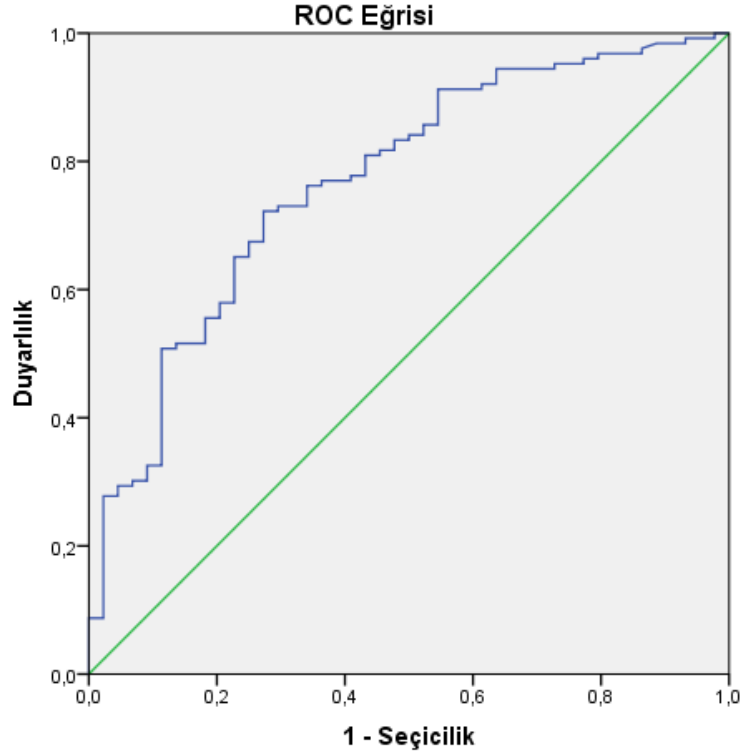
Benign, noninvaziv ve invaziv kanserler arasında %RSD G ve %RSD F değerlerine göre gruplandırılmış tip 1 (persistan), tip 2 (plato) ve tip 3 (yıkama) kontrastlanma paternleri arasında ise anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.4'te %R CC G, %R CC F, %R MLO G ve %R MLO F için patolojiye göre benign ve malign (noninvaziv ve invaziv kanserler) ayrımı için ROC analizi yapıldı ve dört değişken için de eğri altında kalan anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). Cut-off değerleri %R CC G için 2,786 , %R CC F için 3,257 , %R MLO G için 3,118 ve %R MLO F için 3,826 olarak bulundu. %R CC G için ROC eğrisi Şekil 4.1'de, %R CC F için ROC eğrisi Şekil 4.2'de, %R MLO G için ROC eğrisi Şekil 4.3'te ve %R MLO F için ROC eğrisi ise Şekil 4.4'te verildi.

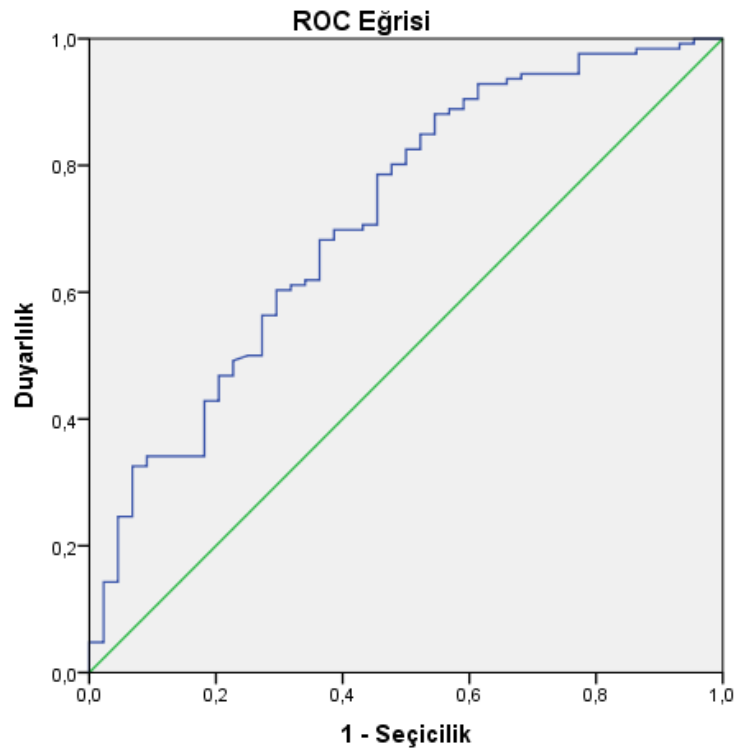
**Tablo 4.4:** %R CC G, %R CC F, %R MLO G ve %R MLO F için Patolojiye Göre Cut-off Değerleri

Değişkenler	Alan	SH	p değeri	%95 Alt-Üst Sınır	Duyarlılık	Seçicilik	Cut-off Değeri
%R CC G	0,769	0,041	<0,001	0,689-0,850	0,722	0,727	2,786
%R CC F	0,717	0,046	<0,001	0,627-0,807	0,786	0,545	3,257
%R MLO G	0,733	0,043	<0,001	0,650-0,817	0,698	0,705	3,118
%R MLO F	0,720	0,045	<0,001	0,632-0,808	0,770	0,568	3,826

