T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

KONTRASTLI SPEKTRAL MAMOGRAFİ İLE MEME TÜMÖRLERİNİN KONTRASTLANMA MİKTARI, PATERNİ VE KİNEKTİKLERİNİN ANALİZİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşe Füsun BEKİRÇAVUŞOĞLU

TRABZON - 2020

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

KONTRASTLI SPEKTRAL MAMOGRAFİ İLE MEME TÜMÖRLERİNİN KONTRASTLANMA MİKTARI, PATERNİ VE KİNEKTİKLERİNİN ANALİZİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşe Füsun BEKİRÇAVUŞOĞLU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sibel KUL

TRABZON - 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Polat KOŞUCU olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan DİNÇ, Prof. Dr. Ahmet SARI, Prof. Dr. Ali AHMETOĞLU, Prof. Dr. Ayşegül CANSU, Dr. Öğr. Üyesi İlker EYÜBOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Selçuk AKKAYA ve Dr. Öğr. Üyesi Şükrü OĞUZ'a sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca ve tez çalışmamda desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Sibel KUL'a ayrıca şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman beni destekleyen, beni tamamlayan, yanımda olan değerli eşim Süleyman'a sonsuz sevgi ve teşekkürler...

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen, yanımda olan, varlıklarına şükrettiğim değerli aileme sonsuz sevgi ve teşekkürler…

Dr. Ayşe Füsun BEKİRÇAVUŞOĞLU
Trabzon, 2020

ÖZET

KONTRASTLI SPEKTRAL MAMOGRAFİ İLE MEME TÜMÖRLERİNİN KONTRASTLANMA MİKTARI, PATERNİ VE KİNETİKLERİNİN ANALİZİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kesin tanı almış meme tümörlerinin kontrastlı spektral mamografi görüntüleri üzerinden kontrastlanma miktarı, paterni ve kinetiklerinin analiz edilmesi, bu parametrelerin tümörlerin benign-malign ayırımına katkısının ve prognostik belirteçlerle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Etik kurul onayı sonrası, Eylül 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında şüpheli klinik yada radyolojik bulgusu nedeniyle tanısal amaçlı kontrastlı spektral mamografi yapılıp sonrasında kesin tanı almış 64 olgu retrospektif değerlendirildi. Mamografi çekimleri GE Senographe Essential tam alan dijital mamografi cihazı ile yapıldı. Kontrast sonrası 2. dakikada çekime patolojik meme kranio-kaudal (CC) garafisi ile başlandı. Sonra sırayla karşı meme CC ve mediolateral-oblik (MLO) grafisi ve patolojik meme MLO grafisi alındı. Bu standart çekimin ardından 6. dakika civarında patolojik meme CC grafisi tekrarlandı. Kontrastlı mamografi görüntüleri üzerinden meme lezyonlarının kontrastlanma miktarı, paterni ve kinetiği kalitatif ve/veya semi-kantitatif olarak analiz edildi. Değerlendirilen radyolojik parametrelerin tümörlerin benign-malign ayırımına katkısı ve histopatolojik prognostik belirteçlerle ilişkisi değerlendirildi. İstatistiksel analizde; gruplardaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-square ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Yöntemler arası uyum için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık sınır değeri olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışma kapsamında 9 benign, 55 malign olgu değerlendirildi. Ortalama tümör boyutu 28±18 mm idi. Malign tümörlerin %80'inde orta-yoğun kontrastlanma, benign tümörlerin ise %56'sında zayıf kontrastlanma vardı ($p=0,036$). Yine benign tümör ortalama CNR değeri malign tümörlere kıyasla düşüktü. Kalitatif ve semikantitatif (CNR değeri) kontrastlanma miktarları arasında iyi derecede doğrusal ilişki saptandı ($R>0,564$, $P\leq0,001$). Benign ve malign tümörlerde en sık (≥%75) heterojen kontrastlanma görüldü. Kontrastlanma paterni tümör karakterizasyonu için ayrıt edici bulunmadı. Görsel ve CC grafilerden elde edilen sonuçlara göre benign tümörler sıklıkla (%67-78) tip 1, malign tümörler ise sıklıkla (%69) tip 2 ve 3 boyanma paterni gösterdi ($P=0,011$). Eğri tipleri açısından en yüksek korelasyon CC grafilerden elde edilen kinetik eğri tipleri ile görsel analizle belirlenen kinetik eğri tipleri arasında idi. Malign tümörlerde ER pozitifliği ile tümörlerin erken ve geç faz kontrastlanma miktarları arasında doğrusal ilişki saptandı. Yine histolojik tümör greydi ile geç faz kontrastlanma miktarı arasında doğrusal ilişki vardı. Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla sıklıkta tip 3 eğri saptandı. Yine Cerb-B2 pozitifliğini de tip 2 patern ile ilişkiliydi

Tartışma: Kontrastlı spektral mamografide; kontrastlanma miktarı ve kinetiği semikantitatif olarak ölçülüp tümörlerin benign-malign ayrımında ve malign tümörlerde hormon statülerinin ve moleküler alt tiplerinin belirlenmesinde yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme, kontrastlı spektral mamografi, kinetik analiz, kontrastlanma parametreleri.

SUMMARY

EVALUATION OF CONTRAST ENHANCEMENT INTENSITY, PATTERN AND KINETICS OF BREAST LESIONS ON CONTRAST-ENHANCED SPECTRAL MAMMOGRAPHY

Purpose: The aim of this study is to analyze the amount of contrast, pattern and kinetics of definitive diagnosed breast tumors with through contrast spectral mammography images, to evaluate the contribution of these parameter to benign-malignant differentiation and their relationship with prognostic markers.

Material and Method: Between September 2015 and December 2019, after the approval of the ethics committee, 64 cases with suspicious clinical or radiological findings and performed contrast spectral mammography were evaluated retrospectively. Mammography images were obtained with GE SenographeEssential full area digital mammography device. At the second minute after contrast, the filming was started with craniocaudal (CC) radiography in pathological breast. Then, contralateral breast CC and mediolateral-oblique (MLO) radiographs and pathological breast MLO radiographswere obtained. Following this standard shoot, the pathological breast CC radiograph was repeated around the 6th minute. The contrast amount, pattern and kinetics of breast lesions were analyzed qualitatively and / or semi-quantitatively via contrast mammography images. The contribution of the evaluated these radiological parameters in the benign-malignant differentiation of tumors and the relationship with histopathological prognostic markers were evaluated. In statistical analysis; chi-square and Fisher's Exact tests were used to compare categorical variables in groups. Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test were used to compare numerical variables. Spearman correlation analysis was used for compatibility between methods. $P < 0.05$ was accepted as the statistical significance limit value.

Results: In the study, 9 benign and 55 malignant cases were evaluated. The mean tumor size was 28 ± 18 mm. There was moderate-intensive enhancement in 80% of malignant tumors and 56% of benign tumors had poor enhancement ($p = 0.036$). Also, benign tumor mean CNR was lower compared to malignant tumors. A good linear correlation was found between the qualitative and semi-quantitative (CNR value) contrast amounts ($R > 0.564$, $P \leq 0.001$). The heterogeneous enhancement was observed the most commonly (≥75%) in benign and malignant tumors. The contrast enhancement pattern was not found to be distinctive for tumor characterization. According to the results obtained from visual and CC radiographs, benign tumors often showed type 1 (67-78%), and malignant tumors often (69%) showed type 2 and 3 enhancement patterns ($P = 0.011$). In terms of curve types, the highest correlations were kinetic curve types obtained from CC graphs and kinetic curve types determined by visual analysis. In malignant tumors, a linear relationship was detected between ER positivity and early - late phase enhancement amounts of tumors. Also, there was a linear relationship between histological tumor grade and the amount of late phase enhancement. In patients with high Ki-67 proliferation index, a statistically significantly more frequent type 3 curve was detected. Moreover, Cerb-B2 positivity was associated with the type 2 pattern.

Discussion: The amount and kinetics of enhancement obtained with contrast spectral mammography can be measured semiquantitatively and can be useful in the benign-malignant differentiation of masses and in determining the hormone status and molecular subtypes in malignant tumors.

Key Words: Breast, contrast spectral mammography, kinetic analysis, enhancement parameters.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR I
ÖZET II
SUMMARY IV
İÇİNDEKİLER VI
KISALTMALAR DİZİNİ VII
TABLOLAR DİZİNİ VIII
RESİMLER DİZİNİ IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Meme Kanserinin Türkiye ve Dünyada Yeri ve Önemi 3
2.2. Meme Kanserinde Risk Faktörleri 3
2.3. Meme Kanseri Taraması 4
2.4. Meme Görüntüleme Yöntemleri 5
2.4.1. Mamografi 6
2.4.2. Ultrasonografi ve Doppler Ultrasonografi 13
2.4.3. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme 14
3. GEREÇ VE YÖNTEM 18
3.1. Olgu Seçimi 18
3.2. Kontrastlı Spektral Mamografi Tekniği 18
3.3. Radyolojik Değerlendirme 19
3.4. Histopatolojik Değerlendirme 21
3.5. İstatistik Analizler 21
4. BULGULAR 23
4.1. Hastaların Demografik, Klinik ve Radyolojik Özellikleri 23
4.2. Kontrastlı Spektral Mamografi Bulguları 26
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇ 40
7. KAYNAKLAR 41

KISALTMALAR DİZİNİ

ACR : American College of Radiology
ACS : American Cancer Society
AUC : Area under the ROC curve
BI-RADS : Breast Imaging Reporting and Data System
CC : Kraniokaudal
CNR : Kontrast-gürültü oranı
ER : Östrojen reseptörü
FISH : Floresan instu hibridizasyon
GLOBACAN : Global Kanser İstatistikleri
KSM : Kontrastlı Spektral Mamografi
kV : Kilovolt
LAP : Lenadenopati
LVI : Lenfovasküler invazyon
MG : Mamografi
mGy : MiliGrey
mL : Mililitre
MLO : Mediolateraloblik
mL/sn :Mililitre/saniye
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
PR : Progesteron Reseptörü
ROI : Region of interest
US : Ultrasonografi
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktör

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. BI-RADS Sistemine Göre Değerlendirme Kategoriler 6

Tablo 2. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri 24

Tablo 3. Hastaların Mamografik Özellikleri 25

Tablo 4. Çalışmadaki 64 Tümörün Kraniokaudal (CC) ve Medilolateral (MLO) Grafiler Kullanılarak Belirlenmiş Kinetik Eğri Tipleri 25

Tablo 5. Benign ve Malign Tanı Gruplarında Kinetik Eğri Tiplerinin Dağılımı 26

Tablo 6. Benign ve Malign Tümörlerde Kontrastlanma Miktarı ve Paterni 27

Tablo 7. Kesin Tanı Grupları ve Tümör Boyutları İçin Erken Faz CC Grafilerden Elde Edilen Kontrast Gürültü Oranı (CNR.CC1) Değerlerinin Tanımlayıcı Ölçümleri 27

Tablo 8. Malign Tümörlerdeki Erken Faz Kontrastlanma Miktarı, CNR.CC1 Değeri ile Histopatolojik Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki 28

Tablo 9. Malign Tümörlerdeki Geç Faz Kontrastlanma Miktarı, CNR.CC2 Değeri ile Histopatolojik Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki 29

Tablo 10. Malign Tümörlerin CC Grafiler Kullanılarak Elde Olunan Kinetik Eğri Paternleri ile Histopatolojik Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki 30

Tablo 11. Malign Tümörlerin Görsel Kontrastlanma Düzeyleri ile Histopatolojik Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki 30

Tablo 12. Malign Tümörlerin Kontrastlanma Paternleri ile Histopatolojik Prognostik Belirteçler Arasında İlişki 31

Tablo 13. Malign Tümörlerin Görsel Analizden Elde Olunan Kinetik Eğri Paternleri ile Histopatolojik Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki 32

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1. Sağ üst dış kadranda ele gelen sertlik tanımlayan olguda A ve C) Mamografide sağ CC ve MLO grafide dens meme zemininde lezyon güçlükle seçilebiliyor B ve D) Kontrastlı mamografide ise üst dış kadranda kontrastlanan kitle net seçiliyor ve ilave odak izlenmiyor..... 10

Resim 2. A ve C) Sol meme subareolar-dış kadranda segmental dağılım gösteren multipl ince pleomorfik kalsifikasyonlar izleniyor. B ve D) Kontrastlı mamografide kalsifikasyonlara eşlik eden kitlesel olmayan kontrastlanma alanı izleniyor 11

Resim 3. A ve C) Sağ CC ve MLO grafide üst-orta kadranda düzensiz sınırlı kitle izleniyor. B ve D) Kontrastlı mamografide ise kitlenin boyutu ve sınırları daha net izleniyor. Ayrıca aksillada patolojik lenfadenopatiler izleniyor..... 12

Resim 4. A) Sağ CC grafide retroareolar alanda solid kitle ve yine retroareolar- dış kadranda ek odağa ait olabilecek dansiteler izleniyor B) Kontrastlı mamografide retroaereolar alandaki primer tümör boyutu ve retroareolar-dış kadrandaki ek odaklar daha net ortaya konuyor..... 13

Resim 5. A) Erken faz CC grafide serbest ROİ ile tümörün tamamı ve komşu normal doku işaretlendi. Aynı işlem geç faz CC grafi (B) ve MLO grafi (C)'de tekrarlanarak kitle ve arka plan için ortalama kontrastlanma ve standart deviasyon değerleri elde olundu..... 20

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen kanser olup en çok öldüren kadın kanserleri listesinin ilk sırasında bulunmaktadır (1). Türkiye'de 2014 verilerine göre kadınlarda görülen kanserlerin %24.9'unu meme kanseri oluşturmaktadır (2). Meme kanseri gelişiminde obezite, herediter faktör, ekzojen hormon alımı, geç gebelik gibi birçok predispozan faktör rol almaktadır. Meme kanseri dinamik ve ilerleyici bir hastalık olup erken teşhis ve tedavisi mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (1).

Mamografi, meme kanseri tarama ve tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmekte olup meme kanseri mortalitesini azalttığı gösterilmiş tek görüntüleme yöntemidir. Ucuz, basit ve kolay ulaşılabilir bir yöntemdir. Ancak bazı sınırlılıkları vardır. Dens memelerde duyarlılığı düşük, tümör yayılımını değerlendirmede ve ek odakları göstermede yetersizdir. %15-20 oranında yanlış negatifliği mevcuttur (3).

Kontrastlı spektral mamografi, malign neovaskülarazisyonun gösterilmesine dayalı yeni bir dijital mamografi tekniğidir (4). 2011 yılında klinik kullanıma girmiştir. Rutin mamografik değerlendirmenin yanında kontrastlanma ile tümöral alanın belirlenmesini sağlar. Primer tümörün saptanmasında, tümör boyutu, yayılım alanı ve ek odakların belirlenmesinde, neoadjuvan kemoterapiye cevabın değerlendirilmesinde, rezidü tümörün saptanmasında, oldukça etkin bir görüntüleme yöntemidir. Tanısal etkinliği meme dansitesinden etkilenmez. Ayrıca morfolojik bilgi yanında meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de olduğu gibi kontrastlanmaya ait fonksiyonel bilgi de vermektedir. Meme MRG'de tümör kontrastlanma miktarı, paterni ve kinetiği morfoloji ile birlikte hem tümörlerin benign-malign ayrımına katkı sağlamakta hem de prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır. Günümüzde kontrastlı mamografide kontrastlanma sadece tümör işaretleyicisi olarak kullanılmakta olup bu teknikte kontrastlanma miktarı, paterni ve kinetiğinin analizinin mümkün olup olmadığı ve analizlerin tanısal sürece katkısı belirsizdir.