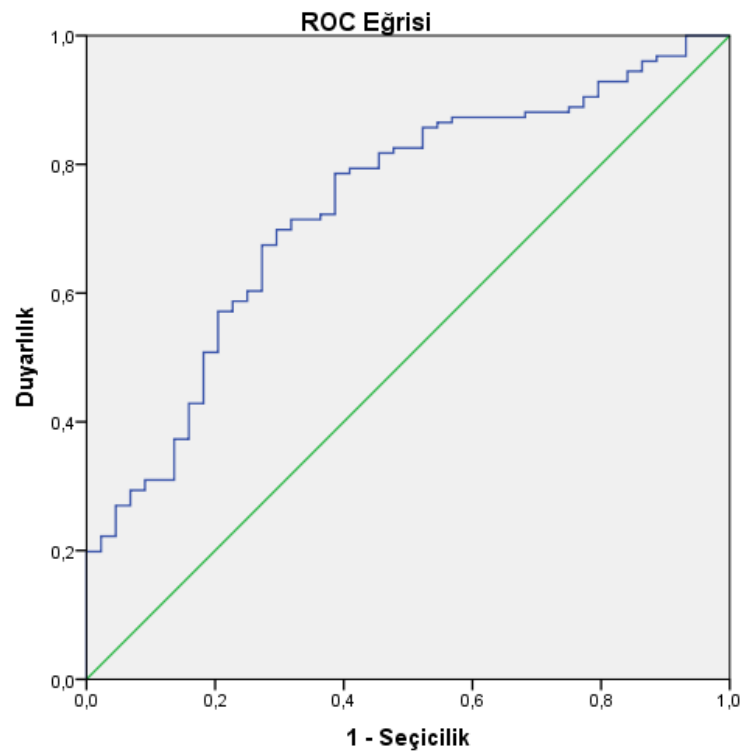
Alan:Eğri Altında Kalan Alan, SH:Standart Hata



**Şekil 4.1:** %R CC G için Patolojiye göre ROC Eğrisi

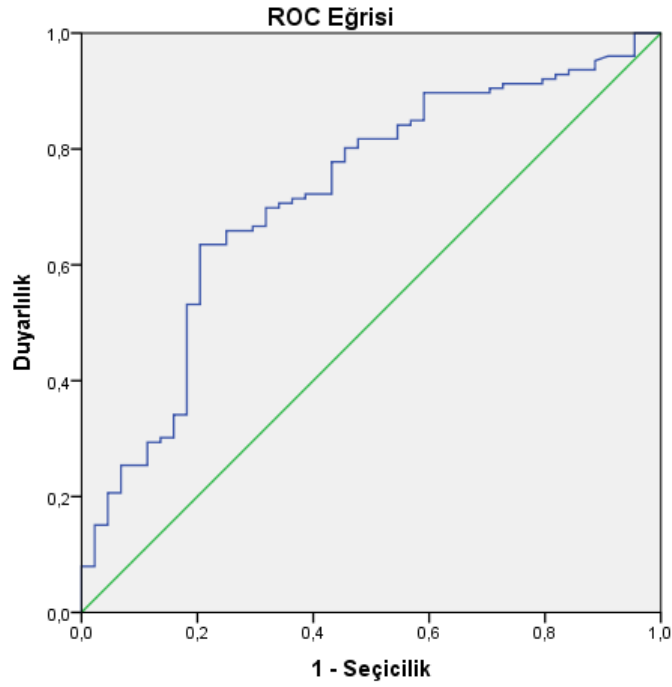


**Şekil 4.2:** %R CC F için Patolojiye göre ROC Eğrisi



**Şekil 4.3:** %R MLO G için Patolojiye göre ROC Eğrisi





**Şekil 4.4:** %R MLO F için Patolojiye göre ROC Eğrisi

#### **4.4. İnvaziv meme kanserinde histopatolojik tip, grade, hormon reseptörleri ve moleküler tiplere göre kontrastlı mamografi bulguları**

Tablo 4.5'te invaziv kanser grubunda histopatolojik tip, grade, ER, PR, c-erb-B2, Ki-67 ve moleküler tipler arasında %R CC G, %R CC F, %R MLO G, %R MLO F ve kontrastlanma paternleri (tip 1, 2 ve 3) arasında fark olup olmadığına bakıldı ve hiçbir değişken için anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.5:** Malign Grupta Karşılaştırmalar

Değişkenler			%R CC G	%R CC F	%R MLO G	%R MLO F
<b>Malign Tipi</b>	IDC (s=69)	Ort.±SS	4,50±2,81	5,70±3,52	4,74±3,08	6,47±3,55
		Medyan (Min-Maks)	3,96 (0,45-16,18)	4,83 (1,35-21,05)	4,00 (0,30-19,56)	5,50 (1,20-20,93)
	ILC (s=18)	Ort.±SS	5,86±3,58	7,49±4,11	6,34±4,51	8,17±4,84
		Medyan (Min-Maks)	4,74 (1,63-12,86)	6,36 (2,80-15,49)	4,13 (0,89-17,55)	6,79 (1,65-19,43)
	Diğer (s=30)	Ort.±SS	4,71±2,80	5,66±3,02	4,43±2,54	5,97±3,30
		Medyan (Min-Maks)	4,40 (1,25-12,56)	4,89 (1,15-13,35)	3,80 (0,55-11,98)	4,93 (1,41-13,97)
p değeri			0,374 <sup>a</sup>	0,167 <sup>a</sup>	0,392 <sup>a</sup>	0,212 <sup>a</sup>
<b>Grade</b>	1 (s=10)	Ort.±SS	4,39±2,91	5,78±3,02	4,00±2,91	5,54±3,66
		Medyan (Min-Maks)	4,58 (0,45-9,48)	5,61 (1,35-9,81)	3,20 (1,20-10,18)	5,42 (1,70-13,17)
	2 (s=44)	Ort.±SS	4,98±3,21	6,27±4,05	5,24±3,57	6,96±4,07
		Medyan (Min-Maks)	3,86 (0,79-13,87)	4,86 (1,75-20,66)	3,95 (0,55-17,55)	5,76 (1,41-19,43)
	3 (s=58)	Ort.±SS	4,77±2,87	5,92±3,33	4,88±3,16	6,67±3,63
		Medyan (Min-Maks)	4,25 (0,80-16,18)	5,10 (1,15-21,05)	4,21 (0,30-19,56)	5,59 (1,20-20,93)
p değeri			0,939 <sup>a</sup>	0,973 <sup>a</sup>	0,524 <sup>a</sup>	0,609 <sup>a</sup>
<b>ER</b>	Negatif (s=28)	Ort.±SS	5,50±3,25	7,05±4,25	5,35±3,58	7,34±4,23
		Medyan (Min-Maks)	4,88 (1,74-16,18)	6,28 (2,35-21,05)	4,71 (0,30-19,56)	6,19 (1,50-20,93)
	Pozitif (s=84)	Ort.±SS	4,61±2,87	5,71±3,28	4,80±3,22	6,41±3,66
		Medyan (Min-Maks)	4,00 (0,45-13,87)	4,86 (1,15-20,66)	3,92 (0,55-17,55)	5,45 (1,20-19,43)
p değeri			0,152 <sup>b</sup>	0,151 <sup>b</sup>	0,310 <sup>b</sup>	0,240 <sup>b</sup>
<b>PR</b>	Negatif (s=35)	Ort.±SS	5,26±3,15	6,66±3,99	5,52±3,99	7,39±4,53
		Medyan (Min-Maks)	4,60 (1,74-16,18)	5,72 (2,35-21,05)	4,57 (0,30-19,56)	6,08 (1,50-20,93)
	Pozitif (s=77)	Ort.±SS	4,64±2,90	5,77±3,36	4,67±2,94	6,30±3,42
		Medyan (Min-Maks)	4,05 (0,45-13,87)	4,91 (1,15-20,66)	3,95 (0,55-12,45)	5,50 (1,20-15,57)
p değeri			0,284 <sup>b</sup>	0,309 <sup>b</sup>	0,302 <sup>b</sup>	0,302 <sup>b</sup>
<b>C-erb-B2</b>	Negatif (s=85)	Ort.±SS	5,05±3,17	6,33±3,83	5,20±3,53	6,87±3,97
		Medyan (Min-Maks)	4,40 (0,45-16,18)	5,15 (1,15-21,05)	4,00 (0,55-19,56)	5,67 (1,41-20,93)
	Pozitif (s=25)	Ort.±SS	4,25±2,20	5,28±2,55	4,19±2,44	6,00±3,32
		Medyan (Min-Maks)	4,10 (0,79-7,85)	5,23 (1,35-10,70)	3,71 (0,30-9,36)	5,15 (1,20-12,05)
p değeri			0,500 <sup>b</sup>	0,277 <sup>b</sup>	0,294 <sup>b</sup>	0,402 <sup>b</sup>

**Tablo 4.5 Devamı: Malign Grupta Karşılaştırmalar**

Değişkenler			%R CC G	%R CC F	%R MLO G	%R MLO F	
<b>Ki-67</b>	Negatif (s=19)	Ort.±SS	5,05±3,06	6,33±3,72	5,10±3,35	6,84±3,85	
		Medyan (Min- Maks)	4,32 (0,79-16,18)	5,31 (1,35-21,05)	4,16 (0,55-19,56)	5,76 (1,20-20,93)	
	Pozitif (s=90)	Ort.±SS	4,03±2,63	5,05±2,80	4,52±3,15	6,19±3,67	
		Medyan (Min- Maks)	3,13 (0,45-10,08)	4,02 (1,15-10,91)	3,80 (0,89-12,45)	5,10 (1,65-13,97)	
	p değeri			0,182 <sup>b</sup>	0,201 <sup>b</sup>	0,420 <sup>b</sup>	0,512 <sup>b</sup>
<b>Moleküler Tipler</b>	Luminal A (s=19)	Ort.±SS	4,03±2,63	5,05±2,80	4,52±3,15	6,19±3,67	
		Medyan (Min- Maks)	3,13 (0,45-10,08)	4,02 (1,15-10,91)	3,80 (0,89-12,45)	5,10 (1,65-13,97)	
	Luminal B (s=65)	Ort.±SS	4,78±2,93	5,91±3,41	4,88±3,26	6,47±3,69	
		Medyan (Min- Maks)	4,09 (0,79-13,87)	4,96 (1,35-20,66)	3,96 (0,55-17,55)	5,50 (1,20-19,43)	
	Her2+ (s=12)	Ort.±SS	4,49±1,89	5,57±2,56	4,50±2,01	6,35±3,22	
		Medyan (Min- Maks)	4,19 (1,88-7,85)	5,52 (2,35-10,70)	4,65 (0,30-7,50)	5,81 (1,50-12,05)	
	Triple Negatif (s=15)	Ort.±SS	6,50±3,87	8,48±4,96	6,26±4,39	8,43±4,76	
		Medyan (Min- Maks)	5,57 (1,74-16,18)	7,41 (2,91-21,05)	5,61 (1,88-19,56)	7,28 (3,74-20,93)	
	p değeri			0,189 <sup>a</sup>	0,111 <sup>a</sup>	0,473 <sup>a</sup>	0,362 <sup>a</sup>

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum  
a:Kruskal Wallis H testi, b:Mann-Whitney U testi

Tablo 4.6’da malign grupta %RSD G değeri kullanılarak kontrastlanma tipi ile malignite tipi, grade, ER, PR, c-erb-B2, Ki-67 ve alt tipler arasında fark olup olmadığına bakıldı ve anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.6:** Malign Grupta Kontrastlanma Tipi (%RSD G kullanılarak) ile Nitel Değişkenler Arasındaki İlişki