Bu çalışmanın amacı, kesin tanı almış meme tümörlerinin kontrastlı spektral mamografi görüntüleri üzerinden kontrastlanma miktarı, paterni ve kinetiklerinin

analiz edilmesi, bu parametrelerin tümörlerin benign-malign ayırımına katkısının ve prognostik belirteçlerle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanserinin Türkiye ve Dünyada Yeri ve Önemi

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen kanser olup, en çok öldüren kanserler listesinde ilk sırada yer almaktadır (1). Global Kanser İstatistikleri (GLOBOCAN) 2018 verilerine göre dünyada 1 yıl içerisinde ortaya çıkan kadın kanserlerinin %24.2'sini meme kanseri oluşturmaktadır (5). Ayrıca 2018 yılında 630.000 kişi meme kanseri nedeniyle ölmüş olup bu oran tüm ölümlerin %15'ini oluşturmaktadır (5).

Türkiye'de tüm yaş gruplarında görülen kanserlerin %24,9'unu meme kanseri oluşturmaktadır (2). 25-49 yaş arasında kadın kanserlerinin %34,1'i, 50-69 yaş arasında %25,5'i meme kanseridir (2). Yeni tanı alan meme kanserlerinin %46'sı lokalize, %42.8'i bölgesel ve %11.1'i uzak metastatiktir (2).

2.2. Meme Kanserinde Risk Faktörleri

Kadın cinsiyeti ve yaş meme kanseri riskini artıran en önemli iki faktör olarak kabul edilmektedir. Meme kanseri insidansı 40 yaşından başlayarak hızla artmaktadır. Meme kanseri gelişme riski 35-39 yaşlarında %0,3 iken, 40-45 yaşlarında %0,6, 75-79 yaşlarında ise en yüksek değeri olan %2,1'e ulaşmaktadır (6,7). Bu rakamlar genel popülasyonun riskini göstermekte olup riski artmış kadınlarda oranlar artmaktadır (6).

Meme kanserini artıran faktörler, genetik ve genetik dışı olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Genetik dışı risk faktörleri bireysel faktörleri kapsamaktadır. Erken menarş, geç menopoz meme kanseri riskini artırmaktadır. Kanser riski doğurulan çocuk sayısı arttıkça azalmaktadır. Meme kanseri riskini azaltan başka bir faktör ise emzirme olup her on iki aylık emzirme döneminin meme kanseri görece riskini %4.3 azalttığı bildirilmektedir (1). İleri derecede dens meme yapısı, hormon replasman tedavisi, çocukluk ya da gençlik çağında göğüs bölgesine radyoterapi almış olmak, yağdan zengin beslenme, fazla alkol alımı, sedanter yaşam kanser gelişme riskini attıran diğer faktörlerdir. Atipik hiperplazi biyopsi tanılı kadında aile

öyküsü yoksa rölatif risk 4,2 iken, meme kanserli 1.derece yakını olanlarda bu risk 11'e çıkmaktadır (8). İn situ lobüler karsinom saptanan hastada ise invaziv kanser gelişim riski 6,9-12 kat artmaktadır (8).

Ailede meme kanseri öyküsü olması önemli bir genetik risk faktörüdür. Seksen yaşına kadar yaşayan bir kadında meme kanserli 1.derece yakını yoksa meme kanser insidansı %7,8 iken, bir tane 1. derece meme kanserli yakını varsa risk %13,3, iki tane 2. derece yakınında kanser varsa risk %21,1'e çıkmaktadır (6). Meme kanseri tanısı almış hastada karşı memede meme kanseri gelişme riski yılda %0,5-1, tanıdan sonraki 10 yılda risk %5-10 olarak hesaplanmakta olup normal popülasyona oranla yüksek bir risktir (9). Meme kanserlerinin yaklaşık %5-10'u kalıtsal kanserlerdir ve bunların yaklaşık %85'inin BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (9). BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınlarda 70 yaşına kadar meme kanseri gelişme riski %65, BRCA2 mutasyonu olanlarda bu risk %45'dir.BRCA geni mutasyonlarına ek olarak tümör protein 53 (TP53) geni ve fosfataz ve tensin homolog (PTEN) geni mutasyonlarında da meme kanseri riskinde artış gösterilmiştir (10).

2.3. Meme Kanseri Taraması

Meme kanseri Türkiye ve dünyada en sık görülen ve öldüren kadın kanseri olması nedeni ile erken tanı ve tedavisi önemlidir. Meme kanseri taramasının amacı, kanseri küçükken ve preklinik evrede yakalamak ve bu sayede meme kanserine bağlı ölümlerde azalma sağlamaktır.

Mamografi mortaliteyi azalttığı kanıtlanan tek görüntüleme yöntemidir. 2006-2015 yılları arasında İngiltere, İsveç ve Kanada'da yapılan çalışmalarda 40 yaş üzeri yıllık mamografi ile tarama yapılan kadınlarda meme kanseri ile ilişkili mortalitede azalma olduğu saptanmıştır (11–13). Yapılan bir meta-analizde ise, mamografinin 40-79 yaş arasındaki kadınlarda mortaliteyi %48 azalttığı gösterilmiştir (14). Mamografi taramasına başlama yaşı meme kanserinin yaşla değişen sıklığına bakılarak karar verilir. Meme kanserinin sıklığının 40 yaşından sonra artması, genç hastalarda mamografinin duyarlılığının glandüler dokudan zengin meme dokusu

nedeniyle düşmesi ve meme dokusunun radyasyona duyarlı olması gibi nedenlerden dolayı meme kanseri taramasının 40 yaşından itibaren başlaması önerilir (1).

American Cancer Society (ACS) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ortalama riskli kadınlarda 40 yaşından itibaren yıllık mamografi ile tarama önermektedir (15,16). Türkiye'de Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları, tarama mamografisinin 40-69 yaş arası kadınlarda 2 yılda bir yapılmasını önermektedir (17). Türk Radyoloji Derneği tarafından hazırlanan meme kanseri tarama rehberinde tarama başlama yaşı 40 olup yıllık tarama önerilmektedir.

Yüksek riskli grupta ise daha erken yaşta mamografi ve/veya ilave olarak MRG ve ultrasonografi (US) ile taranabileceği düşünülmektedir (18). Genetik risk faktörü taşıyan, hayat boyu prediktif risk değeri %20 ve daha fazla olan kadınlarda 30 yaşından sonra yıllık mamografi ile tarama ve 25-30 yaşından sonra yıllık meme MRG ile tarama önerilir (19). 30 yaşından önce toraks bölgesine yönelik radyoterapi öyküsü olan kadınlarda tarama, 25 yaşında ya da radyoterapi bitiminden 8 yıl sonra mamografi ile, 25-30 yaşında yıllık meme MRG ile yapılmalıdır. 50 yaşından önce meme kanseri tanısı alan ve dens meme yapısına sahip kadınlarda mamografiye ek yıllık meme MRG ile ilave tarama önerilir (19).

2.4. Meme Görüntüleme Yöntemleri

Meme hastalıklarında görüntüleme, tarama ve tanısal amaçlı olmak üzere iki farklı nedenle yapılır. Tarama için iki projeksiyondan oluşan mamografi kullanılırken, tanısal incelemede ek mamografik projeksiyonlar, tomosentez, kontrastlı spektral mamografi, US ve/veya MRG ilave edilir.

Meme hastalıklarında klinisyen ve radyolog arasında ortak bir dil oluşturmak adına Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) (Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi) geliştirilmiştir. BI-RADS yıllar içerisinde genişletilmiş olup 5.baskısına ulaşmıştır. MG yanı sıra meme US ve MRG'de de bu sistem kullanılmaktadır. MG ve US'de değerlendirmeler temel olarak morfolojik özelliklere göre yapılır. Kitleler için şekil, kontur, dansite ya da ekosu, kalsifikasyonlar için morfoloji ve dağılım gibi. MRG'de ise morfoloji yanında kontrastlanma miktarı ve kinetiği de analiz edilir ve sonuç

olarak memedeki en şüpheli lezyonun malignite riskine göre 1 ile 5 arasında değişen bir BI-RADS kategorisi belirlenir (Tablo 1). Kategori 0 ek tetkik veya karşılaştırma için eski grafilerin istendiği olgularda tamamlanmamış tetkik için kullanılan geçici bir kategoridir. Kategori 6 ise patolojik olarak doğrulanmış bilinen meme kanseri olan olgular için kullanılır.

Tablo 1. BI-RADS Sistemine Göre Değerlendirme Kategoriler

BI-RADS KATEGORİLERİ		KANSER OLASILIĞI	YÖNETİM
0	Tamamlanmamış Tetkik		MG: Ek tetkikler yada önceki tetkik ile karşılaştırma gereklidir US ve MRG: Ek tetkik gereklidir.
1	Negatif	%0	Rutin Takip
2	Benign Bulgular	%0	Rutin Takip
3	Olası Benign Bulgular	%0-2	Kısa Süreli Takip (6 ay)
4	Kuşkulu Bulgular 4A.Hafif derecede kuşkulu 4B.Orta derecede kuşkulu 4C.İleri derecede kuşkulu	4A:%2-10 4B:%10-50 4C:%50-95	Biyopsi Önerilir
5	Yüksek Olasılıklı Malign Bulgular	>%95	Biyopsi Önerilir
6	Biyopsi ile Kanıtlanmış Malignite		Evreleme, Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Değerlendirme

2.4.1. Mamografi

Mamografi memenin kas, yağ ve glandüler yapısını değerlendirmek için kullanılan ve X ışını enerjisiyle çalışan temel radyolojik tetkiklerden biridir (1). Mamografi günümüzde tarama, tanısal, stereotaksik biyopsi veya lezyon işaretleme gibi girişimsel yöntemlerde kılavuzluk amacıyla kullanılır (20).

Mamografi bir radyografik yöntem olup dokuyu geçen X ışınının soğurulma derecesine göre görüntü oluşturur. Memenin fibröz, glandüler ve duktal yapıları ve hastalıklı meme dokusu arasında X ışını atenüasyon farkı (doku kontrastı) çok düşüktür. Ayrıca mamografiden beklenen kanserin erken evrede saptanmasıdır. Dolayısıyla bu yapıların birbirinden ayırt edilebilmesi için yüksek kontrast rezolüsyona sahip radyografiler gereklidir. Bu sebeple röntgenden farklı olarak mamografide düşük kilovolt (kV) tekniği (25 kV civarı) ile çekim yapılır ve X ışını tüplerinde anod materyali olarak molibden (Z=42) ya da rhodyum (Z=45), yine filtrasyon içinde molibden ya da rhodyum kullanılır. Tüpten çıkan X ışını

zayıflamasını en aza indirmek için tüpün penceresi berilyumdandır. Geometrik rezolüsyonu arttırmak amacıyla 0,3 ya da 0,6 mm ebadında küçük fokal spotlar kullanılır (1,20,21). Doku kompresyonu ile saçılma, bulanıklık ve alınan doz azaltılır.

Günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte konvansiyonel mamografi yerini tam alan dijital mamografi sistemlerine (full field digital mammography) bırakmıştır (22). Görüntünün hemen değerlendirilebilmesi, iş akışının hızlı olması, filmin tekrarı ve hastanın tekrar çağırılmasının azalması, alınan radyasyon dozunun düşük, kontrast çözünürlüğün fazla olması, mikrokalsifikasyonları daha görünür hale gelmesi dijital mamografinin üstünlükleridir. Dezavantajları ise uzaysal çözünürlüğünün konvansiyonel mamografi kadar olmaması ve pahalı olmasıdır (1).

Rutin mamografik incelemede, meme kranio-kaudal (CC) ve mediolateral-oblik (MLO) olmak üzere iki projeksiyonda görüntülenir. Rutin projeksiyonların yeterli olmadığı durumlarda spot baskı (kompresyon) ve büyütme (magnifikasyon) grafisi gibi ek görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Kitle, kalsifikasyon, asimetrik yoğunluk, yapısal distorsiyon, trabeküler kalınlaşma, aksillar ya da intramamarian lenf nodu, cilt ve meme başındaki değişiklikler mamografide saptanabilecek bulgulardır (1).

Meme dansitesi arttıkça mamografinin duyarlılığı düşer. Dijital mamografi teknolojisi geliştikçe bu sınırlılıkları giderecek yeni yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu tekniklerin en önemlileri tomosentez ve kontrastlı spektral mamografidir (23).

Tomosentezde X-ışını tüpü belli bir açı arkında hareket ederken, düşük dozda X-ışını kullanılarak kesit görüntüler elde edilir. Oluşan ham görüntüler, ince kesit kalınlığında rekonstrükte edilerek seri görüntüler elde edilir. Üç boyutlu kesit görüntüleme ile glandüler doku süperpozisyonlarının ve yoğun meme dokusu içerisine gizlenmiş kitlelerin tespit edilmesi kolaylaşır. Tomosentez tarama ve tanısal amaçlı kullanılabilir. Tomosentez; tarama serilerinde geri çağırılma oranlarının azaltması, kalsifikasyon dışı lezyonlarda duyarlılığının mamografiden yüksek olması, dens memelerde lezyonların karakterizasyonunun daha doğru yapılması, doku süperpozisyonlarına bağlı yalancı pozitiflikleri azaltması gibi avantajlar sağlar. Dezavantajları ise yüksek maliyeti, ortalama glandüler dozu ve değerlendirme süresini arttırmasıdır. Tomosentez için standart bir çekim ya da değerlendirme

protokolü bulunmamaktadır (23). Standart iki projeksiyonlu ya da tek projeksiyonlu mamografi ve buna eklenen tek ya da iki projeksiyon tomosentez şeklinde kombine kullanılabilir (23). Standart iki projeksiyonlu mamografiye eklenen tek projeksiyonlu tomosentez ile standart iki projeksiyonlu mamografiye eklenen 2 projeksiyonlu tomosentez benzer özgüllük ve duyarlılık değerlerine sahiptir (24,25). Projeksiyon görüntülerden oluşturulan sentetik 2 boyutlu mamogramlar da en az gerçek 2 boyutlu mamogramlar kadar yüksek tanısal etkinlik sağlamaktadır. Bu yüzden bir projeksiyon için hem gerçek 2 boyutlu mamogramı hem de tomosentez görüntüyü alma gerekliliği yoktur.

2.4.1.1. Kontrastlı Spektral Mamografi

Kontrastlı spektral mamografi (KSM), tam alan dijital mamografi teknolojisinden sonra geliştirilmiş mamografik temelli bir kontrastlı meme görüntüleme yöntemidir. Bu teknikte malign neovaskülarizasyonun sağladığı tümöral kontrastlanma ile tümör görülebilirliğinin arttırılması amaçlanmıştır. Meme MRG'de olduğu gibi hipervasküler lezyonların kontrast madde ile meme glandüler dokusuna göre daha yoğun boyanması esasına dayanır (23).

Seri (temporal) görüntüleme ve dual enerji (spektral) görüntüleme olmak üzere iki farklı teknikle yapılabilir. Seri görüntüleme tekniği günümüzde kullanılmamaktadır.