Değişkenler		%RSD G						P değeri
		Tip 3 (yıkanma) Kontrastlanma		Tip 2 (plato) Kontrastlanma		Tip 1 (persistan) Kontrastlanma		
		s	%	s	%	s	%	
Malign Tipi	IDC	25	36,2	9	13,0	35	50,8	0,303 <sup>a</sup>
	ILC	6	33,3	3	16,7	9	50,0	
	Diğer	11	36,7	9	30,0	10	33,3	
Grade	1	3	30,0	1	10,0	6	60,0	0,922 <sup>b</sup>
	2	15	34,1	9	20,5	20	45,4	
	3	22	37,9	10	17,2	26	44,8	
ER	-	12	42,9	4	14,2	12	42,9	0,696 <sup>a</sup>
	+	29	34,5	16	19,0	39	46,5	
PR	-	14	40,0	4	11,4	17	48,6	0,486 <sup>a</sup>
	+	27	35,1	16	20,8	34	44,1	
C-erb-B2	-	31	36,5	16	18,8	38	44,7	0,936 <sup>a</sup>
	+	9	36,0	4	16,0	12	48,0	
Ki-67	-	5	26,3	1	5,3	13	68,4	0,089 <sup>a</sup>
	+	34	37,8	18	20,0	38	42,2	
Alt Tipleri	Luminal A	5	26,3	1	5,3	13	68,4	0,384 <sup>a</sup>
	Luminal B	24	36,9	15	23,1	26	40,0	
	Her2+	5	41,7	1	8,3	6	50,0	
	Triple Negatif	6	40,0	3	20,0	6	40,0	

a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

Tablo 4.7’de malign grupta %RSD F ile malignite tipi, grade, ER, PR, c-erb-B2, Ki-67 ve alt tipler arasında fark olup olmadığına bakıldı ve anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.7:** Malign Grupta Kontrastlanma Tipi (%RSD F kullanılarak) ile Nitel Değişkenler Arasındaki İlişki

Değişkenler		%RSD F						P değeri
		Tip 3 (yıkanma) Kontrastlanma		Tip 2 (plato) Kontrastlanma		Tip 1 (persistan) Kontrastlanma		
		s	%	s	%	s	%	
<b>Malign Tipi</b>	IDC	18	26,1	14	20,3	37	53,6	0,840 <sup>a</sup>
	ILC	5	27,8	3	16,7	10	55,5	
	Diğer	11	36,7	6	20,0	13	43,3	
<b>Grade</b>	1	3	30,0	2	20,0	5	50,0	0,854 <sup>a</sup>
	2	14	31,8	10	22,7	20	45,5	
	3	15	25,9	10	17,2	33	56,9	
<b>ER</b>	-	11	39,3	6	21,4	11	39,3	0,321 <sup>a</sup>
	+	22	26,2	16	19,0	46	54,8	
<b>PR</b>	-	12	34,3	7	20,0	16	45,7	0,714 <sup>a</sup>
	+	21	27,3	15	19,5	41	53,2	
<b>C-erb-B2</b>	-	25	29,4	18	21,2	42	49,4	0,849 <sup>a</sup>
	+	8	32,0	4	16,0	13	52,0	
<b>Ki-67</b>	-	27	30,0	19	21,1	44	48,9	0,287 <sup>a</sup>
	+	4	21,1	2	10,5	13	68,4	
<b>Alt Tipleri</b>	Luminal A	4	21,1	2	10,5	13	68,4	0,418 <sup>b</sup>
	Luminal B	18	27,7	14	21,5	33	50,8	
	Her2+	5	41,7	1	8,3	6	50,0	
	Triple Negatif	5	33,3	5	33,3	5	33,3	

a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

Tablo 4.8’de malign grupta %RSD G ve %RSD F değişkenlerinde kontrastlanma paterni kategorileri ile CC zamanı-ilk grafi zamanı ve MLO zamanı-CC zamanı nicel değişkenleri arasında fark olup olmadığına bakılmış ancak hiçbir değişken için anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.8:** Malign Grupta Kontrastlanma Tipi İçin Nicel Değişkenlere Ait Karşılaştırmalar

Değişkenler		CC zamanı-İlk Grafi Zamanı		MLO Zamanı-CC Zamanı	
		Ort.±SS	Medyan (Min-Maks)	Ort.±SS	Medyan (Min-Maks)
%RSD G	Tip 3 (yıkanma) Kontrastlanma Paterni	55,08±29,18	54,00 (35,00-76,00)	87,74±33,14	81,00 (51,00-251,00)
	Tip 2 (plato) Kontrastlanma	52,38±21,21	56,00 (41,00-96,00)	94,45±65,70	80,00 (40,00-107,00)
	Tip 1 (persistan) Kontrastlanma	49,70±21,21	56,00 (38,00-91,00)	91,15±43,27	78,00 (52,00-96,00)
	p değeri	0,671 <sup>a</sup>		0,576 <sup>a</sup>	
%RSD F	Tip 3 (yıkanma) Kontrastlanma Paterni	59,31±28,32	55,50 (35,00-76,00)	84,15±26,31	80,50 (51,00-251,00)
	Tip 2 (plato) Kontrastlanma	43,11±23,69	50,00 (40,00-96,00)	103,61±64,07	84,50 (57,00-107,00)
	Tip 1 (persistan) Kontrastlanma	51,87±22,57	53,50 (37,00-92,00)	88,50±42,04	77,00 (40,00-131,00)
	p değeri	0,084 <sup>a</sup>		0,056 <sup>a</sup>	

a:Kruskal Wallis H testi

## 5. TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen 164 hastadaki 170 lezyonun memedeki yerleşimine baktığımızda literatürdeki benzer çalışmalarda da olduğu gibi her iki memenin en fazla üst dış kadranda olduğunu gördük (6,39,40). Benign, noninvaziv ve invaziv kanser patoloji grupları arasında konvansiyonel radyolojik yöntemlerin bulguları bakımından değerlendirildiğinde kitle boyutu, konvansiyonel mamografi bulgusu, kitle kenar özellikleri ve BI-RADS kategori değişkenleri arasında anlamlı fark bulundu. Malign lezyonların boyut ortalaması, benign lezyonlardan daha fazlaydı. Konvansiyonel radyolojik bulgulara bakıldığında noninvaziv kanserin mamografik olarak en sık mikrokalsifikasyon bulgusu vermesi, benign grupta kitle kenar özelliği en sık keskin, malign grupta ise spiküler olması literatürdeki benzer çalışmalar ve ACR BI-RADS'a göre uyumluydu (34,41,42).