Dual Enerji Kontrastlı Mamografi

İnceleme hastaya non-iyonik iyotlu kontrast madde verilerek yapılır. Antekübital fossadan 22-gauge iğne ile damar yolu açılır. İyotlu kontrast madde kiloya 1.5 mL olacak şekilde ve 2 mL/sn hızla verilir. Enjeksiyondan sonra 2. dakikada çekime başlanır ve rutin 4 projeksiyonlu mamogramlar 6. dakikaya kadar alınarak tamamlanır. Çekim sırasında memeye pozisyon verildikten sonra düşük ve yüksek kilovoltla iki ardışı çekim yapılır. Bu teknikte iyotlu kontrast maddenin düşük ve yüksek enerjide X-ışınını absorbe etme özelliğindeki farklılık kullanılır. Düşük enerjili görüntüler konvansiyonel mamografi görüntüsü olarak değerlendirilir. Düşük ve yüksek kV'li görüntüler işlenerek oluşturulmuş ikinci seri görüntüler ise

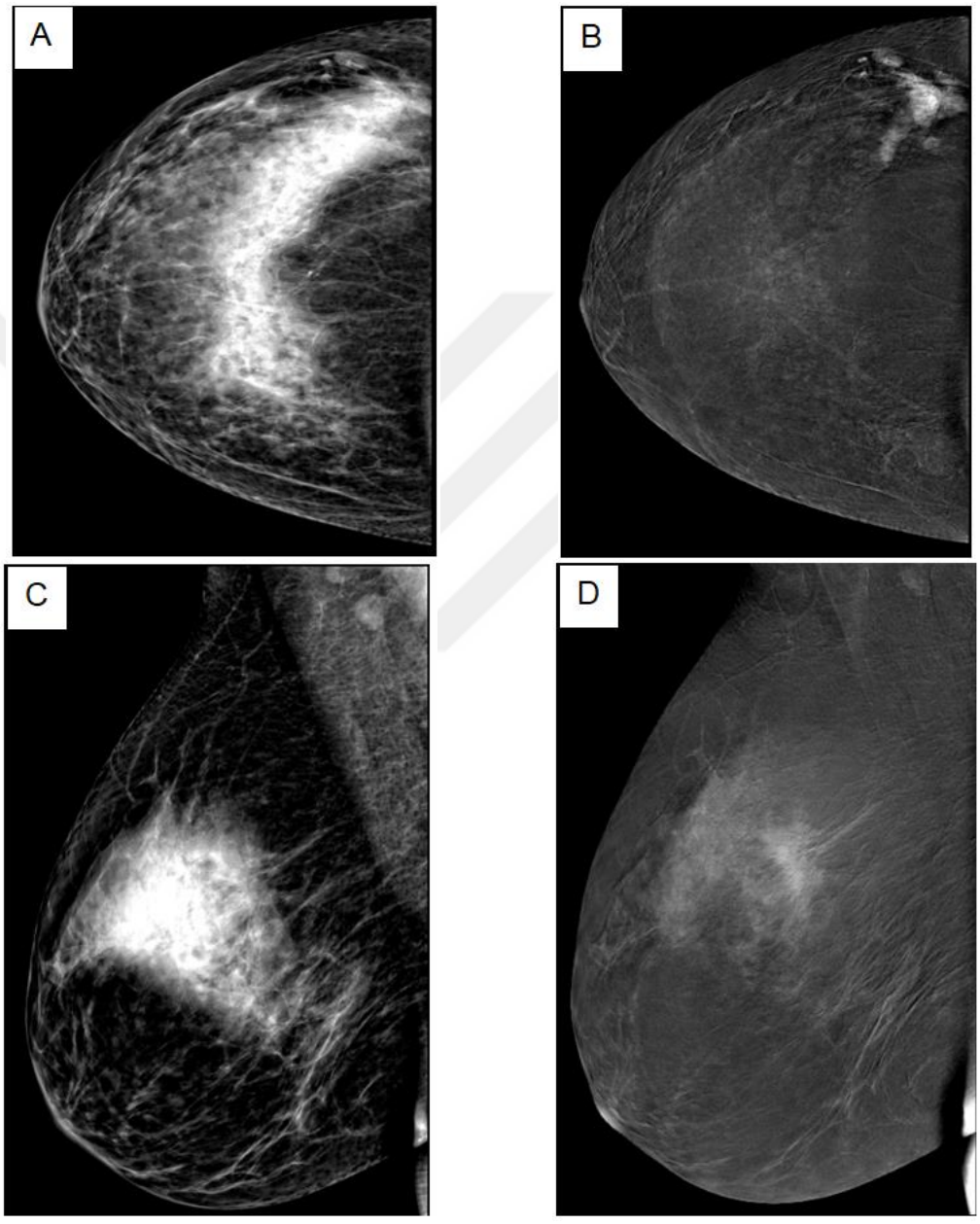
çıkartım görüntüler olup bu görüntüler üzerinden kontrastlanma değerlendirilir. Böylece rutin mamografik değerlendirmenin yanında kontrastlanma ile tümoral alanın işaretlenmesi sağlanır. Çekim hasta hazırlanmasıyla birlikte toplamda 7-10 dk sürer. Çekim öncesinde kontrast madde allerjisi, gebelik ya da gebelik şüphesi, böbrek yetmezliği öyküsü sorgulanır.

Kontrastlı spektral mamografinin kullanım alanları meme MRG ile çok benzerdir. Bu yüzden de meme MRG'ye rakip olabilecek bir teknik olarak lanse edilmektedir. KSM; yüksek riskli hastalarda ve yoğun dens memelerde tarama amacıyla, mamografi ya da ultrasonda şüpheli lezyonu olan olgularda tanısal amaçlı, preoperatif kanser evrelemesi ve neoadjuvan kemoterapide cevap değerlendirilmesi, nüks-rezidü tümörün yine okült meme kanserinin saptanması amacıyla kullanılabilmektedir.

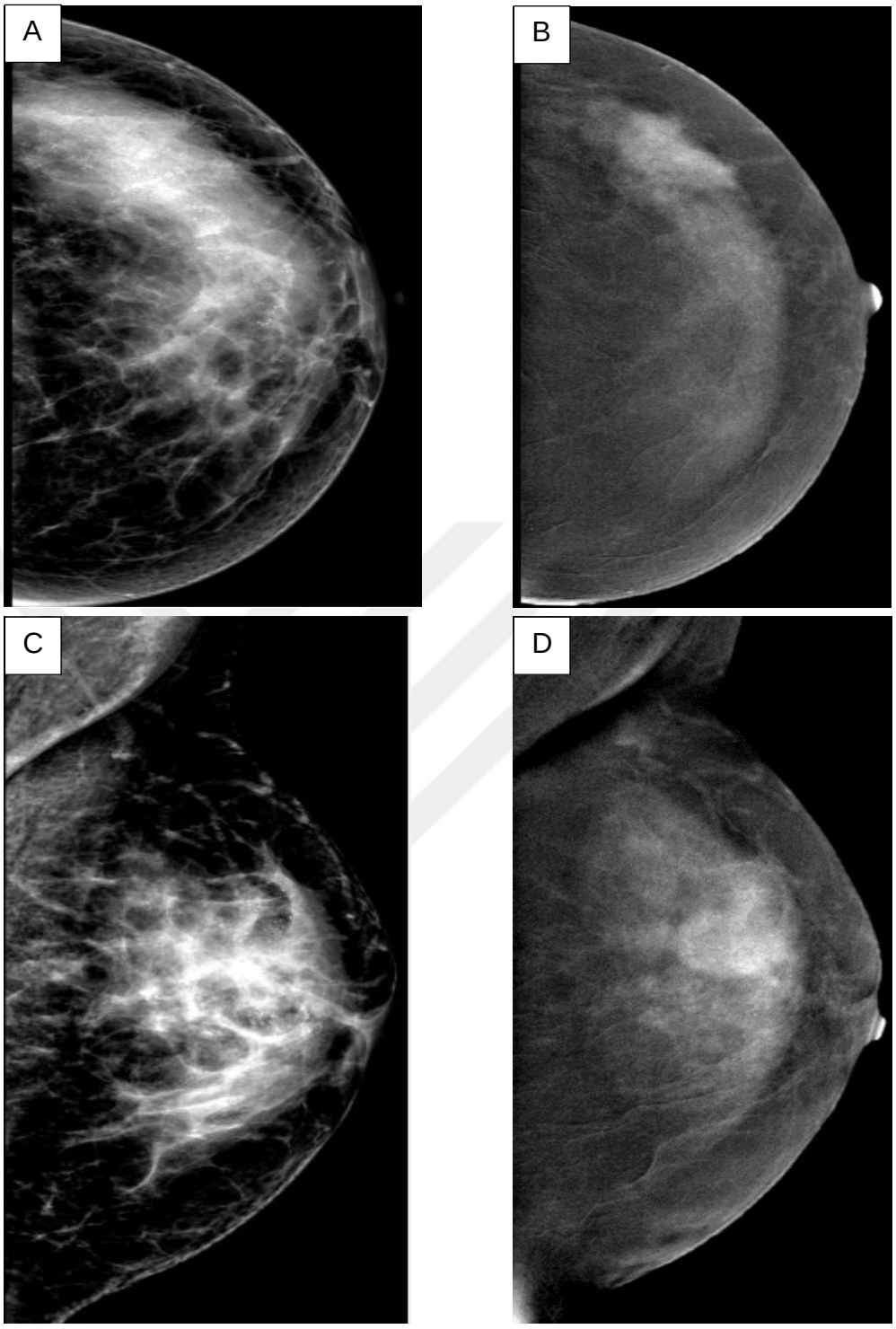
Kontrastlı spektral mamografi dens meme zemininde saklanan lezyonları göstermede etkin bir yöntemdir (Resim 1). Malign kalsifikasyonlara eşlik eden tümöral kontrastlanma alanlarını göstererek tümöral alanın daha doğru belirlenmesini sağlar (Resim 2). KSM'nin kanser saptama duyarlılığı standart mamografiden daha yüksek olup yalancı negatiflik oranları daha düşüktür (26–29). Ayrıca tümör boyutunu mamografiden daha doğru gösterdiği saptanmıştır (30,31) (Resim 3). Yapılan bir çalışmada KSM ve MRG'nin kanser saptama oranları benzer olup, aynı memedeki ek odakları göstermede MRG daha başarılı bulunmuştur (Resim 3). Ancak kontrastlı mamografide yalancı pozitiflik daha düşüktür (32). Tümörün küçük olması, minimal kontrastlanma göstermesi gibi nedenlere sekonder olan yalancı negatiflik oranları ise benzerdir (33). MRG göğüs duvarı invazyonu, intramamarian lenf nodu metastazı ve aksiller nodal hastalıkları değerlendirmede KSM'den daha iyidir (34). Kısa tetkik süresi, kolay ulaşılabilirlik ve daha ucuz olması KSM'nin üstünlükleri arasındadır. KSM, kapalı alan korkusu, aşırı kilo ve kalp pili gibi MRG kontraendikasyonları olan hastalarda MRG'ye alternatif olarak kullanılabilir.

Kontrastlı spektral mamografinin tanısal etkinliği mamografiden yüksek (duyarlılık:%78-100, özgüllük:%67-83), yanlış negatifliği azdır. Kolay uygulanılabilir. Tolerabilitesi yüksek, hızlı değerlendirmeye olanak tanıyan, mamografi ile korele bir teknik olup mikrokalsifikasyon, yapısal distorsiyon gibi mamografik bulguları da gösterebilir. Tümör boyutunu doğru olarak gösterir. Ek

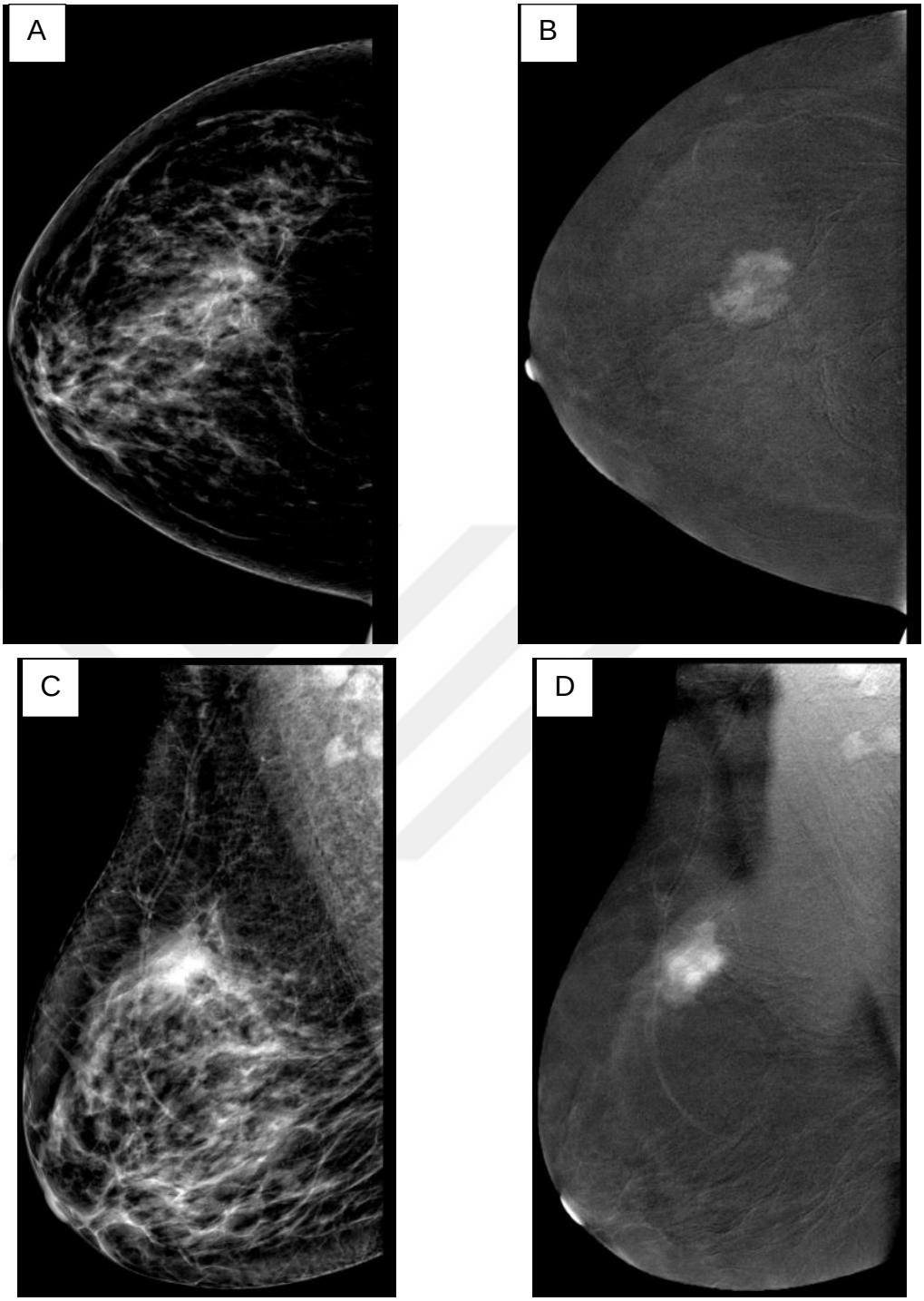
odakları göstermede mamografiden başarılıdır. Kontrast madde kullanımı ve radyasyon maruziyeti KSM'nin en önemli dezavantajlarıdır. Kontrastlı mamografide ortalama glandüler doz 1.7 mGy olup ACR'ın belirlediği eşik doz olan 3 mGy'i geçmemektedir (33).



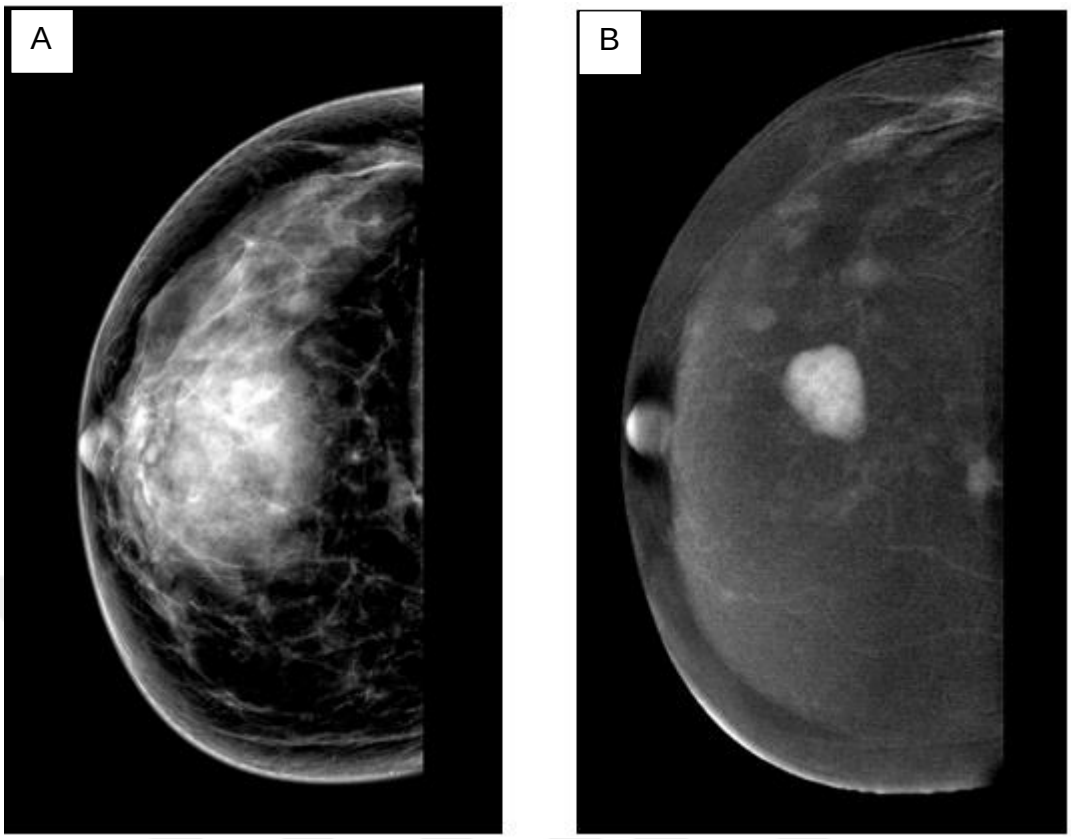
Resim 1. Sağ üst dış kadranda ele gelen sertlik tanımlayan olguda A ve C) Mamografide sağ CC ve MLO grafide dens meme zemininde lezyon güçlükle seçilebiliyor B ve D) Kontrastlı mamografide ise üst dış kadranda kontrastlanan kitle net seçiliyor ve ilave odak izlenmiyor.



Resim 2. A ve C) Sol meme subareolar-dış kadranda segmental dağılım gösteren multipl ince pleomorfik kalsifikasyonlar izleniyor. B ve D) Kontrastlı mamografide kalsifikasyonlara eşlik eden kitlesel olmayan kontrastlanma alanı izleniyor



Resim 3. A ve C) Sağ CC ve MLO grafide üst-orta kadranda düzensiz sınırlı kitle izleniyor. B ve D) Kontrastlı mamografide ise kitlenin boyutu ve sınırları daha net izleniyor. Ayrıca aksillada patolojik lenfadenopatiler izleniyor.



Resim 4. A) Sağ CC grafide retroareolar alanda solid kitle ve yine retroareolar- dış kadranda ek odağa ait olabilecek dansiteler izleniyor B) Kontrastlı mamografide retroaereolar alandaki primer tümör boyutu ve retroareolar-dış kadrandaki ek odaklar daha net ortaya konuyor.

2.4.2. Ultrasonografi ve Doppler Ultrasonografi

Ultrasonografi radyasyon riski taşımayan ve ses dalgaları kullanılarak gerçekleştirilen bir görüntüleme yöntemidir. Lezyonların solid-kistik olarak ayrılmasında etkin bir yöntem olup yüksek doğruluk oranına sahiptir. Ayrıca US mamografinin duyarlılığının düştüğü dens memelerde tamamlayıcı tetkik olarak, mamografide görülemeyen ele gelen kitlelerin araştırılmasında, meme dokusunun daha yoğun ve radyasyona daha duyarlı olduğu genç grupta, gebelerde ve laktasyonda, apse tanısında, erkek memesi değerlendirilmesinde ve girişimsel işlemlerde kılavuz olarak kullanılmaktadır.

Günümüzde kullanılan yüksek frekanslı problar sayesinde uzaysal rezolüsyon artmış olup küçük lezyonlar daha görülebilir hale gelmiştir. Ancak US'nin önemli sınırlılıkları vardır. Bunlar mikrokalsifikasyonları tespit edememesi, zaman alıcı

yöntem olması ve uygulayıcı bağımlı olmasıdır. Ayrıca yalancı pozitiflik oranı yüksek olup %0,3 ile %47 arasında raporlanmıştır (35).

Doppler US'nin meme patolojilerinde kullanımı malign kitlelerde izlenen neoanjiogenez varlığı temeline dayanır. Malign kitlelerde anormal neoanjiogenez ile penetran, irregüler, periferal veya santral kanlanma izlenir. Benign kitleler genellikle avasküler ya da hipovaskülerdir. Spektral doppler incelemede tümöral damarda rezistif indeks (RI) değerinin %85'in üzerinde olması malignite lehine değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (36).

2.4.3. Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme

Meme görüntülemede mamografi altın standart ve US en önemli destek yöntem olmasına karşın, meme kanseri tanısında istenen duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşılamamıştır. MRG meme kanserini saptamada yüksek etkinliğe sahip olup giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır (37).

Meme MRG endikasyonları şunlardır:

- Yüksek risk grubunda tarama amaçlı
- Preoperatif lokal tümör evrelemesi
- Erken postoperatif dönemde rezidüel tümörün gösterilmesi
- Aksiller lenf bezi metastazı olan olgularda primer tümörün araştırılması
- Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi
- Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda lokal rekürrensin saptanması
- Problemli mamografi, US veya klinik bakı bulgularının varlığında değerlendirme amaçlı
- İmplant rüptürlerinin değerlendirilmesi
- Girişimsel işlemlere rehberlik amaçlı (1).

Manyetik Rezonans Görüntüleme multiplanar görüntü alabilme yeteneği, iyonizan radyasyon içermemesi, yüksek kontrast rezolüsyona sahip olması, dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak sağlaması ve kullanılan kontrast maddelerin iyotlu kontrast maddelere göre daha güvenli olması nedeniyle konvansiyonel meme görüntüleme yöntemlerine ek olarak tanı koydurucu ve problem çözücü bir yöntem olarak kullanılmaktadır (38–40). Yöntemin invaziv kanserleri tespit etmedeki

duyarlılığı %90-100 iken, özgüllüğü %75 civarındadır (41). Bu durum şüpheli klinik ve radyolojik bulguları sebebiyle MRG ile değerlendirilen olgularda yalancı pozitiflik oranının artmasına neden olmaktadır (1).

Meme MRG'de lezyonların morfolojik ve kinetik özellikleri değerlendirilir. Öncelikle kontrast tutan lezyonun tipinin-odak (fokus), kitle ya da kitlesel olmayan kontrast tutulumu-belirlenmesi gereklidir. Yer kaplayıcı bir lezyona uymayan, 5 mm'den küçük, kontrast tutulumları odak (fokus) olarak adlandırılır. Karakterize edilmeleri zordur. Kitleler, T1A ve T2A görüntülerde karşılığı olan, fibroglandüler dokudan ayırt edilebilen 3 boyutlu yer kaplayıcı lezyonlardır. Ayrıcı tanı kitlenin şekil, kontur ve kontrast tutuş özelliklerine göre yapılır. Şekil tarif ederken oval, yuvarlak veya düzensiz; kontur tarif edilirken düzgün veya düzensiz tanımlamaları kullanılır. Kontrast tutuş özellikleri ise homojen, heterojen, halkasal kontrastlanma veya kontrastlanmayan septalar içeren şeklinde ifade edilir. Kontrast madde sonrası erken dönemde halkasal tarzda kontrast tutulumu ve kontrast tutulumunun periferden başlayıp santrale doğru yayılması malignite için en spesifik bulgular arasında yer almaktadır. Kitlesel olmayan kontrast tutulumu belirgin sınırları olmayan, kitle etkisi yaratmayan ve kontrastsız kesitlerde fibrogandüler dokudan ayırt edilemeyen lezyonlar için kullanılır. Kitlesel olmayan kontrast tutulumlarının karakterizasyonu dağılımlarına ve boyanma paternlerine göre yapılır. Dağılım fokal, lineer, segmental, bölgesel, birden çok bölgesel veya diffüz şeklinde olabilir. Boyanma paterni ise homojen, heterojen, kümeleşen nodüler ya da kümeleşen halkasal olarak tanımlanır. Dallanan bir duktusa uyan veya segmental tipteki kontrast tutulumları kuşku ile karşılanmalıdır. Özellikle bu şekilde dağılım gösteren, kaldırım taşına benzeyen 5 mm'den büyük ardışık nodüller şeklinde (clumped) kontrast tutulumu instu duktal karsinom için oldukça anlamlı bir bulgudur (1).

Kinetik eğriler (zaman sinyal intensite eğrileri) kontrast madde sonrası dokuda zaman içerisinde oluşan sinyal intensite değişikliklerini gösterir. Bu eğrilerin elde edilebilmesi için kontrast madde enjeksiyonu sonrasında memenin en az birkaç defa görüntülenmesi ve zamanlamanın uygun olması için her sekansın 2 dakika veya daha kısa sürmesi gerekir. Bu eğrileri çizdirirken ROI (region of interest) lezyonun en çok kontrastlanan alanlarına yerleştirilerek birden fazla ölçüm yapılmalıdır. En kuşkulu tipteki eğri esas kabul edilir. Kinetik eğriler 2 aşamada değerlendirilir.

Bunlar bolus enjeksiyon sonrası erken dönem sinyal artış hızı ve geç dönemde sinyal intensitesinde görülen değişikler şeklindedir. Erken dönemde sinyal artışı yavaş (<%50), orta hızda (%50-100) veya hızlı (>%100) olabilir. Geç dönemde ise sinyal intensitesi artmaya devam edebilir (persistant), aynı seviyede kalabilir (plato) veya azalabilir (washout). Kuhl ve arkadaşları giderek sinyal artışı görülen eğrileri tip1, plato şeklindekileri tip 2 ve 'washout' görülenleri tip 3 olarak gruplandırmışlardır. Tip 1 eğri paterninin benign, tip 3 paterninin malign ve tip 2 paterninin ise hem benign hem malign lezyonlarda görülebileceği bildirmiştir. Kinetik analizin duyarlılığı %91, özgüllüğü ise %83 olarak belirlenmiştir (42). Kinetik analizin morfolojik değerlendirme ile kombinasyonu, meme MRG'nin özgüllüğünü belirgin olarak artırmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalara göre, meme MRG'de kontrastlanma paternleri değerlendirilerek meme kanserlerinin prognozunun tahmin edilebileceği düşünülmektedir. Farklı kontrastlanma paternlerinin, tümörlerdeki yüksek vasküler permeabiliteye bağlı olduğu ve tümör hücrelerinde c-erbB2'nin aşırı ekspresyonun, vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) ve ki-67 proliferasyonun artan ekspresyonu ile yakından ilişkili olduğu öne sürülmüştür (43). Halkasal kontrastlanmanın yüksek histolojik grade ve kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (43–46). Szabo ve arkadaşları, halkasal ve erken kontrastlanmanın yüksek ki-67 ekspresyonu ve ER (estrojen receptor)- PR (progesteron receptor) negatifliği gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (45). Yapılan bir diğer araştırmada spiküle kontürün düşük ki-67 ekspresyonu ve düşük histolojik grade ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Bu durum yüksek gradeli tümörlerde yüksek selülarite, hiyalüronik asitten zengin ekstraselüler matriks ve inflamatuar reaksiyon oluşumu nedeniyle halkasal kontrastlanma; düşük gradeli tümörlerde ise düşük selülarite, kollojenden zengin matriks ve desmoplastik reaksiyon nedeniyle spiküle kontur özellikleri görüldüğü şeklinde açıklanmaktadır. Wash-out ile yüksek gradeli tümörler arasında güçlü ilişki olduğunu öne süren ve yüksek ki-67 ekspresyonun bağımsız prediktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (45,47).

Meme MRG'nin sınırlılıkları ve dezavantajları arasında yüksek maliyet, çekim süresinin uzun olması ve zor ulaşılabilirlik, kontrast madde gerekliliği sayılabilir. Kalp pili, oküler fragmanlar gibi metalik implantlar bulunan hastalarda

meme MRG kontraendikedir. Klostrobisi olan, uzun süre pron pozisyonda yatamayacak ve aşırı obezite durumlarında tetkik gerçekleştirilemeyebilir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Eylül 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Meme Görüntüleme Ünitesi'nde kontrastlı spektral mamografi yapılıp kitle tespit edilen ve sonrasında tru-cut biyopsi ya da eksizyonel biyopsi ile kesin tanı alan 55 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma ile ilgili yerel etik kurul onayı ve hasta dosya bilgilerinin kullanılabilmesi için başhekimlik izini alındı. Tüm olgular çekim öncesi yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi ve hastalardan yazılı onam alındı.

Kontrast madde alerjisi, böbrek yetmezliği, gebelik gibi çekim için kontraendikasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yine kesin patolojik tanısı olmayan, son 12 ay içerisinde meme cerrahisi geçirmiş olan veya neoadjuvan kemoterapi tedavisi altında olan olgular çalışmadan çıkarıldı.

3.2. Kontrastlı Spektral Mamografi Tekniği

Tüm hastaların mamografi çekimleri Meme Görüntüleme Ünitemizde bulunan GE Senographe Essential tam alan dijital mamografi cihazı ile yapıldı.

Olgulara antekübital fossadan 22-gauge iğne ile damar yolu açıldı. İyotlu kontrast madde kiloya 1.5ml ve maksimum 120 ml olacak şekilde ve 2 ml/sn hızla verildi. Enjeksiyondan sonra 2. dakikada çekime patolojik memenin kranio-kaudal (CC) garafisi ile başlandı. Sonrasında art arda karşı meme CC ve mediolateral-oblik (MLO) grafisi ve patolojik meme MLO grafisi alındı. Bu standart çekimin ardından 5-6. dakika civarında patolojik meme CC grafisi tekrarlandı. Çekimden, toplam 5 adet standart mamografi görüntülerinin eşdeğeri düşük kV mamogramlar ve 5 adet düşük ve yüksek kV'li görüntülerin işlenmesi ile cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulan kontrastlanmanın görülebildiği işlenmiş görüntüler elde edildi.