Konvansiyonel mamografide 7 tane invaziv kanser dens meme yapısı nedeniyle izlenmezken ve mamografi normalken, kontrastlı mamografide çalışmamızdaki bütün invaziv ve noninvaziv meme kanserleri izlenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda da kontrastlı mamografinin konvansiyonel mamografinin duyarlılığını ve özgüllüğünü arttırdığı gösterilmiştir (43). Çalışmamızda anormal konvansiyonel ve kontrastlı mamografi sayısı fazladır. Çünkü çalışmada semptomatik hastalara ya da tanı almış ve hastalık yayılımı değerlendirilmesi istenen hastalara kontrastlı mamografi yapılmıştır. Tarama amaçlı olarak kontrastlı mamografi kullanılmamıştır. Çalışmamızda kontrastlı mamografi toplumun genelini yansıtmayacak şekilde yalnızca semptomatik hastalara uygulanmış olduğundan duyarlılık ve seçicilik araştırması yapılmamıştır.

Kontrastlı mamografide benign ve invaziv malign gruplarda kitlesel kontrastlanma daha fazla izlenirken, noninvaziv grupta kitlesel olmayan kontrastlanma literatürle (44) uyumlu olarak bizim çalışmamızda da daha sık olarak gözlenmiştir.

Kontrastlı mamografide lezyonların kontrastlanmasını zemindeki yağ (F) ve fibroglandüler dokuya (G) kıyaslayarak kantitatif olarak %R CC ve %R MLO değerlerini benign ve invaziv kanser grupları arasında değerlendirdik. Hem zemindeki

yağ dokuya (%R CC F ve %R MLO F) hem de fibroglandüler meme dokusuna (%R CC G ve %R MLO G) karşı ölçmüş olduğumuz değerler invaziv grupta benign gruba göre anlamlı olarak yüksek çıktı ( $p<0,001$ ). 9 lezyonlu noninvaziv kanser grubuyla karşılaştırmada ise anlamlı farklılık saptanmadı. Benzer şekilde kontrastlanan lezyonları yalnızca zemindeki yağ dokuya kıyaslayarak %R değeriyle Wojciech Rudnicki ve arkadaşlarının 59 benign, 120 invaziv ve 16 noninvaziv kanserli hastada yaptığı çalışmada (37) invaziv grupla (ortalama %R CC=4,8 ve %R MLO=5,5) benign grup (ortalama %R CC=2,6 ve %R MLO=3,3) arasında anlamlı farklılık göstermişlerdi. Bizim çalışmamızdan farklı olarak o çalışmada invaziv (ortalama %R CC=4,8 ve %R MLO=5,5) ve noninvaziv (ortalama %R CC=2,6 ve %R MLO=3,3) grup arasında da anlamlı farklılık saptamışlardı. Ying Liu ve arkadaşları 2020 yılında yayınladıkları bir çalışmada (38) lezyon ve zemin fibroglandüler dokuyu ölçerek, lezyonda bizim çalışma kurgumuzdan farklı olarak ROI içindeki en yüksek değeri ve bizim çalışmamızla benzer olarak zeminde ROI içindeki ortalama değeri kullanarak kantitatif analiz uygulamışlardı. 54 benign lezyon, 17 noninvaziv kanser ve 26 invaziv kanser içeren gruplar arasında yaptıkları karşılaştırmada; benign grupla noninvaziv grup arasında ve benign grupla invaziv grup arasında anlamlı farklılık göstermişlerdi. Noninvaziv ve invaziv grup arasında ise farklılık saptamamışlardı. Bizim çalışmamızda da noninvaziv grupta benign gruba göre kontrastlanma değerleri daha yüksek malign gruba göre daha düşük olarak bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşamamıştır. Bu durum bu gruptaki hasta sayısının az olması ( $s=9$ ) nedeniyle olabilir. MRG’de de noninvaziv kanserlerin yaklaşık yarısında tipik malign özellikler elde edildiği düşünülür ise bu durum noninvaziv kanserlerin invaziv kanserlerdeki kadar neovaskularizasyona sahip olmamasından kaynaklanabilir (34,45).

Tablo 4.4’te %R CC G, %R CC F, %R MLO G ve %R MLO F için patolojiye göre benign ve malign (noninvaziv ve invaziv kanserler) ayrımı için ROC analizi yapıldı ve dört değişken için de eğri altında kalan anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Cut-off değerleri %R CC G için 2,786, %R CC F için 3,257, %R MLO G için 3,118 ve %R MLO F için 3,826 olarak bulundu. Ancak duyarlılık (%69-77) ve seçicilik (%54-72) oranlarının nispeten düşük olması bizi henüz bu cut-off değerlerinin rutin klinik uygulamalarda kullanılmasının uygun olmayacağı sonucuna ulaştırmıştır.



Ying Liu ve arkadaşları bizim çalışma kurgumuzda olduğu gibi %RSD değeriyle yaptıkları analizde malign grupta %51,2 oranında ve benign grupta %10,8 tip 3 kontrastlanma olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadıklarını bildirmişlerdi. Bizim çalışmamızda ise benign ve malign grupta en fazla tip 1 kontrastlanma gözlemlendi ve gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Bu alandaki farklılığın kontrastlı mamografide çekim esnasında kompresyon uygulamalarının farklı derecelerde olabilmesi, CC ve MLO pozisyonlar arası geçen sürelerin iki çalışmada farklı olmuş olması gibi etmenlerden kaynaklanabileceğini düşündük. Ayrıca bu kontrastlanma paternleri esas olarak MRG için ve aynı pozisyondaki memede dinamik çekim protokolü uygulanarak tanımlanmıştır. MRG incelemede kontrast madde enjeksiyonundan itibaren dinamik görüntüler alınmaya başlarken; kontrastlı mamografide ise bizim bölümümüzde kontrast enjeksiyonundan 120 saniye sonra normal meme CC grafi ile çekim başlamakta ve 40-60 saniye aralıklarla patolojik meme CC ve MLO grafileleri tek görüntü şeklinde alınmaktadır. Bu gibi teknik farklılıklar benign ve malign grup arasında kontrastlanma paternleri bakımından fark çıkarmasına neden olmuş olabilir. Kontrastlı mamografide tek projeksiyonda dinamik çekim hasta radyasyon dozunu arttıracığından tercih edilmemektedir (28,29,38).

Noninvaziv hasta grubumuzda yer alan 9 hastanın 6 tanesinde konvansiyonel mamografide mikrokalsifikasyon ve 2 tanesinde asimetrik dansite izlenmekteydi. Kontrastlı mamografide ise mikrokalsifikasyon olan 2 hastada kitlesel, 4 hastada kitlesel olmayan kontrastlanma görülmüştü. Literatürden bilindiği gibi (46,47) mamografide şüpheli kalsifikasyonlar noninvaziv kanserlerin en yaygın göstergesidir. Kalsifiye olmayanlarsa mamografide asimetri, fokal asimetri veya asimetrik nodüller olarak ortaya çıkmasına rağmen, kontrastlı manyetik rezonans görüntülemeye tipik olarak kitlesel olmayan kontrastlanma olarak görüntülenir ve dinamik eğrileri tip 1,2 ve 3 şeklinde değişken olabilir. Özellikle bazı noninvaziv kanser lezyonlarını konvansiyonel mamografide kalsifikasyonlar sayesinde MRG'den daha büyük alanda görüntülemek mümkündür. Bazı nonkalsifik lezyonların gerçek boyutunu ise MRG'de kontrastlanma özelliği sayesinde konvansiyonel mamografiden daha büyük görmek mümkündür. Kontrastlı mamografi konvansiyonel görüntüler ile mikrokalsifikasyonları gösterirken, diğer yandan çıkartmalı görüntülerde

kontrastlanma özelliklerini göstermesi nedeniyle noninvaziv kanser lezyonlarının saptanması açısından MRG'ye bir üstünlük gösterebilir (34,43,48).

Zemin kontrastlanmasını analiz ederken bizim çalışmamızda hem saf yağ dokuyu (aksiller, retroglandüler veya cilt altı) hem de genel memeyi temsil eden fibroglandüler dokuyu kullandık. Bunu kullanarak benign ve malign grupta karşılaştırmada hem %R CC ve MLO F değerlerinde hem de %R CC ve MLO G değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık ( $p < 0,001$ ). Wojciech Rudnicki ve arkadaşlarının çalışmasında (37) yalnızca yağ dokuya kıyas, Ying Liu ve arkadaşlarının çalışmasında (38) ise fibroglandüler dokuya kıyas kullanmışlardı. Hem yağa karşı hem de fibroglandüler dokuya karşı değerlendirmenin anlamlı çıkması bize göre ikisinin de kullanılabileceğini göstermiştir. Bazı hastalarda memede tama yakın yağ replasmanı olduğunda zeminde fibroglandüler kontrastlanan doku bulunamayabileceğinden; bazı yoğun dens meme yapısındaki hastalarda da görüntüde saf yağ dokusu içeren alan bulunamayabileceğinden iki yöntemin de anlamlı olduğunu göstermek oldukça faydalı olmuştur.

İnvaziv meme kanserinde histopatolojik tip, grade, hormon reseptörleri ve moleküler tiplere göre kontrastlı mamografide kontrastlanma derecelerini (%R CC-MLO F-G) kıyasladığımızda alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptayamadık. Daha kötü prognozlu olan üçlü (triple) negatif meme kanserleri olan 15 lezyonda %R değerlerinin ortalamasının diğer moleküler alt tiplere ait olan 96 lezyona göre daha yüksek çıktığını gördük; bu durum üçlü negatif moleküler tipte daha fazla neovaskülarizasyon olduğuna işaret edebilir (49,50). Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmayışının hasta sayımızın (15) az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda kontrastlı mamografide hem fibroglandüler meme dokudan hem de yağ dokudan yapılan oranlamalar ile kantitatif değerler elde edilmiş ve MLO ile CC grafipleri arasındaki zaman farkı gözetilerek tip 1(yükselen), tip 2 (plato) ve tip 3 (yikanma) kontrastlanma paternleri çıkartılmıştır. Literatürde hem glanduler hem de yağ dokudan aynı grupta hesaplama yapan çalışma bulunmamaktadır. Semptomatik hastaların çalışmaya dâhil edilmesi nedeniyle malign hasta sayısı da kısmen fazla olan

çalışmamızda; histopatolojik alt tipler, dereceler ve moleküler alt tipler arasında kapsamlı ayrıntılı analizler yapılması nedeniyle de bir ilk özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına değinecek olursak genel olarak tek merkezli bir çalışma olması, kontrastlı mamografi çekimi sırasında menstrüal siklus zamanını dikkate alınmaması, noninvaziv lezyon sayımızın görece az olması, invaziv grupta moleküler alt tipler arası hasta dağılımının heterojen olması, benign grupta tüm hastaların histopatolojik bilgisinin olmaması şeklinde sıralanabilir. Menstrüal siklus zamanına dikkat edilmemesine rağmen zemin fibroglandüler doku kontrastlanması hem görsel hem de kantitatif (%R CC ve MLO G) olarak lezyonların ayırımında güçlük yaratmamıştır. Benign grupta histopatolojik verisi olmayan hastalar rutin klinik uygulamada olduğu gibi ACR BI-RADS 2013 klavuzuna göre en az 2 yıllık takip görüntüleme bulguları değerlendirilerek BI-RADS 2 kategorisinde sınıflanmıştır. Ayrıca son olarak kontrastlanma paternlerinin meme MRG dinamik eğrileri ile karşılaştırılma yapılmaması da çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Çalışmanın retrospektif olması, hastaların bir kısmının MRG'si dış merkezde elde olunduktan sonra merkezimize başvurması, benign hasta grubuna MRG çekimi yapılmaması, klastrofobi ve obezite nedeniyle meme MRG'si olan hasta sayısı azınlıkta kalmıştır.