3.3. Radyolojik Değerlendirme

Kontrastlı spektral mamografi görüntüleri meme görüntüleme konusunda 15 yıl ve 1 yıllık tecrübeye sahip iki radyolog tarafından mamografi iş istasyonunda değerlendirildi. Lezyon tipleri (kitle, kitlesel olmayan kontrastlanma) belirlendi ve maksimum boyutları ölçüldü. İşlenmiş mamografi görüntüleri kullanılarak lezyonlar kontrastlanma paternlerine göre homojen, heterojen ve halkasal; kontrastlanma miktarlarına göre hafif, orta ve yoğun olarak gruplandırıldı.

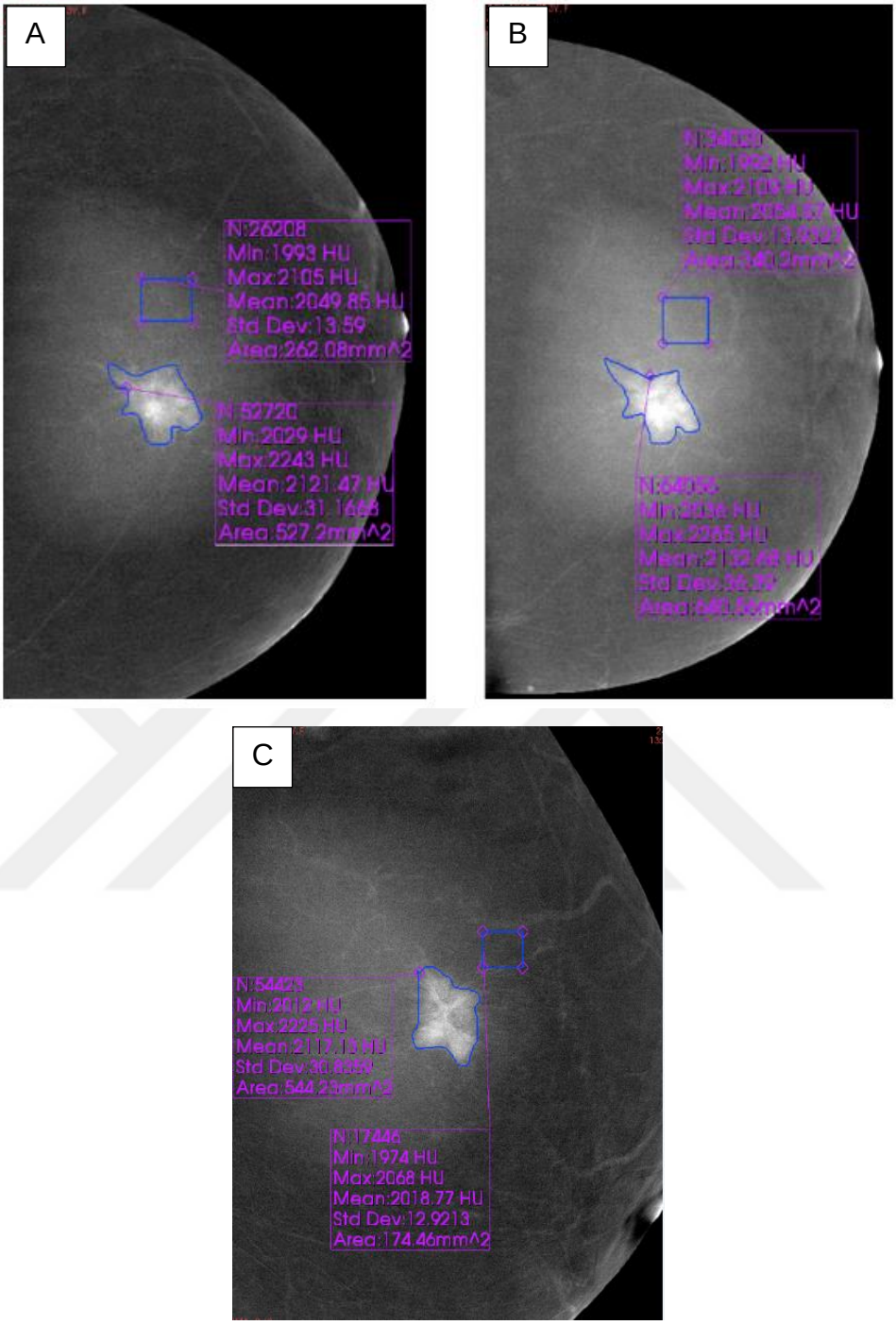
Tümöral lezyonların kinetik analizi patolojik meme işlenmiş görüntüleri üzerinden kalitatif (görsel değerlendirme) ve semikantitatif olarak yapıldı. Görsel kinetik analiz, patolojik memeye ait her üç işlenmiş görüntü kullanılarak ve kontrastlanma miktarındaki değişime bakılarak yapıldı; artan (tip 1), sabit (tip 2) ve azalan (tip 3) kontrastlanma şeklinde gruplandırıldı.

Semi kantitatif kinetik analiz için; serbest ROİ (region of interest) kullanılarak işlenmiş görüntüler üzerinde kontrastlanan tümörün tamamı manuel olarak işaretlendi ve kitle için ortalama ($Kitle_{ort}$) ve standart deviasyon ($Kitle_{sd}$) değerleri elde olundu. Daha sonra tümör komşuluğundaki normal doku ROİ ile işaretlenerek arka plan kontrastlanmasının ortalama (AP_{ort}) ve standart deviasyon (AP_{sd}) değerleri elde olundu (Resim 5). Tümör kontrast-gürültü oranı (CNR) aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$CNR= (Kitle_{ort} - AP_{ort}) / AP_{sd}$$

Bu işlem patolojik memeye yönelik alınan erken faz ve geç faz CC grafi ile MLO grafide tekrarlandı. Böylece her lezyon için 3 farklı zamanda CNR değeri elde olunmuş oldu. Erken ve geç faz CC grafilerden elde olunan CNR'lerin kıyaslanması ile bir ve yine erken faz CC ile MLO grafilerin kıyaslanması ile bir adet semikantitatif kinetik analiz verisi elde edildi. Erken faz ve geç faz grafi CNR'leri arasında %10'dan az fark varsa kinetik eğri tip 2, geç faz CNR'de erken faza kıyasla en az %10 artış varsa tip 1 ve geç faz CNR'e erken faza kıyasla en az %10 azalıyorsa tip 3 kabul edildi. Bunun için:

Tümör kinetiği = [(CNR2 – CNR1) / CNR2] x100 formülü kullanıldı.



Resim 5. A) Erken faz CC grafide serbest ROİ ile tümörün tamamı ve komşu normal doku işaretlendi. Aynı işlem geç faz CC grafi (B) ve MLO grafi (C)'de tekrarlanarak kitle ve arka plan için ortalama kontrastlanma ve standart deviasyon değerleri elde olundu.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Kesin tanılar, tru-cut biyopsi ya da cerrahi spesmenlerinin histopatolojik incelemesi ile elde edildi. Trucut biyopsi yapılan ve benign tanı alan 8 olguda tümör stabilitesinden emin olmak amacıyla yakın radyolojik takip en az 1 yıl devam ettirildi. Çalışmamızda ER, PR, Ki-67 ve c-erbB-2 ekspresyonu, histolojik grade, aksiller lenf nodu tutulumu ve lenfovasküler invazyon varlığı malign olgular için prognostik faktörler olarak belirlendi. Histolojik greydlemede glandüler/tübüler diferansiasyon, nükleer pleomorfizm ve mitotik oranın değerlendirildiği Nottingham Histolojik Skorlama sistemi kullanıldı. Toplam skor 3-4-5 greyd 1, skor 6-7 greyd 2 ve skor 8-9 greyd 3 kabul edildi. Hormon reseptör profili patoloji laboratuvarında formalinle sabitlenmiş, parafine gömülmüş doku üzerinde immünohistokimyasal yöntem ile belirlendi. ER ve PR pozitif ekspresyonu için sınır değer %10 kabul edildi. C-erB-2 ekspresyonu için, skor 0 ve 1 negatif, skor 2 şüpheli ve skor 3 pozitif kabul edildi. İmmunohistokimyasal olarak skor 2 çıkan olgular floresan instu hibridizasyon (FİSH) yöntemiyle tekrar değerlendirildi. FİSH yöntemiyle amplifikasyon saptanan vakalar pozitif kabul edildi. Ki-67 pozitif ekspresyonu için sınır değer %14 olarak belirlendi. Lenf nodu durumu ve lenfovasküler invazyon rutin olarak boyanmış kesitlerde histolojik olarak değerlendirildi. Lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı ve boyutuna bakılmaksızın metastatik lenf nodu olan olgular LVI pozitif kabul edildi.

3.5. İstatistik Analizler

Verilerin analizinde SPSS versiyon 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Çalışmanın tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde, sürekli sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma (SS) ve ortanca minimum-maksimum değerler, kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) kullanılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-square ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-

Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kraniokaudal ve Mediolateral oblik kinetik eğrisi skorlarının uyumunun değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık sınır değeri olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik, Klinik ve Radyolojik Özellikleri

Bu tez çalışması, Eylül 2015-Nisan 2019 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji AD'da tanısal amaçlı kontrastlı mamografi çekimi yapılan ve şüpheli kitlesine yönelik kesin tanı alan 64 olgu ile yürütüldü. Çalışmaya katılan 64 olgunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de sunuldu. Patolojik meme erken faz CC grafisi ile kontrast enjeksiyonu arasındaki süre ortalama 150±60 sn. idi. Patolojik meme erken faz CC grafi ile MLO grafi arasındaki ortalama süre ise 144±57 sn. erken faz CC grafisi ile geç faz CC grafisi arasındaki ortalama süre 241±86 sn, idi.

Tablo 2. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellik		Sayı	Yüzde
Yaş (n=64)	40 yaş altı	15	23,4
	40-49 yaş arası	20	31,3
	50-59 yaş arası	21	32,8
	60 ve üzeri	8	12,5
	Ortalama±SS: 49,3±10,3 Ortanca: 47,0 Minimum: 30,0, Maksimum: 70,0		
Kesin tanılar (n=64)	Benign	9	14,1
	Malign	55	85,9
Histopatolojik tanı (n=64)	İnvazif duktal karsinom	36	56,3
	Duktal karsinoma in situ	3	4,7
	İnvazif duktal karsinom+duktal karsinoma in situ	8	12,5
	İnvazif lobüler karsinom	5	7,8
	Diğer malign	4	6,3
	Fibrokistik hastalık	2	3,1
	Papillom	1	1,6
	Epithelyal hiperplazi	1	1,6
	Mastit	1	1,6
	Fibroadenom	1	1,6
	Diğer benign	2	3,1
Histolojik greyd (n=30)*	1	11	36,7
	2	11	36,7
	3	8	26,7
LAP (n=55)*	Var	24	43,6
	Yok	31	56,4
Lenfovasküler invazyon (n=39) *	Var	24	61,5
	Yok	15	38,5
Ki-67 indeksi (n=50)*	Yüksek	30	60,0
	Düşük	20	40,0
ER pozitifliği (n=51)*	Var	42	82,4
	Yok	9	17,6
PR pozitifliği (n=51)*	Var	34	66,7
	Yok	17	33,3
CerbB2 pozitifliği (n=47)*	Var	14	29,8
	Yok	33	70,2

SS: Standart sapma
*Malign olgular için verilmiştir.

Tablo 3'de hastaların mamografik özellikleri sunulmuştur. Hastaların 58'inde kitle, 6'sında ise kitlesel olmayan kontrastlanma saptandı. Kitlelerin boyut ortalaması 28,3±18,3 mm olarak bulundu. Olguların yaklaşık üçte ikisinde tümör boyutu 11-30 mm arasındaydı. Kontrastlanma paterni 7 lezyonda (%10,9) homojen, 48'inde (%75,0) heterojen ve 9'unda (%14,1) halkasaldı. 16 lezyonda (%25,0) kontrastlanma

zayıf, 31'inde (%48,4) orta ve 17'sinde (%26,6) yoğundu. Tümörlerin 24'ünde (%37,5) görsel analizde tip 1, 27'sinde (%42,2) tip 2 ve 13'ünde (%20,3) tip 3 kinetik gözlendi (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların Mamografik Özellikleri

		Sayı	Yüzde
Lezyon tipi (n=64)	Kitle	58	90,6
	Kitlesel olmayan kontrastlanma	6	9,4
Maksimum tümör boyutu (n=64)	10 mm ve altı	3	4,7
	11-20 mm	20	31,3
	21-30 mm	22	34,4
	31-40 mm	12	18,8
	41-50 mm	3	4,7
	51 mm ve üzeri	4	6,3
	Ortalama±SS= 28±18 mm; Ortanca= 25 mm; Minimum= 9 mm; Maksimum= 110 mm		
Kontrast paterni (n=64)	Homojen	7	10,9
	Heterojen	48	75,0
	Halkasal	9	14,1
Kontrast miktarı (n=64)	Zayıf	16	25,0
	Orta	31	48,4
	Yoğun	17	26,6
Görsel kinetik analiz (n=64)	Tip 1	24	37,5
	Tip 2	27	42,2
	Tip 3	13	20,3

Tablo 4'te hastaların semikantitatif ölçümlerden hesaplanan kinetik eğrileri tiplerinin dağılımları verilmiştir.

Tablo 4. Çalışmadaki 64 Tümörün Kraniokaudal (CC) ve Medilolateral (MLO) Grafiler Kullanılarak Belirlenmiş Kinetik Eğri Tipleri

	Kinetik eğri	Sayı	Yüzde
CC kinetik eğri *	Tip 1	23	35,9
	Tip 2	17	26,6
	Tip 3	24	37,5
MLO kinetik eğri **	Tip 1	28	43,8
	Tip 2	13	20,3
	Tip 3	23	35,9
Görsel kinetik analiz	Tip 1	24	37,5
	Tip 2	27	42,2
	Tip 3	13	20,3

*CC kinetik eğri=erken ve geç faz CC grafiler kullanılarak elde olunan kinetik eğri
**MLO kinetik eğri=erken faz CC ve geç faz MLO grafi kullanılarak elde olunan kinetik eğri

Kinetik analizlerde; en yüksek korelasyon CC grafilerden elde edilen CC kinetik eğri tipleri ile görsel analizle belirlenen kinetik eğri tipleri arasında saptandı. Bu korelasyon orta düzeyde ve pozitif yönlü idi (R=0,423; p≤0,001). Erken faz CC grafi ve MLO grafi kullanılarak elde edilen MLO kinetik eğri tipleri ile görsel analizle belirlenen kinetik eğri tipleri arasında düşük düzeyde pozitif yönlü bir korelasyon vardı (R=0,335; p=0,007). CC ve MLO kinetik eğri tipleri arasında da yine düşük düzeyde pozitif yönlü bir korelasyon vardı (R=0,350; p=0,005).

4.2. Kontrastlı Spektral Mamografi Bulguları

Tablo 5'te kesin tanılara göre kinetik eğrisi tiplerinin dağılımı sunulmuştur. Kalitatif kinetik analiz tümörlerin benign-malign ayrımında etkin bulundu. Benign olgularda sıklıkla (%56-78) tip 1 kinetik eğri izlendi. CC ve MLO kinetik eğrilere bakıldığında malign olgularda ise daha fazla sıklıkta (%38-40) tip 3 kinetik eğri görüldüğü saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte MLO grafi kullanılarak elde olunan kinetik eğri tiplerinin benign ve malign tanı gruplarındaki dağılımları benzerdi.

Tablo 5. Benign ve Malign Tanı Gruplarında Kinetik Eğri Tiplerinin Dağılımı

		Kesin tanı				***p****
		Benign		**Malign**		
		Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	
CC kinetik eğri	Tip 1	6	66,7	17	30,9	0,167
	Tip 2	1	11,1	16	29,1	
	Tip 3	2	22,2	22	40,0	
MLO kinetik eğri	Tip 1	5	55,6	23	41,8	>0,637
	Tip 2	2	22,2	11	20,0	
	Tip 3	2	22,2	21	38,2	
Görsel kinetik analiz	Tip 1	7	77,8	17	30,9	**0,033**
	Tip 2	2	22,2	25	45,5	
	Tip 3	-	-	13	23,6	
Toplam		9	100,0	55	100,0	

* Fisher's exact test kullanılmıştır.

Malign tümörlerin %80'inde orta-yoğun kontrastlanma, benign tümörlerin ise %56'sında zayıf kontrastlanma vardı (p=0,036). Gerek benign gerekse malign

tümörlerde en sık heterojen kontrastlanma izlendi. Halkasal kontrastlanma malign tümörlerin %16'sında saptandı. Benign tümörlerde ise görülmedi. Halkasal kontrastlanmanın meme kanseri için pozitif öngörü değeri %100'dü. (Tablo 6).

Tablo 6. Benign ve Malign Tümörlerde Kontrastlanma Miktarı ve Paterni

		Benign		Malign		*P**
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Tümör kontrastlanma miktarı	Zayıf	5	55,6	11	20,0	0,094
	Orta	3	33,3	28	50,9	
	Yoğun	1	11,1	16	29,1	
Tümör kontrastlanma paterni	Homojen	2	22,2	5	9,1	>0,299
	Heterojen	7	77,8	41	74,5	
	Halkasal	-	-	9	16,4	
Toplam		9	100,0	55	100,0	

* Fisher's exact test kullanılmıştır.

Tümör kontrastlanmasının bir diğer göstergesi olarak erken faz CC grafilerden elde edilen CNR değerleri semikantitatif bir veri sağlamakta olup, benign grupta CNR.CC1 ortalaması 3,31±1,88, malign grupta ise 5,09±2,92 ölçüldü. Malign tümörlerde ortalama CNR değeri en yüksek erken faz CC grafiden ölçülen CNR.CC1'de (5,1) elde edilirken CNR.MLO (4,8) ve CNR.CC2'de (4,4) daha düşük bulundu. Benign tümörlerde en yüksek CNR değeri geç faz CC grafiden ölçülen CNR.CC2'de (3,9) elde edildi. CNR.MLO ise 3,1 idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da malign tümörlerde CNR.CC1 ve CNR.MLO değerleri benign tümörlere kıyasla yüksekti (P≤0,101). En geç grafi olan CC2'de ise bu farkın kaybolduğu görüldü. Yine 20 mm'den büyük tümörlerde kontrastlanma miktarı 20 mm ve daha küçük tümörlerdekine kıyasla yüksekti (P=0.053) (Tablo 7).

Tablo 7. Kesin Tanı Grupları ve Tümör Boyutları İçin Erken Faz CC Grafilerden Elde Edilen Kontrast Gürültü Oranı (CNR.CC1) Değerlerinin Tanımlayıcı Ölçümleri

		CNR.CC1			*P**
		Ortalama±SS	Ortanca	Min-Maks	
Kesin tanı	Benign	3,31±1,88	3,09	0,45-10,00	0,071
	Malign	5,09±2,92	4,61	0,33-16,80	
Tümör boyutu	20 mm ve altı	3,90±2,24	3,35	0,45-9,85	0,053
	20 mm üstü	5,42±3,06	4,76	1,54-16,80	

Malign tümörlerdeki kontrastlanma miktarı, CNR değeri ile histopatolojik prognostik belirteçler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ER pozitif tümörlerin ve Cerb-B2 pozitif tümörlerin erken ve geç faz kontrastlanması reseptör negatif tümörlere kıyasla daha yüksek olma eğiliminde. Ancak aksilla pozitifliği, LVI varlığı, Ki67 skoru yüksekliği ile kontrastlanma miktarı arasında ilişki saptanmadı. Yüksek histolojik greydli, PR pozitif tümör ortalama CNR değerleri; düşük greydli, PR negatif tümörlere kıyasla daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark sadece geç faz kontrastlanmasına bakıldığında histolojik greyd için iststistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 8 ve 9).

Tablo 8. Malign Tümörlerdeki Erken Faz Kontrastlanma Miktarı, CNR.CC1 Değeri ile Histopatolojik Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki

		CNR.CC1		*P**
		Ortalama±SS	**Ortanca**	
Histolojik greyd	Düşük (n=22)	3,49±1,55	3,46	0,320
	Yüksek (n=8)	6,23±4,74	6,54	
Aksiller LAP	Var (n=24)	4,85±3,34	4,30	0,754
	Yok (n=31)	4,93±2,81	4,15	
Lenfovasküler invazyon	Var (n=24)	4,80±3,33	4,30	0,966
	Yok (n=15)	4,53±2,57	3,62	
Ki-67 indeksi	Yüksek (n=30)	5,26±3,34	4,45	0,521
	Düşük (n=20)	4,71±2,71	4,62	
ER pozitifliği	Var (n=42)	5,52±3,01	5,00	**0,015**
	Yok (n=9)	3,34±1,97	3,22	
PR pozitifliği	Var (n=34)	5,47±3,35	5,24	0,080
	Yok (n=17)	3,89±2,25	3,57	
Cerb-B2 pozitifliği	Var (n=14)	6,20±4,03	5,04	0,098
	Yok (n=33)	4,53±2,61	4,07	

* Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 9. Malign Tümörlerdeki Geç Faz Kontrastlanma Miktarı, CNR.CC2 Değeri ile Histopatolojik Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki

		CNR.CC2		*P**
		Ortalama±SS	**Ortanca**	
Histolojik greyd	Düşük (n=22)	3,21±1,81	3,09	**0,018**
	Yüksek (n=8)	6,06±3,67	5,53	
Aksiller LAP	Var (n=24)	4,85±3,34	4,30	0,980
	Yok (n=31)	4,93±2,81	4,15	
Lenfovasküler invazyon	Var (n=24)	4,39±2,80	3,87	0,809
	Yok (n=15)	4,44±2,57	4,13	
Ki-67 indeksi	Yüksek (n=30)	4,91±2,98	5,05	0,303
	Düşük (n=20)	4,01±2,08	3,96	
ER pozitifliği	Var (n=42)	4,79±2,73	4,47	**0,045**
	Yok (n=9)	2,79±1,94	3,30	
PR pozitifliği	Var (n=34)	4,77±2,90	4,47	0,165
	Yok (n=17)	3,77±2,19	3,33	
Cerb-B2 pozitifliği	Var (n=14)	6,10±3,18	5,41	**0,016**
	Yok (n=33)	3,83±2,27	3,42	

* Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Malign tümörlerin CC grafiler kullanılarak elde olunan kinetik eğri paternleri ile histopatolojik prognostik belirteçler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; histolojik grade, LAP pozitifliği, LVI varlığı, ER, PR ve CerbB2 pozitifliği ile kinetik eğri tipi arasında ilişki yoktu. Bununla birlikte Ki-67 proliferasyon indeksi pozitif olan tümörlerde daha fazla sıklıkta tip 3 kinetik eğrisi varlığı gözlendi (p=0,031) (Tablo 10).

Tablo 10. Malign Tümörlerin CC Grafiler Kullanılarak Elde Olunan Kinetik Eğri Paternleri ile Histopatolojik Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki

		Kinetik eğri tipi						*p*
		Tip 1		Tip 2		Tip 3		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Histolojik greyd	Düşük (n=22)	9	40,9	4	18,2	9	40,9	0,918
	Yüksek (n=8)	3	37,5	2	25,0	3	37,5	
Aksiller LAP	Var (n=24)	9	37,5	4	16,7	11	45,8	0,200
	Yok (n=31)	8	25,8	12	38,7	11	35,5	
Lenfovasküler invazyon	Var (n=24)	9	37,5	5	20,8	10	41,7	0,853
	Yok (n=15)	6	40,0	4	26,7	5	33,3	
Ki-67 indeksi	Yüksek (n=30)	7	23,3	13	43,3	10	33,3	**0,031**
	Düşük (n=20)	9	40,0	2	10,0	10	50,0	
ER pozitifliği	Var (n=42)	14	32,6	12	27,9	17	39,5	0,827
	Yok (n=9)	2	22,2	3	33,3	4	44,5	
PR pozitifliği	Var (n=34)	10	29,4	10	29,4	14	41,2	0,958
	Yok (n=17)	6	31,2	5	31,2	7	37,6	
Cerb-B2 pozitifliği	Var (n=14)	5	35,7	6	42,9	3	21,4	0,310
	Yok (n=33)	10	29,4	9	26,5	15	44,1	

Chi-square test kullanılmıştır.

Malign tümörlerin görsel analizle elde edilen kontrastlanma düzeyleri ile histopatolojik prognostik belirteçler arasında ilişki yoktu (Tablo 11).

Tablo 11. Malign Tümörlerin Görsel Kontrastlanma Düzeyleri ile Histopatolojik Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki

		Kontrast miktarı						*p*
		Zayıf		Orta		Yoğun		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Histolojik greyd	Düşük (n=22)	7	31,8	12	54,5	3	13,6	0,922
	Yüksek (n=8)	2	25,0	5	62,5	1	12,5	
Aksiller LAP	Var (n=24)	4	16,7	13	54,2	7	29,2	0,850
	Yok (n=31)	7	22,6	15	48,4	9	29,0	
Lenfovasküler invazyon	Var (n=24)	4	16,7	14	58,3	6	25,0	0,922
	Yok (n=15)	3	20,0	9	60,0	3	20,0	
Ki-67 indeksi	Yüksek (n=30)	5	16,7	17	56,7	8	26,7	0,601
	Düşük (n=20)	5	23,8	9	42,9	7	33,3	
ER pozitifliği	Var (n=42)	8	18,6	20	46,5	15	34,9	0,071
	Yok (n=9)	3	33,3	6	66,7	0	0,0	
PR pozitifliği	Var (n=34)	6	17,6	16	47,1	12	35,3	0,170
	Yok (n=17)	5	27,8	10	55,6	3	16,7	
Cerb-B2 pozitifliği	Var (n=14)	2	14,3	8	57,1	4	28,6	0,637
	Yok (n=33)	8	23,5	15	44,1	11	32,4	

Chi-square test kullanılmıştır.

ER pozitif malign tümörlerde halkasal kontrastlanma görülme sıklığı %12 iken ER negatif tümörlerde %44 idi (P=0,040). Diğer histopatolojik prognostik belirteçlerle kontrastlanma paterni arasında ilişki saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Malign Tümörlerin Kontrastlanma Paternleri ile Histopatolojik Prognostik Belirteçler Arasında İlişki

		Kontrast paterni						*p**
		Homojen		Heterojen		Halkasal		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Histolojik greyd	Düşük (n=22)	3	13,6	16	72,7	3	13,6	0,532
	Yüksek (n=8)	0	0	7	87,5	1	12,5	
Aksiller LAP	Var (n=24)	0	0	20	83,3	4	16,7	0,116
	Yok (n=31)	5	16,1	21	67,7	5	16,1	
Lenfovasküler invazyon	Var (n=24)	0	0	20	83,3	4	16,7	0,184
	Yok (n=15)	2	13,3	11	73,3	2	13,3	
Ki-67 indeksi	Yüksek (n=30)	3	10,0	21	70,0	6	20,0	0,721
	Düşük (n=20)	2	9,5	17	81,0	2	9,5	
ER pozitifliği	Var (n=42)	4	9,3	34	79,1	5	11,6	0,051
	Yok (n=9)	1	11,1	4	44,4	4	44,4	
PR pozitifliği	Var (n=34)	4	11,4	24	68,6	7	20,0	0,704
	Yok (n=17)	1	5,9	14	82,4	2	11,8	
Cerb-B2 pozitifliği	Var (n=14)	3	21,4	10	71,4	1	7,1	0,267
	Yok (n=33)	2	5,9	26	76,5	6	17,6	

Chi-square test kullanılmıştır.

Malign tümörlerin görsel analizden elde olunan kinetik eğri paternleri ile histopatolojik prognostik belirteçler arasında ilişki değerlendirildiğinde Cerb-B2 pozitif tümörlerde kontrastlanmanın daha fazla sıklıkta (%76,9) tip 2 paternde olduğu saptandı (p=0,037). Ancak diğer histopatolojik prognostik belirteçlerle görsel analiz ile elde edilen kinetik eğri paternleri arasında ilişki yoktu. (Tablo 13).

Tablo 13. Malign Tümörlerin Görsel Analizden Elde Olunan Kinetik Eğri Paternleri ile Histopatolojik Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki

		Görsel kinetik						*p**
		Tip 1		Tip 2		Tip 3		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Histolojik greyd	Düşük (n=22)	9	40,9	8	36,4	5	22,7	0,327
	Yüksek (n=8)	3	37,5	5	62,5	0	0	
Aksiller LAP	Var (n=24)	11	45,8	8	33,3	5	20,8	0,163
	Yok (n=31)	6	19,4	17	54,8	8	25,8	
Lenfovasküler invazyon	Var (n=24)	11	45,8	8	33,3	5	20,8	0,406
	Yok (n=15)	4	26,7	8	53,3	3	20.0	
Ki-67 indeksi	Yüksek (n=30)	9	30,0	15	50,0	6	20,0	0,580
	Düşük (n=20)	8	38,1	7	33,3	6	28,6	
ER pozitifliği	Var (n=42)	15	34,9	19	44,2	9	20,9	0,262
	Yok (n=9)	1	11,1	4	44,4	4	44,4	
PR pozitifliği	Var (n=34)	12	35,3	14	41,2	8	23,5	0,623
	Yok (n=17)	4	22,2	9	50,0	5	27,8	
Cerb-B2 pozitifliği	Var (n=14)	3	15,4	10	76,9	1	7,7	**0,037**
	Yok (n=33)	12	35,3	11	32,4	11	32,4	

Chi-square test kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Kontrastlı spektral mamografi neovaskülarizasyonun gösterilmesine dayanan, normal fibroglandüler dokuyu baskılayarak kanserin saptanmasını ve morfolojik özelliklerinin ortaya konmasını kolaylaştıran yeni geliştirilmiş radyografik bir görüntüleme yöntemidir. Kontrastlı spektral mamografi standart mamografi tekniğiyle kıyaslandığında kanser saptama duyarlılığı yüksek, tümör morfolojisini, boyutlarını doğru göstermede daha başarılı ve yalancı negatiflik oranları daha düşüktür (26–29).