Çalışmamızdaki tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde aldığımız sonuçlar kontrastlı mamografi tekniğinin, benign ve malign lezyon ayırımında önemini ortaya koymuş olup ileride daha kapsamlı çalışmalarla birlikte tanısal radyolojide günlük rutin uygulamada önemli yer edinebileceği hususunda umut vermektedir.

## 6. SONUÇ

İnvaziv kanser lezyonlarında %R CC F, %R CC G, %R MLO F ve %R MLO G değerleri benign lezyonlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek çıkmaktadır.

Kontrastlı mamografi meme lezyonlarının kontrastlanma miktarlarını zemindeki yağ ve fibroglandüler dokuyula kıyaslayarak kantitatif olarak değerlendirmeye imkan sağlamaktadır. Bu değerlendirme hem yağ hem de glanduler doku kullanılarak yapılabilir.

Üçlü negatif meme kanserlerinde daha yüksek kontrastlanma oranları elde edilmekle birlikte istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır. Histopatolojik alt tipler ve dereceler arasında da kantitatif ölçümler açısından farklılık saptanmamıştır.

Tip 1, tip 2 ve tip 3 şeklinde kontrastlanma paternlerine bakıldığında da benign ve malign lezyonlar arasında farklılık izlenmemektedir. Bu da bize kontrastlı mamografi ve meme MRG'deki kontrastlanma paternlerin kontrastlı görüntülerin elde edilme zamanlarına bağlı olarak birbirinden farklı olabileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Vinay Kumar, Abul Abbas, Jon Aster; Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease 10th Edition; Elsevier; May 2020; 1037
2. Debra M. Ikeda, Kanae K. Miyake; The Requisites Breast Imaging 3rd Edition; Elsevier; 2016; 30-34
3. Rivard AB, Galarza-Paez L, Peterson DC. Anatomy, Thorax, Breast. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
4. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. Clin Obstet Gynecol. 2011 Mar;54(1):91-5.
5. Vinay Kumar, Abul Abbas, Jon Aster; Robbins Basic Pathology 10th Edition; Elsevier; 2018; 736-737
6. Vinay Kumar, Abul Abbas, Jon Aster; Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease 10th Edition; Elsevier; May 2020; 1039
7. Morrow M. The evaluation of common breast problems. Am Fam Physician. 2000 Apr 15;61(8):2371-8, 2385.
8. Richard J Santen, Cynthia A Stuenkel, Susan R Davis, JoAnn V Pinkerton, Anne Gompel, Mary Ann Lumsden, Managing Menopausal Symptoms and Associated Clinical Issues in Breast Cancer Survivors, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 102, Issue 10, 1 October 2017, Pages 3647–3661,
9. Vinay Kumar, Abul Abbas, Jon Aster; Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease 10th Edition; Elsevier; May 2020; 1042-1045
10. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. Dtsch Arztebl Int. 2019 Aug 9;116(33-34):565-574.
11. Y. Erhan, A. Veral, E. Kara, N. Özdemir, M. Kapkac, E. Özdedeli, R. Yilmaz, A. Koyuncu, Y. Erhan, O. Özbal; A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. The Breast, Volume 9, Issue 1, 2000,
12. Castells, X., Domingo, L., Corominas, J.M. et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. Breast Cancer Res Treat 149, 237–244 (2015).

13. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):146-51.
14. Vinay Kumar, Abul Abbas, Jon Aster; Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease 10th Edition; Elsevier; May 2020; 1062-1063
15. Sheen-Chen SM, Chou FF, Chen WJ. Cystosarcoma phylloides of the breast: a review of clinical, pathological and therapeutic option in 18 cases. *International Surgery*. 1991 Apr-Jun;76(2):101-104.
16. Vinay Kumar, Abul Abbas, Jon Aster; Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease 10th Edition; Elsevier; May 2020; 1046-1061
17. Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, Zeng H, Zhou J, Wei W. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun (Lond)*. 2021 Nov;41(11):1183-1194.
18. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 2015;14(3):196-202.
19. Ellsworth RE, Blackburn HL, Shriver CD: Molecular heterogeneity in breast cancer: state of the science and implications for patient care, *Semin Cell Dev Biol* 64:65, 2017.
20. Zhang YN, Xia KR, Li CY, Wei BL, Zhang B. Review of Breast Cancer Pathological Image Processing. *Biomed Res Int*. 2021 Sep 20;2021:1994764.
21. Jenkins S, Kachur ME, Rechache K, Wells JM, Lipkowitz S. Rare Breast Cancer Subtypes. *Curr Oncol Rep*. 2021 Mar 23;23(5):54.
22. Tabbane F, Bahi J, Rahal K, el May A, Riahi M, Cammoun M, Hechiche M, Jaziri M, Mourali N. Inflammatory symptoms in breast cancer. Correlations with growth rate, clinicopathologic variables, and evolution. *Cancer*. 1989 Nov 15;64(10):2081-9. doi: 10.1002/1097-0142(19891115)64:10<2081::aid-cncr2820641019>3.0.co;2-7. PMID: 2804897.
23. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;5(3):412-24.
24. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 May 20;101(10):736-50.