Spektral mamografi kontrastlı bir inceleme olması nedeniyle en sık olarak diğer bir kontrastlı inceleme yöntemi olan meme MRG ile kıyaslanmaktadır. Ancak KSM; mamografi tabanlı, X ışını kullanılarak görüntülerin oluşturulduğu, iyotlu kontrast maddelerin kullanıldığı, projeksiyonel bir yöntem iken MRG; yumuşak doku rezolüsyonu çok yüksek, radyasyon içermeyen, gadolinyum içeren daha güvenilir kontrast maddelerin kullanıldığı, ancak çekim süresi oldukça uzun, kesitsel bir görüntüleme yöntemidir. MRG'nin invaziv kanseri saptamadaki duyarlılığı %100'e yakın iken özgüllüğü %50-70 civarındadır. Her ikisinin de duyarlılık ve özgüllüğü özellikle dens memede mamografiden yüksektir. Her iki yöntem de benzer kanser saptama oranlarına sahiptir ancak spektral mamografinin yalancı pozitifliği daha düşüktür (32). Kontrastlı spektral mamografi ve MRG'de kontrastlanma bilgisi sadece meme tümörlerini saptanmakta ve benign-malign ayırımı yapılmakta değil ayrıca lokal yayılım belirlenmekte ve tedaviye yanıt değerlendirmekte de kullanılmaktadır (26).

Normal fibroglandüler meme dokusu ile meme kanserinin X ışını absorbsiyonları birbirine yakın olduğu için direkt grafiler ile ayırt edilmeleri zordur. Kontrast madde kullanıldığında tümörün boyanması onun görünür hale gelmesini ve normal dokudan ayrıt edilebilir olmasını sağlamaktadır. Bir tümörde kontrastlanma olmaması ya da çevre meme dokusundan daha az kontrastlanma olması %93-100 negatif öngörü değerine sahiptir. Ancak kontrastlanma sadece malign tümörlerde değil benign tümörler ve inflamatuar meme patolojilerinde de görülebilmektedir. Yine çalışmalarda malign tümörlerin %2-20'sinde kontrastlanma saptanmayabileceği bildirilmiştir. Benign tümörlerin ise yaklaşık %50'sinde kontrastlanma görülmektedir

(48,49). Sadece kontrastlanma varlığına bakarak tümör karakterizasyonunu doğru bir şekilde yapabilmek mümkün gözükmemektedir. Bu yüzden çalışmamızda KSM ile değerlendirebileceğimiz diğer kontrastlanma parametrelerini test edip bunların tümör karakterizasyonuna katkısını ve malign tümörlerdeki histopatolojik prognostik belirteçlerle ilişkileri olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Meme tümörlerinin kontrastlanma miktarı, paterni ve kinetiğini analiz ettik.

Kontrastlanma miktarını değerlendirmek için hem görsel analiz ile elde ettiğimiz kalitatif veriyi hem de ölçümlerden elde ettiğimiz kantitatif CNR değerlerini kullandık. Çalışmamızda malign tümörlerin %80'inde orta-yoğun düzeyde kontrastlanma, benign tümörlerin %56'sında zayıf kontrastlanma saptandı (P=0,036). Görsel analiz ile elde edilen kontrastlanma düzeyleri ile CNR değerleri arasında iyi derecede doğrusal ilişki vardı (R>0,564, P≤0,001). Bu bağlamda, CNR değeri tümör kontrastlanma miktarını yansıtan kantitatif bir veri olarak kullanılabilir gözükmektedir. Malign tümörlerde ortalama CNR değeri en yüksek erken faz CC grafiden ölçülen CNR.CC1'de (5,1) elde edilirken CNR.MLO (4,8) ve CNR.CC2'de (4,4) daha düşük bulundu. Benign tümör ortalama CNR değeri malign tümörlere kıyasla düşüktü. En yüksek CNR değeri geç faz CC grafiden ölçülen CNR.CC2'de (3,9) elde edildi. Ortalama CNR.CC1 ve CNR.MLO ise sırasıyla 3,2 ve 3,1 idi. Malign tümörlerde CNR.CC1 ve CNR.MLO değerleri benign tümörlere kıyasla yüksek bulundu. En geç grafi olan CC2'de ise bu farkın kaybolduğu görüldü. Bunun geç fazda malign tümörlerde kontrast yıkanması olurken benign tümörlerde devam eden tip 1 kontrastlanma nedeniyle farkın kapanmasına bağlı olduğu düşünüldü. Deng ve ark.'ları da 108 malign 44 benign olgu içeren KSM çalışmalarında malign tümörlerde benign tümörlere kıyasla kontrastlanmanın daha güçlü olduğunu ve bunun kanseri saptamada %76 duyarlı, %89 özgül olduğunu bildirmişlerdir (4). Yine Liu ve ark'ları 145 olguluk KSM çalışmalarında (49) erken faz kontrastlanma miktarının geç faz kontrastlanma miktarına kıyasla meme tümörlerinin karakterizasyonunda tanısal doğruluğunun daha yüksek olduğunu bildirmiş ve 0,834 AUC değeri elde etmiştir. Erken ve güçlü kontrastlanma varlığı malign lezyonları işaret etmektedir. Bunun nedeni malign lezyonlarda arteriovenöz şantlar içeren yüksek vaskülarite ve permeabilite olduğu düşünülmektedir (42,45,50,51).

Çalışmamızda gerek benign gerekse malign tümörlerde en sık izlenen kontrastlanma paterni heterojen kontrastlanma idi. Halkasal kontrastlanma sıklıkla malign tümörlerde karşımıza çıktıysa da görülme sıklığı %16 idi. Kontrastlanma paterni tümör karakterizasyonu için ayırt ettirici bulunmadı. Literatürde meme MRG'de halkasal kontrastlanmanın pozitif öngörü değeri %84-91 olarak bildirilmiştir. Ancak görülme sıklığının bizim sonucumuzdaki gibi düşük olduğu (%16 civarında) belirtilmiştir (48).

Dinamik kontrastlı MRG'de kontrast madde sonrası tekrarlanan çekimler sayesinde tümörlerin zaman içerisinde oluşan sinyal intensite değişikliklerini gösteren kinetik eğriler elde edilebilmektedir. KSM dinamik bir inceleme olmadığından bu teknikte kinetik patern analizi direkt olarak yapılamasa da farklı zamanlarda alınan grafilerdeki tümör kontrastlanmasındaki değişime bakılarak kontrastlanma kinetiği hakkında yorum yapılabileceği düşünülmektedir. 2009 yılında yayımlanan Arvanitis ve ark.'nın fantom çalışması, KSM'de kontrastlanma kinetiğine dair bilgilerin elde edilebileceğini ve bunun dolaylı olarak tümör vaskülaritesinin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermiştir (52). Bundan sonra KSM'de tümör kontrastlanması ve dinamiğinin analiz edildiği klinik çalışmalar yapılmıştır (4,49,53–55).

Kinetik analiz iki kısımdan oluşur. Birincisi, erken faz kotrastlanma miktarının analizi, ikincisi ise geç fazda kontrastlanmadaki değişimdir. Erken faz kontrastlanmada ilk iki dakika içerisindeki tümör kontrastlanmasına bakılır. Meme MRG'de %100 ve üzeri kontrastlanma hızlı, %60'nin altı yavaş, %60-100 arası ise orta düzeyde kontrastlanma olarak değerlendirilir (56). Geç dönem sinyal intensite değişiklikleri ise 2. dakikadan sonraki kontrastlanmanın gidişatına bakılarak artan (tip 1), plato (tip 2) ve washout (tip 3) kontrastlanma şeklinde gruplandırılır. Malign meme tümörlerinin yaklaşık %60'ı tip 3 kinetik eğri; benign lezyonların yaklaşık % 80'i tip 1 patern gösterir. Kinetik değerlendirmenin doğruluk oranı %86, duyarlılığı %91 ve özgüllüğü % 83'tür. Washout fenomeninin, tip 3 eğri, tek başında pozitif prediktif değeri %87'dir. Genel olarak, tip 1 eğri paterni benign, tip 3 paterni malign ve tip 2 paterni ise hem benign hem malign lezyonlarda görülebilmektedir (42).

Bizim KSM çalışmamızda etkin kinetik analiz yapabilmek için patolojik memenin erken faz (2. dakika) bir ve geç faz (4-5. dakika) iki adet görüntüsü alındı. Analizler;

1. Görsel değerlendirme ile kalitatif olarak
2. Erken ve geç faz CC grafiden elde olunan CNR'ler kullanılarak semi kantitatif olarak
3. Erken faz CC ve geç faz MLO grafiden elde olunan CNR'ler kullanılarak yine semi kantitatif olarak yapıldı.

Mamografi bir projeksiyonel yöntem olduğu için meme kalınlığı, tümör boyutu ve mamografik pozisyonlama lezyondan ölçülen kontrastlanma miktarını etkilemektedir. Kinetik analizde CC grafideki kontrastlanmayı MLO grafideki kontrastlanma ile kıyaslamanın hatalı analize neden olabileceğini düşündüğümüzden tüm olgularda geç fazda patolojik meme CC grafisini tekrarlayarak CC grafiler üzerinden de kinetik alaniz yaptık. Literatürde böyle bir uygulamaya şimdiye kadar rastlamadık. Bu şekilde hem kinetik analizde semikantitatif ölçümlerin kalitatif analizlerle uyum gösterip göstermediğini hem de geç faz ek CC projeksiyon almanın ilave bir katkısı olup olmadığını değerlendirmeyi hedefledik. Bunun sonucunda eğri tipleri açısından en yüksek korelasyonun CC grafilerden elde edilen kinetik eğri tipleri ile görsel analizle belirlenen kinetik eğri tipleri arasında olduğunu ancak korelasyonun düşük düzeyde ($R=0,331$; $P\leq0,001$) olduğunu tespit ettik. Olguların MLO grafilerde çok sık hareket artefaktıyla karşılaştık. Erken ve geç faz CC grafilerde bire bir aynı pozisyonlama ve aynı doku kalınlığını tutturmak mümkün olmasa bile bu şekilde yapılan kinetik değerlendirmenin daha doğru sonuçlar verebileceği kanısındayız. Görsel ve CC grafilerden elde edilen kinetik analiz sonuçlarına göre benign tümörler sıklıkla (%67-78) tip 1 patern, malign tümörler ise sıklıkla (%69) tip 2 ve 3 boyanma patern göstermekteydi ($P=0,011$). Liu ve ark.'nın 145 olguyu içeren KSM çalışmasında (49) malign tümörlerde %51 tip 3, %28 tip 2, %19 tip 1 patern tespit edilirken %2 olguda kontrastlanma saptanmadığı bildirilmiş. Benign tümörlerin ise %47'sinde kontrastlanma olmazken %26'sı tip 1, %17'si tip 2 ve %11'i tip 3 patern göstermiş. Deng ve ark.'ları (4) 108 malign olguda KSM ile %62 tip 3, %12 tip 2 ve %18 tip 1 eğri tespit etmiş %8 olguda ise kontrastlanma

saptanmadığını bildirmiştir. Benign olgularda ise %9 tip 3, %2 tip 2 ve %16 tip 1 eğri tespit edilmiş %73 olguda ise kontrastlanma saptanmamıştır.

Bu sonuçlara meme MRG'deki gibi tümörün fokal bir alanından yapılan ölçümlerle değil tümünü kapsayacak şekilde yapılan ölçümlerden ulaşılmıştır. Bu yüzden meme MRG'deki sonuçlarla örtüşmesinin yüksek olmasını beklemiyoruz. Meme MRG'de kinetik patern belirlenirken sıklıkla tümörlerin en yoğun kontrastlanan kısmı manuel olarak işaretlenip bu fokal alandaki sinyal değişimi analiz edilir. Muhtemelen meme tümörlerinin heterojen doğasından kaynaklı olarak, aynı tümörde farklı eğri paternlerinin bir arada sıklıkla görüldüğünü bilmekteyiz. Bilgisayar destekli tanı algoritmaları kullanılarak yapılan bir volümetrik tümör kontrastlanma analizi çalışmaları da bunu desteklemektedir (57). Leong LCH ve ark.'ları volumetrik MRG çalışmalarında malign tümörlerin çoğunlukla (%57) hızlı boyanma ve tip 1 patern gösteren dokulardan oluştuğunu göstermiştir. Malign tümörlerde tip 1 patern oranı %52, tip 2 oranı %29, tip 3 oranı ise %20 bulunmuştur. KSM ile kinetik analiz çalışmaları ise yeni olup çalışmalarda muhtemelen kullanılan farklı ölçüm metotlarına bağlı olarak farklı sonuçlar bildirilmektedir (58).

Kontrastlı mamografide DCE-MRG'ye benzer şekilde tümörlerin kinetiklerinin analiz edilebilmesi, ilk geliştirilen tek memenin, tek projeksiyonda, sıkıştırıldıktan sonra pre ve tekrarlayan post kontrast görüntülerinin elde edildiği ve temporal çıkartımın yapıldığı yöntem de denenmiştir. Bu çalışmalar az olup sınırlı sayıda vaka ile yapılmıştır. Kontrastlı spektral mamografi ile yapılan az vakalı bir çalışmada (59) malign lezyonların kinetik kontrastlanma eğrilerinin MRG ile benzerlik gösterdiği ancak tutarlı olmadığı gösterilmiştir. Liu ve arkadaşları (49) KSM ve meme MRG kinetik paternleri arasında %65 uyum olduğunu bildirmiştir.

Literatürde Dinamik kontrastlı MRG'de kontrastlanma parametreleri ile meme kanseri prognostik faktörlerinin ilişkileri irdeleyen ve kontrastlanma bilgilerinin prognostik belirleyici olarak kullanabileceğini öne süren birçok çalışma bulunmaktadır (45,47,60–62). Boné ve ark. (61) yüksek kontrastlanma oranının yüksek histolojik grade ve yüksek derecede hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca washout (yıkanma) ve yüksek histolojik grade arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Szabó ve ark. (45)'nın yaptığı çalışmada ise benzer şekilde washout ile yüksek histolojik grade ve yüksek Ki-67 ekspresyonu ilişkili

bulunmuştur. Erken kontrastlanmanın ve washout fenomeninin prognostik değerinin olabileceği vurgulanmıştır. Bir başka çalışmada washout fenomeninin Ki-67 pozitif ekspresyonun bağımsız indikatörü olduğu belirtilmiştir (47). Bununla birlikte kontrastlanma parametreleri ile lenf nodu durumu ve histopatolojik prognostik faktörlerin ilişkisiz olduğu belirten çalışmalar da mevcuttur (63,64). Literatürde KSM kontrastlanma parametreler ile prognostik faktörleri karşılaştıran 2020 yılında yayımlanmış sadece bir çalışma bulunmaktadır (49). Bu çalışmada kontrastlanma miktarının ER, PR pozitif tümörlerde negatif tümörlere kıyasla daha zayıf olduğunu diğer taraftan HER-2 (Cerb-B2) pozitif tümörlerde negatif tümörlere kıyasla daha güçlü olduğu bildirilmiş. Bizim çalışmamızda, ER pozitifliği ile tümörlerin erken ve geç faz kontrastlanma miktarları (CNR.CC1 ve CNR.CC2) arasında doğrusal ilişki saptadık. Yine histolojik tümör greydi ile geç faz kontrastlanma miktarı (CNR.CC2) arasında doğrusal ilişki vardı. Bununla birlikte, önceki çalışmalara benzer şekilde Ki-67 proliferasyon indeksi pozitif olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla sıklıkta tip 3 eğri (washout fenomeni) saptandı. Yine Cerb-B2 pozitifliğini de tip 2 patern ile ilişkili bulduk.

Kontrast madde sonrası erken dönemde halkasal tarzda kontrast tutulumu ve kontrast tutulumunun periferden başlayıp santrale doğru yayılması malignite için en spesifik bulgular arasında yer almaktadır. Halkasal kontrastlanmanın dinamik meme MRG incelemede yüksek histolojik grade ve zayıf prognostik faktörlerle- ER negatifliği, Ki-67 yüksek ekspresyonu, aksiller lenf nodu tutulumu - ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (43–47). Bizim çalışmamızda kontrastlanma paternleri ile prognostik faktörler arasında ilişki saptanmadı.