25. Fazıl Gelal, Mehmet Coşkun, Ali Fırat Sarp; Radyoloji Fiziği, Nobel Tıp Kitabevleri, Ekim 2019; 43-58
26. Mahesh M. The Essential Physics of Medical Imaging, Third Edition. Med Phys. 2013 Jul;40(7).
27. Mackenzie A, Warren LM, Wallis MG, Cooke J, Given-Wilson RM, Dance DR, Chakraborty DP, Halling-Brown MD, Looney PT, Young KC. Breast cancer detection rates using four different types of mammography detectors. Eur Radiol. 2016 Mar;26(3):874-83.
28. Debra M. Ikeda, Kanae K. Miyake; The Requisites Breast Imaging 3rd Edition; Elsevier; 2016; 259-279
29. Daniaux M, De Zordo T, Santner W, Amort B, Koppelstätter F, Jaschke W, Dromain C, Oberaigner W, Hubalek M, Marth C. Dual-energy contrast-enhanced spectral mammography (CESM). Arch Gynecol Obstet. 2015 Oct;292(4):739-47.
30. Uematsu, T. Non-mass-like lesions on breast ultrasonography: a systematic review. Breast Cancer 19, 295–301 (2012).
31. Mann, R.M., Kuhl, C.K., Kinkel, K. et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol 18, 1307–1318 (2008).
32. Debra M. Ikeda, Kanae K. Miyake; The Requisites Breast Imaging 3rd Edition; Elsevier; 2016; 34-54
33. Stines J, Tristant H. The normal breast and its variations in mammography. Eur J Radiol. 2005 Apr;54(1):26-36. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.11.017.
34. American College of Radiology Breast Imaging Reporting & Data System (BI-RADS®) 5th Edition 2013
35. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, Willsher P, Cooke J, Duncan KA, Michell MJ, Dobson HM, Lim YY, Purushothaman H, Strudley C, Astley SM, Morrish O, Young KC, Duffy SW. The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital MammographY in the UK NHS Breast Screening Programme--a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. Health Technol Assess. 2015 Jan;19(4):i-xxv, 1-136.
36. Debra M. Ikeda, Kanae K. Miyake; The Requisites Breast Imaging 3rd Edition; Elsevier; 2016; 54-73

37. Rudnicki W, Heinze S, Niemiec J, Kojs Z, Sas-Korczynska B, Hendrick E, Luczynska E. Correlation between quantitative assessment of contrast enhancement in contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and histopathology-preliminary results. *Eur Radiol*. 2019 Nov;29(11):6220-6226.
38. Liu Y, Zhao S, Huang J, Zhang X, Qin Y, Zhong H, Yu J. Quantitative Analysis of Enhancement Intensity and Patterns on Contrast-enhanced Spectral Mammography. *Sci Rep*. 2020 Jun 17;10(1):9807.
39. Park JM, Franken EA Jr. Triangulation of breast lesions: review and clinical applications. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2008 Jan-Feb;37(1):1-14.
40. Swann CA, Kopans DB, McCarthy KA, White G, Hall DA. Localization of occult breast lesions: practical solutions to problems of triangulation. *Radiology*. 1987 May;163(2):577-9.
41. Tossas-Milligan K, Shalabi S, Jones V, Keely PJ, Conklin MW, Eliceiri KW, Winn R, Sistrunk C, Geradts J, Miranda-Carboni G, Dietze EC, Yee LD, Seewaldt VL. Mammographic density: intersection of advocacy, science, and clinical practice. *Curr Breast Cancer Rep*. 2019 Sep;11(3):100-110.
42. Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast Cancer*. 2018 May;25(3):259-267.
43. Luczyńska E, Heinze-Paluchowska S, Dyczek S, Blecharz P, Rys J, Reinfuss M. Contrast-enhanced spectral mammography: comparison with conventional mammography and histopathology in 152 women. *Korean J Radiol*. 2014 Nov-Dec;15(6):689-96.
44. Sogani J, Mango VL, Keating D, Sung JS, Jochelson MS. Contrast-enhanced mammography: past, present, and future. *Clin Imaging*. 2021 Jan;69:269-279.
45. Lehman CD. Magnetic resonance imaging in the evaluation of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):150-1.
46. D'Orsi CJ. Imaging for the diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):214-7.
47. Barreau B, de Mascarel I, Feuga C, MacGrogan G, Dilhuydy MH, Picot V, Dilhuydy JM, de Lara CT, Bussi eres E, Schreer I. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations. *Eur J Radiol*. 2005 Apr;54(1):55-61.
48.  uczynska E, Heinze-Paluchowska S, Hendrick E, Dyczek S, Ry  J, Herman K, Blecharz P, Jakubowicz J. Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography. *Med Sci Monit*. 2015 May 12;21:1358-67.



49. Ribatti D, Nico B, Ruggieri S, Tamma R, Simone G, Mangia A. Angiogenesis and Antiangiogenesis in Triple-Negative Breast cancer. *Transl Oncol.* 2016 Oct;9(5):453-457.

50. Sobieraj, Maciej T., Michał Piotr Budzik and Anna Badowska-Kozakiewicz. The essence of the new blood vessels formation process in cancers based on the example of triple-negative breast cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology* (2019).



T.C.  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 398

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 15 ŞUBAT 2022 SALI  
**Toplantı No** : 2022/03  
**Proje No** : GO 22/169(Değerlendirme Tarihi: 15.02.2022)  
**Karar No** : 2022/03-52

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Gamze DURHAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. Kemal KÖSEMEHMETOĞLU ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Hüseyin BÜLÜÇ'ün uzmanlık tezi olan, GO 22/169 kayıt numaralı **"Kontrastlı Mamografide Kontrastlanma Gösteren Meme Lezyonlarının Kontrastlanma Paternlerinin Kantitatif Analizi ve Histopatolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2019- 11 Ocak 2022 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 01 Mart 2022 - 01 Temmuz 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.