Lucznska ve ark. kontrastlı spektral mamografide kontrastlanma miktarı ve parametrelerini prognostik etkileri açısından incelemiş, güçlü ve heterojen kontrastlanmanın meme kanserinde hastalıksız sağ kalım ile ters orantılı olduğu ve bu parametrelerin benign-malign ayırımı yanı sıra prognostik bilgi vereceğini savunmuşlardır (65). Çalışmamızda kontrastlanma miktarı ve paternleri ile prognostik faktörler arasında ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda birtakım sınırlılıklar mevcuttu. Birincisi prospektif tasarlanmış ancak analizlerin retrospektif olarak yapıldığı bir çalışma idi. İkincisi hasta sayısı sınırlıydı ve benign-malign tümör dağılımı orantısızdı. Üçüncüsü olgular şüpheli

radyolojik ya da klinik bulgusu olan tanısal vakalardı. Bu yüzden elde ettiğimiz sonuçlar genele yansıtılamaz. Dördüncü olarak tüm hastalar için detaylı histopatolojik verilere ulaşılamadı ve hastaların uzun dönem takipleri yapılmadı. Kontrastlı spektral mamografi parametrelerinin prognostik önemi için hasta takibi ve çok faktörlü sağ kalım analizleri gerekmektedir. Son olarak, KSM görüntüleri iki radyolog tarafından konsensusla değerlendirildi dolayısıyla gözlemciler arası uyum analiz edilemedi.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, kontrastlı spektral mamografi, dinamik meme MRG'ye alternatif ve benzer endikasyonlarla elde edilen bir görüntüleme yöntemi olup meme MRG'deki gibi meme tümörlerinin kontrastlanma miktarları, paterni ve kinetiğini gerek kalitatif gerekse kantitatif olarak analiz edebilme imkanı sunmaktadır. Bu parametreler meme tümörlerinin benign malign ayrımında kullanılabileceği gibi malign tümör hormon statülerinin ve moleküler alt tiplerinin belirlenmesinde katkı sağlayarak ayrıca bir prognostik belirteç olarak da kullanılabilir. Ancak bu konuda geniş olgu serileri ile yapılacak ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Oktay A. Meme Hastalıklarında Görüntüleme. Ayşenur O, editör. Rotatıp Kitabevi; 2014.

2. Hacıkamiloğlu E, Gültekin M, Boztaş G, Dündar S, Utku EŞ, Kavak Ergün A, vd. Türkiye Kanser İstatistikleri. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2017;www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istati.

3. Seely JM, Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018—what should we be doing today? Curr Oncol. 2018;25(June):S115–24.

4. Deng C-Y, Juan Y-H, Cheung Y-C, Lin Y-C, Lo Y-F, Lin G, vd. Quantitative analysis of enhanced malignant and benign lesions on contrast-enhanced spectral mammography. Br J Radiol. 2018;(August 2017):20170605.

5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.

6. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: What now and what next? Am J Roentgenol. 2009;192(2):390–9.

7. Berg WA. Beyond standard mammographic screening: mammography at age extremes, ultrasound, and MR imaging. Radiol Clin North Am [Internet]. Eylül 2007 [kaynak 15 Ağustos 2019];45(5):895–906, vii. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888776

8. Demirkazik F. Yüksek Riskli Kadına Yaklaşım: Risk Nedir? Nasıl Hesaplanır? Yüksek Riskte Ne Yapılmalı? Türk Radyoloji Semin. 2014;2(2):206–16.

9. Bordeleau LJ, Lipa JE, Neligan PC. Management of the BRCA Mutation Carrier or High-Risk Patient. C. 34, Clinics in Plastic Surgery. 2007. s. 15–27.

10. Lehman CD, Morris E, Sloan M, Cancer K, Pisano E, Sener SF. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. 2007;(March).

11. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: A randomised controlled trial. Lancet Oncol. 01 Eylül 2015;16(9):1123–32.

12. Duffy SW. Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Ocak 2006;15(1):45–51.

13. Coldman A, Phillips N, Wilson C, Decker K, Chiarelli AM, Brisson J, vd. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. J Natl Cancer Inst. 01 Kasım 2014;106(11).

14. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, vd. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: A review of observational studies. J Med Screen. 2012;19(SUPPL. 1):14–25.

15. Cocilovo C. Breast cancer screening and diagnosis. Surg Breast Princ Art. 2012;1:109–27.

16. Smith RA, Costanza ME, Jr RSF, Hendrick E, Eyre HJ, Sener S. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening : update 2003 Authors. Society. 2003;53(3):141–69.

17. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/485-meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html.

18. Yeterlilik TRD, Komitesi Kurulu S. TRD Yeterlilik Kurulu, Rehberler ve Standartlar Komitesi. 2010;4–6.

19. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. J Am Coll Radiol [Internet]. 2018;15(3):408–14. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.11.034

20. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. Nobel tıp Kitabevleri; 1998.

21. Oyar O, Gülsoy U. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. İzmir Kitapevi; 2003.

22. Tuncel E. Klinik radyoloji. 2. baskı. Güneş & Nobel Tıpevi; 2008.

23. Taskin F. Dijital Meme Tomosentezi ve Kontrastlı Mamografi. Türk Radyoloji Semin. 2014;2(2):182–91.

24. Svahn T, Andersson I, Chakraborty D, Svensson S, Ikeda D, Förnvik D, vd. The diagnostic accuracy of dual-view digital mammography, single-view breast tomosynthesis and a dual-view combination of breast tomosynthesis and digital mammography in a free-response observer performance study. Radiat Prot Dosimetry. 12 Mart 2010;139(1–3):113–7.

25. Wallis MG, Moa E, Zanca F, Leifland K, Danielsson M. Two-view and single-view tomosynthesis versus full-field digital mammography: High-resolution x-ray imaging observer study. Radiology. Mart 2012;262(3):788–96.

26. Fallenberg EM, Schmitzberger FF, Amer H, Ingold-Heppner B, Balleyguier C, Diekmann F, vd. Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI – clinical performance in a multi-reader evaluation. Eur Radiol. 01 Temmuz 2017;27(7):2752–64.

27. Cheung Y-C, Lin Y-C, Wan Y-L, Yeow K-M, Huang P-C, Lo Y-F, vd. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis. Eur Radiol [Internet]. Ekim 2014 [kaynak 31 Ağustos 2019];24(10):2394–403. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928280

28. Mori M, Akashi-Tanaka S, Suzuki S, Daniels MI, Watanabe C, Hirose M, vd. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced spectral mammography in comparison to conventional full-field digital mammography in a population of women with dense breasts. Breast Cancer [Internet]. Ocak 2017 [kaynak 31 Ağustos 2019];24(1):104–10. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26942415

29. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Renz DM, Amer H, Ingold-Heppner B, vd. Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? Breast Cancer Res Treat [Internet]. Temmuz 2014 [kaynak 31 Ağustos 2019];146(2):371–81. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24986697

30. Dromain C, Balleyguier C, Adler G, Garbay JR, Delaloge S. Contrast-enhanced digital mammography. Eur J Radiol [Internet]. Ocak 2009 [kaynak 31 Ağustos 2019];69(1):34–42. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18790584

31. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, vd. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. Eur Radiol. Ocak 2014;24(1):256–64.

32. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Heerdt AS, Thornton C, Moskowitz CS, vd. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. Radiology [Internet]. Mart 2013 [kaynak 31 Ağustos 2019];266(3):743–51. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220903

33. Bhimani C, Matta D, Roth RG, Liao L, Tinney E, Brill K, vd. Contrast-enhanced Spectral Mammography: Technique, Indications, and Clinical Applications. Acad Radiol. 2017;24(1).

34. Covington MF, Pizzitola VJ, Lorans R, Pockaj BA, Patel BK. The Future of Contrast-Enhanced Mammography. 2018;(February):292–300.

35. Jackson VP. The current role of ultrasonography in breast imaging. Radiol Clin North Am [Internet]. Kasım 1995 [kaynak 31 Ağustos 2019];33(6):1161–70. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7480663

36. Gokalp G, Topal U, Kizilkaya E. Power Doppler sonography: anything to add to BI-RADS US in solid breast masses? Eur J Radiol [Internet]. Nisan 2009 [kaynak 31 Ağustos 2019];70(1):77–85. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243623

37. Pınar B. Meme Radyolojisi. Içinde: Sancak İT, editör. Temel Radyoloji. Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. s. 735–855.

38. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, vd. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology [Internet]. Aralık 2004 [kaynak 01 Eylül 2019];233(3):830–49. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15486214

39. DeMartini W, Lehman C. A review of current evidence-based clinical applications for breast magnetic resonance imaging. Top Magn Reson Imaging [Internet]. Haziran 2008 [kaynak 01 Eylül 2019];19(3):143–50. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941394

40. Bloom S, Morrow M. A Clinical Oncologic Perspective on Breast Magnetic Resonance Imaging. C. 18, Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. 2010. s. 277–94.

41. Medeiros LR, Duarte CS, Rosa DD, Edelweiss MI, Edelweiss M, Silva FR, vd. Accuracy of magnetic resonance in suspicious breast lesions: a systematic quantitative review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat [Internet]. Nisan 2011 [kaynak 01 Eylül 2019];126(2):273–85. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221772

42. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, vd. Dynamic breast MR imaging: Are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? Radiology. 1999;211(1):101–10.

43. Chang YW, Kwon KH, Choi DL, Lee DW, Lee MH, Lee HK, vd. Magnetic resonance imaging of breast cancer and correlation with prognostic factors. Acta radiol. 2009;50(9):990–8.

44. Teifke A, Behr O, Schmidt M, Victor A, Vomweg TW, Thelen M, vd. Dynamic MR imaging of breast lesions: Correlation with microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis. C. 239, Radiology. 2006. s. 351–60.

45. Szabó BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: Correlation of dynamic MR features with prognostic factors. Eur Radiol. Kasım 2003;13(11):2425–35.

46. Jinguji M, Kajiya Y, Kamimura K, Nakajo M, Sagara Y, Takahama T, vd. Rim enhancement of breast cancers on contrast-enhanced MR imaging: relationship with prognostic factors. Breast Cancer. 2006;13(1):64–73.

47. Shin HL, Cho N, Seung JK, Joo HC, Kyung SC, Eun SK, vd. Correlation between high resolution dynamic MR features and prognostic factors in breast cancer. Korean J Radiol. 2008;9(1):10–8.

48. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: Interpretation and imaging pitfalls [Internet]. C. 26, Radiographics. Radiographics; 2006 [kaynak 19 Temmuz 2020]. s. 1719–34. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17102046/

49. Liu Y, Zhao S, Huang J, Zhang X, Qin Y, Zhong H, vd. Quantitative Analysis of Enhancement Intensity and Patterns on Contrast-enhanced Spectral Mammography. Sci Rep [Internet]. 01 Aralık 2020 [kaynak 19 Temmuz 2020];10(1):1–9. Available at: https://www.nature.com/articles/s41598-020-66501-z

50. Malich A, Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Marx C, Facius M, vd. Potential MRI interpretation model: Differentiation of benign from malignant breast masses. Am J Roentgenol. 2005;185(4):964–70.

51. Tumor Angiogenesis as a Prognostic Assay for Invasive Ductal Breast Carcinoma | JNCI: Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic [Internet]. [kaynak 02 Mayıs 2020]. Available at: https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/87/13/997/950488?redirectedFrom=fulltext

52. Quantitative contrast-enhanced mammography for contrast medium kinetics studies - PubMed [Internet]. [kaynak 19 Temmuz 2020]. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19779213/

53. Rudnicki W, Heinze S, Popiela T, Kojs Z, Luczynska E. Quantitative assessment of contrast enhancement on contrast enhancement spectral mammography (CESM) and comparison with qualitative assessment. Anticancer Res [Internet]. 01 Mayıs 2020 [kaynak 19 Temmuz 2020];40(5):2925–32. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366444/

54. Rudnicki W, Heinze S, Niemiec J, Kojs Z, Sas-Korczynska B, Hendrick E, vd. Correlation between quantitative assessment of contrast enhancement in contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and histopathology—

preliminary results. Eur Radiol [Internet]. 01 Kasım 2019 [kaynak 19 Temmuz 2020];29(11):6220–6. Available at: https://doi.org/10.1007/s00330-019-06232-6

55. Diagnostic value of quantitative gray-scale analysis of contrast-enhanced spectral mammography for benign and malignant breast lesions | MDLinx [Internet]. [kaynak 19 Temmuz 2020]. Available at: https://www.mdlinx.com/journal-summary/diagnostic-value-of-quantitative-gray-scale-analysis-of-contrast-enhanced-spectral-mammography-for/7M5mTdINdBGqZXteZbehQJ

56. D'orsi C.J, Sickles E.A MEA. "Breast imaging reporting and data system:ACR-BIRADS-breast imaging atlas,5th". Am Coll Radiol. 2013;

57. Nam SY, Ko ES, Lim Y, Han B-K, Ko EY, Choi JS, vd. Preoperative dynamic breast magnetic resonance imaging kinetic features using computer-aided diagnosis: Association with survival outcome and tumor aggressiveness in patients with invasive breast cancer. Lo C-M, editör. PLoS One [Internet]. 12 Nisan 2018 [kaynak 19 Temmuz 2020];13(4):e0195756. Available at: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0195756

58. Leong LCH, Gombos EC, Jagadeesan J, Fook-Chong SMC. MRI Kinetics With Volumetric Analysis in Correlation With Hormonal Receptor Subtypes and Histologic Grade of Invasive Breast Cancers. Am J Roentgenol [Internet]. 01 Mart 2015 [kaynak 19 Temmuz 2020];204(3):W348–56. Available at: http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.13.11486

59. Jong RA, Yaffe MJ, Skarpathiotakis M, Shumak RS, Danjoux NM, Gunesekara A, vd. Contrast-enhanced digital mammography: Initial clinical experience. Radiology. 2003;228(3):842–50.

60. Tuncbilek N, Karakas HM, Okten OO. Dynamic magnetic resonance imaging in determining histopathological prognostic factors of invasive breast cancers. Eur J Radiol. Şubat 2005;53(2):199–205.

61. Boné B, Aspelin P, Bronge L, Veress B. Contrast-enhanced MR imaging as a prognostic indicator of breast cancer. Acta radiol [Internet]. 30 Mayıs 1998 [kaynak 05 Ocak 2020];39(3):279–84. Available at: http://journals.sagepub.com/doi/10.1080/02841859809172195

62. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Dynamic MR imaging of invasive breast cancer: Correlation with tumour grade and other histological factors. Br J Radiol. 1997;70(MAY):446–51.

63. Stomper PC, Mazurchuk V, Arredondo MA, Blumenson LE. Suspect Breast. 1995;387–95.

64. Fischer U, Kopka L, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. Eur Radiol. 1997;7(7):1002–5.

65. Luczynska E, Niemiec J, Heinze S, Adamczyk A, Ambicka A, Marcyniuk P, vd. Intensity and pattern of enhancement on CESM: Prognostic significance and its relation to expression of podoplanin in tumor stroma - A preliminary report. Anticancer Res [Internet]. 01 Şubat 2018 [kaynak 12 Mayıs 2020];38(2):1085–95. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29374745